

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047446

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.22

(21) Номер заявки
202192811

(22) Дата подачи заявки
2020.04.15

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/30 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/834,671

(32) 2019.04.16

(33) US

(43) 2022.04.13

(86) PCT/US2020/028363

(87) WO 2020/214734 2020.10.22

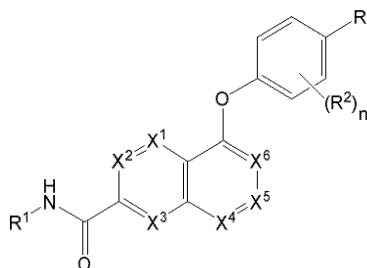
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВИВАЧЕ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

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

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) PubChem-CID-68784747, Create Date: 30
November 2012 (30.11.2012), pg. 2, Fig.
PubChem-CID-70167127, Create Date: 1
December 2012 (01.12.2012), pg. 2, Fig.
PubChem-CID-59944252, Create Date: 20
August 2012 (20.08.2012), pg. 2, Fig.
WO-A1-2017087608

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) и фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, которые полезны для лечения рака. Специфические виды рака включают опосредуемые YAP/TAZ или модулируемые взаимодействием между YAP/TAZ и TEAD.



Формула (I)

B1

047446

047446

B1

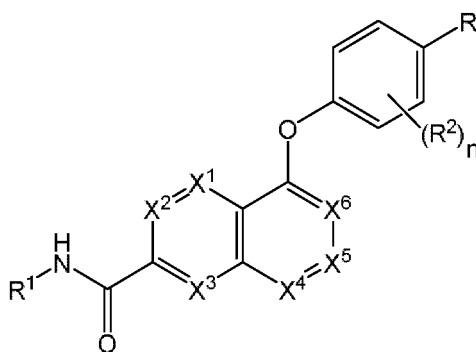
Уровень техники

YAP и TAZ представляют собой транскрипционные соактиваторы сети путей Нирро и регулируют пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток. Ингибирование пути Нирро промотирует транслокацию YAP/TAZ в ядро, при этом YAP/TAZ взаимодействует с факторами транскрипции ассоциированного домена энхансера транскрипции (TEAD) и соактивирует экспрессию генов-мишеней и промотирует пролиферацию клеток. Гиперактивация YAP и TAZ и/или мутации в одном или более членах сети пути Нирро имеют отношение к многочисленным видам рака. В настоящем документе описаны ингибиторы, связанные с одним или более членами сети пути Нирро, такие как ингибиторы YAP/TAZ или ингибиторы, которые модулируют взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD.

Сущность изобретения

В настоящем документе предложены бициклические соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. В некоторых вариантах выполнения изобретения рассматриваемые соединения пригодны для лечения рака.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



Формула (I)

в которой, X^1 означает CR^X ; каждый X^2 и X^3 означает CR^Y ; каждый X^4 , X^5 и X^6 означает CR^X ;

каждый R^X представляет собой водород;

каждый R^Y представляет собой водород;

R представляет собой C_1 - C_6 фторалкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OR^3$; и

R^3 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из незамещенного пиридинила, пиридинила, замещенного $-NH_2$ или $-N(CH_3)_2$ и незамещенного пиазанила; или

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, и пиридинила; и

n представляет собой 0.

Предпочтительно R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OR^3$; и R^3 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил, ещё более предпочтительно R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OH$.

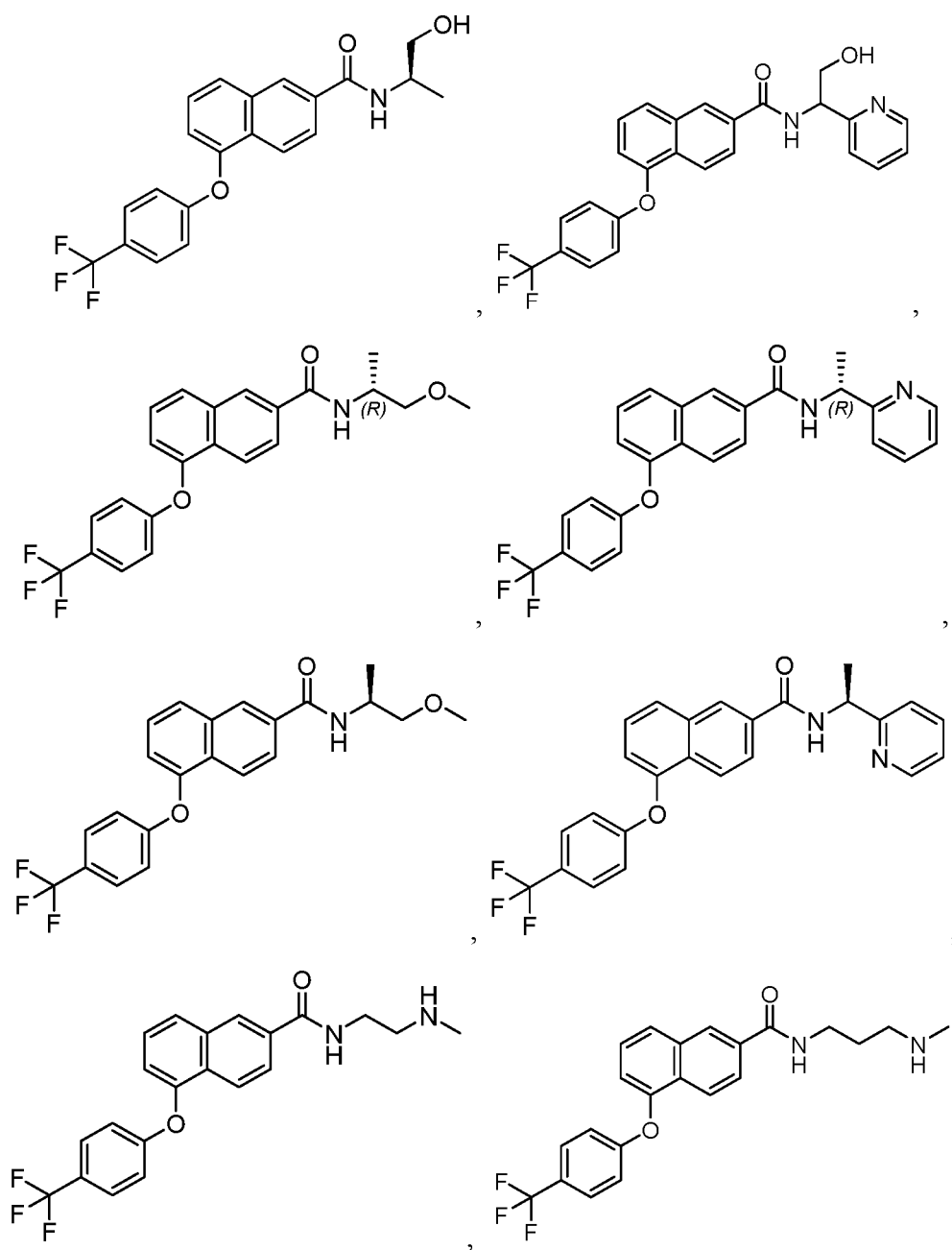
В ещё одном варианте R^1 предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из незамещенного пиридинила, пиридинила, замещенного $-NH_2$ или $-N(CH_3)_2$, и незамещенного пиазанила.

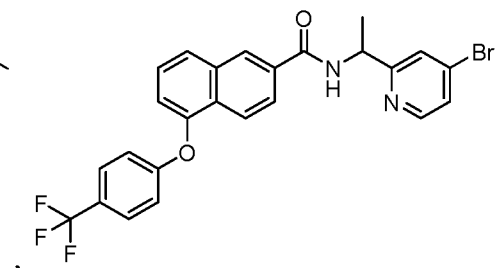
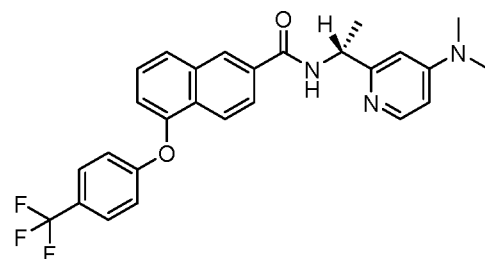
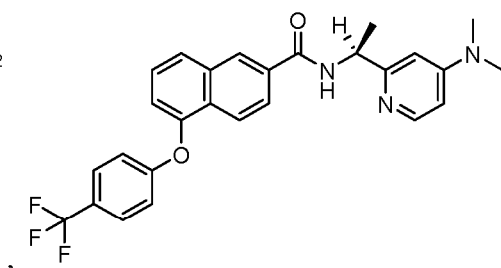
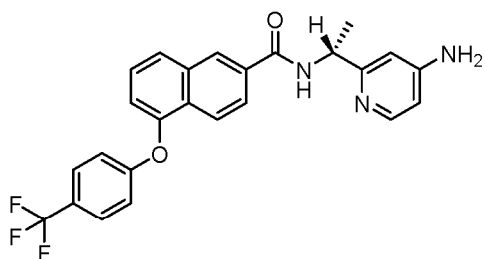
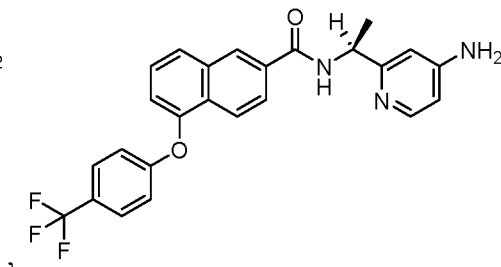
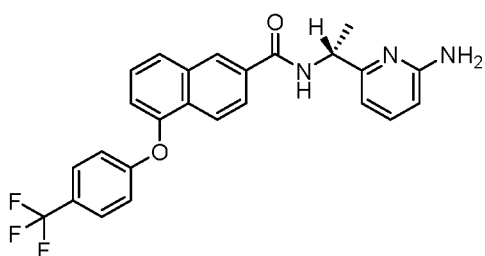
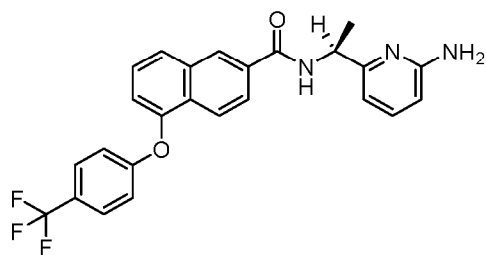
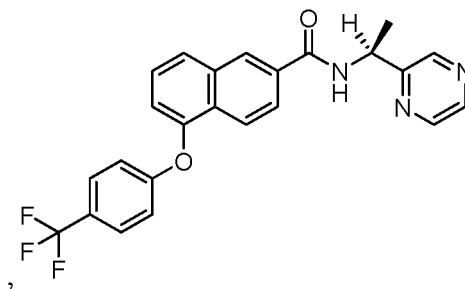
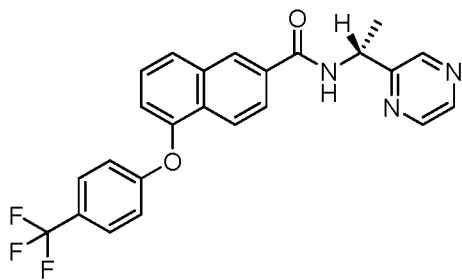
В ещё одном другом варианте R^1 предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ и пиридинила.

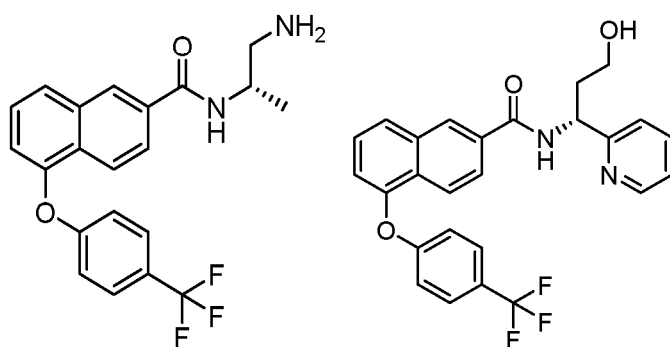
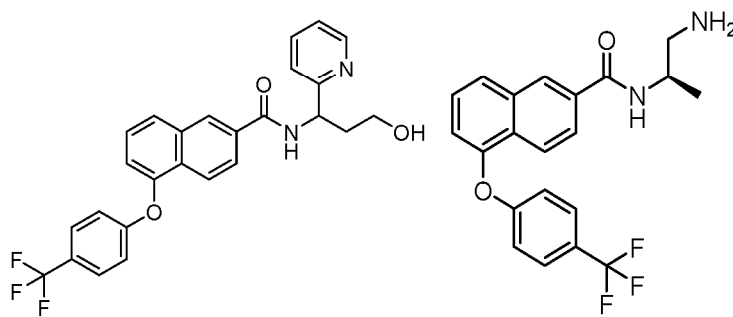
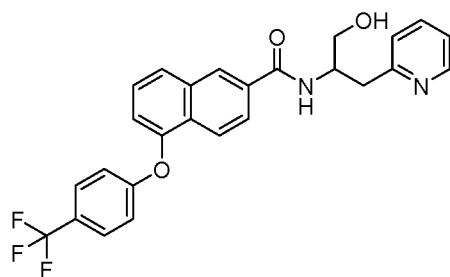
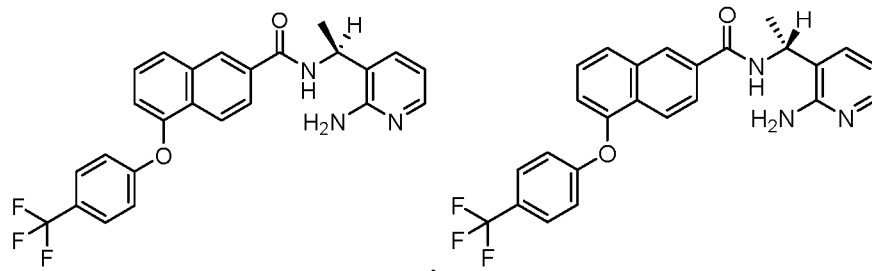
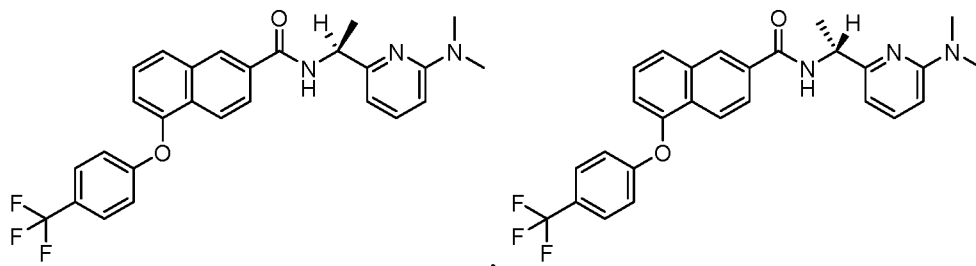
Предпочтительно R представляет собой $-CF_3$.

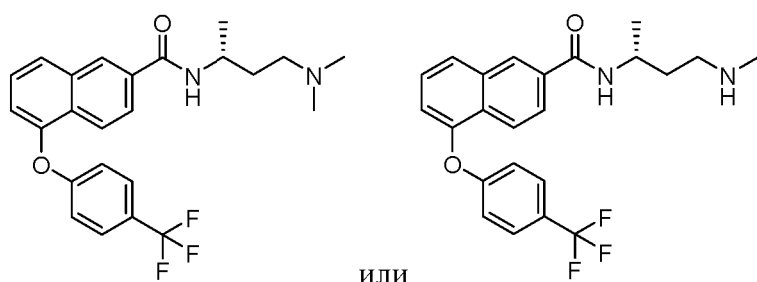
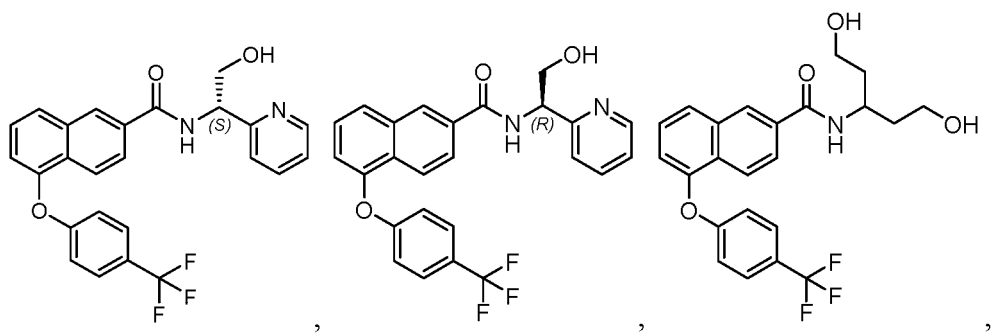
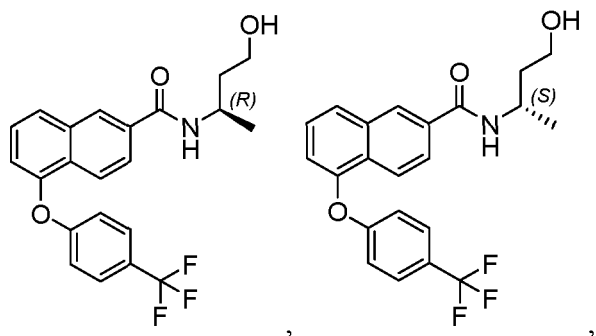
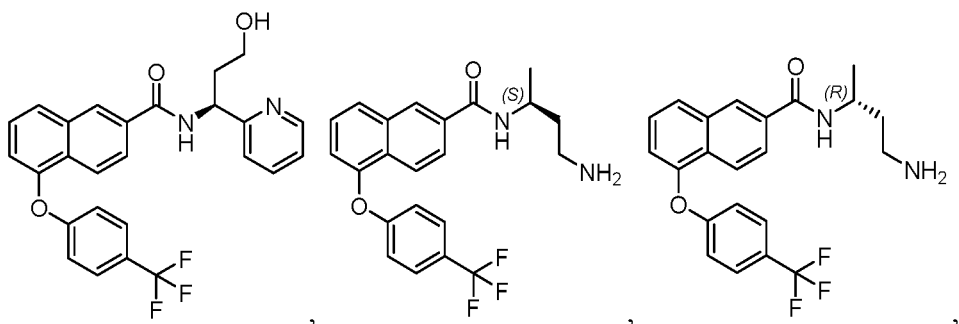
В ещё одном другом варианте R^1 предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкил, который замещен $-OR^3$; R^3 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил; и R представляет собой $-CF_3$.

Предложенное соединение предпочтительно имеет следующую структуру:



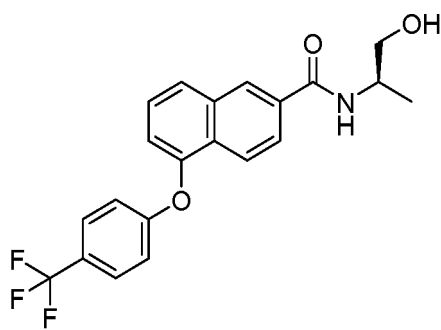




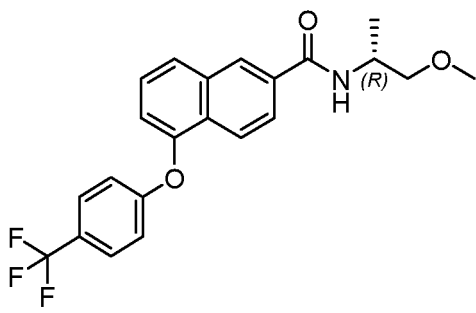


или представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

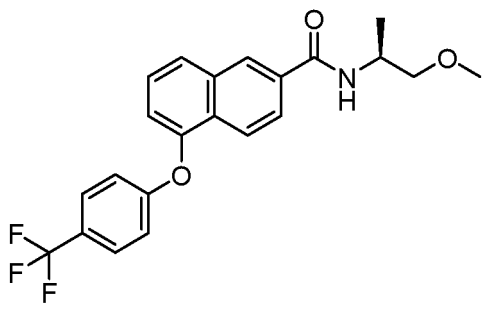
Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:



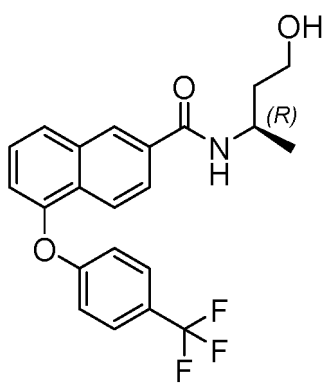
или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.
Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:



или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения. Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:

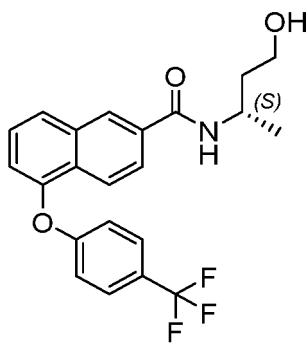


или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.
Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:



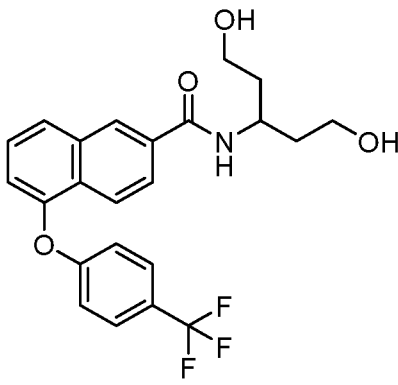
или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:



или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:



или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый эксципиент и любое из указанных выше соединений или его фармацевтически приемлемую соль.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к применению любого указанного выше соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или указанной выше фармацевтической композиции для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта.

Предпочтительно рак выбран из мезотелиомы, гепатоцеллюлярной карциномы, менингиомы, злокачественной опухоли оболочки периферических нервов, Шванномы, рака легкого, карциномы мочевого пузыря, кожных нейрофибром, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, глиобластомы, аденокваромозной карциномы эндометрия, анапластической карциномы щитовидной железы, аденокарциномы желудка, аденокарциномы пищевода, рака яичника, серозной аденокарциномы яичника, меланомы и рака молочной железы.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к применению любого указанного выше соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или указанной выше фармацевтической композиции для лечения поликистоза почек или фиброза печени у субъекта, нуждающегося в этом.

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

Различные аспекты раскрытия конкретно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание особенностей и преимуществ настоящего изобретения будет получено при обращении к следующему подробному описанию, которое излагает иллюстративные варианты выполнения изобретения, в которых используются принципы раскрытия, и прилагаемым чертежам, где:

фиг. 1 иллюстрирует схематическое представление сигнальной сети Нёрро. Компоненты пути Нёрро, заштрихованные темно-серым цветом, указывают на компоненты, которые ингибируют активность YAP/TAZ. Компоненты пути Нёрро, заштрихованные светло-серым цветом, указывают на компоненты, которые промотируют активность YAP/TAZ. Остроконечные и тупые наконечники стрелок указывают активирующее и ингибиторное взаимодействия соответственно. Сокращения: α -CAT (α -Катенин), AJUB (Ajuba), AMOT (Ангиомотин), β -TRCP (белок, содержащий β -трансдуцирующий втор), CK1 (Казеинкиназа 1), CRB (Crumbs), E-CAD (Е-кадгерин), EX (Расширенный), GPCR (рецептор,

связанный с G-белком), HIPK (Протеинкиназа, взаимодействующая с гомеодоменом), KIBRA (Почка мозг), LATS (Супрессор крупных опухолей), LGL (Смертоносные гигантские личинки), MASK (Множественный анкирин одиночного KH), MER (Мерлин), MOB (Одно связующее Mps), MST (Стерильный 20-подобный для млекопитающих), PALS (Белок, связанный с Lin-7), PATJ (Белок плотного сочленения, связанный с Pals1), PP2A (Белок фосфатазы 2A), PTPN14 (Нерецепторный белок тирозинфосфатазы типа 14), RASSF (Фактор, связанный с Ras), SAV (Salvador), SCRIB (Scribble), SIK (Индуктируемая солью киназа), TAO (Белок тысячи и одной аминокислоты), TAZ (Транскрипционный соактиватор с PDZ-связывающим мотивом), TEAD (Белок TEA-домена), VGL4 (Рудиментарный 4), WBP2 (связывающий WW-домен белок 2), YAP (Yes-связанный белок), ZO (Замыкающий контакт), ZYX (Zuxin);

фиг. 2 иллюстрирует схематическое представление сигнального пути Hippo, регулируемого G-альфа-белками.

Подробное описание изобретения

Определенная терминология.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит заявленный предмет изобретения. Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не ограничивают какой-либо заявленный предмет изобретения. В этой заявке использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. В этой заявке использование "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включая", а также других форм, таких как "включают", "включает" и "включено", не является ограничивающим.

Как используется в настоящем документе, в некоторых вариантах выполнения изобретения диапазоны и количества выражаются как "около" определенного значения или диапазона. Около также включает точное количество. Следовательно, "около 5 мкл" означает "около 5 мкл", а также "5 мкл". Обычно термин "около" включает величину, которая, как ожидается, находится в пределах экспериментальной ошибки.

Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничение описываемого предмета.

Используемые в настоящем документе термины "индивидуум(ы)", "субъект(ы)" и "пациент(ы)" означают любое млекопитающее. В некоторых вариантах выполнения изобретения млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах выполнения изобретения млекопитающее не является человеком. Ни один из терминов не требуется и не ограничивается ситуациями, характеризующимися наблюдением (например, постоянным или периодическим) медицинским работником (например, врачом, дипломированной медсестрой, практикующей медсестрой, фельдшером, санитаром или работником хосписа). Используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, указанное ниже.

"Амино" относится к радикалу $-NH_2$.

"Циано" относится к радикалу $-CN$.

"Гидроксил" относится к радикалу $-OH$.

"Нитро" относится к радикалу $-NO_2$.

"Окса" относится к радикалу $-O-$.

"Оксо" относится к радикалу $=O$.

"Тиоксо" относится к радикалу $=S$.

"Имино" относится к радикалу $=N-H$.

"Оксимо" относится к радикалу $=N-OH$.

"Алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C_1-C_{15} алкил). В определенных вариантах выполнения изобретения алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C_1-C_{13} алкил). В определенных вариантах выполнения изобретения алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1-C_8 алкил). В других вариантах выполнения изобретения алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1-C_5 алкил). В других вариантах выполнения изобретения алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1-C_4 алкил). В других вариантах выполнения изобретения алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1-C_3 алкил). В других вариантах выполнения изобретения алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1-C_2 алкил). В других вариантах выполнения изобретения алкил содержит один атом углерода (например, C_1 алкил). В других вариантах выполнения изобретения алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C_5-C_{15} алкил). В других вариантах выполнения изобретения алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5-C_8 алкил). В других вариантах выполнения изобретения алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2-C_5 алкил). В других вариантах выполнения изобретения алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3-C_5 алкил). В других вариантах выполнения изобретения алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (н-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила

(н-бутила), 1-метилпропила (втор-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила), 1-пентила (н-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Аминоалкил" относится к радикалу формулы: алкил- NH_2 .

"Гидроксилалкил" относится к радикалу формулы: алкил-ОН.

"Алкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода, формулы -О-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, как определено выше. "Алкенил" относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. В определенных вариантах выполнения изобретения алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах выполнения изобретения алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этенил (т.е. винил), проп-1-енил (т.е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкинил" относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. В определенных вариантах выполнения изобретения алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах выполнения изобретения алкинил имеет от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этинил, пропирил, бутирил, пентил, гексил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и тому подобное. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. В некоторых вариантах выполнения изобретения точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе проходят через один атом углерода в алкиленовой цепи или через любые два атома углерода в цепи. В определенных вариантах выполнения изобретения алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1-C_8 алкилен). В других вариантах выполнения изобретения алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1-C_5 алкилен). В других вариантах выполнения изобретения алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1-C_4 алкилен). В других вариантах выполнения изобретения алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1-C_3 алкилен). В других вариантах выполнения изобретения алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1-C_2 алкилен). В других вариантах выполнения изобретения алкилен содержит один атом углерода (например, C_1 -алкилен). В других вариантах выполнения изобретения алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5-C_8 алкилен). В других вариантах выполнения изобретения алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода

(например, C₂-C₅ алкилен). В других вариантах выполнения изобретения алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅ алкилен). Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая цепь необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где t представляет собой 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t представляет собой 1 или 2), -S(O)_tR^f (где t представляет собой 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Арил" относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и углерод от пяти до восемнадцати атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, то есть оно содержит циклическую, делокализованную (4n+2) π-электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой происходят арильные группы, включает, но не ограничивается ими, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в описании конкретно не указано иное, термин "арил" или приставка "ар" (как в "аралкил") предназначен для включения арильных радикалов, необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гало, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, -R^b-CN, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)-C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)-C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t представляет собой 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или более галогеновыми группами), аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, а R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"Арилокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода, формулы -O-арил, где арил такой, как определено выше.

"Аралкил" относится к радикалу формулы -R^c-арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например метилен, этилен и тому подобные. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

"Аралкенил" относится к радикалу формулы -R^d-арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкенильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть алкениленовой цепи аралкенильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

"Аралкинил" относится к радикалу формулы -R^e-арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкинильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть алкиниленовой цепи аралкинильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиниленовой цепи.

"Карбоциклил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, и в некоторых вариантах выполнения изобретения включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода. В определенных вариантах выполнения изобретения карбоциклил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах выполнения изобретения карбоциклил содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоциклил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. В некоторых вариантах выполнения изобретения карбоциклил является насыщенным (т.е. содержит только одинарные связи C-C) или ненасыщенным (т.е. содержит одну или более двойных или тройных связей). Полностью насыщенный карбоциклильный радикал также называется "циклоалкилом". Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В определенных вариантах выполнения изобретения циклоалкил содержит от трех до восьми атомов углерода (например, C₃-C₈ циклоалкил). В других вариантах выполнения изобретения циклоалкил содержит от трех до семи атомов углерода

да (например, C₃-C₇ циклоалкил). В других вариантах выполнения изобретения циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода (например, C₃-C₆ циклоалкил). В других вариантах выполнения изобретения циклоалкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅ циклоалкил). В других вариантах выполнения изобретения циклоалкил содержит от трех до четырех атомов углерода (например, C₃-C₄ циклоалкил). Ненасыщенный карбоциклил также называют "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические карбоциклилильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и тому подобные. Если в описании конкретно не указано иное, термин "карбоциклил" предназначен для включения карбоциклилильных радикалов, которые необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гало, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, -CN, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)-C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)-C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t представляет собой 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, а R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"Карбоциклилалкил" относится к радикалу формулы -R^c-карбоциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Алкиленовая цепь и карбоциклилильный радикал необязательно замещены, как определено выше.

"Гало" или "галоген" относится к бром-, хлоро-, фторо- или йодозаместителям.

"Фторалкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более радикалами фтора, как определено выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил, 2-фторэтил и тому подобные. В некоторых вариантах выполнения изобретения алкильная часть фторалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

"Гетероциклил" или "гетероцикл" относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в описании не указано иное, гетероциклический радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая в некоторых вариантах выполнения изобретения включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклилильном радикале необязательно окислены. Один или более атомов азота, если они присутствуют, необязательно кватернизованы. Гетероциклилильный радикал частично или полностью насыщен. В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероциклил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца(колец). В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероциклил является насыщенным (т.е. содержащим только одинарные связи) или ненасыщенным (т.е. содержащим одну или более двойных или тройных связей). Полностью насыщенный гетероциклилильный радикал также называется "гетероциклоалкилом". Примеры таких гетероциклилильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пирозолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксопиоморфолинил и 1,1-диоксопиоморфолинил. Если в описании конкретно не указано иное, термин "гетероциклил" предназначен для включения гетероциклилильных радикалов, как определено выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гало, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила,

-CN, -R^b-CN, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (где t представляет собой 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t представляет собой 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t представляет

собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, а R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, как определено выше, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$), серы или их комбинации. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы у атома углерода гетероалкила. В одном аспекте гетероалкил представляет собой C_1-C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероалкил содержит 1, 2 или 3 гетероатома. В некоторых вариантах выполнения изобретения алкильная часть гетероалкильного радикала необязательно замещена, как определено для алкильной группы. Типичные гетероалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ или $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$.

"Гетероциклалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероцикл, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероцикл представляет собой азотсодержащий гетероцикл, гетероцикл необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероциклалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклильной группы.

"Гетероциклалкоксо" относится к радикалу, связанному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$ -гетероцикл, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероцикл представляет собой азотсодержащий гетероцикл, гетероцикл необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь радикала гетероциклалкоксо необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть радикала гетероциклалкоксо необязательно замещена, как определено выше для гетероциклильной группы.

"Гетероарил" относится к радикалу, полученному из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Как используется в настоящем документе, в некоторых вариантах выполнения изобретения гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. она содержит циклическую, делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале необязательно окислен. Один или более атомов азота, если они присутствуют, необязательно кватернизованы. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца(колец). В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероарил содержит 4-6 атомов N в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероарил содержит 0-4 атомов N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах выполнения изобретения моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах выполнения изобретения гетероарил представляет собой C_1-C_9 гетероарил. В некоторых вариантах выполнения изобретения моноциклический гетероарил представляет собой C_1-C_5 гетероарил. В некоторых вариантах выполнения изобретения бициклический гетероарил представляет собой C_5-C_9 гетероарил. Примеры гетероарил включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидро-

хинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-с]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-с]пиридинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, термин "гетероарил" предназначен для включения гетероарильных радикалов, как определено выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гало, фторалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, а R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"N-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы находится у атома азота в гетероарильном радикале. N-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"С-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы находится у атома углерода в гетероарильном радикале. С-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

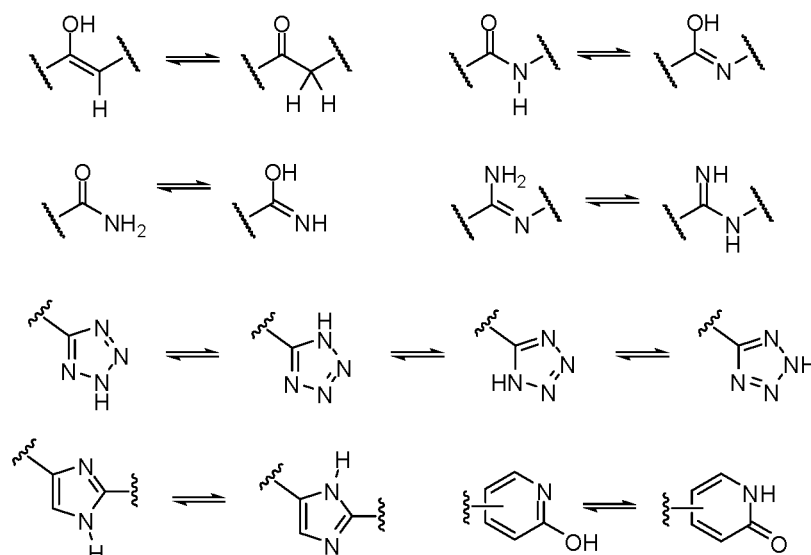
"Гетероарилокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода, формулы -О-гетероарил, где гетероарил такой, как определено выше.

"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

"Гетероарилалкоксии" относится к радикалу, связанному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь радикала гетероарилалкоксии необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть радикала гетероарилалкоксии необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат один или более асимметричных центров и, таким образом, дают энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Если не указано иное, предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в настоящем документе, рассматриваются этим раскрытием. Если описанные в настоящем документе соединения содержат двойные алкеновые связи, и если не указано иное, подразумевается, что это описание включает геометрические изомеры E и Z (например, цис или транс). Аналогичным образом, все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы также должны быть включены. Термин "геометрический изомер" относится к геометрическим изомерам E или Z (например, цис или транс) алкеновой двойной связи. Термин "позиционный изомер" относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, таким как орто-, мета- и пара-изомеры вокруг бензольного кольца.

"Таутомер" относится к молекуле, в которой возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Представленные в настоящем описании соединения в определенных вариантах выполнения изобретения существуют в виде таутомеров. В условиях, когда возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включающих физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают



"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал может быть замещенным или незамещенным, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие замещения.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения как кислоты, так и основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого одного из описанных в настоящем документе соединений включает любые и все фармацевтически подходящие солевые формы. Фармацевтически приемлемые соли описанных в настоящем документе соединений представляют собой необязательно фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и тому подобными. Также включены соли, которые образованы с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилкановые кислоты, алкандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобные. Примеры солей, таким образом, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинат субераты, себакаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и тому подобные. Также предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (смотри, например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997), который настоящим включен посредством ссылки в полном объеме). В некоторых вариантах выполнения изобретения соли присоединения кислоты основных соединений получают контактированием форм свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли в соответствии со способами и методиками, с которыми знаком квалифицированный специалист. "Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуются с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобных. Соли, полученные

из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкозамин, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и тому подобные; смотри Verge et al., выше.

Используемые в настоящем документе термины "лечение", или "получение лечения", или "смягчение", или "облегчение" используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под "терапевтическим эффектом" подразумевается искоренение или улучшение основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтический эффект достигается за счет устранения или облегчения одного или более физиологических симптомов, связанных с основным расстройством, так что улучшение наблюдается у пациента, несмотря на то, что в некоторых вариантах выполнения изобретения пациент страдает основным расстройством. Для профилактического эффекта в некоторых вариантах выполнения изобретения композиции вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

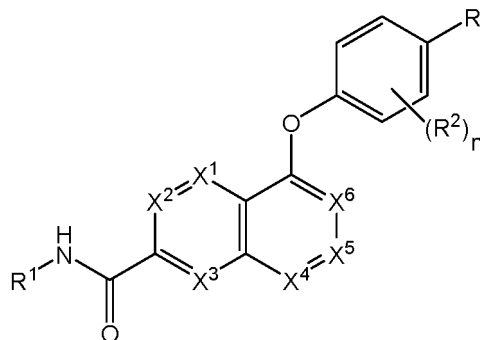
"Пролекарство" означает соединение, которое превращается в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в настоящем документе. Таким образом, термин "пролекарство" относится к предшественнику биологически активного соединения, который является фармацевтически приемлемым. В некоторых вариантах выполнения изобретения пролекарство неактивно при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза. Соединение пролекарства часто предлагает преимущества в растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающих (смотри, например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Термин "пролекарство" также предназначено для включения любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему. В некоторых вариантах выполнения изобретения пролекарства активного соединения, как описано в настоящем документе, получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, чтобы модификации расщеплялись до исходного активного соединения либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo*. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксид-, амино- или меркаптогруппа связана с любой группой, которая при введении пролекарства активного соединения млекопитающему расщепляется с образованием свободной гидроксид-, свободной амино- или свободной меркаптогруппы соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых или аминных функциональных групп в активных соединениях и тому подобные.

Соединения.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, представляют собой бициклические соединения. В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



Формула (I)

в которой X¹ означает CR^X; каждый X² и X³ означает CR^Y;
каждый X⁴, X⁵ и X⁶ означает CR^X; каждый R^x представляет собой водород;

каждый R^Y представляет собой водород;

R представляет собой C_1 - C_6 фторалкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OR^3$; и

R^3 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил или

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из незамещенного пиридинила, пиридинила, замещенного $-NH_2$ или $-N(CH_3)_2$ и незамещенного пирозина; или R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, и пиридинила; и

n представляет собой 0.

Предпочтительно R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OR^3$; и R^3 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил, ещё более предпочтительно R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OH$.

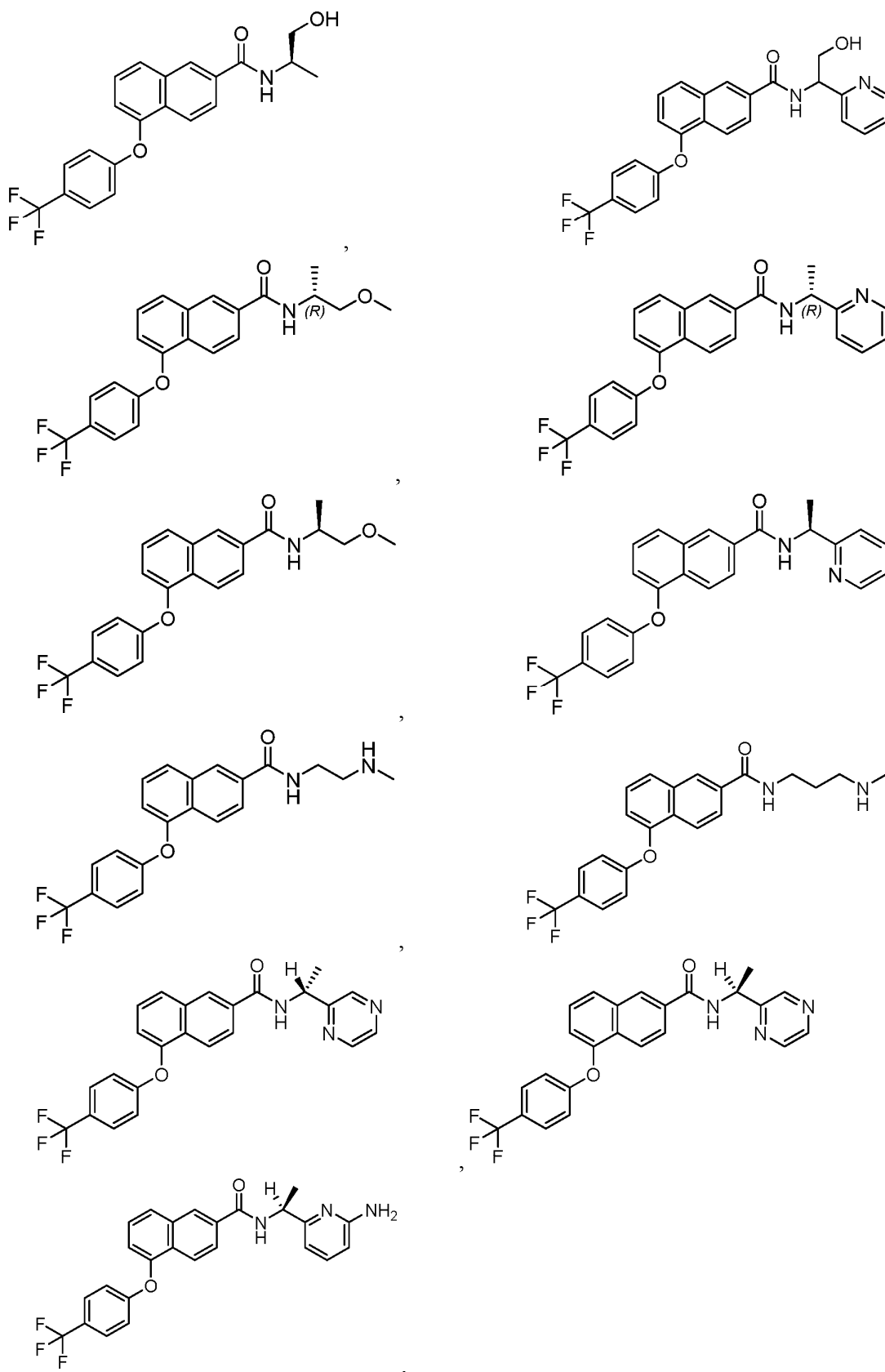
В ещё одном варианте R^1 предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из незамещенного пиридинила, пиридинила, замещенного $-NH_2$ или $-N(CH_3)_2$, и незамещенного пирозина.

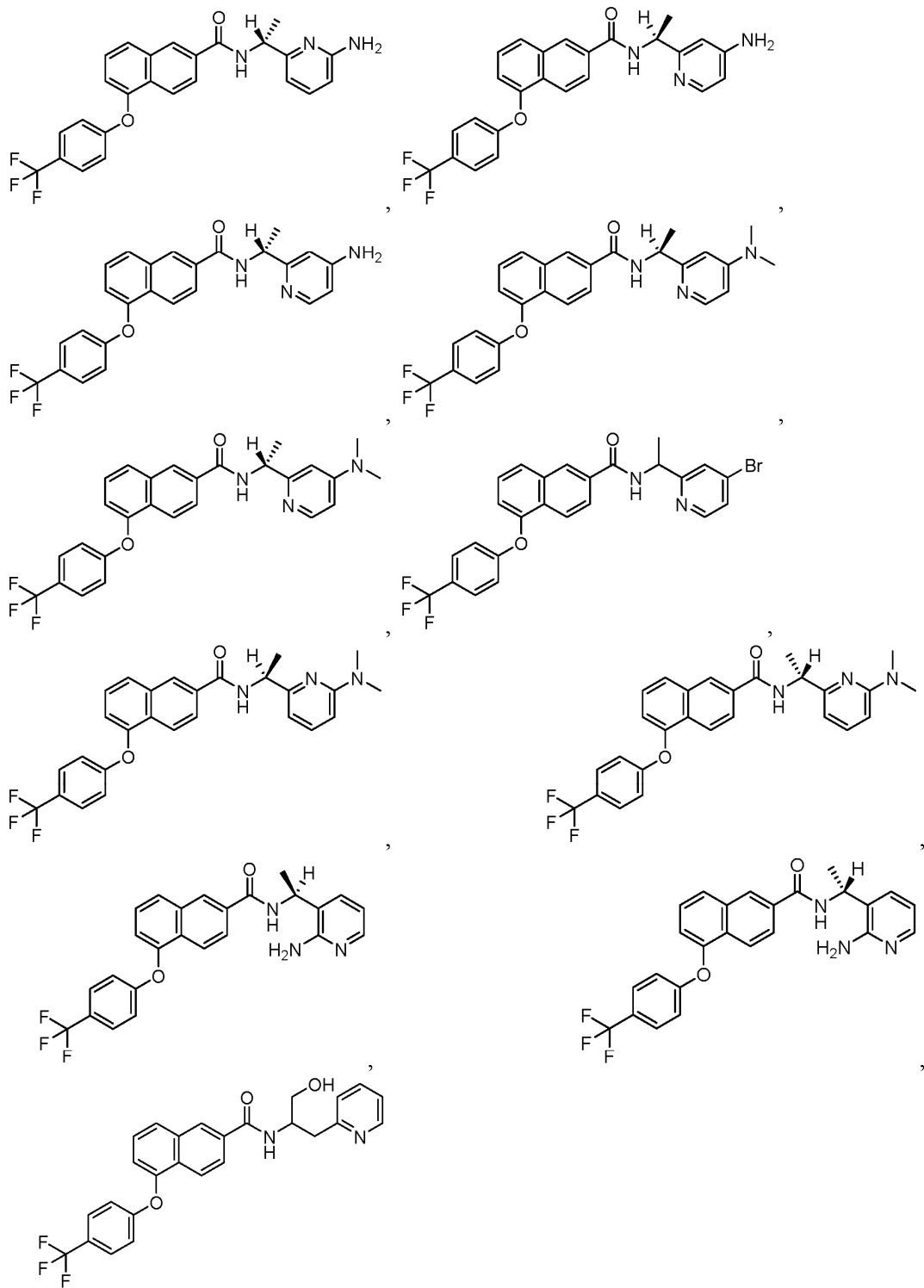
В ещё одном другом варианте R^1 предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ и пиридинила.

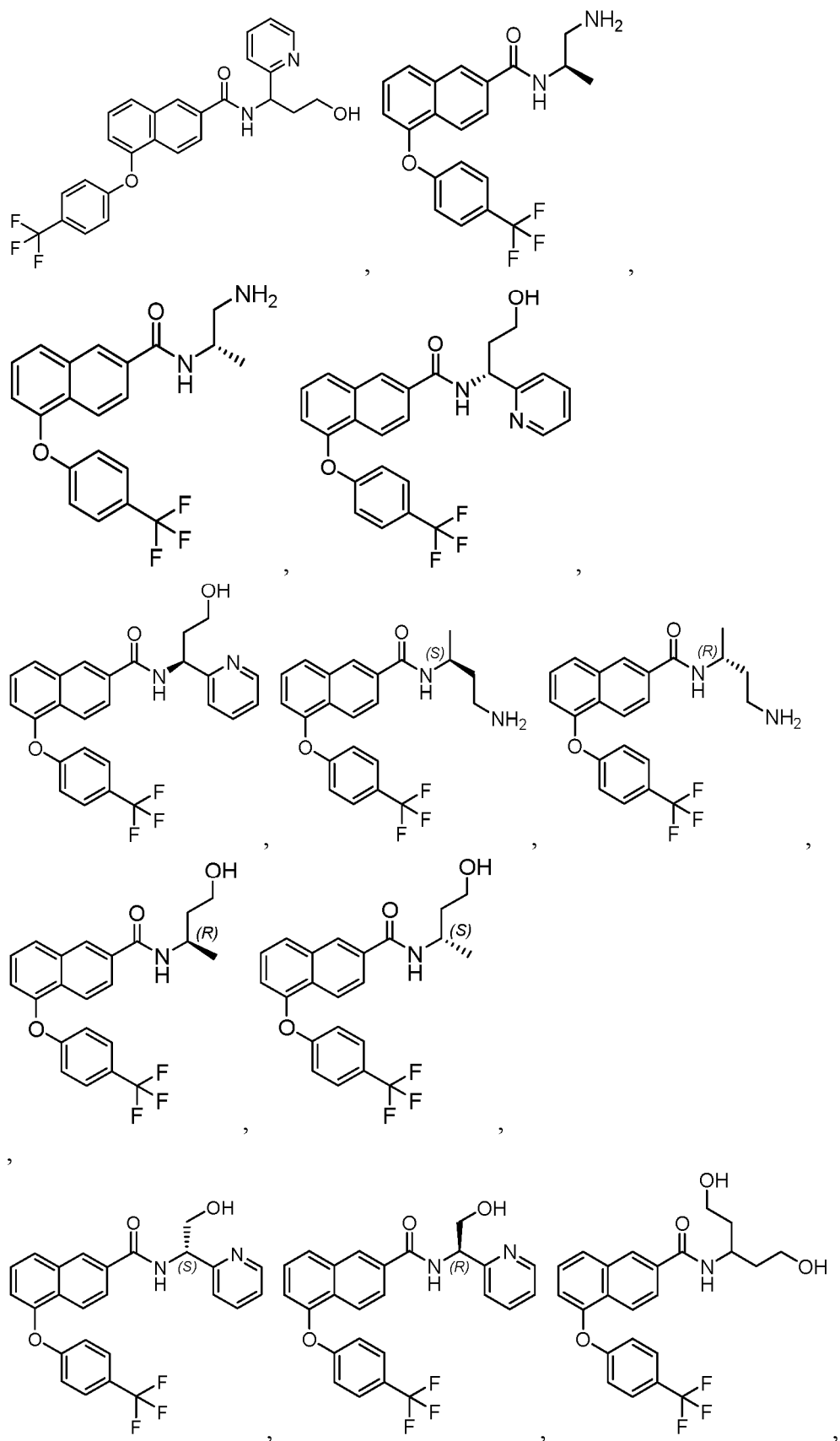
Предпочтительно R представляет собой $-CF_3$.

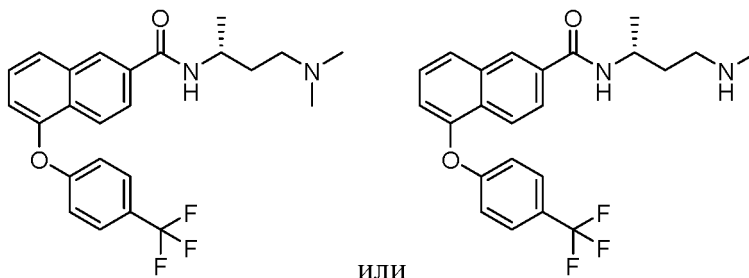
В ещё одном другом варианте R^1 предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкил, который замещен $-OR^3$; R^3 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил; и R представляет собой $-CF_3$.

Предложенное соединение предпочтительно имеет следующую структуру:



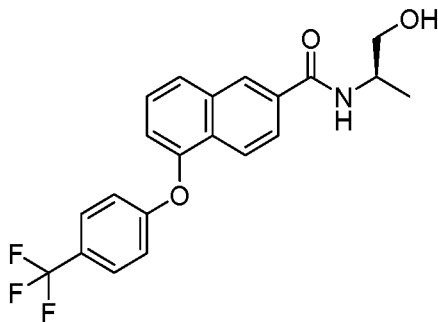






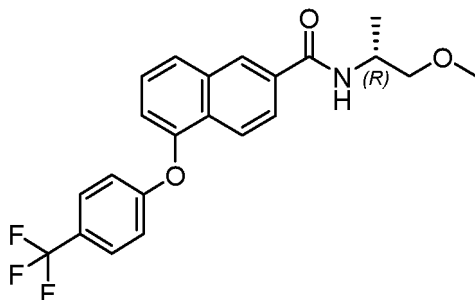
или представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:

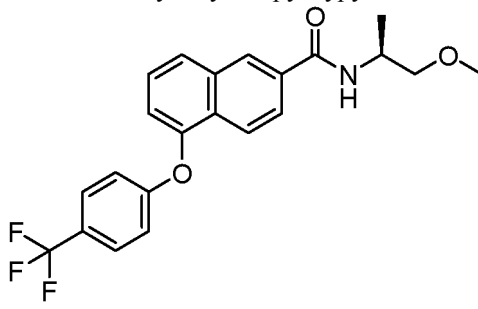


или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:

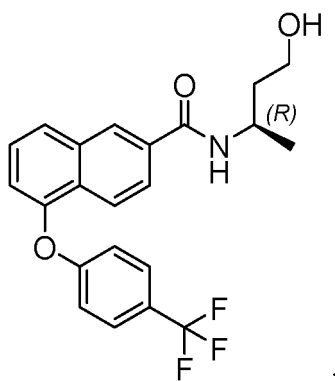


или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения. Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:

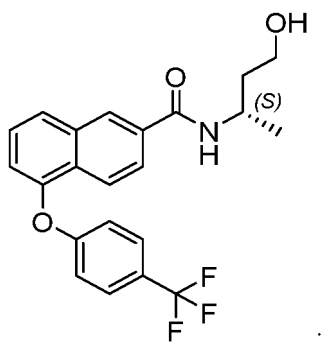


или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

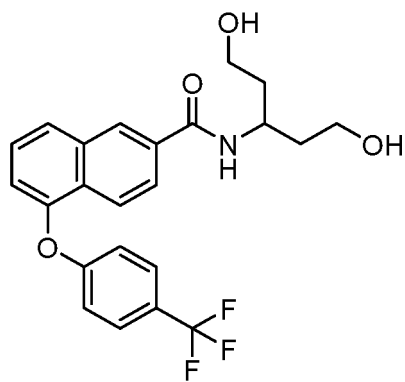
Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:



или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.
Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:



или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.
Предпочтительно предложенное соединение имеет следующую структуру:



или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

Получение соединений.

Соединения, используемые в описанных в настоящем документе реакциях, получают в соответствии с методиками органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, начиная с коммерчески доступных химикатов и/или соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химикаты" получают из стандартных коммерческих источников, включая

Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research

(Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

Способы, известные среднему специалисту в данной области техники, идентифицированы в различных справочниках и базах данных. Подходящие справочники и трактаты, в которых подробно описывается синтез реагентов, используемых для получения описанных в настоящем документе соединений, или которые содержат ссылки на статьи, описывающие получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S.R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparations", 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и трактаты, в которых подробно описан синтез реагентов, пригодных для получения описанных в настоящем документе соединений, или в которых содержатся ссылки на статьи, описывающие получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

В некоторых случаях конкретные и аналогичные реагенты идентифицируются с помощью индексов известных химикатов, подготовленных Химической Реферативной Службой Американского Химического Общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также через онлайн-базы данных (American Chemical Society, Washington, D.C. - свяжитесь для получения более подробной информации). Химикаты, которые известны, но не являются коммерчески доступными в каталогах, получают в специализированных организациях по химическому синтезу, где многие стандартные химические компании-поставщики (например, перечисленные выше) обеспечивают синтез по индивидуальному заказу. Справочным материалом для получения и выбора фармацевтических солей описанных в настоящем документе соединений является P.H. Stahl & C.G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, получают, как описано в разделе примеры.

Другие формы соединений.

Изомеры.

Помимо прочего, в некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе соединения существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, содержат одну или более двойных связей. Представленные в настоящем документе соединения включают все цис, транс, син, анти, entgegen (E) и zusammen (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные в настоящем документе соединения включают все возможные таутомеры в пределах описанных в настоящем документе формул. В некоторых ситуациях описанные в на-

стоящем документе соединения обладают одним или более хиральными центрами, и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. Описанные в настоящем документе соединения включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах выполнения соединений и способов, представленных в настоящем документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные в результате одной препаративной стадии, комбинации или взаимного превращения, пригодны для приложений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде их индивидуальных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах выполнения изобретения в настоящем документе раскрыты диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах выполнения изобретения диастереомеры имеют различные физические свойства (например, точки плавления, точки кипения, растворимости, реакционную способность и т.д.) и разделяются с использованием преимуществ этих различий. В некоторых вариантах выполнения изобретения диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или, предпочтительно, методиками отделения/разделения, основанными на различиях в растворимости. В некоторых вариантах выполнения изобретения оптически чистый энантиомер затем выделяют вместе с разделяющим агентом любыми практическими средствами, которые не приводят к рацемизации.

Меченые соединения.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, существуют в их меченных изотопами формах. В некоторых вариантах выполнения изобретения способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченных изотопами соединений. В некоторых вариантах выполнения изобретения способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, включают соединения, меченные изотопами, которые идентичны приведенным в настоящем документе за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, атомная масса или массовое число которого отличается от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. В некоторых вариантах выполнения изобретения примеры изотопов, которые включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Описанные в настоящем документе соединения и их метаболиты, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Определенные меченные изотопами соединения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны для анализов распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Меченные изотопом тритием, т.е. ^3H , и углеродом-14, т.е. ^{14}C , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке. В некоторых вариантах выполнения изобретения меченные изотопами соединения, их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство, сольват, гидрат или производное получают любым подходящим способом.

В некоторых вариантах выполнения соединения, описанные в настоящем документе, метят другими способами, включая, но не ограничиваясь этим, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах выполнения изобретения способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах выполнения изобретения способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, обладают кислотными или основными группами и поэтому реагируют с любым из ряда неорганических или органических оснований, а также неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах выполнения изобретения эти соли получают *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений по настоящему изобретению или путем отдельной реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения полученной таким образом соли.

Фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе,

вводят в виде чистого химиката. В других вариантах выполнения изобретения соединение, описанное в настоящем документе, комбинируют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в настоящем документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) эксципиентом, физиологически подходящим (или приемлемым) эксципиентом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Genaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)), раскрытие которого настоящим полностью включено в данный документ посредством ссылки.

Соответственно, в настоящем документе предлагается фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или эксципиент(ы)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т.е. субъекта) композиции.

В одном варианте выполнения изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I), формулы (II) или формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте выполнения изобретение относится к фармацевтической композиции, состоящей по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение, описанное в настоящем документе, является по существу чистым, поскольку оно содержит менее чем около 5%, или менее чем около 1%, или менее чем около 0,1% других малых органических молекул, таких как загрязняющие промежуточные соединения или побочные продукты, которые создаются, например, на одной или более стадиях способа синтеза.

Эти составы включают те, которые подходят для перорального, ректального, топического, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), ректального, вагинального или аэрозольного введения, хотя наиболее подходящая форма введения в любом конкретном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, которое лечат, и характера конкретного используемого соединения. Например, раскрытые композиции составляют в виде единичной дозы и/или составляют для перорального или подкожного введения.

В некоторых случаях типичные фармацевтические композиции используются в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая включает одно или более описанных соединений в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или эксципиентом, подходящим для наружных, энтеральных или парентеральных применений. В некоторых вариантах выполнения изобретения активный ингредиент компаундируют, например, с обычными нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиторий, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для использования. Активное соединение по изобретению включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для получения желаемого эффекта на процесс или состояние заболевания.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, в некоторых случаях основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например, с обычными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди и другими фармацевтическими разбавителями, например, водой, для образования твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь описанного соединения или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. При упоминании этих предварительных композиций как гомогенных имеется в виду, что активный ингредиент равномерно диспергирован по всей композиции, так что композиция легко делится на одинаково эффективные единичные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

В твердых дозированных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобные) рассматриваемая композиция смешана с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие агенты, такие как, например, ацетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль композиции также содержат буферные агенты в некоторых вариантах выполнения изобре-

тения. Твердые композиции подобного типа также используются в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликолей с высокой молекулярной массой и тому подобного.

В некоторых случаях таблетку изготавливают прессованием или формованием необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки получают с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), лубриканта, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрийглицолята крахмала или поперечносшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки получают путем формования в подходящей машине смеси рассматриваемой композиции, смоченной инертным жидким разбавителем. Таблетки и другие твердые дозированные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут иметь насечки или быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических препаратов.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к рассматриваемой композиции жидкие дозированные формы содержат необязательно инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, 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, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

Суспензии, помимо рассматриваемой композиции, необязательно содержат суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

В некоторых вариантах выполнения изобретения составы для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозиториев, которые готовят путем смешивания рассматриваемой композиции с одним или более подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, плавится в полости тела и высвобождает активный агент.

Дозированные формы для трансдермального введения рассматриваемой композиции включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активный компонент необязательно смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые требуются в некоторых вариантах выполнения изобретения.

В некоторых вариантах выполнения изобретения мази, пасты, кремы и гели содержат, помимо рассматриваемой композиции, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

В некоторых вариантах выполнения изобретения порошки и спреи содержат, помимо рассматриваемой композиции, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи дополнительно содержат обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеродороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Раскрытые в настоящем документе композиции и соединения альтернативно вводят в виде аэрозоля. Это достигается путем приготовления водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. Можно использовать неводную суспензию (например, фторуглеродный пропеллент). Звуковые небулайзеры используют потому, что они сводят к минимуму воздействие сдвига на агент, который приводит к разложению соединений, содержащихся в рассматриваемых композициях в некоторых вариантах выполнения изобретения. Обычно, водный аэрозоль получают путем составления водного раствора или суспензии рассматриваемой композиции вместе с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований конкретной рассматриваемой композиции, но обычно включают неионные поверхностно-активные вещества (Tween, Pluronic или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно готовят из изотонических растворов.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат рассматриваемую композицию в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или сте-

рильными порошками, которые восстанавливаются в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые необязательно содержат антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента, или суспендирующим или загущающим агентам.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, используемых в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобные) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат и циклодекстрины. В некоторых вариантах выполнения изобретения надлежащая текучесть поддерживается, например, за счет использования покрывающих материалов, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

Также рассматриваются энтеральные фармацевтические составы, содержащие соединение по изобретению и энтеросолюбильный материал; и его фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Энтеросолюбильные материалы относятся к полимерам, которые практически нерастворимы в кислой среде желудка и преимущественно растворимы в кишечных жидкостях при определенных значениях pH. Тонкая кишка представляет собой часть желудочно-кишечного тракта (кишечника) между желудком и толстой кишкой, и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. pH двенадцатиперстной кишки составляет около 5,5, pH тощей кишки составляет около 6,5, а pH дистального отдела подвздошной кишки составляет около 7,5. Соответственно, энтеросолюбильные материалы не растворимы, например, до тех пор, пока pH не достигнет около 5,0, около 5,2, около 5,4, около 5,6, около 5,8, около 6,0, около 6,2, около 6,4, около 6,6, около 6,8, около 7,0, около 7,2, около 7,4, около 7,6, около 7,8, около 8,0, около 8,2, около 8,4, около 8,6, около 8,8, около 9,0, около 9,2, около 9,4, около 9,6, около 9,8 или около 10,0. Примеры энтеросолюбильных материалов включают фталат ацетат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), фталат поливинилацетата (PVAP), сукцинат ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), тримеллитат ацетат целлюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетата целлюлозы, гексагидрофталат ацетата целлюлозы, фталат пропионата ацетилцеллюлозы, малеат ацетата целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы, пропионат ацетата целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серии Gantrez ES), этилакрилатный сополимер этилметилакрилата-метилметакрилата-хлортриметиламмония, природные смолы, такие как зеин, шеллак и копаловый коллофорий, и несколько коммерчески доступных энтеросолюбильных дисперсионных систем (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из вышеуказанных материалов либо известна, либо легко определяется *in vitro*. Вышеизложенное представляет собой список возможных материалов, но специалист в данной области техники, ознакомившийся с преимуществом раскрытия, поймет, что оно не является исчерпывающим и что существуют другие энтеросолюбильные материалы, которые отвечают целям настоящего изобретения.

В некоторых вариантах выполнения изобретения дозы композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, как описано в настоящем документе, различаются в зависимости от состояния пациента (например, человека), то есть стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов, которые специалист в области медицины будет использовать для определения дозы.

В некоторых случаях фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим заболеванию, которое необходимо лечить (или предотвращать), как определено специалистами в области медицины. Подходящая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. Как правило, подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (например, улучшенного клинического результата, такого как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительное отсутствие болезни, и/или общая выживаемость, или уменьшение тяжести симптомов). Оптимальные дозы обычно определяются с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. В некоторых вариантах выполнения изобретения оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

В некоторых вариантах выполнения изобретения пероральные дозы обычно составляют от около 1,0 мг до около 1000 мг от одного до четырех раз или более в день.

Сигнальная Сеть Hippo.

Сигнальная сеть Hippo (также известная как путь Salvador/Warts/Hippo (SWH)) является главным регулятором пролиферации, гибели и дифференциации клеток. В некоторых вариантах выполнения изобретения основная функция сигнального пути Hippo заключается в негативной регуляции транскрипционных соактиваторов Yes-ассоциированного белка (YAP) и его паралога, транскрипционного соактиватора с PDZ-связывающим мотивом (TAZ; также известный как WWTR1) (фиг. 1). Каскад киназы Hippo фосфорилирует и ингибирует YAP/TAZ путем промотирования его цитоплазматической задержки и деградации, тем самым подавляя функцию промотирования роста, регулируемую под контролем YAP/TAZ.

В нефосфорилированном/дефосфорилированном состоянии YAP, также известный как YAP1 или YAP65, вместе с TAZ транспортируются в ядро, где они взаимодействуют с семейством транскрипционных факторов TEAD, чтобы активировать гены, которые промотируют пролиферацию и миграцию, и ингибировать апоптоз. В некоторых случаях нерегулируемая активация этих генов, участвующих в пролиферации, миграции и антиапоптозе, приводит к развитию рака. В некоторых случаях сверхэкспрессия YAP/TAZ связана с раком.

Дополнительные коровые члены сигнального пути Hippo включают серин/треонин киназы MST1/2 (гомологи Hippo/Hpo у Дрозофилы), Lats1/2 (гомологи Warts/Wts) и их адаптерные белки Sav1 (гомолог Salvador/Sav) и Mob (MOBK1A и MOBK1B; гомологи Mats) соответственно (фиг. 1). Как правило, киназа MST1/2 образует комплексы с каркасным белком Sav1, который, в свою очередь, фосфорилирует и активирует киназу Lats1/2. Lats1/2 также активируется каркасным белком Mob. Затем активированная Lats1/2 фосфорилирует и инактивирует YAP или его паралог TAZ. Фосфорилирование YAP/TAZ приводит к их ядерному экспорту, удержанию в цитоплазме и деградации посредством убиквитиновой протеасомной системы.

В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP в консенсусных мотивах [HXRXXS]. YAP включает пять консенсусных мотивов [HXRXXS], где X обозначает любой аминокислотный остаток. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP в одном или более консенсусных мотивах. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP во всех пяти консенсусных мотивах. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует в аминокислотном положении S127. Фосфорилирование YAP S127 промотирует связывание белка 14-3-3 и приводит к цитоплазматической секвестрации YAP. Мутация YAP в положении S127, таким образом, нарушает его взаимодействие с 14-3-3 и впоследствии способствует ядерной транслокации.

Дополнительное фосфорилирование происходит в аминокислотном положении S381 в YAP. Фосфорилирование YAP в положении S381 и на соответствующем сайте в TAZ инициализирует оба белка для дальнейших событий фосфорилирования с помощью CK15/s в мотиве деградации, который затем сигнализирует для взаимодействия с убиквитинлигазой β -TRCP E3, что приводит к полиубиквитинированию и деградации YAP.

В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ в консенсусных мотивах [HXRXXS]. TAZ включает четыре консенсусных мотива [HXRXXS], где X обозначает любые аминокислотные остатки. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ в одном или более консенсусных мотивах. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ во всех четырех консенсусных мотивах. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует в аминокислотном положении S89. Фосфорилирование TAZ S89 промотирует связывание белка 14-3-3 и приводит к цитоплазматической секвестрации TAZ. Мутация TAZ в положении S89 тем самым нарушает его взаимодействие с 14-3-3 и впоследствии способствует ядерной транслокации.

В некоторых вариантах выполнения изобретения фосфорилированный YAP/TAZ накапливается в цитоплазме и подвергается опосредованному SCF ^{β -TRCP} убиквитинированию и последующей протеасомной деградации. В некоторых случаях комплекс, содержащий Skp, Cullin, F-box (комплекс SCF), представляет собой мультибелковый комплекс убиквитинлигазы E3, который включает белок-член семейства F-box (например, Cdc4), Skp1, мостиковый белок и RBX1, который содержит небольшой домен RING Finger, который взаимодействует с ферментом, конъюгированным с убиквитином E2. В некоторых случаях семейство F-box включает более чем 40 членов, в число примеров которых входят белок 1A, содержащий повтор F-box/WD (FBXW1A, β TRCP1, Fbxw1, hsSlimb, субъединица рецептора pKappaBalph-E3) и белки 2, ассоциированные с киназой S-фазы (SKP2). В некоторых вариантах выполнения изобретения комплекс SCF (например, SCF ^{β TRCP1}) взаимодействует с ферментом, активирующим убиквитин E1, и ферментом, конъюгирующимся с убиквитином E2, чтобы катализировать перенос убиквитина на субстрат YAP/TAZ. Примеры ферментов, активирующих убиквитин E1, включают ферменты, кодируемые следующими генами: *UBA1*, *UBA2*, *UBA3*, *UBA5*, *UBA5*, *UBA7*, *ATG7*, *NAE1* и *SAE1*.

Типичные ферменты, конъюгирующиеся с убиквитином E2, включают ферменты, кодируемые следующими генами:

UBE2A, *UBE2B*, *UBE2C*,

UBE2D1, *UBE2D2*, *UBE2D3*, *UBE2E1*, *UBE2E2*, *UBE2E3*, *UBE2F*, *UBE2G1*, *UBE2G2*,
UBE2H, *UBE2I*, *UBE2J1*, *UBE2J2*, *UBE2K*, *UBE2L3*, *UBE2L6*, *UBE2M*, *UBE2N*,
UBE2O, *UBE2Q1*, *UBE2Q2*, *UBE2R1*, *UBE2R2*, *UBE2S*, *UBE2T*, *UBE2U*, *UBE2V1*,
UBE2V2, *UBE2Z*, *ATG2*, *BIRC5* и *UFC1*.

В некоторых вариантах выполнения изобретения убиквитинированный YAP/TAZ дополнительно подвергается процессу деградации через протеасому 26S.

В некоторых вариантах выполнения изобретения путь Hippo регулируется против хода транскрипции с помощью нескольких различных семейств регуляторов (фиг. 1). В некоторых случаях путь Hippo

регулируется G-белком и связанными с ним рецепторами, комплексом Cgmb, регуляторами против хода транскрипции MST-киназ и адгезионным контактом.

Взаимодействие YAP/TAZ с TEAD.

В некоторых вариантах выполнения изобретения нефосфорилированный и/или дефосфорилированный YAP/TAZ накапливается в ядре. Внутри ядра YAP/TAZ взаимодействует с семейством транскрипционных факторов TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 или TEAD4) для активации генов, участвующих в антиапоптозе и пролиферации, таких как, например, CTGF, Cyr61 и FGF1.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, модулируют взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD, YAP или TAZ и предотвращают взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD.

Регулирование YAP/TAZ, опосредованное G-белками/GPCR.

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

В некоторых случаях GPCR, связанные с $G_{i\alpha}$ (ингибирующим G), $G_{o\alpha}$ (другим G), $G_{q/11\alpha}$ и $G_{12/13\alpha}$, активируют YAP/TAZ и промотируют ядерную транслокацию. В других случаях GPCR, связанные с $G_{s\alpha}$ (стимулирующий G), подавляют активность YAP/TAZ, что приводит к деградации YAP/TAZ.

В некоторых случаях GPCR, связанные с $G_{i\alpha}$ (ингибирующим G), $G_{o\alpha}$ (другим G), $G_{q/11\alpha}$ и $G_{12/13\alpha}$, активируют YAP/TAZ посредством репрессии активностей Lats1/2. Напротив, в некоторых вариантах выполнения изобретения $G_{s\alpha}$ индуцирует активность Lats1/2, тем самым промотируя деградацию YAP/TAZ.

Семейство G_q .

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

В некоторых вариантах выполнения изобретения GPCR, которые взаимодействуют с $G_{q\alpha}$, включают, но не ограничиваются ими, рецептор 5-гидрокситриптамина (рецептор 5-HT) типов 5-HT₂ и 5-HT₃; альфа-1 адренергический рецептор; рецепторы 1A и 1B вазопрессина типа 1; рецептор ангиотензина II типа 1; рецептор кальцитонина; гистаминовый рецептор H1; метаботропный глутаматный рецептор, группа I; мускариновые рецепторы M₁, M₃ и M₅; и ассоциированный со следовыми аминами рецептор 1.

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

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

В некоторых случаях мутации или модификации генов $G_{q\alpha}$ были связаны с врожденными заболеваниями. В некоторых случаях мутации $G_{q\alpha}$ наблюдались при врожденных заболеваниях, таких как Винное Пятно и/или Синдром Стерджа-Вебера. В некоторых случаях около 92% случаев винных пятен содержат мутацию в GNAQ. В некоторых случаях около 88% синдрома Стерджа-Вебера содержат мутацию в GNAQ.

Семейство $G_{12/13}$.

$G_{12/13\alpha}$ модулирует ремоделирование актинового цитоскелета в клетках и регулирует клеточные процессы с помощью факторов обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF). GEF участвуют в активации малых GTP-аз, которые действуют как молекулярные переключатели во множестве внутриклеточных сигнальных путей. Примеры малых GTP-аз включают относящиеся к Ras суперсемейство GTP-аз (например, семейство Rho, такое как Cdc42), которое участвует в дифференцировке, пролиферации клеток, организации цитоскелета, переносе везикул и ядерном транспорте.

В некоторых вариантах выполнения изобретения GPCR, которые взаимодействуют с $G_{12/13\alpha}$, включают, но не ограничиваются ими, пуринергические рецепторы (например, P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆); мускариновые рецепторы M1 и M3 ацетилхолина; рецепторы тромбина [рецепторы, активируемые протеазой (PAR)-1, PAR-2]; тромбоксан (TXA2); сфингозин-1-фосфат (например, S1P₂, S1P₃, S1P₄ и S1P₅); лизофосфатидную кислоту (например, LPA₁, LPA₂, LPA₃); ангиотензин II (AT1); серотонин (5-HT_{2c} и 5-

HT₄); соматостатин (sst₅); эндотелии (ET_A и ET_B); холецистокинин (CCK₁); рецепторы вазопрессина V_{1a}; рецепторы дофамина D₅; рецепторы формилпептида fMLP; рецепторы галанина GAL₂; рецепторы про-станоида EP₃; аденозиновые рецепторы A₁; α₁-адренергические рецепторы; рецепторы бомбезина BB₂; рецепторы брадикинина B₂; рецепторы, чувствительные к кальцию; рецепторы хемокина KSHV-ORF74; рецепторы тахикинина NK₁; и рецепторы тиреотропного гормона (TSH).

В некоторых случаях G_{12/13α} подразделяется на типы G₁₂ и G₁₃, которые кодируются GNA12 и GNA13 соответственно.

Семейство G_{i/o}.

G_{i/oα} (ингибирующий G, другой G) (также известный как белок G_i/G_o или G_i) подавляет продукцию 3',5'-циклического AMP (сAMP) из аденозинтрифосфата (АТФ) посредством ингибирования активности аденилатциклазы, которая преобразует АТФ в сAMP.

В некоторых вариантах выполнения изобретения GPCR, которые взаимодействуют с G_{i/oα}, включают, но не ограничиваются ими, рецептор 5-гидрокситриптамина (рецептор 5-НТ) типов 5-НТ₁ и 5-НТ₅; мускариновые рецепторы ацетилхолина, такие как M₂ и M₄; аденозиновые рецепторы, такие как A₁ и A₃; адренергические рецепторы, такие как α_{2A}, α_{2B} и α_{2C}; рецепторы апелина; рецептор, чувствительный к кальцию; каннабиноидные рецепторы CB1 и CB2; хемокиновый рецептор CXCR4; дофамина D₂, D₃ и D₄; рецептор GABA_B; глутаматные рецепторы, такие как метаботропный глутаматный рецептор 2 (mGluR2), метаботропный глутаматный рецептор 3 (mGluR3), метаботропный глутаматный рецептор 4 (mGluR4), метаботропный глутаматный рецептор 6 (mGluR6), метаботропный глутаматный рецептор 7 (mGluR7) и метаботропный глутаматный рецептор 8 (mGluR8); рецепторы гистамина, такие как рецепторы H₃ и H₄; рецепторы мелатонина, такие как рецептор мелатонина типа 1 (MT1), рецептор мелатонина типа 2 (MT2) и рецептор мелатонина типа 3 (MT3); рецепторы ниацина, такие как NIACR1 и NIACR2; опиоидные рецепторы, такие как рецепторы δ, κ, μ и ноцицептина; рецепторы простагландина, такие как рецептор 1 простагландина E (EP₁), рецептор 3 простагландина E (EP₃), рецептор простагландина F (FP) и рецептор тромбоспандина (TP); рецепторы соматостатина sst₁, sst₂, sst₃, sst₄ и sst₅; и рецептор 8, связанный со следами аминов.

В некоторых случаях существует несколько типов G_{iα}: G_{iα1}, G_{iα2}, G_{iα3}, G_{iα4}, G_{oα}, G_t, G_{gust} и G_z. G_{iα1} кодируется GNAI1. G_{iα2} кодируется GNAI2. G_{iα3} кодируется GNAI3. G_{oα}, субъединица α₀, кодируется GNAO1. G_t кодируется GNAT1 и GNAT2. G_{gust} кодируется GNAT3. G_z кодируется GNAZ.

Семейство G_s.

G_{sα} (также известный как стимуляторный G, субъединица G_s-альфа или G_s-белок) активирует сAMP-зависимый путь через активацию аденилатциклазы, которая превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в 3',5'-циклический AMP (сAMP) и пирофосфат. В некоторых вариантах выполнения изобретения GPCR, которые взаимодействуют с G_{sα}, включают, но не ограничиваются ими, рецептор 5-гидрокситриптамина (рецептор 5-НТ) типов 5-НТ₄, 5-НТ₆ и 5-НТ₇; рецептор адренокортикотропного гормона (рецептор АКТГ) (также известный как рецептор 2 меланокортина или MC2R); аденозиновые рецепторы типов A_{2a} и A_{2b}; рецептор 2 аргинина вазопрессина (AVPR2); β-адренергические рецепторы β₁, β₂ и β₃; рецептор кальцитонина; пептидный рецептор, родственник геному кальцитонина; рецептор кортикотропин-релизинг гормона; рецептор дофамина семейства рецепторов, подобных D₁, такой как D₁ и D₅; рецептор фолликулостимулирующего гормона (рецептор FSH); рецептор желудочного ингибиторного полипептида; рецептор глюкагона; гистаминовый рецептор H₂; рецептор лютеинизирующего гормона/хорионадотропина; рецепторы меланокортина, такие как MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R; рецептор 1 паратиреоидного гормона; рецепторы простагландина типов D₂ и I₂; рецептор секретина; рецептор тиротропина; ассоциированный со следовыми аминами рецептор I; и опсин кубомедузы. В некоторых случаях есть два типа G_{sα}: G_s и G_{olf}. G_s кодируется GNAS. G_{olf} кодируется GNAL.

Дополнительные регуляторы сигнальной сети Hippo.

В некоторых вариантах выполнения изобретения дополнительным регулятором сигнального пути Hippo является комплекс Scumbbs (Crb). Комплекс Scumbbs является ключевым регулятором полярности и формы клеток. В некоторых случаях комплекс Scumbbs включает трансмембранные белки CRB, которые собирают мультибелковые комплексы, которые функционируют в соответствии с полярностью клеток. В некоторых случаях комплексы CRB привлекают членов семейства адаптерных белков Ангиомотин (AMOT), которые взаимодействуют с компонентами пути Hippo. В некоторых случаях исследования показали, что AMOT напрямую связывается с YAP, способствует фосфорилированию YAP и ингибирует его ядерную локализацию.

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

В некоторых случаях дополнительный регулятор сигнального пути Hippo включает молекулы адгезионных контактов. В некоторых случаях E-Кадгерин (E-cad) подавляет ядерную локализацию и активность YAP посредством регулирования активности MST. В некоторых вариантах выполнения изобретения белок α-катенин, ассоциированный с E-cad, регулирует YAP посредством секвестрирования ком-

плексов YAP/14-3-3 в цитоплазме. В других случаях члены семейства белков Ajuba взаимодействуют с активностью киназы Lats1/2, тем самым предотвращая инактивацию YAP/TAZ.

В некоторых вариантах выполнения изобретения дополнительные белки, которые взаимодействуют с YAP/TAZ прямо или косвенно, включают, но не ограничиваются ими, Merlin, протокадгерин Fat 1, MASK1/2, HIPK2, PTPN14, RASSF, PP2A, индуцируемые солью киназы (SIK), Scribble (SCRIB), связанные со Scribble белки Discs large (Dlg), KIBRA, PTPN14, NPHP3, LKB1, Ajuba и ZO1/2.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, являются ингибиторами соактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/Yes-ассоциированным белковым соактиватором транскрипции (TAZ/YAP). В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, увеличивают фосфорилирование соактиватора транскрипции с помощью PDZ-связывающего мотива/Yes-ассоциированного белкового соактиватора транскрипции (TAZ/YAP) или уменьшают дефосфорилирование транскрипционного соактиватора с PDZ-связывающим мотивом/Yes-ассоциированным белковым соактиватором транскрипции (TAZ/YAP). В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения увеличивают убиквитинирование соактиватора транскрипции с PDZ-связывающим MOTNBOM/Yes-ассоциированным белковым соактиватором транскрипции (TAZ/YAP) или уменьшают деубиквитинирование транскрипционного соактиватора с PDZ-связывающим мотивом/Yes-ассоциированным белковым соактиватором транскрипции (TAZ/YAP).

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, являются ингибиторами одного или более белков, входящих в путь Hippo или связанных с ним. В некоторых случаях один или более белков содержат белок, показанный на фиг. 1 и/или 2. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G-белка и/или связанного с ним GPCR. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G-белка. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белков семейства $G_{q\alpha}$, таких как G_q , $G_{q/11}$, $G_{q/14}$ и $G_{q/15}$; белков семейства $G_{12/13\alpha}$, таких как G_{12} и G_{13} ; или белков семейства $G_{i\alpha}$, таких как $G_{i\alpha1}$, $G_{i\alpha2}$, $G_{i\alpha3}$, $G_{i\alpha4}$, $G_{o\alpha}$, G_t , G_{gust} и G_z . В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_q . В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{q/11}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{q/14}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{q/15}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo является ингибитором G_{12} . В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_{13} . В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha1}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha2}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha3}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha4}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{o\alpha}$. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_t . В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_{gust} . В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_z .

В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор корового белка пути Hippo. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор Sav1. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор Mob. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор YAP. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор TAZ. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор TEAD.

В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка, связанного с путем убиквитинирования и протеасомной деградации. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo является ингибитором белка пути протеасомной деградации (например, протеасомы 26S).

В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка суперсемейства белков Ras. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка семейства белков Rho. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор Cdc42.

Cdc42 является членом суперсемейства Ras малых GTP-аз. В частности, Cdc42 принадлежит к семейству Rho GTP-аз, члены которого участвуют в разнообразных и критических клеточных процессах, таких как транскрипция генов, адгезия клетка-клетка и развитие клеточного цикла. Cdc42 участвует в росте и поляриности клеток, и в некоторых случаях Cdc42 активируется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF). В некоторых случаях ингибитор Cdc42 представляет собой соединение, описанное в

настоящем документе.

В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор деубиквитирующего фермента. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор цистеиновой протеазы или металлопротеазы. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор убиквитин-специфической протеазы. USP47 является членом убиквитин-специфических протеаз (USP/UBP) суперсемейства цистеиновых протеаз. В некоторых вариантах выполнения изобретения раскрытые в настоящем документе соединения являются ингибиторами USP47.

Дополнительные варианты выполнения изобретения, представленные в настоящем документе, включают комбинации одного или более конкретных вариантов выполнения изобретения, изложенных выше.

Заболевания.

Рак.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III), раскрытые в настоящем документе, пригодны для лечения рака. В некоторых вариантах выполнения изобретения относится к способу лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретения относится к применению соединения в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретения относится к применению соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в производстве медикамента для лечения рака.

В некоторых вариантах выполнения изобретения рак опосредуется активацией соактиватора транскрипции с помощью PDZ-связывающего мотива/Yes-ассоциированного соактиватора транскрипции белка (TAZ/YAP). В некоторых вариантах выполнения изобретения рак опосредуется модуляцией взаимодействия YAP/TAZ с TEAD. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак характеризуется мутантным G_{α} -белком. В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок выбран из G_{12} , G_{13} , G_q , G_{11} , G_i , G_o и G_s . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_{12} . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_{13} . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_q . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_{11} . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_i . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_o . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_s .

В некоторых вариантах выполнения изобретения рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых случаях рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых случаях солидная опухоль представляет собой саркому или карциному. В некоторых случаях солидная опухоль представляет собой саркому. В некоторых случаях солидная опухоль представляет собой карциному.

Примеры саркомы включают, но не ограничиваются ими, альвеолярную рабдомиосаркому, саркому мягкой альвеолярной части, амелобластому, ангиосаркому, хондросаркому, хордому, светлоклеточную саркому мягких тканей, дедифференцированную липосаркому, десмоид, десмопластическую мелкоклеточную круглоклеточную опухоль, эмбриональную рабдомиосаркому, эпителиоидную фибросаркому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, эпителиоидную саркому, эстеионеиобластому, саркому Юинга, внепечечную рабдоидную опухоль, внескелетную миксоидную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, фибросаркому, гигантоклеточную опухоль, гемангиоперицитому, инфантильную фибросаркому, воспалительную миофибробластическую опухоль, саркому Капоши, лейомиосаркому кости, липосаркому, липосаркому кости, злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH), злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH) кости, злокачественную мезенхимому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, мезенхимальную хондросаркому, миксофибросаркому, миксоидную липосаркому, миксовоспалительную фибросаркому, новообразования с дифференцировкой периваскулярных эпителиоидных клеток, остеосаркому, паростальную остеосаркому, новообразование с дифференцировкой периваскулярных эпителиоидных клеток, периостальную остеосаркому, плеоморфную липосаркому, плеоморфную рабдомиосаркому, PNET/внескелетную опухоль Юинга, рабдомиосаркому, круглоклеточную липосаркому, мелкоклеточную остеосаркому, солитарную фиброзную опухоль, синовиальную саркому и телеангиэктатическую остеосаркому.

Примеры карциномы включают, но не ограничиваются ими, аденокарциному, плоскоклеточную карциному, аденосквамозную карциному, анапластическую карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, рак желчных протоков (т.е. холан-

гиокарциному), рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак с Неизвестной Первичной Локализацией (CUP), рак пищевода, рак глаза, рак маточной трубы, гастроэнтерологический рак, рак почки, рак печени, рак легкого, медуллобластому, меланому, рак полости рта, рак яичника, рак поджелудочной железы, заболевание паращитовидной железы, рак полового члена, опухоль гипофиза, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак кожи, рак желудка, рак яичка, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак влагалища и рак вульвы. В некоторых случаях рак печени представляет собой первичный рак печени.

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

В некоторых случаях рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах выполнения изобретения гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз, лимфому, миелому, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, Т-клеточную злокачественную опухоль или В-клеточную злокачественную опухоль. В некоторых случаях гематологическая злокачественная опухоль представляет собой Т-клеточную злокачественную опухоль. Типичные Т-клеточные злокачественные опухоли включают, но не ограничиваются ими, периферическую Т-клеточную лимфому, не специфицируемую иначе (PTCL-NOS), анапластическую крупноклеточную лимфому, ангиоиммунобластную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL), бластную НК-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, гематоспленическую гамма-дельта Т-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому, назальные НК/Т-клеточные лимфомы и Т-клеточные лимфомы, связанные с лечением.

В некоторых случаях гематологическая злокачественная опухоль представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль. Примеры В-клеточных злокачественных опухолей включают, но не ограничиваются ими, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL с высоким риском и лимфому, не относящуюся к CLL/SLL. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из мантйных клеток (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную лимфому экстранодальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны, лимфому Беркитта, В-клеточную лимфому высокой степени не Беркитта, первичную В-клеточную лимфому средостения (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, предшественник В-лимфобластной лимфомы, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазматическую лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмоклеточную миелому, плазмацитому, крупно В-клеточную лимфому средостения (тимуса), внутрисосудистую крупно В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

В некоторых случаях рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак. В некоторых вариантах выполнения изобретения рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную солидную опухоль. В некоторых вариантах выполнения изобретения рецидивирующая или рефрактерная солидная опухоль представляет собой рецидивирующую или рефрактерную саркому или рецидивирующую или рефрактерную карциному. В некоторых вариантах выполнения изобретения рецидивирующая или рефрактерная карцинома включает аденокарциному, плоскоклеточную карциному, аденосквамозную карциному, анапластическую карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, рак желчных протоков (т.е. холангиокарциному), рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак с Неизвестной Первичной Локализацией (CUP), рак пищевода, рак глаза, рак маточной трубы, гастроэнтерологический рак, рак почки, рак печени, рак легкого, медуллобластому, меланому, рак полости рта, рак яичника, рак поджелудочной железы, заболевание паращитовидной железы, рак полового члена, опухоль гипофиза, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак влагалища и рак вульвы.

В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак выбирается из рецидивирующей или рефрактерной увеальной меланомы, мезотелиомы, рака пищевода, рака печени, рака молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, аденокарциномы легкого, глиомы, рака толстой кишки, колоректально-

го рака, рака желудка, медуллобластомы, рака яичника, плоскоклеточной карциномы пищевода, саркомы, саркомы Юинга, рака головы и шеи, рака предстательной железы и менингиомы. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную увеальную меланому, мезотелиому, рак пищевода, рак печени, рак молочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному легкого, глиому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, медуллобластому, рак яичника, плоскоклеточную карциному пищевода, саркому, саркому Юинга, рак головы и шеи, рак предстательной железы или менингиому. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную увеальную меланому, мезотелиому, рак пищевода или рак печени. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную увеальную меланому. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную мезотелиому. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак пищевода. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак печени. В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный первичный рак печени.

В некоторых случаях рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах выполнения изобретения рецидивирующая или рефрактерная гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или рефрактерную лейкемию, рецидивирующую или рефрактерную лимфому, рецидивирующую или рефрактерную миелому, рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому, рецидивирующую или рефрактерную лимфому Ходжкина, рецидивирующую или рефрактерную Т-клеточную злокачественную опухоль или рецидивирующую или рефрактерную В-клеточную злокачественную опухоль. В некоторых случаях рецидивирующая или рефрактерная гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или рефрактерную Т-клеточную злокачественную опухоль. В некоторых случаях рецидивирующая или рефрактерная гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или рефрактерную В-клеточную злокачественную опухоль, такую как, например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL с высоким риском или не относящуюся к CLL/SLL лимфому. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому мантийных клеток (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную лимфому экстра nodальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны, лимфому Беркитта, В-клеточную лимфому высокой степени не Беркитта, первичную В-клеточную лимфому средостения (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, предшественник В-лимфоцитарной лимфомы, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазматическую лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, миелому плазматических клеток, плазмоцитому, крупно В-клеточную лимфому средостения (тимуса), внутрисосудистую крупно В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

В некоторых случаях рак представляет собой метастазированный рак. В некоторых случаях метастазированный рак представляет собой метастазированную солидную опухоль. В некоторых случаях метастазированная солидная опухоль представляет собой метастазированную саркому или метастазированную карциному. В некоторых вариантах выполнения изобретения метастазированная карцинома включает аденокарциному, плоскоклеточную карциному, аденосквамозную карциному, анапластическую карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, рак желчных протоков (т.е. холангиокарциному), рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак с Неизвестной Первичной Локализацией (CUP), рак пищевода, рак глаза, рак маточной трубы, гастроэнтерологический рак, рак почки, рак печени, рак легкого, медуллобластому, меланому, рак полости рта, рак яичника, рак поджелудочной железы, заболевание парашитовидной железы, рак полового члена, опухоль гипофиза, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак влагалища и рак вульвы.

В некоторых случаях метастазированный рак выбран из метастазированной увеальной меланомы, мезотелиомы, рака пищевода, рака печени, рака молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, аденокарциномы легкого, глиомы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака желудка, медуллобластомы, рака яичника, плоскоклеточной карциномы пищевода, саркомы, саркомы Юинга, рака головы и шеи, рака предстательной железы и менингиомы. В некоторых случаях метастазированный рак представляет собой метастазированную увеальную меланому, мезотелиому, рак пищевода, рак печени, рак молочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному легкого, глиому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, медуллобластому, рак яичника, рак пищевода, плоскоклеточную карциному пищевода, саркому, саркому Юинга, рак головы и шеи, рак предстательной железы или менингиому. В некоторых случаях метастазированный рак представляет собой метастазированную увеальную

меланому, мезотелиому, рак пищевода или рак печени. В некоторых случаях метастазирующий рак представляет собой метастазирующую увеальную меланому. В некоторых случаях метастазированный рак представляет собой метастазированную мезотелиому. В некоторых случаях метастазированный рак представляет собой метастазированный рак пищевода. В некоторых случаях метастазированный рак представляет собой метастазированный рак печени. В некоторых случаях метастазированный рак представляет собой метастазированный первичный рак печени.

В некоторых случаях метастазированный рак представляет собой метастазированную гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах выполнения изобретения метастазированная гематологическая злокачественная опухоль представляет собой метастазированный лейкоз, метастазированную лимфому, метастазированную миелому, метастазированную неходжкинскую лимфому, метастазированную лимфому Ходжкина, метастазированную Т-клеточную злокачественную опухоль или метастазированную В-клеточную злокачественную опухоль. В некоторых случаях метастазированная гематологическая злокачественная опухоль представляет собой метастазированную Т-клеточную злокачественную опухоль. В некоторых случаях метастазированная гематологическая злокачественная опухоль представляет собой метастазированную В-клеточную злокачественную опухоль, такую как, например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL с высоким риском или не относящуюся к CLL/SLL лимфому. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому мантийных клеток (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную лимфому экстранодальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны, лимфому Беркитта, В-клеточную лимфому высокой степени не Беркитта, первичную В-клеточную лимфому средостения (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, предшественник В-лимфоцитарной лимфомы, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазматическую лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, миелому плазматических клеток, плазмцитому, крупно В-клеточную лимфому средостения (тимуса), внутрисосудистую крупно В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

В некоторых случаях рак представляет собой мезотелиому, гепатоцеллюлярную карциному, менингиому, злокачественную опухоль оболочки периферических нервов, Шванному, рак легкого, карциному мочевого пузыря, кожные нейрофибромы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, глиобластома, аденосквамозную карциному эндометрия, анапластическую карциному щитовидной железы, аденокарциному желудка, аденокарциному пищевода, рак яичника, серозную аденокарциному яичника, меланому или рак молочной железы.

Показания, не являющиеся онкологическими.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III) пригодны для лечения поликистозного заболевания почек. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III) пригодны для лечения фиброза печени. В некоторых вариантах выполнения изобретения относится к способу лечения поликистозного заболевания почек у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к соединению для применения в лечении поликистозного заболевания почек у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к соединению для применения в лечении поликистозного заболевания почек у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к соединению для применения в лечении поликистозного заболевания почек у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к соединению для применения в лечении поликистозного заболевания почек у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к соединению для применения в лечении поликистозного заболевания почек у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к соединению для применения в лечении поликистозного заболевания почек у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, раскрытых в настоящем документе, в производстве медикамента для лечения фиброза печени.

Врожденные заболевания.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III) пригодны для лечения врожденного заболевания. В некоторых вариантах выполнения изобретения относится к способу лечения врожденного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к соединению для применения в лечении врожденно-

го заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах выполнения изобретение относится к применению соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в производстве медикамента для лечения врожденного заболевания. В некоторых вариантах выполнения изобретения врожденное заболевание опосредуется активацией соактиватора транскрипции с помощью PDZ-связывающего мотива/Yes-ассоциированного соактиватора транскрипции белка (TAZ/YAP). В некоторых вариантах выполнения изобретения врожденное заболевание характеризуется мутантным G_{α} -белком. В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок выбран из G_{12} , G_{13} , G_q , G_{11} , G_i , G_o и G_s . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_{12} . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_{13} . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_q . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_{11} . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_i . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_o . В некоторых вариантах выполнения изобретения мутантный G_{α} -белок представляет собой G_s .

В некоторых вариантах выполнения изобретения врожденное заболевание является результатом генетической аномалии, внутриматочной среды, ошибок, связанных с морфогенезом, инфекцией, эпигенетическими модификациями родительской зародышевой линии или хромосомной аномалией. Примеры врожденных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, Синдром Стерджа-Вебера, Винное пятно, синдром Холта-Орама, дефекты брюшной стенки, мышечную дистрофию Беккера (BMD), дефицит биотинидазы, Шарко-Мари-Тута (СМТ), расщелину губы, волчью пасть, врожденную гиперплазию надпочечников, врожденные пороки сердца, врожденный гипотиреоз, врожденную мышечную дистрофию, муковисцидоз, синдром Дауна, мышечную дистрофию Дюшенна, синдром Ломкой X-хромосомы, мышечную атаксию Фридрейха, галактоземию, гемоглобинопатию, болезнь Краббе, тазово-плечевую мышечную дистрофию, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы средней цепи, тяжелую миастению, дефекты нервной трубки, фенилкетонурию, болезнь Помпе, тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID), синдром Стиклера (или наследственную прогрессирующую артрофтальмопатию), спинальную мышечную атрофию и трисомию 18. В некоторых вариантах выполнения изобретения врожденное заболевание представляет собой Синдром Стерджа-Вебера или Винное пятно. В некоторых вариантах выполнения изобретения врожденное заболевание представляет собой Синдром Стерджа-Вебера. В некоторых вариантах выполнения изобретения врожденное заболевание представляет собой Винное пятно.

Примеры

Эти примеры включены только для иллюстративных целей, а не для ограничения объема формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

Список сокращений.

При использовании выше и во всем раскрытии следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

ACN или MeCN	ацетонитрил
Ac	ацетил
BOC или Boc	<i>трет</i> -бутилкарбамат
t-Bu	<i>трет</i> -бутил
°C	градусы Цельсия
DAST	трифторид диэтиламиносеры
DBA или dba	дибензилиденацетон
DCE	дихлорэтан (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид

DMSO	диметилсульфоксид
Dppf или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EA или EtOAc	этилацетат
Et	этил
EtOH	этанол
г	грамм(ы)
ч, ч, ч	час(ы)
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	герц
LAN	лития-алюминия ангидрид
LCMS	жидкостная хроматографическая масс-спектрометрия
m/z	отношение массы к заряду
M	молярный
Me	метил
MeOH	метанол
мг	миллиграмм(ы)
МГц	мегагерц
мкмоль	микромоль(и)
мкл	микролитр(ы)
мл	миллилитр(ы)
ммоль	миллимоль(и)
MS	масс-спектрометрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
PE	петролейный эфир
Ph	фенил
преп-HPLC	препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
преп-TLC	препаративная тонкослойная хроматография
Pu	пиридин
RT	время удержания
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

TLC

тонкослойная хроматография

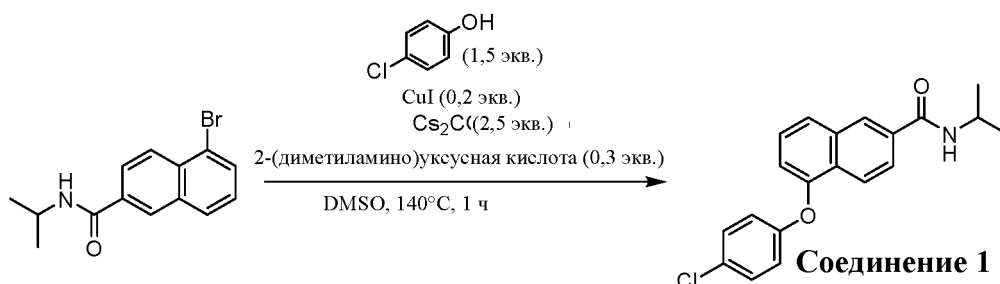
XPhos

2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

I. Химический синтез.

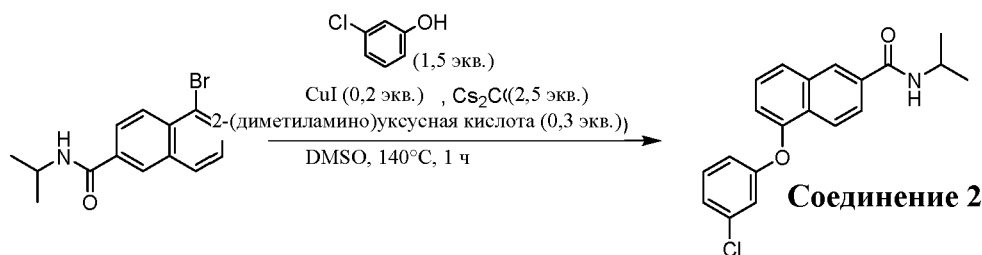
Если не указано иное, реагенты и растворители использовались в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду. Выходы не оптимизировались. Время реакции было приблизительным и не оптимизировалось. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное. В некоторых вариантах выполнения изобретения в случае несоответствия между схемой реакции и написанной процедурой следует соблюдать написанную процедуру.

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



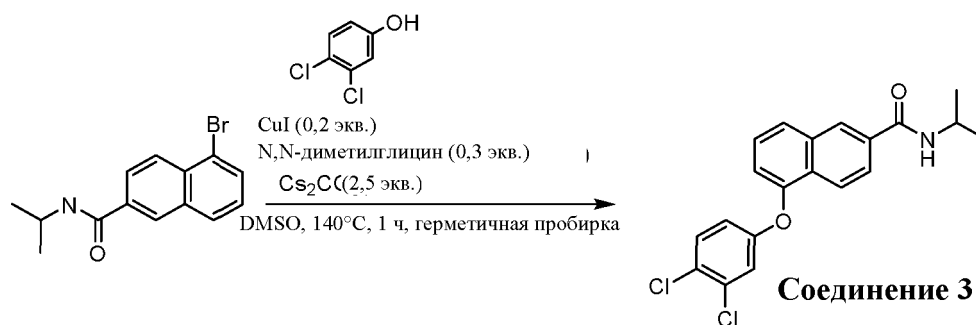
Смесь 5-бром-N-изопропилнафталин-2-карбоксамид (0,15 г, 0,51 ммоль, 1 экв.), 4-хлорфенола (99,0 мг, 0,77 ммоль, 75,6 мкл, 1,5 экв.), CuI (19,5 мг, 0,10 ммоль, 0,2 экв.), Cs₂CO₃ (418,2 мг, 1,28 ммоль, 2,5 экв.) и 2-(диметиламино)уксусной кислоты (15,9 мг, 0,15 ммоль, 0,3 экв.) в DMSO (2 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 140°C в течение 1 ч в атмосфере N₂ под микроволнами. К раствору добавляли H₂O (8 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-НPLC. Было получено Соединение 5-(4-хлорфенокси)-N-изопропилнафталин-2-карбоксамид (14,5 мг, 42,6 мкмоль, выход 8,3%). LCMS (ESI): RT=0,877 мин, вычисл. масса для C₂₀H₁₈ClNO₂ 339,10, m/z найденное 339,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDOD₃) δ 8,36 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 3H), 4,23 (s, 1H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 7H).

Пример 2: 5-(3-хлорфенокси)-N-изопропил-2-нафтамид (соединение 2)



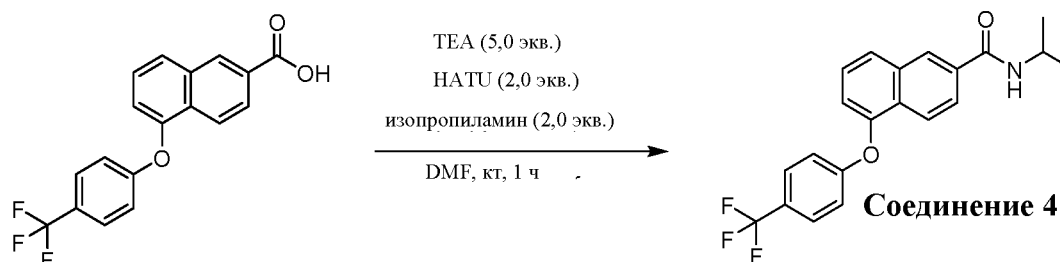
Смесь 5-бром-N-изопропилнафталин-2-карбоксамид (0,15 г, 0,51 ммоль, 1 экв.), 3-хлорфенола (99,0 мг, 0,77 ммоль, 81,1 мкл, 1,5 экв.), CuI (19,6 мг, 0,10 ммоль, 0,2 экв.), Cs₂CO₃ (418,2 мг, 1,28 ммоль, 2,5 экв.) и 2-(диметиламино)уксусной кислоты (15,9 мг, 0,15 ммоль, 0,3 экв.) в DMSO (2 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 140°C в течение 1 ч в атмосфере N₂ под микроволнами. К раствору добавляли H₂O (8 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-НPLC. Было получено Соединение 5-(3-хлорфенокси)-N-изопропилнафталин-2-карбоксамид (13,5 мг, 39,9 мкмоль, выход 7,7%). LCMS (ESI): RT=0,873 мин, вычисл. масса для C₂₀H₁₈ClNO₂ 339,10, m/z найденное 339,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDOD₃) δ 8,42 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,54 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 7,01 (t, J=2,1 Гц, 1H), 6,95 (dd, J=1,8, 8,3 Гц, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 3: 5-(3,4-дихлорфенокси)-N-изопропилнафталин-2-карбоксамид (соединение 3)



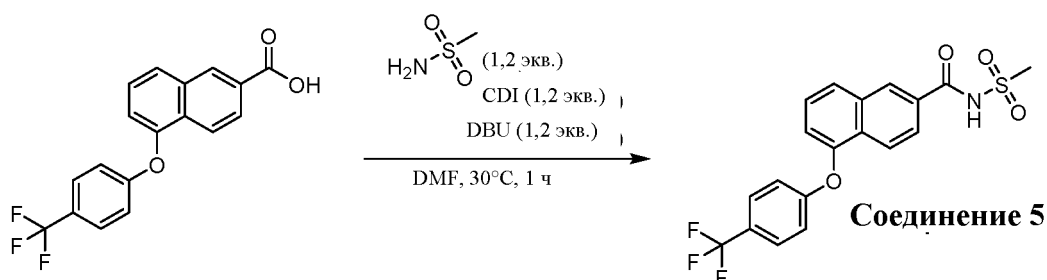
Смесь соединения 5-бром-N-изопропил-2-нафтамид (140 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.), соединения 3,4-дихлорфенол (117,2 мг, 0,7 ммоль, 27,1 мкл, 1,5 экв.), CuI (18,3 мг 95,8 мкмоль, 0,2 экв.), Cs₂CO₃ (390,3 мг, 1,2 ммоль, 2,5 экв.) и N,N-диметилглицина (14,8 мг, 0,1 ммоль, 0,3 экв.) помещали в микроволновую пробирку в DMSO (3 мл). Герметичную пробирку нагревали при 140°C в течение 1 ч под микроволнами. Остаток выливали в H₂O (50 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (58,6 мг, 0,2 ммоль, выход 32,7%). LCMS (ESI): RT=0,920 мин, вычисл. масса для C₂₀H₁₇Cl₂NO₂ 373,1,1, m/z найденное 373,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 - 8,36 (m, 2H), 8,16 - 7,84 (m, 3H), 7,61 (d, J=12,3 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,15 (s, 1H), 1,20 (d, J=5,8 Гц, 6H).

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



К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (0,1, 0,30 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (228,8 мг, 0,60 ммоль, 2 экв.) и TEA (152,2 мг, 1,50 ммоль, 0,20 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. К смеси добавляли изопропиламин (35,5 мг, 0,60 ммоль, 51,7 мкл, 2 экв.), и смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Смесь гасили H₂O (30 мл), и смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; V%: 60%-90%, 9,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13,26 мг, 35, 5 мкмоль, выход 11,8%). LCMS (ESI): RT=0,881 мин, вычисл. масса для: C₂₁H₁₈F₃NO₂ 373,37, m/z найденное 373,9; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг=8,45 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,71 - 7,64 (m, J=8,5 Гц, 2H), 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, J=8,6 Гц, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 1,31 (d, J=6,6 Гц, 6H).

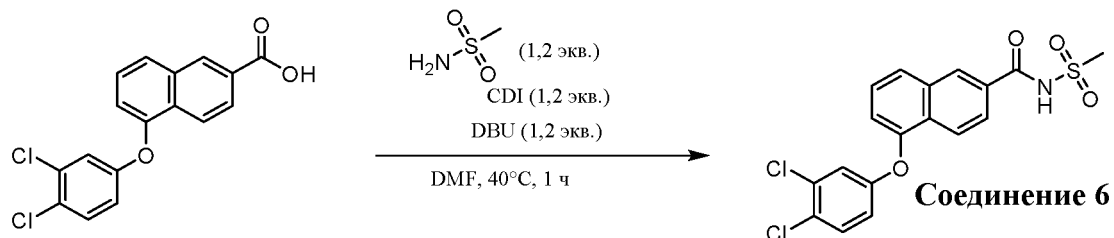
Пример 5: N-(метилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 5)



К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (0,05 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли CDI (29,2 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 30°C. К смеси добавляли метансульфонамид (17,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DBU (27,4 мг, 0,18 ммоль, 27,2 мкл, 1,2 экв.), и смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Смесь гасили H₂O

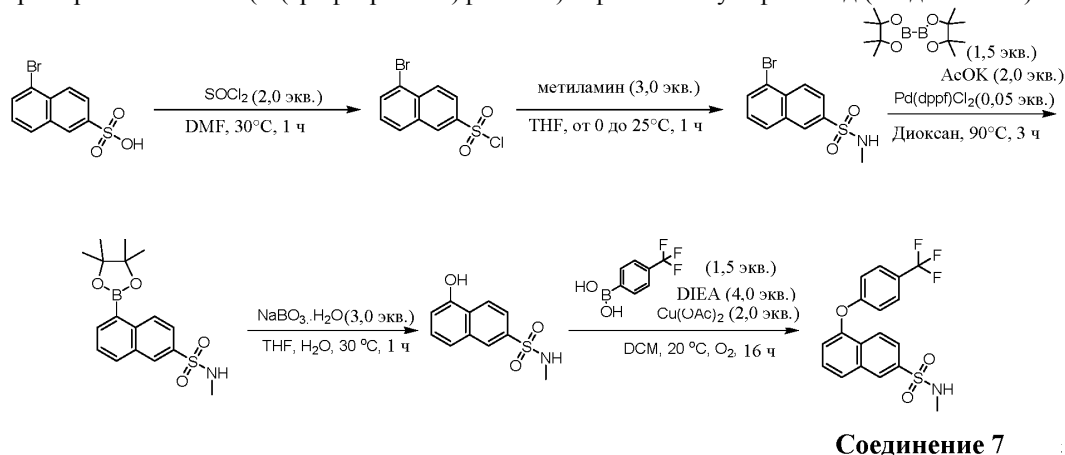
(30 мл), и смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (8,3 мг, 20,3 мкмоль, выход 13,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг=8,59 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,97 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,43 (s, 3H).

Пример 6: 5-(3,4-дихлорфенокси)-N-(метилсульфонил)-2-нафтамид (соединение 6)



К раствору 5-(3,4-дихлорфенокси)нафталин-2-карбоновой кислоты (50,1 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DBU (27,4 мг, 0,18 ммоль, 27,2 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 40°C. К смеси добавляли метансульфонамид (17,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и CDI (29,2 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. К раствору добавляли H₂O (6 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (9,1 мг, 21,6 мкмоль, выход 14,3%). LCMS (ESI): RT=0,881 мин, вычисл. масса для C₁₈H₁₃Cl₂NO₄S 410,27, m/z найденное 409,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12,34 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,38 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=2,8, 8,9 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H).

Пример 7: N-метил-5-(4-(трифторметил)фенокси)нафталин-2-сульфонамид (соединение 7)



5-Бромнафталин-2-сульфонилхлорид.

Смесь 5-бромнафталин-2-сульфоновой кислоты (900 мг, 3,13 ммоль, 1 экв.) и SOCl₂ (745,8 мг, 6,27 ммоль, 0,45 мл, 2 экв.) в DMFA (2 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл), и смесь экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×6), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем. Было получено соединение 5-бромнафталин-2-сульфонилхлорид (800 мг, 2,62 ммоль, выход 83,5%). 5-бром-N-метилнафталин-2-сульфонамид метиламин (2 М, 3,93 мл, 3 экв.) по каплям добавляли к смеси 5-бромнафталин-2-сульфонилхлорида (800 мг, 2,62 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем. Было получено соединение 5-бром-N-метилнафталин-2-сульфонамид (600 мг, 2,00 ммоль, выход 76,3%).

N-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-сульфонамид.

Смесь 5-бром-N-метилнафталин-2-сульфонамида (400 мг, 1,33 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (507,5 мг, 2,00 ммоль, 1,5 экв.), AcOK (261,5 мг, 2,67 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (48,7 мг, 66,6 мкмоль, 0,05 экв.) в диоксане (3 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл), и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединен-

ную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем. Было получено соединение N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-сульфонамид (350 мг, 1,01 ммоль, выход 75,6%).

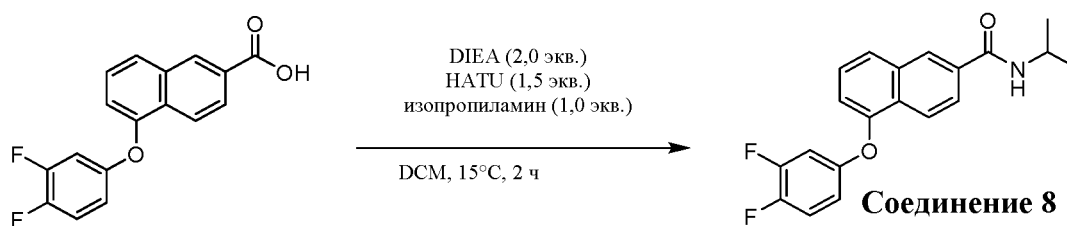
5-Гидрокси-N-метилнафталин-2-сульфонамид.

Смесь N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-сульфонамида (350 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) и натрия; 3-оксидодиоксаборирана тетрагидрата (465,2 мг, 3,02 ммоль, 0,58 мл, 3 экв.) в THF (2 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Было получено соединение 5-гидрокси-N-метилнафталин-2-сульфонамид (250 мг, неочищенный), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-Метил-5-(4-(трифторметил)фенокси)нафталин-2-сульфонамид.

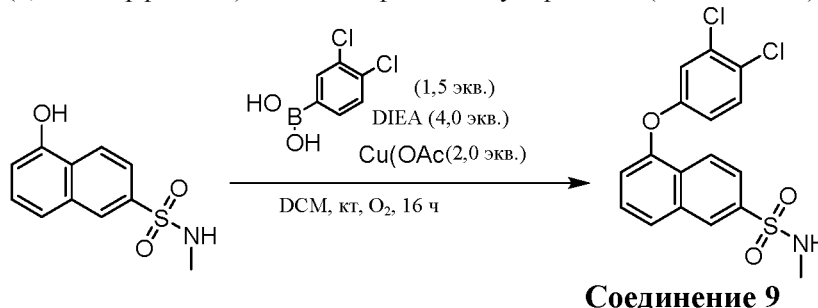
Смесь 5-гидрокси-N-метилнафталин-2-сульфонамида (100 мг, 0,42 ммоль, 1 экв.), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (120,0 мг, 0,63 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (217,8 мг, 1,69 ммоль, 0,29 мл, 4 экв.) и Cu(OAc)₂ (153,1 мг, 0,84 ммоль, 2 экв.) в DCM (5 мл) дегазировали и продували O₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере O₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 51,9 мкмоль, выход 12,3%). LCMS (ESI): RT=0,828 мин, вычисл. масса для C₁₈H₁₄F₃NO₂S 381,37, m/z найденное 382,06 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=8,51 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,31 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,8 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H).

Пример 8: 5-(3,4-дифторфенокси)-N-изопропил-2-нафтамид (соединение 8)



К раствору 5-(3,4-дифторфенокси)нафталин-2-карбоновой кислоты (70 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли HATU (132,9 мг, 0,34 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. К раствору добавляли DIEA (60,2 мг, 0,46 ммоль, 81,2 мкл, 2 экв.) и изопропиламин (13,7 мг, 0,23 ммоль, 20,0 мкл, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. К раствору добавляли H₂O (6 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (10,5 мг, 30,8 мкмоль, выход 13,2%). LCMS (ESI): RT=0,847 мин, вычисл. масса для C₂₀H₁₇F₂NO₂ 341,35, m/z найденное 341, 9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,51 (s, 1H), 8,48-8,43 (m, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,4, 8,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,56 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 4,16 (qd, J=6,8, 13,7 Гц, 1H), 1,22 (d, J=6,5 Гц, 6H).

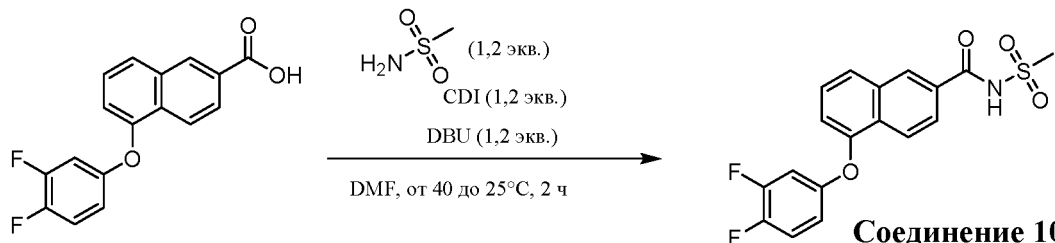
Пример 9: 5-(3,4-дихлорфенокси)-N-метилнафталин-2-сульфонамид (соединение 9)



Смесь 5-гидрокси-N-метилнафталин-2-сульфонамида (80 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.), (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (96,5 мг, 0,50 ммоль, 1,5 экв.), Cu(OAc)₂ (122,4 мг, 0,67 ммоль, 2 экв.), DIEA (174,3 мг, 1,35 ммоль, 0,23 мл, 4 экв.) в DCM (3 мл) дегазировали и продували O₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере O₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10

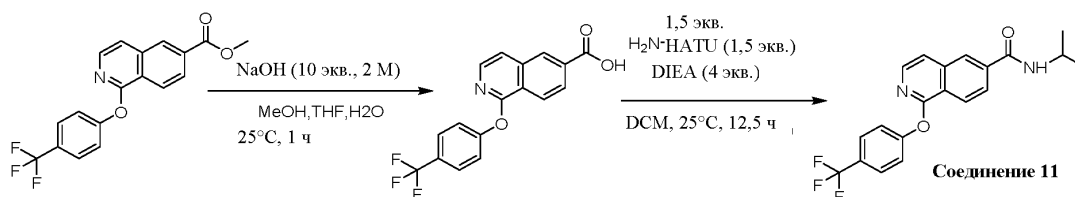
мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 12,8 мкмоль, выход 3,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=8,50 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,29 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=1,8, 9,0 Гц, 1H), 7,65 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,01 (dd, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H).

Пример 10: 5-(3,4-дифторфенокси)-N-(метилсульфонил)-2-нафтамид (соединение 10)



К раствору 5-(3,4-дифторфенокси)нафталин-2-карбоновой кислоты (70 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли CDI (45,3 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. К раствору добавляли DBU (42,5 мг, 0,27 ммоль, 42,1 мкл, 1,2 экв.) и метансульфонамид (26,6 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К раствору добавляли H₂O (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (8 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (12 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5,9 мг, 15,6 мкмоль, выход 6,7%). LCMS (ESI): RT=0,808 мин, вычисл. масса для C₁₈H₁₃F₂NO₄S 377,36, m/z найденное 377,8; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,56 (s, 1H), 8,11 (dd, J=1,3, 8,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,04 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (br s, 1H), 2,90 (s, 3H).

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



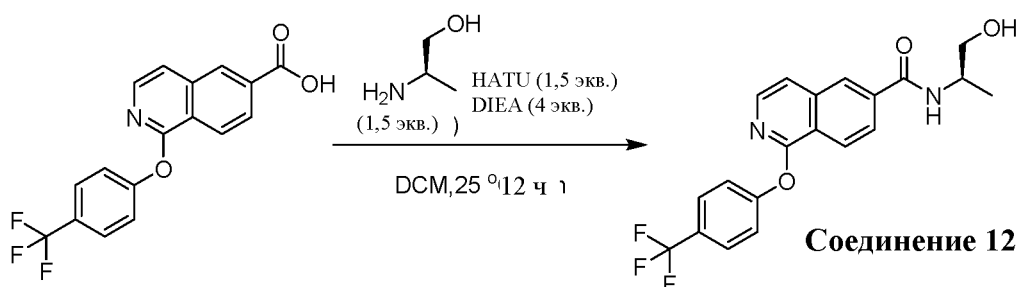
1-[4-(Трифторметил)фенокси]изохинолин-6-карбоновая кислота.

К смеси метил 1-(4-(трифторметил)фенокси)изохинолин-6-карбоксилата (120 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл), THF (1,5 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляли NaOH (2 М, 1,73 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли H₂O (10 мл) и доводили pH до 6-7 с помощью 1н. HCl. Смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-(трифторметил)фенокси)изохинолин-6-карбоновой кислоты (90 мг, неочищенная).

N-Изопропил-1-[4-(трифторметил)фенокси]изохинолин-6-карбоксамид.

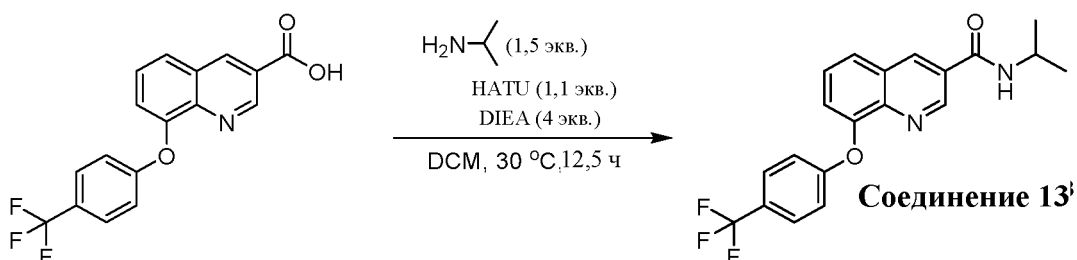
К раствору 1-(4-(трифторметил)фенокси)изохинолин-6-карбоновой кислоты (20 мг, 60,0 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2,5 мл) добавляли DIEA (31,0 мг, 0,24 ммоль, 42 мкл, 4 экв.) и HATU (34,2 мг, 90,0 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли изопропиламин (5,3 мг, 90,0 мкмоль, 8 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали преп-TLC (SiO₂) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 мг, 15,8 мкмоль, выход 26,4%). LCMS (ESI): RT=0,968 мин, вычисл. масса для C₂₀H₁₇F₃N₂O₂ 374,36, m/z найденное 375,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 6,14 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 6,20 - 6,06 (m, 1H), 4,37 (qd, J=6,7, 13,7 Гц, 1H), 1,33 (d, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 12: N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]-1-[4-(трифторметил)фенокси]изохинолин-6-карбоксамид (соединение 12)



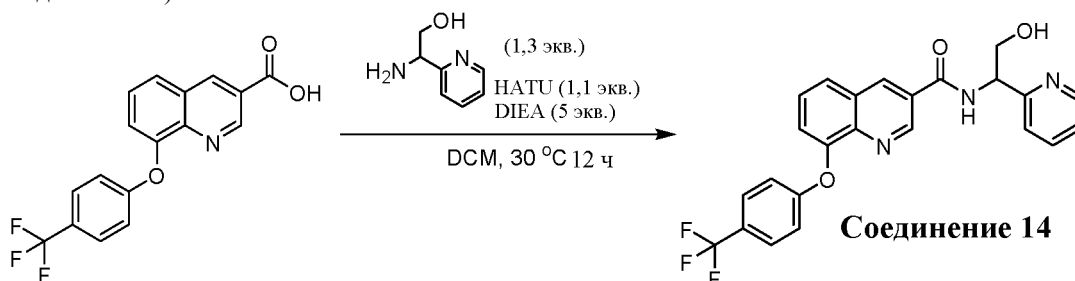
К раствору 1-[4-(трифторметил)фенокси]изохинолин-6-карбоновой кислоты (20 мг, 60,0 мкмоль, 1 экв.) и (R)-2-аминопропан-1-ола (6,8 мг, 90,0 мкмоль, 7 мкл, 1,5 экв.) в DCM (1 мл) добавляли DIEA (31,0 мг, 0,24 ммоль, 42 мкл, 4 экв.) и HATU (34,2 мг, 90 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5,5 мг, 14,2 мкмоль, выход 23,6%). LCMS (ESI): RT=0,882 мин, вычисл. масса для C₂₀H₁₇F₃N₂O₃ 390,36, m/z найденное 391,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,25 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=1,5, 8,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,44 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,57 - 6,44 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 2,40 (br s, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 13: N-изопропил-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид (соединение 13)



К раствору 8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 150,0 мкмоль, 1 экв.) и HATU (62,8 мг, 0,16 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли DIEA (77,6 мг, 0,6 ммоль, 0,1 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 30 мин. В смесь добавляли изопропиламин (13,3 мг, 0,22 ммоль, 19,3 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-HPLC. Получали указанное в заголовке соединение (7,9 мг, 21,2 мкмоль, выход 14,1%). LCMS (ESI): RT=0,802 мин, вычисл. масса, для C₂₀H₁₇F₃N₂O₂ 374,12, m/z найденное 374,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,20 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 3H), 7,35 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,09 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,4 Гц, 6H).

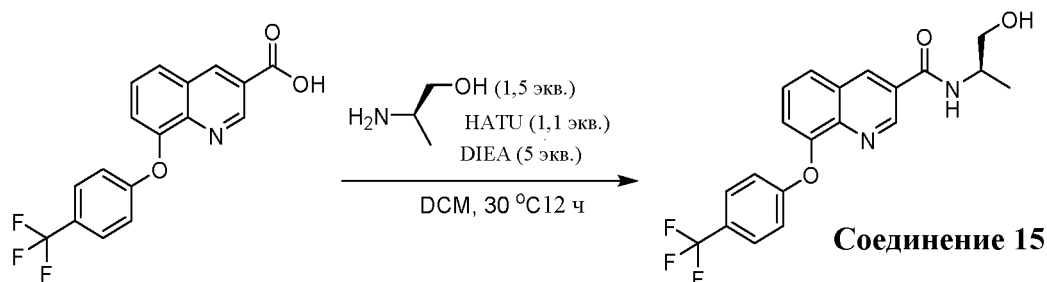
Пример 14: N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид (соединение 14)



К раствору 8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 150,0 мкмоль, 1 экв.) и HATU (62,8 мг, 0,16 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (96,9 мг, 0,75 ммоль, 0,13 мл, 5 экв.) и 2-амино-2-пиридин-2-илэтанол (40 мг, 0,19 ммоль, 1,3 экв., 2HCl). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (15,7 мг, 34,7 мкмоль, выход 23,1%). LCMS (ESI): RT=0,695 мин, вычисл. масса для C₂₄H₁₈F₃N₃O₃ 453,13, m/z

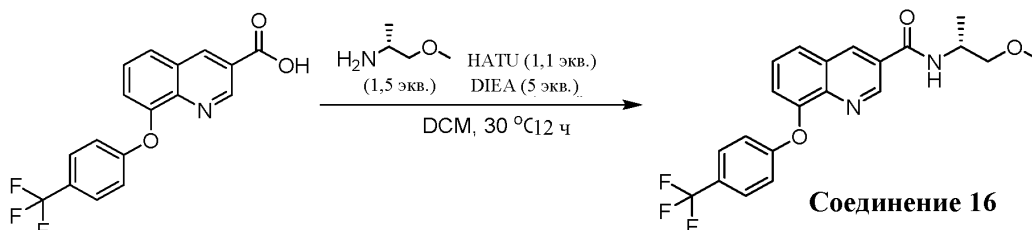
найденное 454,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,35 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,73 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 4H), 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,43 - 5,39 (m, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 4,10 - 4,06 (m, 1H), 2,7 (br s, 1H).

Пример 15: N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид (соединение 15)



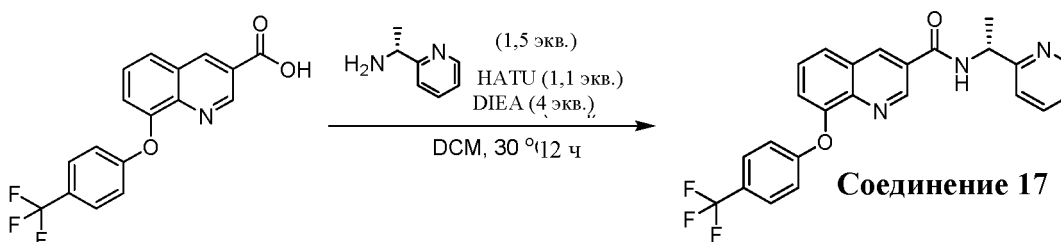
К раствору 8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (62,8 мг, 0,16 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (77,6 мг, 0,60 ммоль, 0,1 мл, 4 экв.) и (211)-2-аминопропан-1-ол (16,9 мг, 0,23 ммоль, 17,6 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5,3 мг, 13,6 мкмоль, выход 9,1%). LCMS (ESI): RT=0,733 мин, вычисл. масса для C₂₀H₁₇F₃N₂O₃ 390,12, m/z найденное 390,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,26 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 3H), 7,34 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,71 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 3,83 - 3,83 (m, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 16: N-[(1R)-2-метокси-1-метилэтил]-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид (соединение 16)



К раствору 8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (62,8 мг, 0,16 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (96,9 мг, 0,75 ммоль, 0,13 мл, 5 экв.) и (211)-1-метоксипропан-2-амин (28,3 мг, 0,22 ммоль, 17,6 мкл, 1,5 экв., HCl). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (16,9 мг, 41,9 мкмоль, выход 27,9%). LCMS (ESI): RT=0,778 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₉F₃N₂O₃ 404,13, m/z найденное 404,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,24 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 3H), 7,36 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,58 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 4,45 - 4,42 (m, 1H), 3,58 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,4 Гц, 3H).

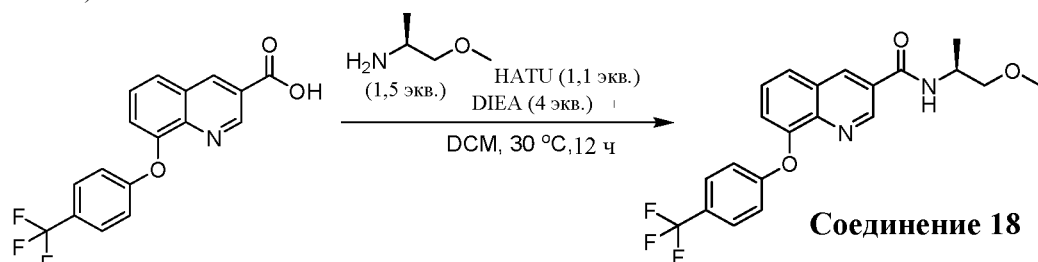
Пример 17: N-[(1R)-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид (соединение 17)



К раствору 8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (62,8 мг, 0,16 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (77,6 мг, 0,60 ммоль, 0,1 мл, 4 экв.) и (1R)-1-(2-пиридил)этанамин (27,5 мг, 0,22 ммоль, 17,55 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (26,7

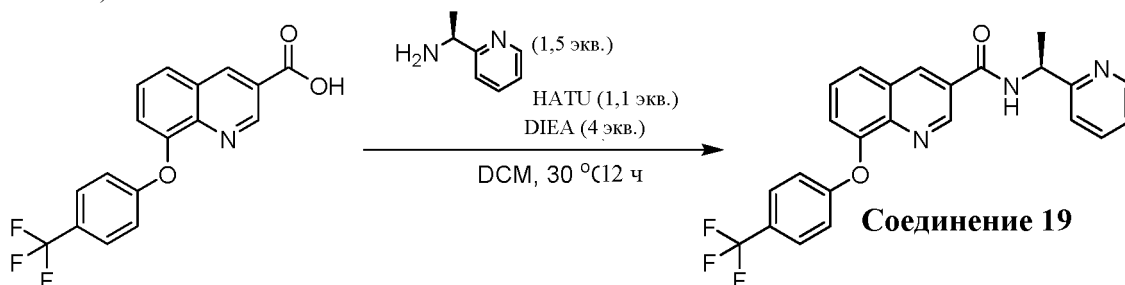
мг, 61,2 мкмоль, выход 40,8%). LCMS (ESI): RT=0,709 мин, вычисл. масса для $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$ 437,14, m/z найденное 438,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,36 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,78 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 7,81 - 7,79 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 3H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,44 - 5,37 (m, 1H), 1,65 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 18: N-[(1S)-2-метокси-1-метилэтил]-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид (соединение 18)



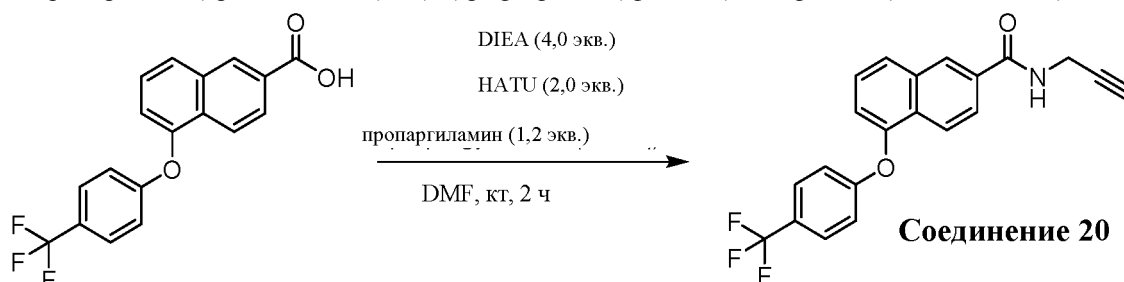
К раствору 8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (62,8 мг, 0,16 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (77,6 мг, 0,6 ммоль, 0,1 мл, 4 экв.) и (2S)-1-метоксипропан-2-амин (20,1 мг, 0,22 ммоль, 17,6 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-НPLC с получением указанного в заголовке соединения (25,0 мг, 61,4 мкмоль, выход 40,9%). LCMS (ESI): RT=0,782 мин, вычисл. масса для $C_{21}H_{19}F_3N_2O_3$ 404,13, m/z найденное 404,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 3H), 7,36 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,59 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 4,46 - 4,42 (m, 1H), 3,58 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 19: N-[(1S)-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид (соединение 19)



К раствору 8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (62,8 мг, 0,16 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (77,6 мг, 0,6 мкмоль, 0,1 мл, 4 экв.) и (1S)-1-(2-пиридил)этанамин (27,5 мг, 0,22 ммоль, 17,6 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-НPLC с получением указанного в заголовке соединения (19,6 мг, 44,9 мкмоль, выход 29,9%). LCMS (ESI): RT=0,717 мин, вычисл. масса для $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$ 437,14, m/z найденное 437,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,16 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,42 - 5,35 (m, 1H), 1,63 (d, J=6,8 Гц, 3H).

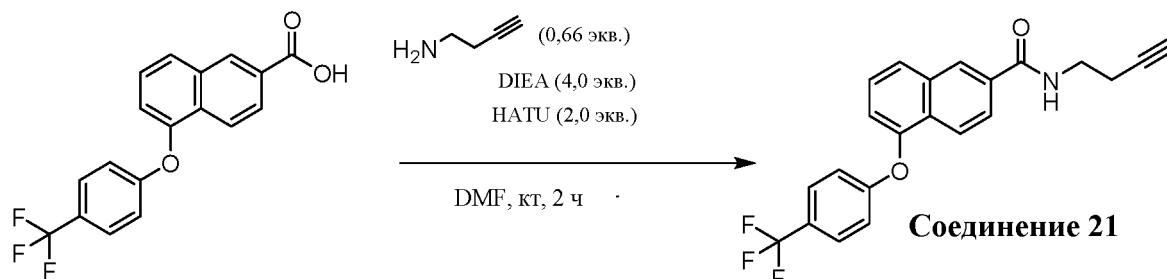
Пример 20: N-(проп-2-ин-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 20)



К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и проп-2-ин-1-амина (9,9 мг, 0,18 ммоль, 11,5 мкл, 1,2 экв.) в DMF (1 мл) добавляли HATU (114,4 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.) и DIEA (77,7 мг, 0,6 ммоль, 0,1 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. К раствору добавляли H_2O (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (8 мл×3). Объединен-

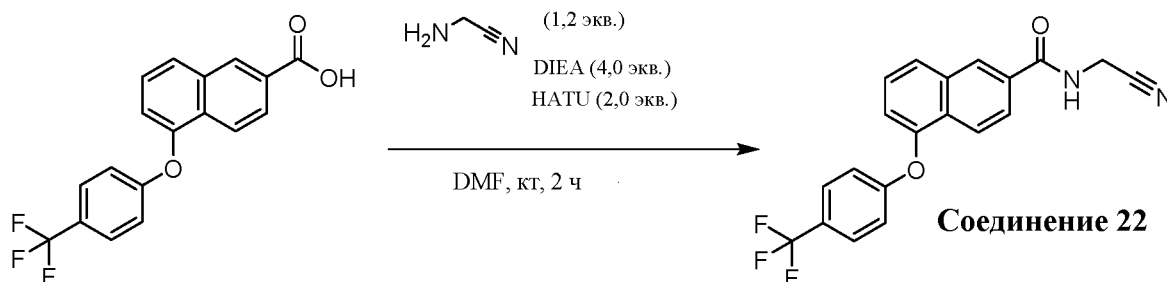
ные органические слои промывали рассолом (12 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5,2 мг, 14,1 мкмоль, выход 9,41%). LCMS (ESI): RT=0,875 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₄F₃NO₂ 369,34, m/z найденное 369,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,12 (dd, J=2,5, 5,5 Гц, 2H), 3,17 (t, J=2,5 Гц, 1H).

Пример 21: N-(бут-3-ин-1-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 21)



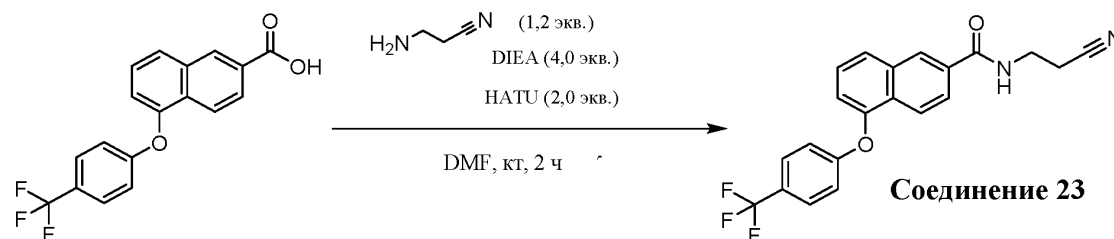
К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и бут-3-ин-1-амина гидрохлорида (10,4 мг, 98, 5 мкмоль, 0,66 экв.) в DMF (1 мл) добавляли HATU (114,4 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.) и DIEA (77,7 мг, 0,6 ммоль, 0,1 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. К раствору добавляли H₂O (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (8 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (12 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (12,6 мг, 33,1 мкмоль, выход 22%). LCMS (ESI): RT=0,878 мин, вычисл. масса для C₂₂H₁₆F₃NO₂ 383,36 m/z найденное 383,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,75 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 2,87 (t, J=2,6 Гц, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 2H).

Пример 22: N-(цианометил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 22)



К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и 2-аминоацетонитрила (16,7 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв., HCl) в DMF (1 мл) добавляли HATU (114,4 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.) и DIEA (77,7 мг, 0,6 ммоль, 0,1 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. К раствору добавляли H₂O (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (8 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (12 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; V%: 65%-95%, 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (20,4 мг, 55,2 мкмоль, выход 36,7%). LCMS (ESI): RT=0,852 мин, вычисл. масса для C₂₀H₁₃F₃N₂O₂ 370,32, m/z найденное 370,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,61 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,44 - 4,39 (m, 2H).

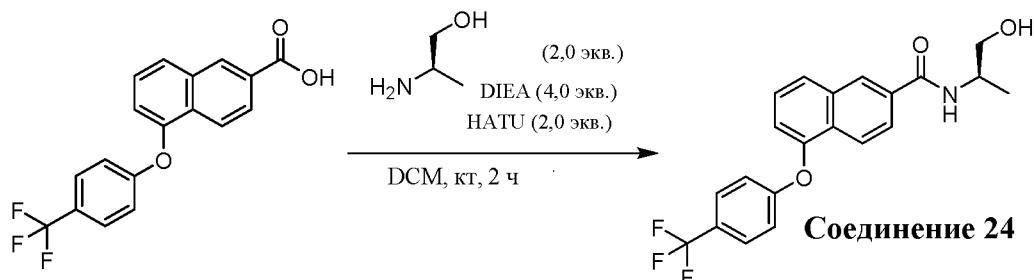
Пример 23: N-(2-цианоэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 23)



К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и 3-аминопропаннитрила (12,6 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (1 мл) добавляли HATU (114,4 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.) и DIEA (77,7 мг, 0,6 ммоль, 0,1 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в

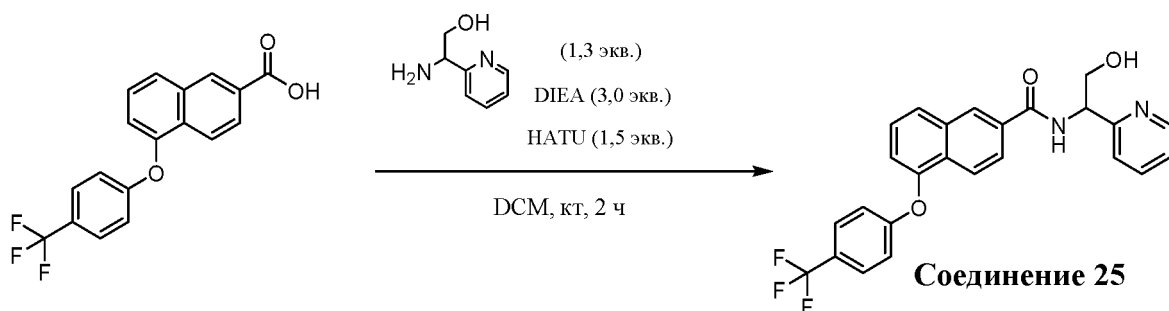
течение 2 ч. К раствору добавляли H₂O (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (8 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (12 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5,7 мг, 14,6 мкмоль, выход 9,7%). LCMS (ESI): RT=0,843 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₅F₃N₂O₂ 384,35 m/z найденное 384,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,57 (q, J=6,3 Гц, 2H), 2,83 (1, J=6,5 Гц, 2H).

Пример 24: (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 24)



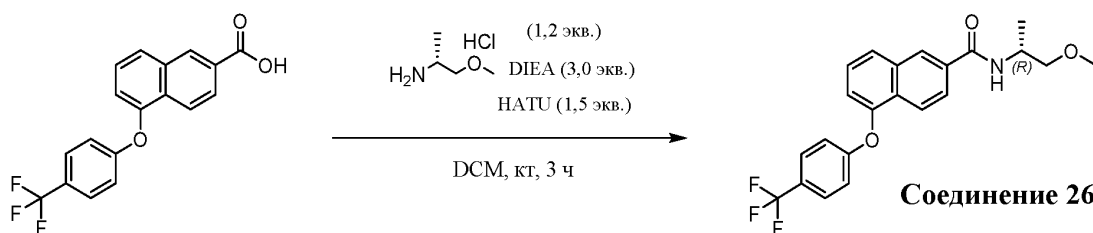
Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), DIPEA (77,7 мг, 0,6 ммоль, 0,1 мл, 4 экв.) и NATU (114,4 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли (R)-2-аминопропан-1-ол (22,6 мг, 0,3 ммоль, 23,9 мкл, 2 экв.), и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; V%: 60-88,4%, 5,6 мин) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 76,2 мкмоль, выход 50,6%). LCMS (ESI): RT=0,930 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₈F₃NO₃ 389,37 m/z найденное 390,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,77 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,42 - 3,39 (m, 1H), 1,19 - 1,15 (m, 3H).

Пример 25: N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 25)



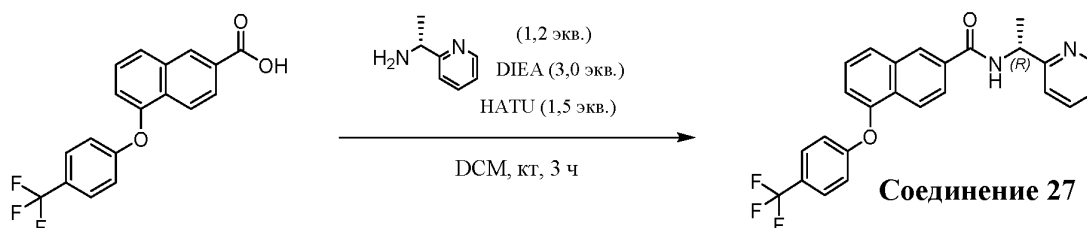
Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (60 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), NATU (102,9 мг, 0,27 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (70 мг, 0,54 ммоль, 94,3 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 2-амино-2-пиридин-2-илэтанол (50 мг, 0,23 ммоль, 1,31 экв., 2 HCl) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; V%: 60%-90%, 7,8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 70,7 мкмоль, выход 39,1%). LCMS (ESI): RT=0,868 мин, вычисл. масса для C₂₅H₁₉F₃N₃O₃ 452,34, m/z найденное 453,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 3H), 7,80 - 7,73 (m, 4H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,26 - 5,18 (m, 1H), 4,98 (br s, 1H), 3,85 (br dd, J=5,8, 12,0 Гц, 2H).

Пример 26: (R)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 26)



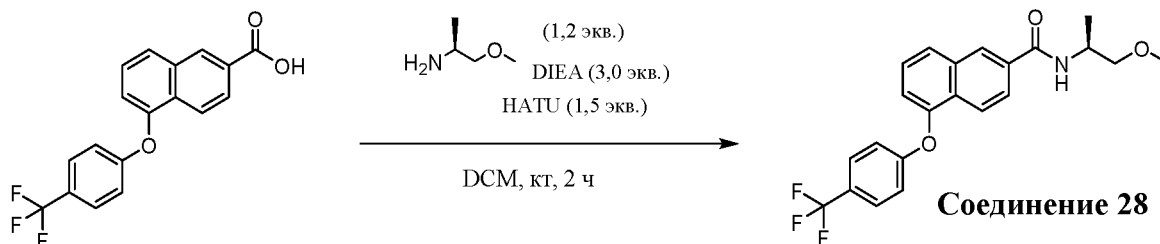
Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), DIPEA (58,3 мг, 0,45 ммоль, 78,6 мкл, 3 экв.) и HATU (85,8 мг, 0,22 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли гидрохлорид (2R)-1-метоксипропан-2-амина (22,6 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%НCl)-ACN]; В%: 60%-90%, 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 99,1 мкмоль, выход 65,9%). LCMS (ESI): RT=0,863 мин, вычисл. масса для C₂₂H₂₀F₃NO₃ 403,39 m/z найденное 404,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,40 (sxt, J=6,5 Гц, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,8 Гц, 4H).

Пример 27: N-[(1R)-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 27)



Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), DIPEA (58,3 мг, 0,45 ммоль, 78,6 мкл, 3 экв.) и HATU (85,8 мг, 0,22 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли (1R)-1-(2-пиридил)этанамин (22 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%НCl)-ACN]; В%: 65%-95%, 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 68 мкмоль, выход 45,2%). LCMS (ESI): RT=0,891 мин, вычисл. масса для C₂₅H₁₉F₃N₂O₂ 436,43, m/z найденное 437,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (d, J=1,5 Гц, 2H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,83 (dt, J=1,8, 7,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (ddd, J=0,9, 5,0, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,34 (d, J=7,0 Гц, 1H), 1,64 (d, J=7,1 Гц, 3H).

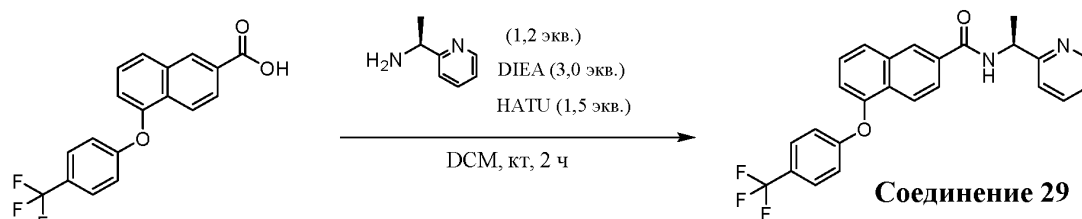
Пример 28: (S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 28)



Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), DIPEA (58,3 мг, 0,45 ммоль, 78,6 мкл, 3 экв.) и HATU (85,8 мг, 0,22 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли (2S)-1-метоксипропан-2-амин (16,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

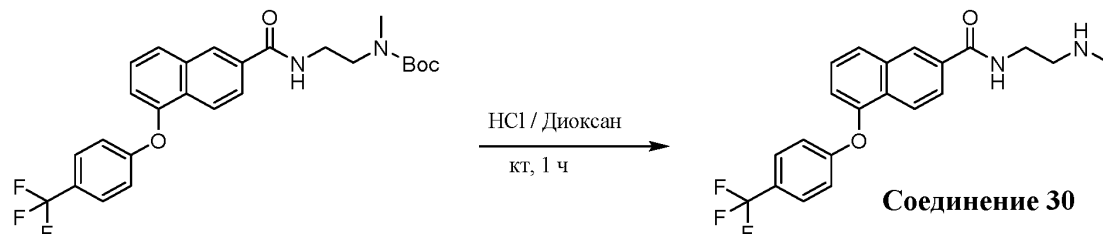
Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; B%: 60%-90%, 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 99,1 мкмоль, выход 65,9%). LCMS (ESI): RT=0,995 мин, вычисл. масса для C₂₂H₂₀F₃NO₃ 403,39 m/z найденное 404,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,40 (sxt, J=6,5 Гц, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 3H), 1,30 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 29: (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 29)



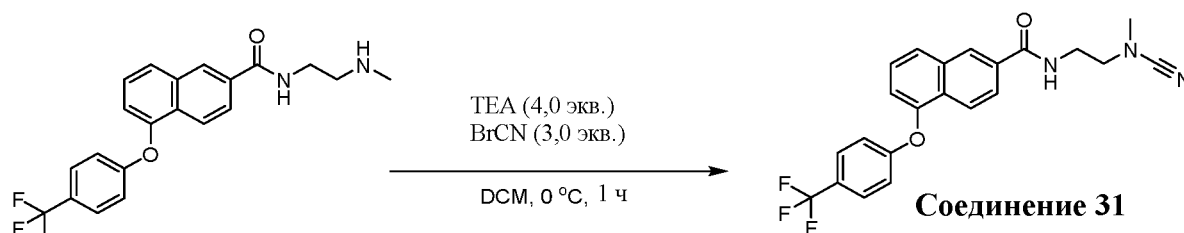
Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), DIEA (58,3 мг, 0,45 ммоль, 78,6 мкл, 3 экв.) и HATU (85,8 мг, 0,22 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли (1S)-1-(2-пиридил)этанамин (22 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 66%-76%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 72,5 мкмоль, выход 48,2%). LCMS (ESI): RT=0,886 мин, вычисл. масса для C₂₅H₁₉F₃N₂O₂ 436,34, m/z найденное 437,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,58 - 8,51 (m, 2H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,84 (dt, J=1,6, 7,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,61 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=5,1, 6,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,34 (q, J=7,1 Гц, 1H), 1,65 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 30: N-(2-(метиламино)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 30)



К раствору трет-бутил N-метил-N-[2-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]карбамата (20 мг, 40,9 мкмоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 M, 51,1 мкл, 5 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, 11,8 мкмоль, выход 28,8%, HCl). LCMS (ESI): RT=0,742 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ 388,38 m/z найденное 389,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,62 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,79 (br t, J=5,4 Гц, 2H), 3,30 (br s, 2H), 2,80 (s, 3H).

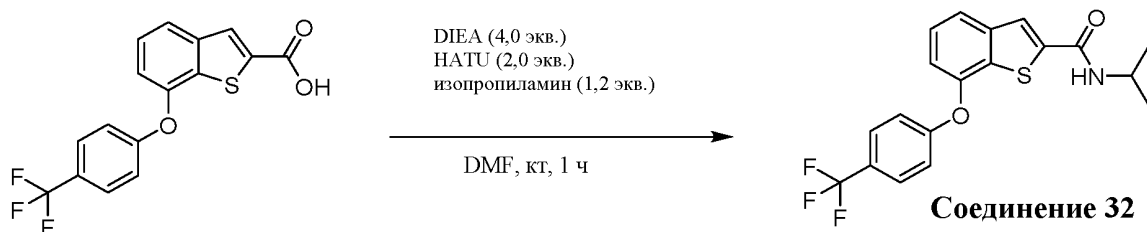
Пример 31: N-(2-(N-метилцианамидо)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 31)



К раствору N-[2-(метиламино)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксиамида (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TEA (52,1 мг, 0,51 ммоль, 71,6 мкл, 4 экв.) и BrCN (40,9 мг, 0,38 ммоль, 28,4 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К раствору добавляли H₂O (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (8 мл×3). Объединенные органические слои про-

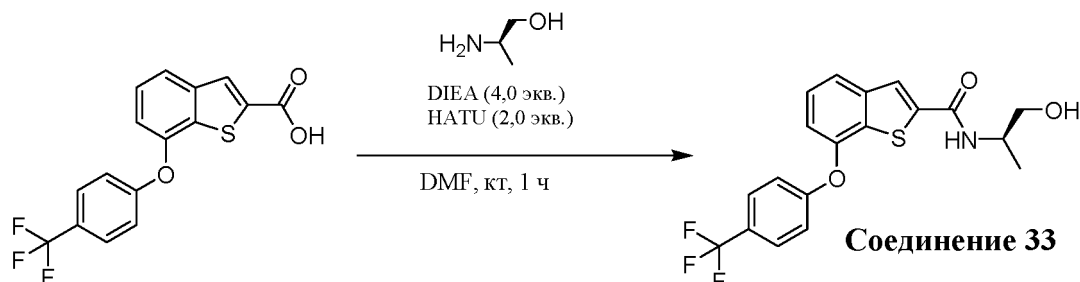
мывали рассолом (12 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (2,8 мг, 6,6 мкмоль, выход 5,1%). LCMS (ESI): RT=0,819 мин, вычисл. масса для C₂₂H₁₈F₃N₃O₂ 413,39 m/z найденное 435,9 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,61 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,70 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 3,00 (s, 3H).

Пример 32: N-изопропил-7-(4-(трифторметил)фенокси)бензо[б]тиофен-2-карбоксамид (соединение 32)



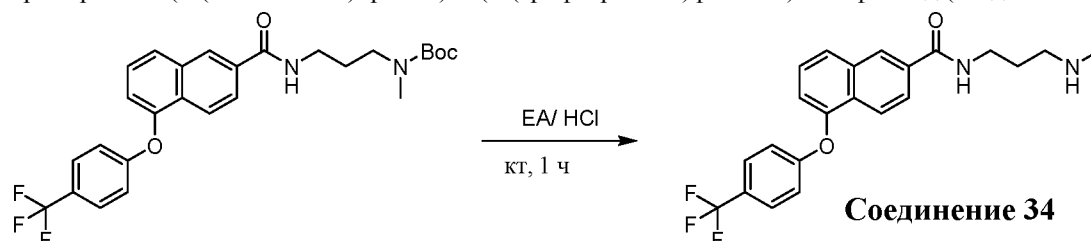
К раствору 7-[4-(трифторметил)фенокси]бензотиофен-2-карбоновой кислоты (30 мг, 88,6 мкмоль, 1,2 экв.) в DMFA (1 мл) добавляли HATU (56,2 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.) и DIEA (38,2 мг, 0,29 ммоль, 51,4 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. К раствору добавляли изопропиламин (4,3 мг, 73,9 мкмоль, 6,3 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. К раствору добавляли H₂O (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (8 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (12 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (9,6 мг, 25,4 мкмоль, выход 34,3%). LCMS (ESI): RT=0,889 мин, вычисл. масса для C₁₉H₁₆F₃NO₂S 379,40 m/z найденное 379,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,52 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=2,3, 8,3 Гц, 3H), 4,06 (dd, J=6,7, 13,8 Гц, 1H), 1,18 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Пример 33: (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-7-(4-(трифторметил)фенокси)бензо[б]тиофен-2-карбоксамид (соединение 33)



К раствору (2R)-2-аминопропан-1-ола (5,5 мг, 73,9 мкмоль, 5,7 мкл, 1 экв.) и 7-[4-(трифторметил)фенокси]бензотиофен-2-карбоновой кислоты (30 мг, 88,6 мкмоль, 1,2 экв.) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (38,2 мг, 0,29 ммоль, 51,4 мкл, 4 экв.) и HATU (56,2 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К раствору добавляли H₂O (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (8 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (12 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (3,0 мг, 7,5 мкмоль, выход 10,2%). LCMS (ESI): RT=0,803 мин, вычисл. масса для C₁₉H₁₆F₃NO₃S 395,40 m/z найденное 395,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,13 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H).

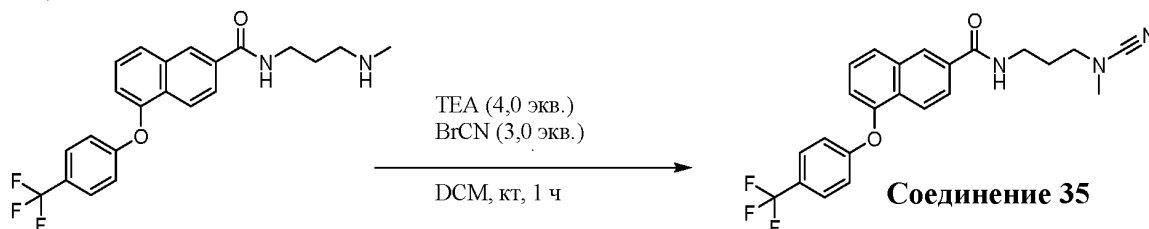
Пример 34: N-(3-(метиламино)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамин (соединение 34)



Смесь трет-бутил N-метил-N-[3-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]пропил]карбамата (0,02 г, 39,8 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 М, 0,49 мл, 50 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Остаток очищали с по-

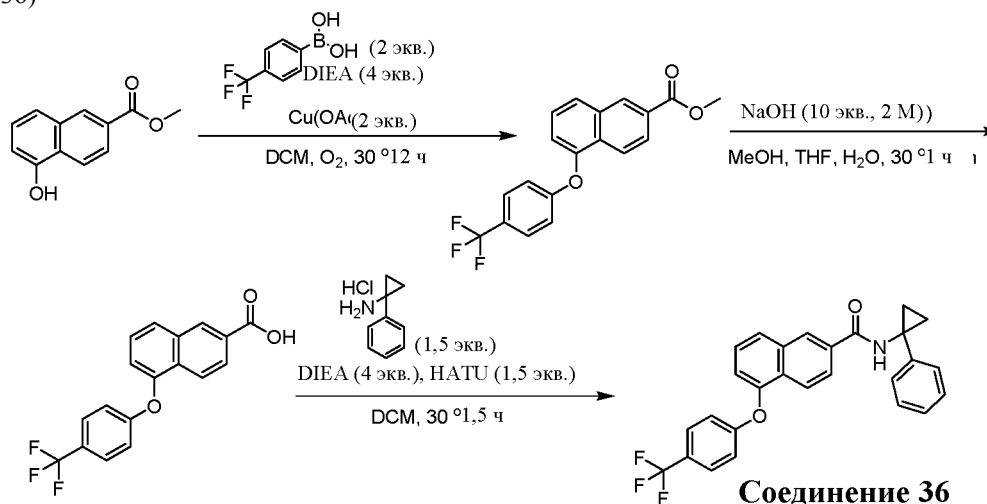
мощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (8,5 мг, 19,3 мкмоль, выход 48,6%, HCl). LCMS (ESI): RT=0,745 мин, вычисл. масса для $C_{22}H_{21}F_3N_2O_2$ 402,41, m/z найденное 403,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,62 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,58 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,11 (br t, J=7,2 Гц, 2H), 2,05 (quin, J=7,0 Гц, 2H).

Пример 35: N-(3-(N-метилцианамидо)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 35)



Смесь N-[3-(метиламино)пропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (0,048 г, 0,11 ммоль, 1 экв.), TEA (48,2 мг, 0,47 ммоль, 66,4 мкл, 4 экв.) и BrCN (37,9 мг, 0,35 ммоль, 26,3 мкл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь промывали рассолом (3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (30,5 мг, 71,3 мкмоль, выход 59,8%). LCMS (ESI): RT=0,957 мин, вычисл. масса для $C_{23}H_{20}F_3N_3O_2$ 427,42, m/z найденное 428,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,55 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,17 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 2H).

Пример 36: N-(1-фенилциклопропил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 36)



Метил-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксилат.

К раствору метил 5-гидрокси-2-нафтоата (3,6 г, 17,80 ммоль, 1 экв.) и 4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (6,76 г, 35,61 ммоль, 2 экв.) в DCM (120 мл) добавляли DIEA (9,20 г, 71,21 ммоль, 12,40 мл, 4 экв.) и $Cu(OAc)_2$ (6,47 г, 35,61 ммоль, 2 экв.) в атмосфере O_2 . Смесь дегазировали в вакууме и продували O_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере кислорода (15 psi) при 30°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли H_2O (250 мл), экстрагировали с помощью EA (500 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, получая метил 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксилат (2,5 г, 7,22 ммоль, выход 20,3%) и 1 (1,5 г, 7,42 ммоль, выход 20,8%).

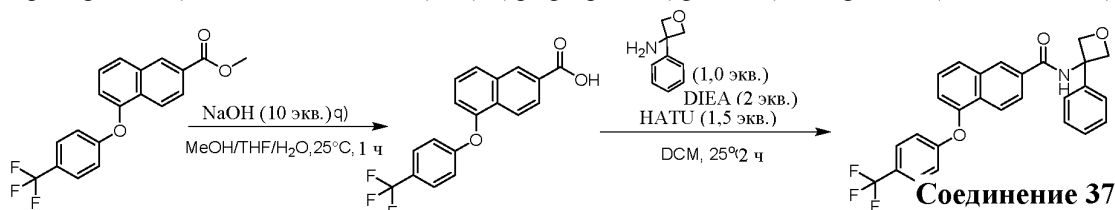
5-[4-(Трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновая кислота.

К смеси метил 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксилата (200 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1,5 мл), THF (0,5 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли NaOH (2 M, 2,89 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли H_2O (20 мл) и доводили pH до 6-7 с помощью 1н. HCl. Смесь экстрагировали с помощью EA (40 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (220 мг, неочищенная).

N-(1-Фенилциклопропил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (30 мг, 90,3 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли DIEA (46,7 мг, 0,36 ммоль, 63 мкл, 4 экв.), экв) и HATU (51,5 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли 1-фенилциклопропан-1-амин (23,0 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв., HCl). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (16,6 мг, 36,9 мкмоль, выход 40,8%). LCMS (ESI): RT=1,053 мин, вычисл. масса для C₂₇H₂₀F₃NO₂ 447,14, m/z найденное 448,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,50 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,98 (s, 1H), 1,47-1,35 (m, 4H).

Пример 37: N-(3-Фенилоксетан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 37)



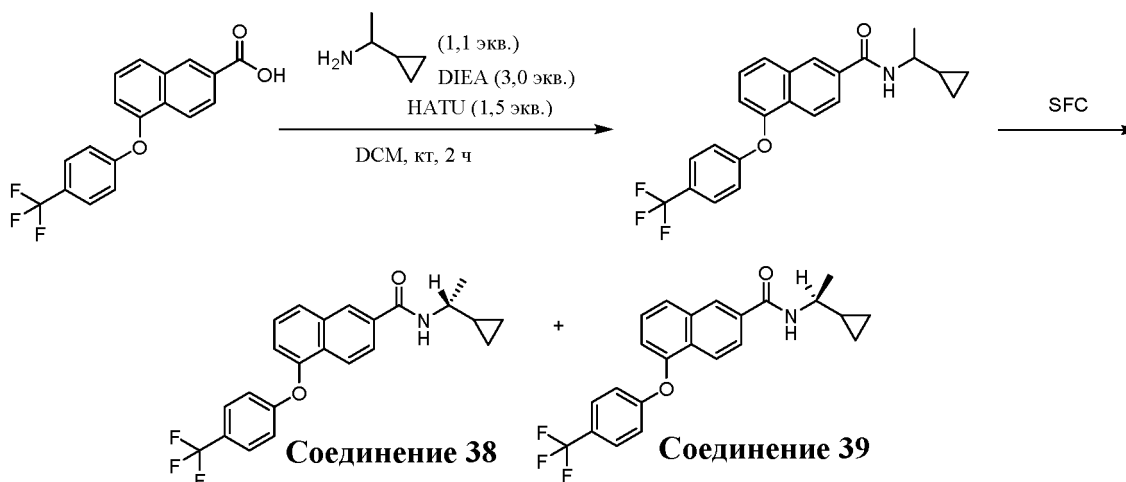
5-(4-(Трифторметил)фенокси)-2-нафтойная кислота.

К раствору соединения метил 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтоата (2 г, 5,78 ммоль, 1 экв.) в MeOH (16 мл) и THF (4 мл) добавляли NaOH (2,31 г, 57,75 ммоль, 10 экв.) в H₂O (4 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли 1н. HCl до pH 6-7. Смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (2,5 г, неочищенная).

N-(3-Фенилоксетан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору соединения 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойная кислота (50,0 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), соединения 3-фенилоксетан-3-амин (22,5 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (85,8 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли DIEA (38,9 мг, 0,30 ммоль, 52 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 4,4 мкмоль, выход 2,9%). LCMS (ESI): RT=0,895 мин, вычисл. масса для C₂₇H₂₀F₃NO₃ 463,14, m/z найденное 464,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (br d, J=7,8 Гц, 4H), 7,54 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,21 (d, J=6,8 Гц, 2H), 5,08 (d, J=6,9 Гц, 2H).

Пример 38: (R)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 38) и (S)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 39)



N-(1-Циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

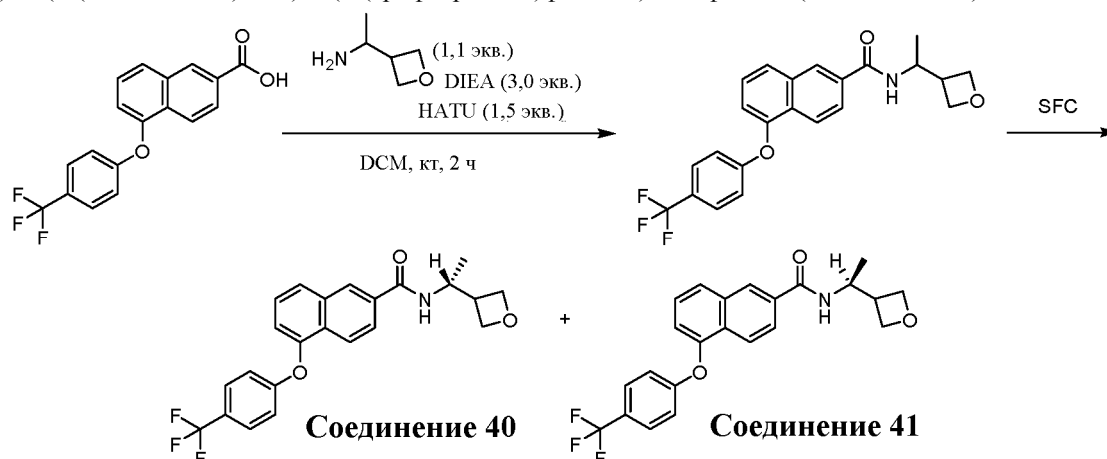
Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), HATU (171,6 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (116,6 мг, 0,90 ммоль, 0,15 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 1-циклопропилэтанамин (28,1 мг, 0,33 ммоль,

1,1 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-НPLC. Было получено соединение N-(1-циклопропилэтил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (99 мг, 0,24 ммоль, выход 82,3%).

(R)-N-(1-Циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 38) и (S)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 39).

Рацемическое соединение N-(1-циклопропилэтил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (99 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ETOH]; B%: 30%-30%, мин) с получением соединения 38 (20 мг, 49,6 мкмоль, выход 20%) LCMS (ESI): RT=1,042 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₀F₃NO₂ 399,41 m/z найденное 400,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,09 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 2H), 7,69 - 7,54 (m, 3H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 3,63 - 3,50 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 4H), 1,07 (dt, J=4,3, 8,7 Гц, 1H), 0,65-0,37 (m, 3H), 0,36-0,25 (m, 1H) и соединения 39 (20 мг, 49,6 мкмоль, выход 20%) LCMS (ESI): RT=1,036 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₀F₃NO₂ 399,41 m/z найденное 400,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,08 (dd, J=4,1, 8,7 Гц, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,52 (m, 3H), 7,23 - 7,08 (m, 3H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,63 - 0,37 (m, 3H), 0,36 - 0,23 (m, 1H).

Пример 39: (R)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 40) и (S)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 41)



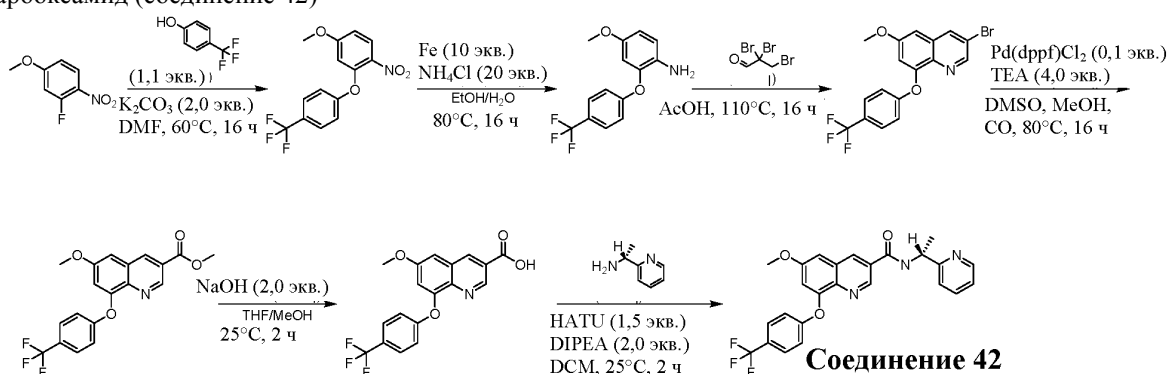
N-(1-(Оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), HATU (171,6 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (116,6 мг, 0,90 ммоль, 0,15 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 1-(оксетан-3-ил)этанамин (33,4 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-НPLC. Было получено соединение N-[1-(оксетан-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (66,2 мг, 0,15 ммоль, выход 50,8%).

(R)-N-(1-(Оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 40) и (S)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 41).

Рацемическое соединение N-[1-(оксетан-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (66,2 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ETOH]; B%: 30%-30%, мин) с получением соединения 40 (10,8 мг, 25,6 мкмоль, выход 16,1%) LCMS (ESI): RT=0,954 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₀F₃NO₃ 415,41 m/z найденное 416,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,70 - 7,57 (m, 3H), 7,24 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 4,67 - 4,51 (m, 5H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H) и соединения 41 (19,1 мг, 45,2 мкмоль, выход 28,4%) LCMS (ESI): RT=0,949 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₀F₃NO₃ 415,41 m/z найденное 416,0 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,56 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 7,48 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 4H), 4,43 (t, J=6,1 Гц, 1H) 1,15 - 1,05 (m, 4H).

Пример 40: (R)-6-метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 42)



4-Метокси-1-нитро-2-(4-(трифторметил)фенокси)бензол.

К раствору соединения 2-фтор-4-метокси-1-нитробензол (3,00 г, 17,53 ммоль, 1,0 экв.) и соединения 4-(трифторметил)фенол (3,13 г, 19,28 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (30 мл) добавляли K_2CO_3 (4,85 г, 35,06 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 4-метокси-1-нитро-2-(4-(трифторметил)фенокси)бензол (5,2 г, выход 94,7%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,82 (dd, J=2,6, 9,3 Гц, 1H), 6,58 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H).

4-Метокси-2-(4-(трифторметил)фенокси)анилин.

К раствору соединения 4-метокси-1-нитро-2-(4-(трифторметил)фенокси)бензол (5,20 г, 16,60 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (50 мл) и H_2O (10 мл) добавляли Fe (9,27 г, 0,17 моль, 10 экв.) и NH_4Cl (17,76 г, 0,33 моль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали EA (80 мл) и H_2O (40 мл). Суспензию отделяли, и затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метокси-2-(4-(трифторметил)фенокси)анилина (4,6 г, неочищенный).

3-Бром-6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин.

Смесь соединения 4-метокси-2-(4-(трифторметил)фенокси)анилин (1,00 г, 3,53 ммоль, 1,0 экв.) и соединения 2,2,3-трибромпропаналь (2,08 г, 7,06 ммоль, 2,0 экв.) в AcOH (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл), и затем суспензию подщелачивали NaOH (1 М) до pH 10. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 3-бром-6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин (230 мг, выход 16,3%).

Метил 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксилат.

К раствору соединения 3-бром-6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин (180,0 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (183,0 мг, 1,81 ммоль, 4,0 экв.) в DMSO (3 мл) и MeOH (2,4 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (33,1 мг, 45,2 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували CO. Смесь перемешивали в атмосфере CO (45 Psi) при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая метил 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксилат (140 мг, выход 82,0%).

6-Метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоновая кислота.

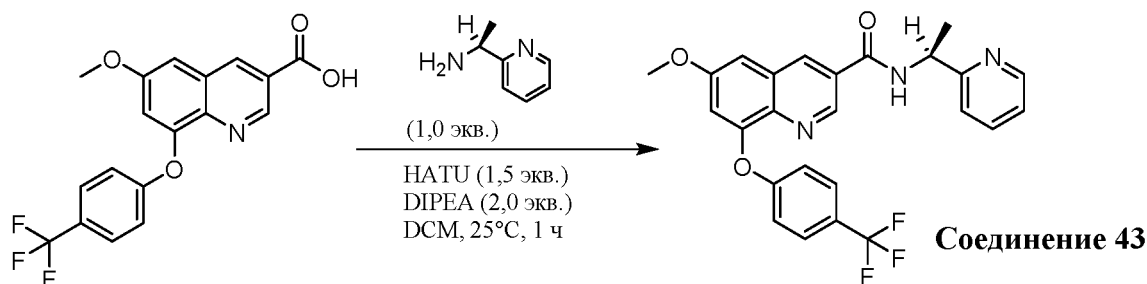
К раствору соединения метил 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксилат (25,0 мг, 66,2 мкмоль, 1,0 экв.) в THF (0,45 мл) и MeOH (0,15 мл) добавляли NaOH (1 М, 0,13 мл, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Суспензию доводили HCl (1 М) до pH 5, и затем полученную смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоновой кислоты (20 мг, неочищенная).

(R)-6-Метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид.

К раствору соединения 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоновая кислота (20,0 мг, 55,0 мкмоль, 1,0 экв.), соединения (R)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин (6,7 мг, 55,0 мкмоль, 1,0 экв.) и DIPEA (14,2 мг, 0,11 мкмоль, 2,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (31,4 мг, 82,5 мкмоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрирова-

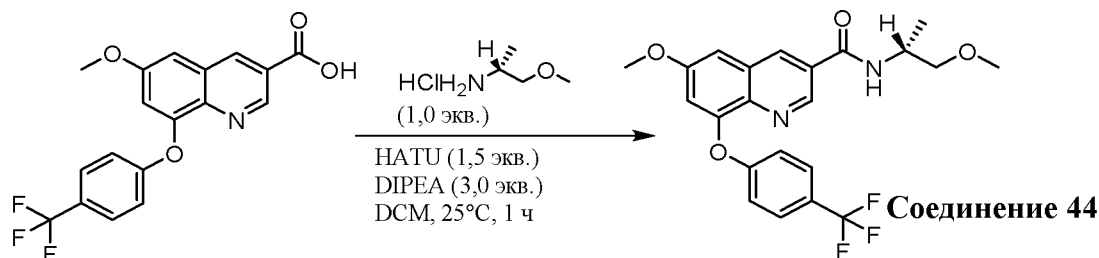
ли при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-НPLC с получением указанного в заголовке соединения (8,33 мг, выход 32,3%). LCMS (ESI): RT=0,840 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₀F₃N₃O₃ 467,15, m/z найденное 468,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,28 - 8,16 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,40 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,16 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (d, J=2,6 Гц, 1H), 5,46 - 5,36 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,67 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 41: (S)-6-метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 43)



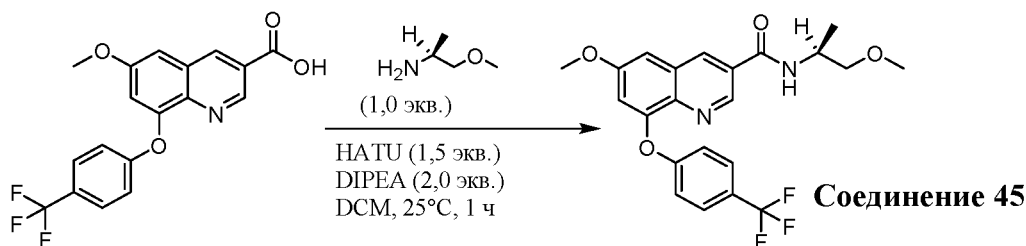
К раствору 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоновой кислоты (полученному, как описано в Примере 40) (25,0 мг, 68,8 мкмоль, 1,0 экв.), соединения (S)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин (8,4 мг, 68,8 мкмоль, 1,0 экв.) и DIPEA (17,8 мг, 0,14 моль, 2,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (39,2 мг, 0,10 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-НPLC с получением указанного в заголовке соединения (11,25 мг, выход 34,9%). LCMS (ESI): RT=0,843 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₀F₃N₃O₃ 467,44, m/z найденное 468,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,20 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,62 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,57 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,34 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,44 - 5,34 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,63 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 42: (R)-6-метокси-N-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 44)



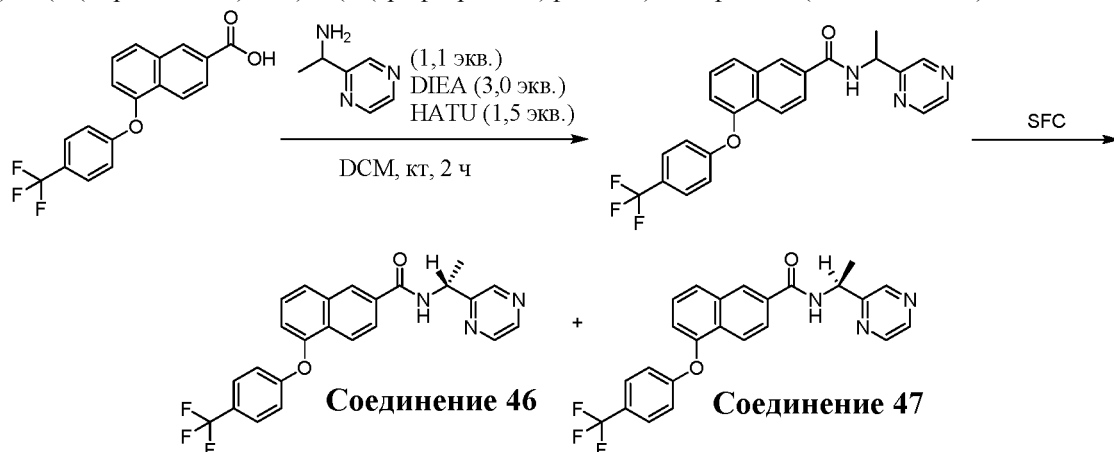
К раствору 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоновой кислоты (полученной, как описано в Примере 40) (25,0 мг, 68,8 мкмоль, 1,0 экв.), соединения (R)-1-метоксипропан-2-амин (8,6 мг, 68,8 мкмоль, 1,0 экв., HCl) и DIPEA (26,6 мг, 0,20 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (39,2 мг, 0,10 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-НPLC с получением указанного в заголовке соединения (11,71 мг, выход 38,7%). LCMS (ESI): RT=0,910 мин, вычисл. масса для C₂₂H₂₁F₃N₂O₄ 434,15, m/z найденное 435,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,07 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,54 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,00 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,94 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 43: (S)-6-метокси-N-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 45)



К раствору 6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоновой кислоты (полученному, как описано в Примере 40) (25,0 мг, 68,8 мкмоль, 1,0 экв.), соединения (S)-1-метоксипропан-2-амин (6,1 мг, 68,8 мкмоль, 1,0 экв.) и DIPEA (17,8 мг, 0,14 моль, 2,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (39,2 мг, 0,10 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-НPLC с получением указанного в заголовке соединения (13,85 мг, выход 46,3%). LCMS (ESI): RT=0,906 мин, вычисл. масса для C₂₂H₂₁F₃N₂O₄ 434,15, m/z найденное 435,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,07 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,54 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 3,51 - 3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 44: (R)-N-(1-(пирозин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 46) и (S)-N-(1-(пирозин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 47)



N-(1-(Пирозин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

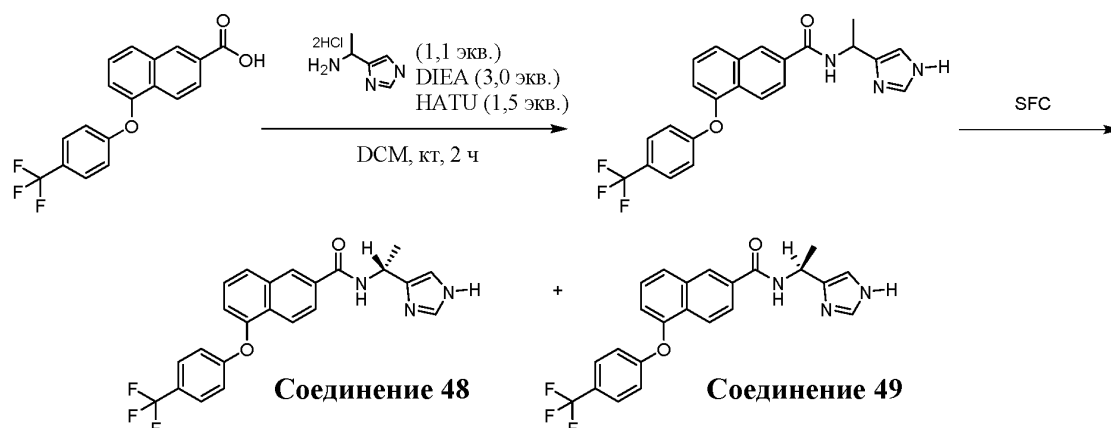
Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), HATU (171,6 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (116,6 мг, 0,90 ммоль, 0,15 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 1-пирозин-2-илэтанамин (40,7 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-НPLC. Было получено соединение N-(1-пирозин-2-илэтил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (22 мг, 49,7 мкмоль, выход 16,5%).

(R)-N-(1-(Пирозин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 46) и (S)-N-(1-(пирозин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 47).

Рацемическое соединение N-(1-пирозин-2-илэтил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (22 мг, 50,30 мкмоль, 1 экв.) разделяли с помощью SFC (колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ETOH]; B%: 50%-50%, мин) с получением соединения 46 (6 мг, 13,6 мкмоль, выход 27,2%) LCMS (ESI): RT=0,970 мин, вычисл. масса для C₂₄H₁₈F₃N₃O₂ 437,41, m/z найденное 438,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,65 - 8,62 (m, 1H), 8,56 - 8,51 (m, 2H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,61 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=0,8, 7,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,42 (q, J=7,2 Гц, 1H), 1,70 (d, J=7,3 Гц, 3H); и соединения 47 (5 мг, 11,4 мкмоль, выход 22,6%) LCMS (ESI): RT=0,974 мин, вычисл. масса для C₂₄H₁₈F₃N₃O₂ 437,41 m/z найденное 438,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, J=1,5 Гц, 2H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,61 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H),

7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,42 (q, J=7,0 Гц, 1H), 1,70 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 45: (R)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 48) и (S)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 49)



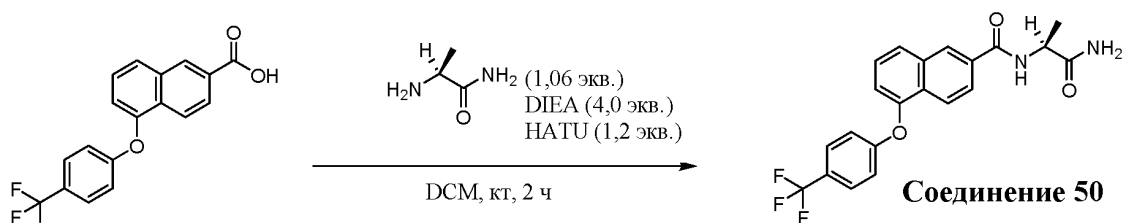
N-(1-(1H-Имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) HATU (171,6 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (116,6 мг, 0,90 ммоль, 0,15 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 1-(1H-имидазол-4-ил)этанамин (60,9 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв., 2HCl) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC. Было получено соединение N-[1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (103 мг, 0,23 ммоль, выход 79,6%).

(R)-N-(1-(1H-Имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 48) и (S)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 49).

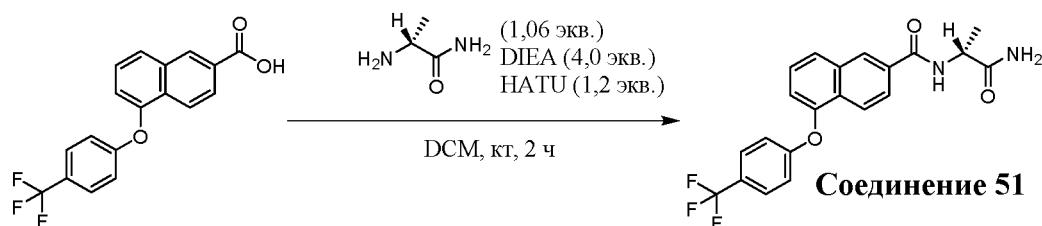
Рацемическое соединение N-[1-(1H-имидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (70 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O IPA]; B%: 45%-45%, мин) с получением соединения 48 (13 мг, 30,2 мкмоль, выход 18,3%) LCMS (ESI): RT=0,860 мин, вычисл. масса для C₂₃H₁₈F₃N₃O₂ 425,40 m/z найденное 426,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,56 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 7,48 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 4H), 4,43 (t, J=6,1 Гц, 1H), 1,15 - 1,05 (m, 4H); и соединения 49 (15 мг, 34,9 мкмоль, выход 21,2%) LCMS (ESI): RT=0,860 мин, вычисл. масса для C₂₃H₁₈F₃N₃O₂ 425,40 m/z найденное 426,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,37 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 3H), 7,45 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=0,8, 7,6 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,26 (q, J=6,9 Гц, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 46: (S)-N-(1-амино-1-оксoproпан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 50)



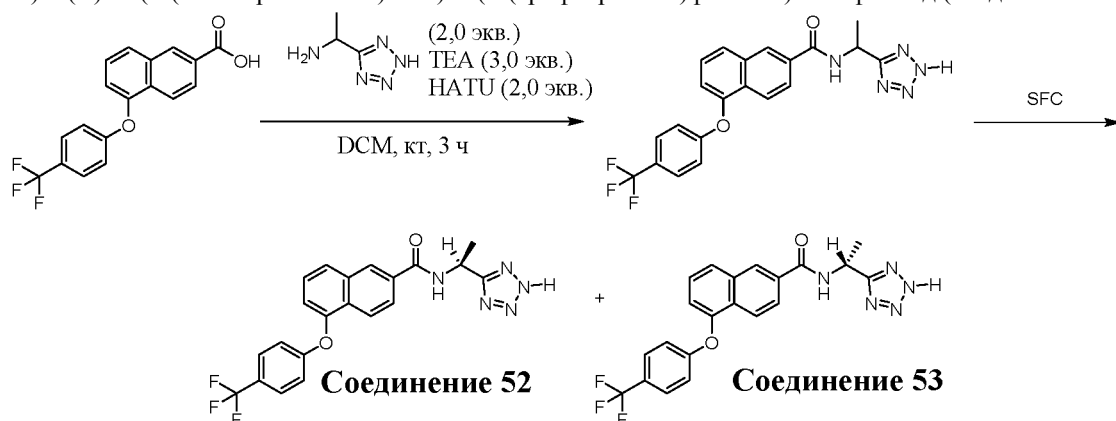
К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (68,6 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (77,7 мг, 0,60 ммоль, 0,10 мл, 4 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и затем добавляли (2S)-2-аминопропанамид (19,8 мг, 0,15 ммоль, 1,06 экв., HCl). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 77,0 мкмоль, выход 51,2%). LCMS (ESI): RT=0,785 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₇F₃N₂O₃ 402,37 m/z найденное 425,1 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68-8,58 (m, 2H), 8,03-7,94 (m, 3H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,33 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,47 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 1,37 (d, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 47: (R)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 51)



К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (68,6 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (77,7 мг, 0,60 ммоль, 0,10 мл, 4 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и затем добавляли (2R)-2-аминопропанамид (19,8 мг, 0,15 ммоль, 1,06 экв., HCl). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (30,5 мг, 75,8 мкмоль, выход 50,3%). LCMS (ESI): RT=0,790 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₇F₃N₂O₃ 402,37 m/z найденное 425,1,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69-8,57 (m, 2H), 8,04-7,93 (m, 3H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,03 (br s, 1H), 4,47 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 1,37 (d, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 48: (S)-N-(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 52) и (R)-N-(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 53)



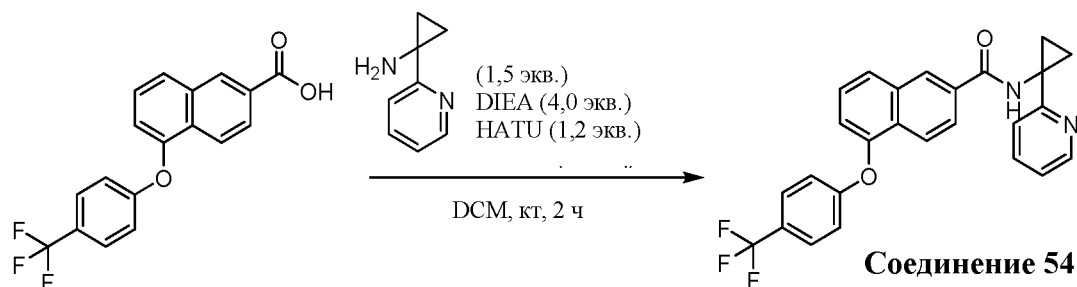
N-(1-(2H-Тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (0,05 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли HATU (114,4 мг, 0,30 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (45,6 мг, 0,45 ммоль, 62,8 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. К смеси добавляли 1-(2H-тетразол-5-ил)этанамин (34,0 мг, 0,30 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали 2,5 ч при 25°C. Смесь гасили H₂O (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC. Было получено соединение N-[1-(2H-тетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (30 мг, 70,2 мкмоль, выход 46,6%).

(S)-N-(1-(2H-Тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 52) и (R)-N-(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 53).

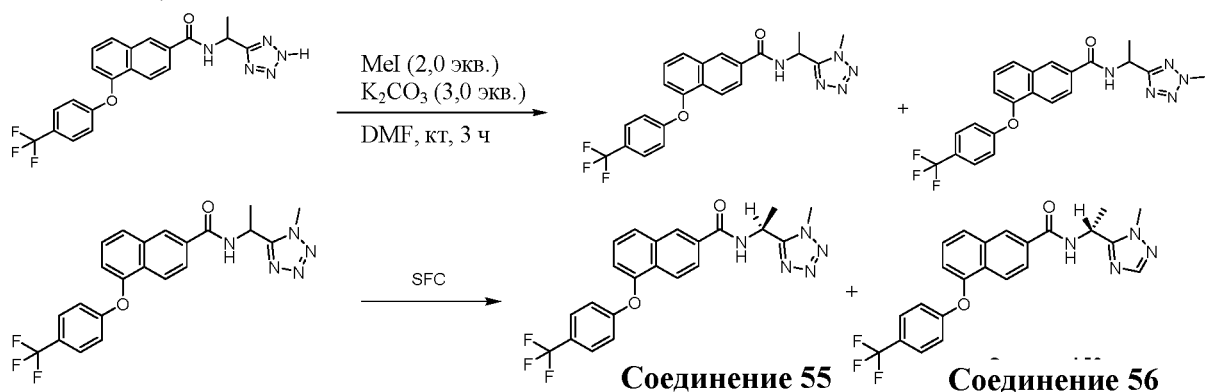
Рацемическое соединение N-[1-(2H-тетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (0,02 г, 46,8 мкмоль, 1 экв.) разделяли с помощью SFC (колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O ЕТОН]; В%: 40%-40%, мин) дважды с получением соединения 52 (1,1 мг, 2,6 мкмоль, выход 11,1%) LCMS (ESI): RT=0,929 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₆F₃N₅O₂ 427,38 m/z найденное 428,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,49 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,54 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 1,66 (br d, J=6,5 Гц, 3H); и соединения 53 (3,2 мг, 7,6 мкмоль, выход 32,5%) LCMS (ESI): RT=0,923 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₆F₃N₅O₂ 427,38 m/z найденное 428,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,87 - 7,72 (m, 2H), 7,53 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,45 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,52 (br s, 1H), 1,61 (br d, J=5,6 Гц, 3H).

Пример 49: N-(1-(пиридин-2-ил)циклопропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 54)



К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси] нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (68,6 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (77,7 мг, 0,60 ммоль, 0,10 мл, 4 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и затем добавляли 1-(2-пиридил)циклопропанамин (121,1 мг, 0,22 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC. Получали указанное в заголовке соединения (17 мг, 37,9 мкмоль, выход 25,1%). LCMS (ESI): RT=0,783 мин, вычисл. масса для C₂₆H₁₉F₃N₂O₂ 448,44 m/z найденное 449,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 - 8,44 (m, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 3H), 7,75 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 1,61 - 1,55 (m, 2H), 1,34 - 1,28 (m, 2H).

Пример 50: (S)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 55) и (R)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 56)



N-(1-(1-Метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид и N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

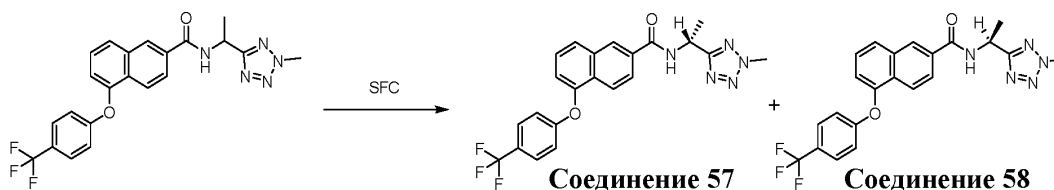
К раствору N-[1-(2H-тетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (0,2 г, 0,46 ммоль, 1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли CH₃I (132,8 мг, 0,93 ммоль, 58,2 мкл, 2 экв.) и K₂CO₃ (194,0 мг, 1,40 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционный раствор добавляли к H₂O (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл×3), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением N-[1-(2-метилтетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (20,9 мг, 47,3 мкмоль, выход 10,1%) и N-[1-(1-метилтетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (20,8 мг, 47,3 мкмоль, выход 10,1%).

(S)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 55) и (R)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 56).

Рацемический N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (0,02 г, 45,3 мкмоль, 1 экв.) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ETOH]; B%: 40%-40%, мин) с получением соединения 55 (2,2 мг, 4,9 мкмоль, выход 21,9%) LCMS (ESI): RT=0,954 мин, вычисл. масса для C₂₂H₁₈F₃N₅O₂ 441,41 m/z найденное 442,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 3H), 7,14 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,54 (кв., J=7,2 Гц, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 3H), 1,69 (d, J=7,0 Гц, 3H); и соединения 56 (2,6 мг, 6,0 мкмоль, выход 26,9%) LCMS (ESI): RT=0,957 мин, вычисл. масса для C₂₂H₁₈F₃N₅O₂ 441,41 m/z найденное 442,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,49 (t, J=7,9 Гц,

1H), 7,13 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,54 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,69 (d, J=7,0 Гц, 3H).

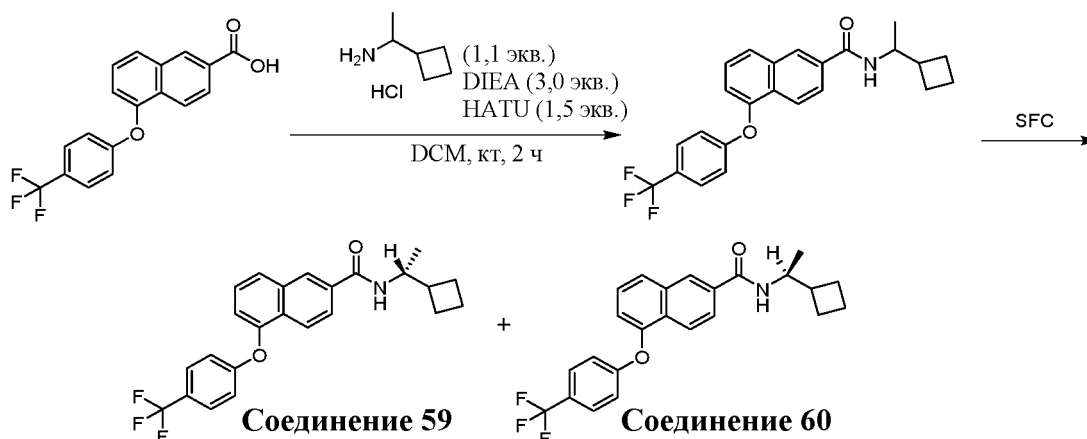
Пример 51: (R)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 57) и (S)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 58)



(R)-N-(1-(2-Метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 57) и (S)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 58).

Рацемическое соединение N-[1-(2-метилтетразол-5-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (получено, как описано в примере 50) (0,02 г, 45,3 мкмоль, 1 экв.) разделяли с помощью SFC (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O IPA]; В%: 35%-35%, мин) с получением соединения 57 (4,8 мг, 10,8 мкмоль, выход 48,0%) LCMS (ESI): RT=0,960 мин, вычисл. масса для C₂₂H₁₈F₃N₅O₂ 441,41 m/z найденное 442,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,41 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,49 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,50 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 1,63 (d, J=7,1 Гц, 3H); и соединения 58 (4,5 мг, 10,1 мкмоль, выход 45,0%) LCMS (ESI): RT=0,959 мин, вычисл. масса для C₂₂H₁₈F₃N₅O₂ 441,41 m/z найденное 442,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,48 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,50 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 3H), 1,63 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 52: (R)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 59) и (S)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 60)



N-(1-Циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

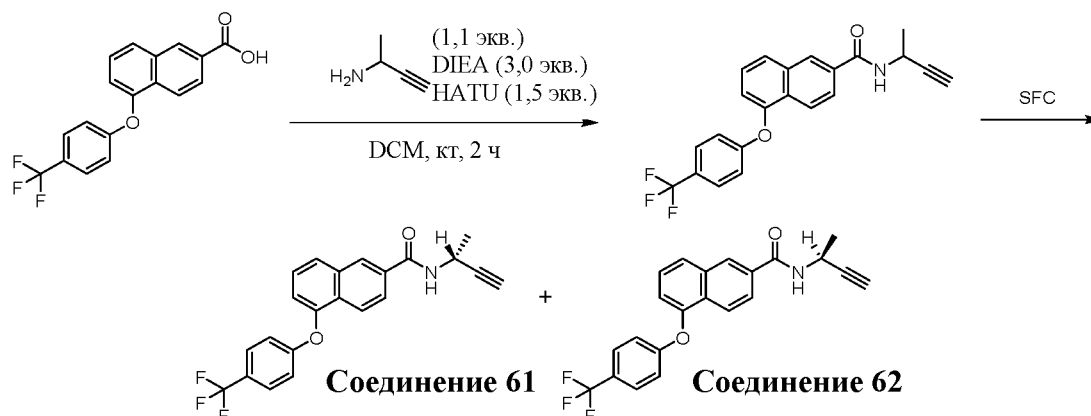
Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), HATU (171,6 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (116,6 мг, 0,90 ммоль, 0,15 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 1-циклобутилэтанамин (44,9 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв., HCl) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем. Было получено соединение N-(1-циклобутилэтил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (91 мг, 0,21 ммоль, выход 71,6%).

(R)-N-(1-Циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 59) и (S)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 60).

Рацемическое соединение N-(1-циклобутилэтил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (91 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O ETOH]; В%: 30%-30%, мин) с получением соединения 59 (26,7 мг, 64, 5 мкмоль, выход 29,3%) LCMS (ESI): RT=1,068 мин, вычисл. масса для C₂₄H₂₂F₃NO₂ 413,43 m/z найденное 414,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,72 - 7,55 (m, 3H), 7,24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 2,56 - 2,46 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,97 - 1,78 (m, 4H), 1,18 (d, J=6,5 Гц, 3H); и соединения 60 (18,9 мг, 45,6 мкмоль, выход 20,7%) LCMS (ESI): RT=1,069 мин, вычисл. масса для

$C_{24}H_{22}F_3NO_2$ 413,43 m/z найденное 414,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90 (td, $J=1,9, 8,7$ Гц, 2H), 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,24 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 2,57 - 2,45 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,97 - 1,80 (m, 4H), 1,18 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 53: (R)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 61) и (S)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 62)



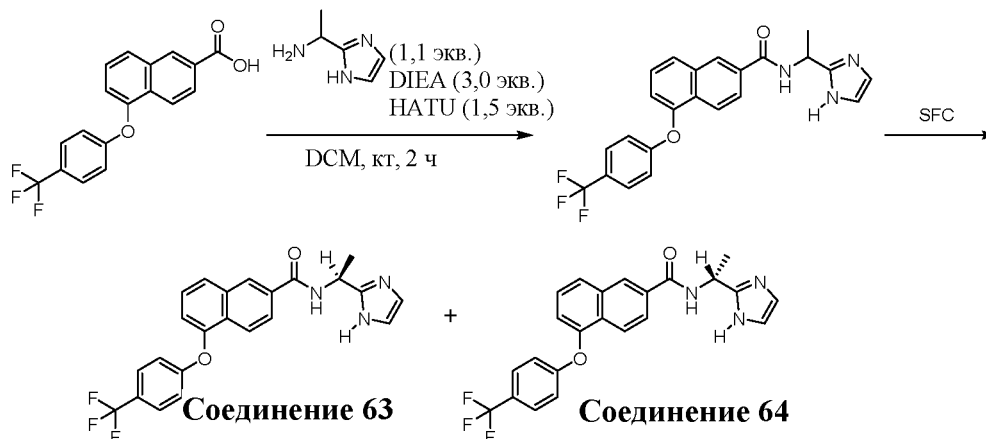
N-(Бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), HATU (171,6 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (116,6 мг, 0,90 ммоль, 0,15 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли гидрохлорид бут-3-ин-2-амина (34,9 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем. Было получено соединение N-(1-метилпроп-2-инил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (112 мг, 0,29 ммоль, выход 96,6%).

(R)-N-(Бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 61) и (S)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 62).

Рацемическое соединение N-(1-метилпроп-2-инил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (98 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC с получением соединения 61 (24,6 мг, 64,1 мкмоль, выход 25,1%) LCMS (ESI): RT=0,999 мин, вычисл. масса для $C_{22}H_{16}F_3NO_2$ 383,36 m/z найденное 384,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,68 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,60 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,02 (dd, $J=2,4, 6,9$ Гц, 1H), 2,72 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J=7,0$ Гц, 4H); и соединения 62 (24,8 мг, 64,8 мкмоль, выход 25,3%) LCMS (ESI): RT=0,999 мин, вычисл. масса для $C_{22}H_{16}F_3NO_2$ 383,36 m/z найденное 383,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,68 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,60 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,02 (дк, $J=2,3, 7,0$ Гц, 1H), 2,72 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J=7,0$ Гц, 4H).

Пример 54: (S)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 63) и (R)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 64)



N-(1-(1H-Имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

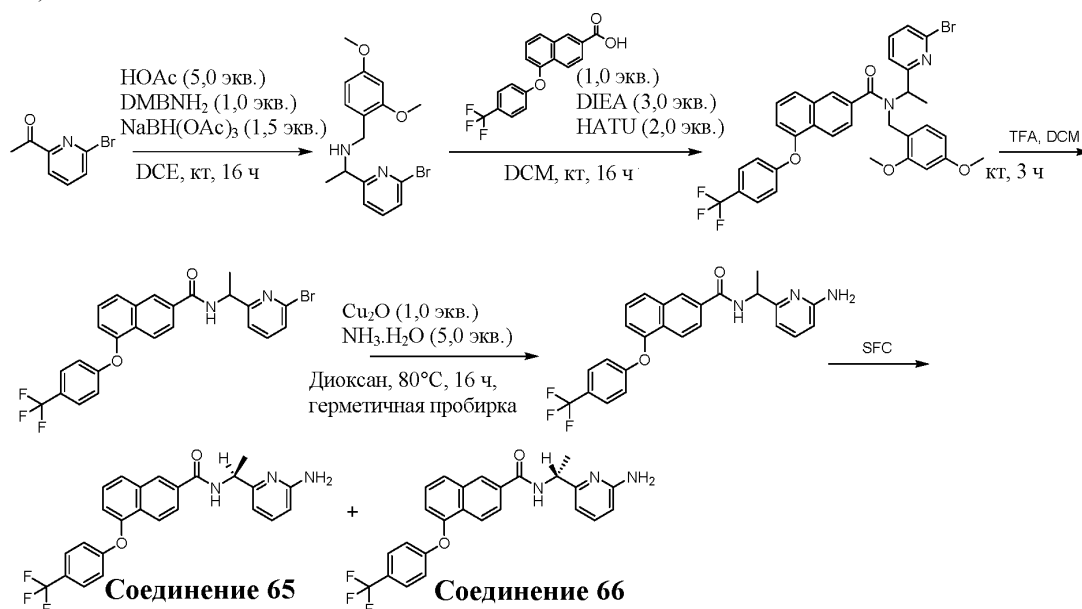
Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), HATU (171,6 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (116,6 мг, 0,90 ммоль, 0,15 мл, 3 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 1-(1H-имидазол-2-ил)этанамин (48,8 мг,

0,33 ммоль, 1,1 экв., HCl) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC. Было получено соединение N-[1-(1H-имидазол-2-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (52 мг, 0,12 ммоль, выход 40,2%).

(S)-N-(1-(1H-Имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 63) и (R)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 64).

Рацемическое соединение N-[1-(1H-имидазол-2-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (52 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC с получением соединения 63 (5,2 мг, 12,3 мкмоль, выход 10,1%) LCMS (ESI): RT=0,855 мин, вычисл. масса для C₂₃H₁₈F₃N₃O₂ 425,40 m/z найденное 426,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (c, 2H), 5,31 (q, J=7,0 Гц, 1H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H); и соединения 64 (21,5 мг, 50,6 мкмоль, выход 41,4%) LCMS (ESI): RT=0,855 мин, вычисл. масса для C₂₃H₁₈F₃N₃O₂ 425,40 m/z найденное 426,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=0,8, 7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,01 (c, 2H), 5,43 (q, J=7,0 Гц, 1H), 1,70 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 55: (S)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 65) и (R)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 66)



1-(4-Бромпиридин-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)этанамин.

К раствору 1-(6-бром-2-пиридил)этанона (3,2 г, 16,00 ммоль, 1 экв.) и (2,4-диметоксифенил)метанамина (2,67 г, 16,00 ммоль, 2,41 мл, 1 экв.) в DCE (30 мл) добавляли HOAc (4,80 г, 79,99 ммоль, 4,57 мл, 5 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч, и затем добавляли NaBH(OAc)₃ (5,09 г, 24,00 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем добавляли ледяную воду (30 мл) и смесь нейтрализовывали до pH 9~10 водн. NaOH (2 M). Водную фазу экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (60 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Было получено соединение 1-(6-бром-2-пиридил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]этанамин (1,6 г, 4,42 ммоль, выход 27,6%).

N-(1-(6-Бромпиридин-2-ил)этил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

В смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (473,0 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.), HATU (1,08 г, 2,85 ммоль, 2 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (551,9 мг, 4,27 ммоль, 0,74 мл, 3 экв.) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, и затем добавляли 1-(6-бром-2-пиридил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]этанамин (500 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.) (в DCM (3 мл)). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Остаток выливали в H₂O (50 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Было получено соединение N-[1-(6-бром-2-пиридил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (650 мг, 0,97 ммоль, выход 68,6%).

N-(1-(6-Бромпиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[1-(6-бром-2-пиридил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (590 мг, 0,88 ммоль, 1 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (9,09 г, 79,69 ммоль, 5,90 мл, 89,88 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем добавляли ледяную воду (30 мл) и смесь нейтрализовывали до pH 9 ~ 10 водн. NaOH (2 М). Водную фазу экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (60 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Было получено соединение N-[1-(6-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (425 мг, 0,82 ммоль, выход 93,0%).

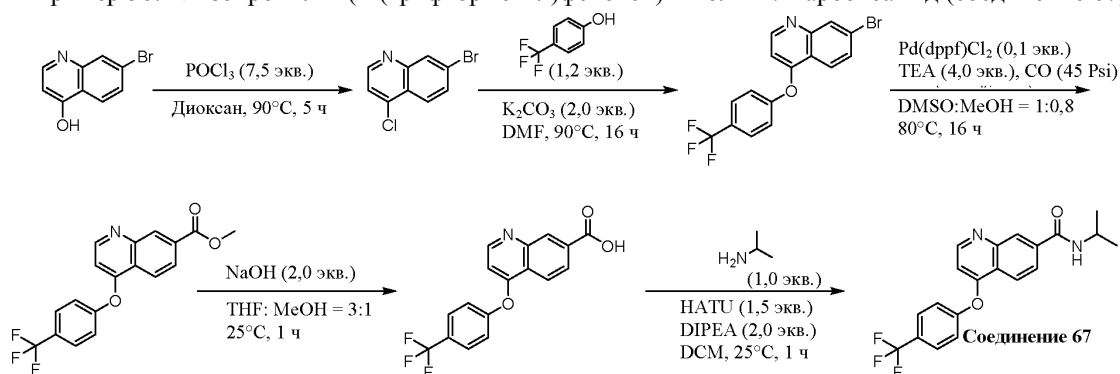
N-(1-(6-Аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

Смесь N-[1-(6-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (150 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.), Cu₂O (41,6 мг, 0,29 ммоль, 29,7 мкл, 1 экв.), NH₃·H₂O (134,2 мг, 1,46 ммоль, 0,14 мл, 38%, 5 экв.) в диоксане (1 мл) загружали в герметичную реакционную пробирку. Температуру реакции повышали до 80°C и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь выливали в H₂O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Было получено соединение N-[1-(6-амино-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (98 мг, 0,21 ммоль, выход 74,5%).

(S)-N-(1-(6-Аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 65) и (R)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 66).

Рацемическое соединение N-[1-(6-амино-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (85 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC с получением соединения 65 (20,2 мг, 42,0 мкмоль, выход 22,3%) LCMS (ESI): RT=0,776 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,44 m/z найденное 452,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,66 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,18 - 5,07 (m, 1H), 1,56 (d, J=7,0 Гц, 3H); и соединения 66 (17,6 мг, 37,4 мкмоль, выход 19,8%) LCMS (ESI): RT=0,773 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,44 m/z найденное 452,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,66 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,46 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,12 (q, J=6,9 Гц, 1H), 1,56 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 56: N-изопропил-4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-7-карбоксамид (соединение 67)



POCl₃ (1,03 г, 6,72 ммоль, 7,53 экв.) добавляли к смеси соединения 7-бромхинолин-4-ол (200,0 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C. Смесь выливали в воду (10 мл) и доводили до pH 8 с помощью твердого Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 7-бром-4-хлорхинолин (170 мг, выход 78,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,81 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,13 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,76 (dd, J=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=4,8 Гц, 1H). 7-бром-4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин

К раствору соединения 7-бром-4-хлорхинолин (120,0 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) и соединения 4-(трифторметил)фенол (96,2 мг, 0,59 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (1,5 мл) добавляли K₂CO₃ (136,7 мг, 0,98 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 7-бром-4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин (52 мг, выход 27,6%). LCMS (ESI):

RT=0,894 мин, вычисл. масса для $C_{16}H_9BrF_3NO$ 366,98, m/z найденное 369,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,36 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,21 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,72 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,65 (d, J=5,1 Гц, 1H).

Метил 4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-7-карбоксилат

К раствору соединения 7-бром-4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин (50,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (54,9 мг, 0,54 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (0,8 мл) и DMSO (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (9,9 мг, 13,5 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували CO. Смесь перемешивали в атмосфере CO (45 Psi) при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая метил 4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-7-карбоксилат (40 мг, выход 80,5%). LCMS (ESI): RT=0,867 мин, вычисл. масса для $C_{18}H_{12}F_3NO_3$ 347,08, m/z найденное 348,0 $[M+H]^+$.

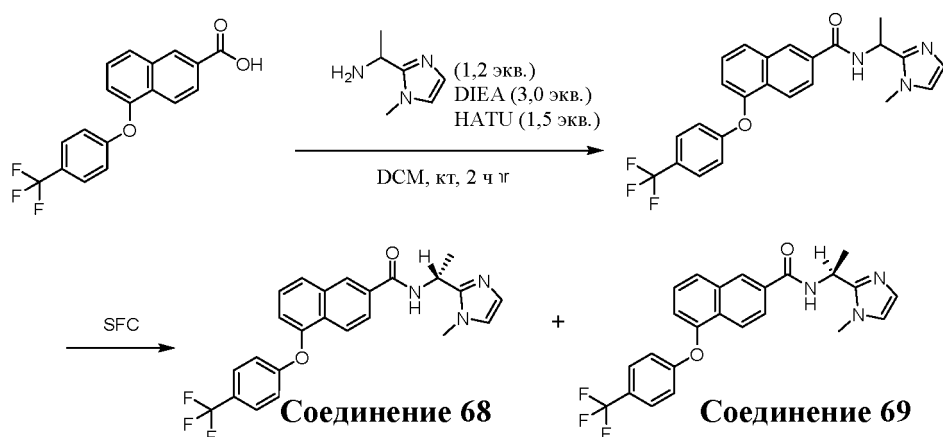
Метил 4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-7-карбоксилат

К раствору соединения метил 4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-7-карбоксилата (25,0 мг, 72,0 мкмоль, 1,0 экв.) в THF (0,6 мл) и MeOH (0,2 мл) добавляли NaOH (1 M, 0,14 мл, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли H₂O (5 мл) и затем смесь доводили HCl (1M) до pH 5. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, получая метил 4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-7-карбоксилат (20 мг, выход 83,3%).

N-Изопропил-4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-7-карбоксамид

К раствору соединения метил 4-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-7-карбоксилат (20,0 мг, 60,0 мкмоль, 1,0 экв.), изопропиламина (3,6 мг, 60,0 мкмоль, 1,0 экв.) и DIPEA (15,5 мг, 0,12 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли NATU (34,2 мг, 90,0 мкмоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (10,42 мг, выход 45,4%). LCMS (ESI): RT=0,820 мин, вычисл. масса для $C_{20}H_{17}F_3N_2O_2$ 374,12, m/z найденное 375,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,42-8,35 (m, 2H), 8,09-8,03 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,69 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,19 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 1,33 (d, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 57: (R)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 68) и (S)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 69)



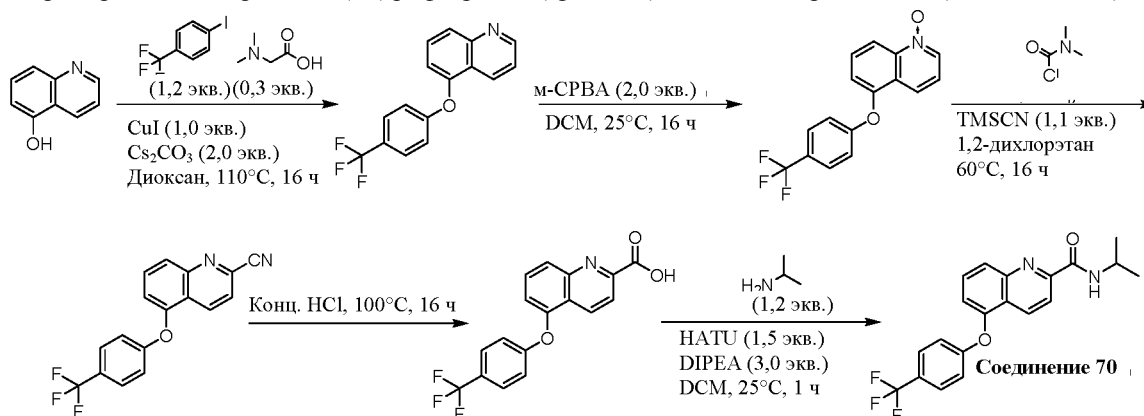
N-(1-(1-Метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид

Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,60 ммоль, 1 экв.), DIPEA (233,3 мг, 1,81 ммоль, 0,31 мл, 3 экв.) и NATU (343,3 мг, 0,90 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 1-(1-метилимидазол-2-ил)этанамин (90,4 мг, 0,72 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC. Было получено соединение N-[1-(1-метилимидазол-2-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (90 мг, 0,20 ммоль, выход 34,0%).

(R)-N-(1-(1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 68) и (S)-N-(1-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 69).

N-[1-(1-Метилимидазол-2-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (90 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) разделяли с помощью SFC с получением соединения 68 (22,6 мг, 51,6 мкмоль, выход 25,2%) LCMS (ESI): RT=0,872 мин, вычисл. масса для $C_{24}H_{20}F_3N_3O_2$ 439,43 m/z найденное 440,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,50 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,69 - 1,64 (m, 1H), 1,66 (d, J=7,0 Гц, 2H); и соединения 69 (10,5 мг, 23,8 мкмоль, выход 11,6%) LCMS (ESI): RT=0,872 мин, вычисл. масса для $C_{24}H_{20}F_3N_3O_2$ 439,43 m/z найденное 440,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=0,8, 7,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,01 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,90 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,49 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 58: N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-2-карбоксамид (соединение 70)



5-(4-(Трифторметил)фенокси)хинолин.

К раствору соединения хинолин-5-ол (400,0 мг, 2,76 ммоль, 1,0 экв.), соединения 1-йод-4-(трифторметил)бензол (899,4 мг, 3,31 ммоль, 1,2 экв.), CuI (524,8 мг, 2,76 ммоль, 1,0 экв.) и соединения диметилглицин (85,2 мг, 0,82 ммоль, 0,3 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,80 г, 5,51 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (30 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 5-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин (270 мг, выход 33,2%). LCMS (ESI): RT=0,848 мин, вычисл. масса для $C_{16}H_{10}F_3NO$ 289,07, m/z найденное 290,0 [M+H]⁺.

5-(4-(Трифторметил)фенокси)хинолин 1-оксид.

К раствору соединения 5-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин (250,0 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли m-CPBA (350,9 мг, 1,73 ммоль, 85%, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли NaOH (30 мл, 1 М) и полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали NaOH (25 мл, 1 М), раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 5-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-1-оксида (220 мг, выход 83,3%).

5-(4-(Трифторметил)фенокси)хинолин-2-карбонитрил.

К раствору соединения 1-оксид 5-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин (100,0 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) добавляли TMSCN (35,7 мг, 0,36 ммоль, 1,1 экв.) и диметилкарбаминный хлорид (35,2 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 5-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-2-карбонитрил (75 мг, выход 72,8%).

5-(4-(Трифторметил)фенокси)хинолин-2-карбоновая кислота.

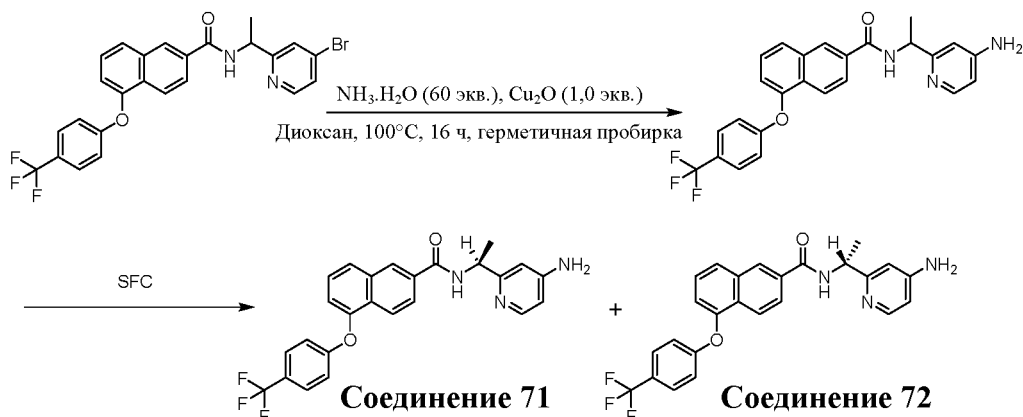
Смесь соединения 5-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-2-карбонитрил (40,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в конц. HCl (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и затем суспензию фильтровали с получением 5-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-2-карбоновой кислоты (35 мг, неочищенная).

N-Изопропил-5-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-2-карбоксамид.

К раствору соединения 5-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-2-карбоновая кислота (35,0 мг, 94,6 мкмоль, 1 экв., HCl), изопропиламина (6,7 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (36,7 мг, 0,28 ммоль,

3,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли НАТУ (54,0 мг, 0,14 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5,81 мг, выход 16,2%). LCMS (ESI): RT=1,048 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₈F₄N₂O₃ 374,12, m/z найденное 375,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,34 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,71 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,13 (d, J=8,0 Гц, 3H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 59: (S)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 71) и (R)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 72)



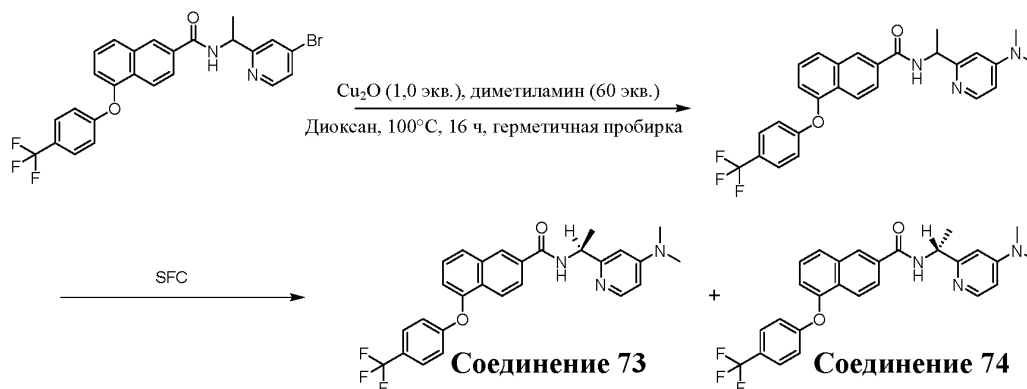
N-(1-(4-Аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (200 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли NH₃·H₂O (2,73 г, 23,37 ммоль, 3 мл, 30%, 60,21 экв.) и Cu₂O (55,53 мг, 0,38 ммоль, 39,6 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в герметичной пробирке. В смесь добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, получая N-[1-(4-амино-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (88 мг, 0,19 ммоль, выход 49,7%).

(S)-N-(1-(4-Аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 71) и (R)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 72).

Рацемическое соединение N-[1-(4-амино-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (88 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC с получением соединения 71 (22,6 мг, 50,0 мкмоль, выход 25,6%) LCMS (ESI): RT=0,879 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,44 m/z, найденное 452,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04-7,91 (m, 4H), 7,74 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,34 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 5,08-4,98 (m, 1H), 1,48 (d, J=7,0 Гц, 3H); и соединения 72 (24,5 мг, 53,1 мкмоль, выход 27,28%) LCMS (ESI): RT=0,823 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,44 m/z, найденное 452,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06-7,90 (m, 4H), 7,75 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,37 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 6,15 (br s, 2H), 5,04 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 1,49 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 60: (S)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 73) и (R)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 74)



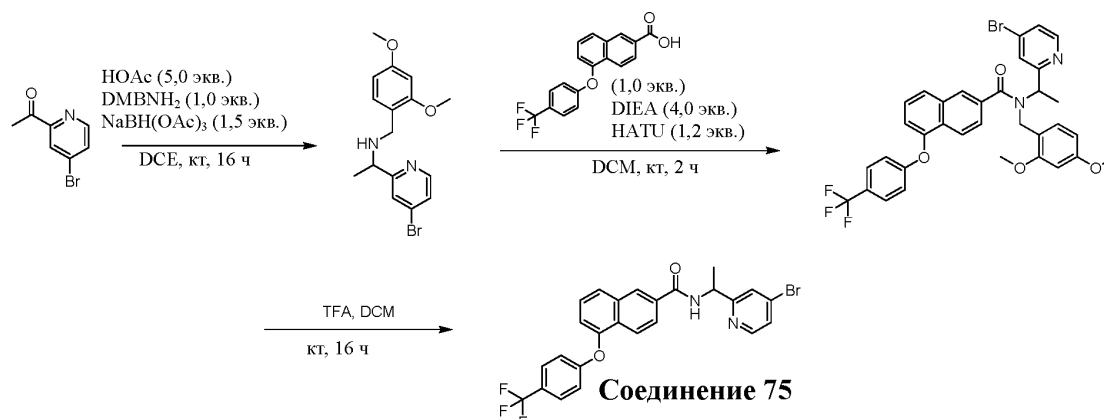
N-(1-(4-(Диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксиамида (200 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли N-метилметанамин (2,67 г, 23,69 ммоль, 3 мл, 40%, 60 экв.) и Cu_2O (55,5 мг, 0,38 ммоль, 39,6 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в герметичной пробирке. К реакционной смеси добавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, получая N-[1-[4-(диметиламино)-2-пиридил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксиамид (134 мг, 0,27 ммоль, выход 69,8%).

(S)-N-(1-(4-(Диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 73) и (R)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 74).

Рацемическое соединение N-[1-[4-(диметиламино)-2-пиридил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксиамид (95 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC с получением соединения 73 (24,3 мг, 50,0 мкмоль, выход 25,2%) LCMS (ESI): RT=0,885 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 479,49 m/z, найденное 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 3H), 7,74 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,54 - 6,47 (m, 1H), 5,13 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 6H), 1,49 (d, J=7,0 Гц, 3H), Соединения 74 (39,6 мг, 81,1 мкмоль, выход 40,9%) LCMS (ESI): RT=0,882 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 479,49 m/z, найденное 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 3H), 7,74 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,50 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 5,13 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 2,94 (s, 6H), 1,50 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 61: N-(1-(4-бромпиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 75)



1-(4-Бромпиридин-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)этанамин.

К раствору 1-(4-бром-2-пиридил)этанона (10 г, 49,99 ммоль, 1 экв.) и (2,4-диметоксибензил)метанамина (8,36 г, 49,99 ммоль, 7,53 мл, 1 экв.) в DCE (120 мл) добавляли HOAc (15,01 г, 249,96 ммоль, 14,30 мл, 5 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (15,89 г, 74,99 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем добавляли ледяную воду (50 мл) и смесь нейтрализовывали до pH 9~10 водн. NaOH (4 M). Водную фазу экст-

рагировали с помощью EA (100 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (150 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Было получено соединение 1-(4-бром-2-пиридил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]этанамин (7,16 г, 15,29 ммоль, выход 30,5%).

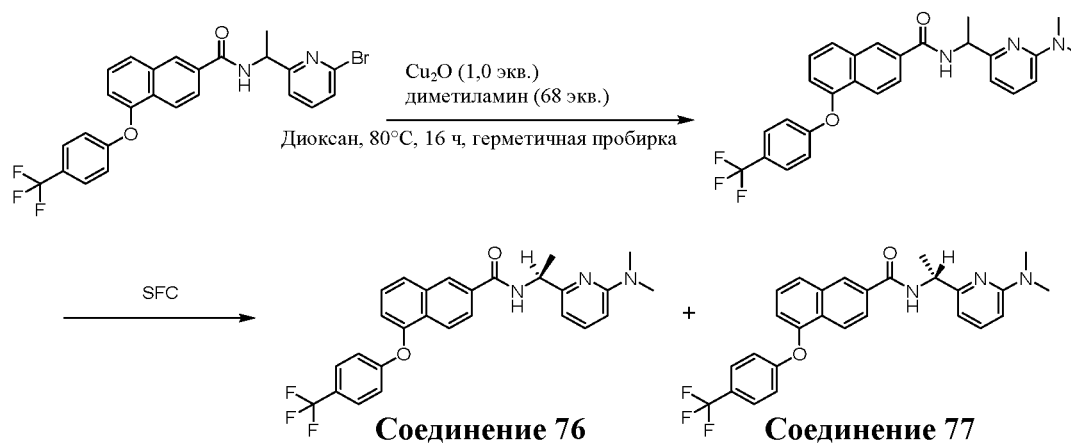
N-(1-(4-Бромпиридин-2-ил)этил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафта-мид.

К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (2 г, 6,02 ммоль, 1 экв.) и NATU (2,75 г, 7,22 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (35 мл) добавляли DIPEA (3,11 г, 24,08 ммоль, 4,19 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, затем добавляли 1-(4-бром-2-пиридил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]этанамин (2,82 г, 6,02 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (60 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (3,5 г, 5,15 ммоль, выход 85,6%).

N-(1-(4-Бромпиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (3,5 г, 5,26 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли TFA (61,60 г, 540,24 ммоль, 40 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли ледяную воду (30 мл) и смесь нейтрализовали до pH 9~10 водн. NaOH (4 М). Водную фазу экстрагировали с помощью EA (40 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (60 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, получая N-[1-(4-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (2,68 г, 4,99 ммоль, выход 94,9%). Неочищенный продукт очищали с помощью преп-HPLC. Получали указанное в заголовке соединение (72 мг, 0,13 ммоль, выход 75,0%). LCMS (ESI): RT=0,951 мин, вычисл. масса для C₂₅H₁₈BrF₃N₂O₂ 515,32 m/z, найденное 517,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 3H), 7,78 - 7,62 (m, 4H), 7,57 (dd, J=1,8, 5,3 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,24 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 1,55 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 62: (S)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 76) и (R)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 77)



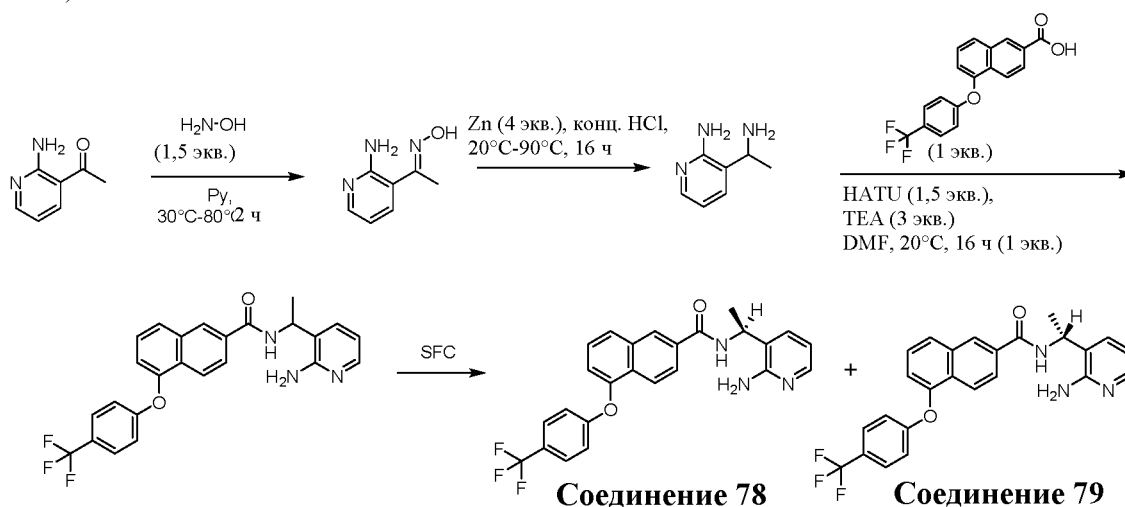
N-(1-(6-(Диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

Смесь N-[1-(6-бром-2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (получен, как описано в Примере 55) (120 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), Cu₂O (33,3 мг, 0,23 ммоль, 23,8 мкл, 1 экв.), N-метилметанамин (1,78 г, 15,79 ммоль, 2 экв., 68 экв.) в диоксане (0,5 мл) загружали в герметичную реакционную пробирку. Температуру реакции повышали до 80°C и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Фильтр выливали в H₂O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Было получено соединение N-[1-[6-(диметиламино)-2-пиридил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (88 мг, 0,18 ммоль, выход 78,8%).

(S)-N-(1-(6-(Диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 76) и (R)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 77).

Рацемическое соединение N-[1-[6-(диметиламино)-2-пиридил]этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (88 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC с получением соединения 76 (20,7 мг, 41,0 мкмоль, выход 22,3%) LCMS (ESI): RT=0,808 мин, вычисл. масса для $C_{27}H_{24}F_3N_3O_2$ 479,49 m/z найденное 480,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,57 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,61 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,18 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,09 (с, 6H), 1,59 (d, J=6,9 Гц, 3H); и соединения 77 (22,3 мг, 46, 5 мкмоль, выход 25,3%) LCMS (ESI): RT=0,790 мин, вычисл. масса для $C_{27}H_{24}F_3N_3O_2$ 479,49 m/z найденное 480,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,57 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,62 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,18 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,09 (с, 6H), 1,59 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 63: (S)-N-(1-(2-аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 78) и (R)-N-(1-(2-аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 79)



(E)-1-(2-Аминопиридин-3-ил)этаноноксим.

К раствору 1-(2-аминопиридин-3-ил)этан-1-она (300 мг, 2,2 ммоль, 1 экв.) в Py (6 мл) при 30°C добавляли гидроксилламин (229,7 мг, 3,31 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (E)-1-(2-аминопиридин-3-ил)этаноноксида (375 мг, 2,2 ммоль, выход 99,1%). LCMS (ESI): RT=0,333 мин, вычисл. масса для $C_7H_9N_3O$ 151,07, m/z найденное 152,1 [M+H]⁺.

3-(1-Аминоэтил)пиридин-2-амин.

К смеси (E)-1-(2-аминопиридин-3-ил)этаноноксида (200 мг, 1,3 ммоль, 1 экв.) и Zn (345,3 мг, 5,3 ммоль, 4 экв.) при 20°C медленно добавляли конц. HCl (3 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (20 мл), затем подщелачивали 2н. NaOH при 20°C до pH 9-10 и затем экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(1-аминоэтил)пиридин-2-амина (70 мг, 0,46 ммоль, выход 34,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,93 (brd, J=4,8 Гц, 1H), 7,32 (brd, J=7,3 Гц, 1H), 6,60 (brt, J=6,1 Гц, 1H), 6,01 (brd, 2H), 4,16 (br d, 1H), 1,46 (br d, J=6,3 Гц, 3H).

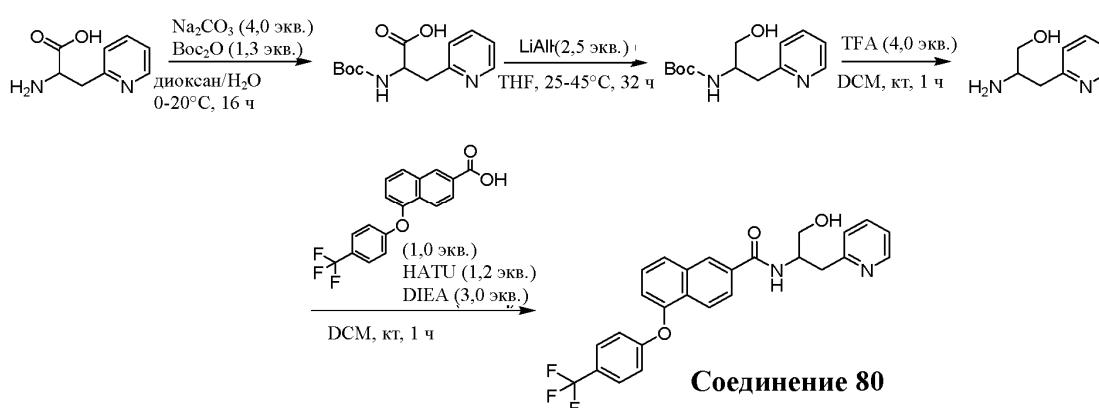
N-(1-(2-Аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору 3-(1-аминоэтил)пиридин-2-амина (50 мг, 0,36 ммоль, 1,6 экв.) и HATU (129,9 мг, 0,34 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 20°C добавляли 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойную кислоту (75,7 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) и TEA (69,2 мг, 0,68 ммоль, 95 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп-HPLC с получением N-(1-(2-аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (50 мг, 0,11 ммоль, выход 48,1%). LCMS (ESI): RT=0,796 мин, вычисл. масса для $C_{25}H_{20}F_3N_3O_2$ 451,15, m/z найденное 452,0 [M+H]⁺.

(S)-N-(1-(2-Аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 78) и (R)-N-(1-(2-аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 79).

N-(1-(2-Аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (42 мг, 93 мкмоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 25%-25%, мин) с получением соединения 78 (7 мг, 15 мкмоль, выход 16,3%) LCMS (ESI): RT=0,876 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,15, m/z найденное 452,1 [M+H⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,88 (brd, J=5,0 Гц, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 3H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,64 (dd, J=5,4, 7,2 Гц, 1H), 6,54 (brd, J=9,3 Гц, 1H), 6,03 (brs, 1H), 5,52-5,43 (m, 1H), 1,73 (d, J=7,0 Гц, 3H); и соединения 79 (6 мг, 13 мкмоль, выход 14%) LCMS (ESI): RT=0,876 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₀F₃N₃O₂ 451,15, m/z найденное 452,0 [M+H⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,91 (brd, J=4,3 Гц, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,62 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,64 (dd, J=5,3, 7,5 Гц, 1H), 6,48 (brd, J=9,5 Гц, 1H), 5,91 (шр s, 1H), 5,55 - 5,42 (т, 1H), 1,73 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 64: N-[1-(гидроксиметил)-2-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 80)



2-(трет-Бутоксикарбониламино)-3-(2-пиридил)пропановая кислота.

К раствору соединения 2-амино-3-(пиридин-2-ил)пропановая кислота (0,2 г, 0,83 ммоль, 1 экв., 2HCl) в диоксане (10 мл) и H₂O (5 мл) добавляли Na₂CO₃ (354,6 мг, 3,35 ммоль, 4 экв.) при 0°C. И затем к раствору по каплям добавляли Boc₂O (237,3 мг, 1,0 ммоль, 0,24 мл, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл). Водный слой доводили до pH 3-4 с помощью 0,5 М водн. лимонной и экстрагировали с помощью EA (5×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Соединение 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-пиридил)пропановая кислота (75 мг, 0,25 ммоль, выход 29,9%) использовали непосредственно на следующей стадии.

трет-Бутил N-[1-(гидроксиметил)-2-(2-пиридил)этил]карбамат.

К раствору соединения 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-пиридил)пропановая кислота (75 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли LiAlH₄ (26,7 мг, 0,7 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 16 ч. Реакцию гасили H₂O (1 мл), 2M водн. NaOH (1 мл), H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Соединение трет-бутил N-[1-(гидроксиметил)-2-(2-пиридил)этил]карбамат (60 мг, 0,12 ммоль, выход 44,7%) использовали непосредственно на следующей стадии.

2-Амино-3-(2-пиридил)пропан-1-ол.

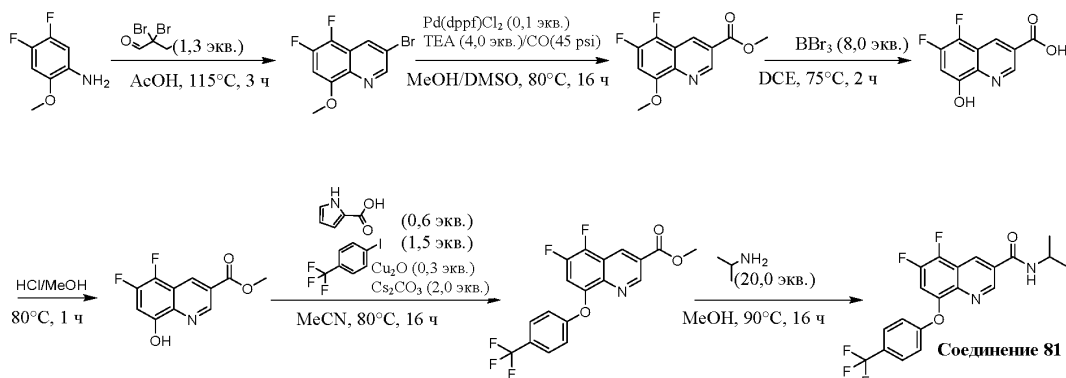
К раствору соединения трет-бутил N-[1-(гидроксиметил)-2-(2-пиридил)этил]карбамат (60 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TFA (57,4 мг, 0,5 ммоль, 37 мкл, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 2-амино-3-(2-пиридил)пропан-1-ола (50 мг, неочищенный, 2TFA), который использовали непосредственно на следующей стадии.

N-[1-(Гидроксиметил)-2-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

К раствору соединения 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойная кислота (21,8 мг, 65,7 мкмоль, 1 экв.) и HATU (30 мг, 78,9 мкмоль, 1,2 экв.) в DCM (1 мл) добавляли соединение 2-амино-3-(2-пиридил)пропан-1-ол (25 мг, 65,7 мкмоль, 1 экв., 2TFA) и затем DIEA (25,4 мг, 0,19 ммоль, 34 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл) и промывали H₂O (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 4,5 мкмоль, выход 6,8%). LCMS (ESI): RT=0,825 мин, вычисл. масса для C₂₆H₂₁F₃N₂O₃ 466,15, m/z найденное 467,1

$[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60-8,55 (m, 1H), 8,36 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=1,8, 8,8$ Гц, 2H), 7,79 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,68 (dt, $J=1,8, 7,7$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,30 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,15 (dd, $J=0,8, 7,5$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,59 - 4,48 (m, 1H), 3,89 - 3,73 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 3,28 - 3,18 (m, 1H).

Пример 65: 5,6-дифтор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 81)



3-Бром-5,6-дифтор-8-метоксихинолин.

К раствору 4,5-дифтор-2-метоксианилина (0,5 г, 3,14 ммоль, 1 экв.) в AcOH (8 мл) добавляли 2,2,3-трибромпропаналь (1,20 г, 4,08 ммоль, 1,3 экв.) при 115°C. Смесь перемешивали при 115°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного Na_2CO_3 (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 3-бром-5,6-дифтор-8-метоксихинолин (400 мг, 1,39 ммоль, выход 44,1%).

Метил 5,6-дифтор-8-метоксихинолин-3-карбоксилат.

К раствору 3-бром-5,6-дифтор-8-метоксихинолина (0,4 г, 1,46 ммоль, 1 экв.) в MeOH (4 мл) и DMSO (6 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (106,8 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.) и TEA (590,7 мг, 5,84 ммоль, 0,81 мл, 4,0 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували CO. Смесь перемешивали в атмосфере CO (45 psi) при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая метил 5,6-дифтор-8-метоксихинолин-3-карбоксилат (250 мг, 0,98 ммоль, выход 67,6%). Было получено соединение метил 5,6-дифтор-8-метоксихинолин-3-карбоксилат (250 мг, 0,98 ммоль, выход 67,6%).

5,6-Дифтор-8-гидроксихинолин-3-карбоновая кислота.

К раствору метил 5,6-дифтор-8-метоксихинолин-3-карбоксилата (0,2 г, 0,78 ммоль, 1 экв.) в DCE (3 мл) добавляли BBr_3 (1,58 г, 6,32 ммоль, 0,60 мл, 8,0 экв.) в DCE (1 мл). Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный Na_2CO_3 (20 мл), и затем экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл×2). Затем pH водной фазы доводили HCl (2 M) до 5-6 и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,6-дифтор-8-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (120 мг, неочищенная). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Было получено соединение 5,6-дифтор-8-гидроксихинолин-3-карбоновая кислота (120 мг, неочищенная).

Метил 5,6-дифтор-8-гидроксихинолин-3-карбоксилат.

Раствор 5,6-дифтор-8-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (120 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 12,00 мл, 90,06 экв.) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил 5,6-дифтор-8-гидроксихинолин-3-карбоксилата (130 мг, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

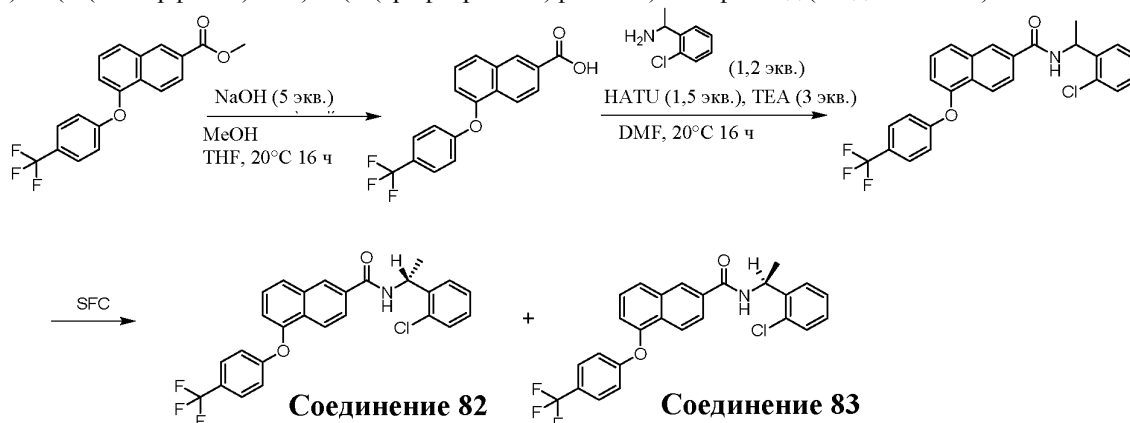
Метил 5,6-дифтор-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксилат.

К раствору метил 5,6-дифтор-8-гидроксихинолин-3-карбоксилата (100 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) в MeCN (0,5 мл) добавляли 1-йод-4-(трифторметил)бензол (170,5 мг, 0,62 ммоль, 92,2 мкл, 1,5 экв.), Cs_2CO_3 (272,4 мг, 0,83 ммоль, 2,0 экв.) и Cu_2O (17,9 мг, 0,12 ммоль, 12,8 мкл, 0,3 экв.), 1H-имидазол-5-карбоновую кислоту (28,1 мг, 0,25 ммоль, 0,6 экв.). Смесь перемешивали под микроволнами при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая метил 5,6-дифтор-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксилат (20 мг, 52,1 мкмоль, выход 12,4%).

5,6-Дифтор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид.

К раствору метил 5,6-дифтор-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксилата (20 мг, 52,1 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли изопропиламин (61,6 мг, 1,04 ммоль, 89,6 мкл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (1,9 мг, 4,6 мкмоль, выход 8,9%). LCMS (ESI): RT=0,793 мин, вычисл. масса для C₂₀H₁₅F₅N₂O₂ 410,34 m/z найденное 411,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,24 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,22 (dd, J=7,2, 10,9 Гц, 1H), 7,13 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 6,08 (br s, 1H), 4,39 (br s, 1H), 1,35 (d, J=6,3 Гц, 6H).

Пример 66: (R)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 82) и (S)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 83)



5-(4-(Трифторметил)фенокси)-2-нафтойная кислота.

К раствору метил 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтоата (500 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) в MeOH (8 мл) при 20°C добавляли NaOH (2 М, 3,6 мл, 5 экв.) и THF (3 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (20 мл), затем подкисляли 2н. HCl при 0°C до pH 2-3 и затем экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (440 мг, 1,28 ммоль, выход 89%).

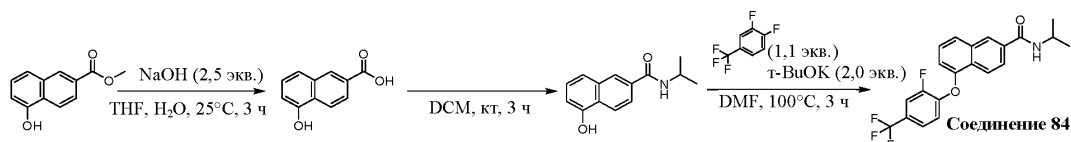
N-(1-(2-Хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и HATU (85,8 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 20°C добавляли 1-(2-хлорфенил)этан-1-амин (28,1 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (45,7 мг, 0,45 ммоль, 62 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп-HPLC с получением N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (52 мг, 0,11 ммоль, выход 73,5%). LCMS (ESI): RT=0,993 мин, вычисл. масса для C₂₆H₁₉ClF₃NO₂ 469,11, m/z найденное 470,0 [M+H]⁺.

(R)-N-(1-(2-Хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 82) и (S)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 83).

N-(1-(2-Хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) очищали SFC с получением соединения 82 (12 мг, 25 мкмоль, выход 23,8%) LCMS (ESI): RT=1,049 мин, вычисл. масса для C₂₆H₁₉ClF₃NO₂ 469,11, m/z найденное 470,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,59 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,51 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (ddd, J=1,6, 7,7, 14,3 Гц, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,75 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 5,65 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 1,68 (d, J=7,0 Гц, 3H); и соединения 83 (13 мг, 28 мкмоль, выход 26%) LCMS (ESI): RT=1,056 мин, вычисл. масса для C₂₆H₁₉ClF₃NO₂ 469,11, m/z найденное 470,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,59 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,51 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (ddd, J=1,6, 7,7, 14,3 Гц, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,75 (brd, J=7,3 Гц, 1H), 5,65 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 1,68 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 67: 5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-2-нафтамид (соединение 84)



5-Гидрокси-2-нафтольная кислота.

К раствору метил 5-гидроксиафталин-2-карбоксилата (1,5 г, 7,42 ммоль, 1 экв.) в THF (25 мл) добавляли NaOH (741,8 мг, 18,55 ммоль, 2,5 экв.) в H₂O (5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Добавляли H₂O (20 мл) и смесь нейтрализовывали до pH 3~4 водн. HCl (2 M). Водную фазу экстрагировали с помощью EA (35 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с PE (30 мл×3). Было получено соединение 5-гидроксиафталин-2-карбоновая кислота (1,35 г, неочищенное).

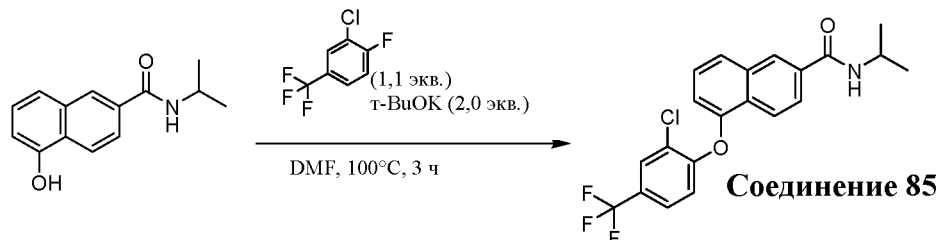
5-Гидрокси-N-изопропил-2-нафтамид.

К смеси 5-гидроксиафталин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,66 ммоль, 1 экв.) HATU (1,21 г, 3,19 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (15 мл) добавляли DIPEA (1,03 г, 7,97 ммоль, 1,39 экв.) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем добавляли изопропиламин (235,5 мг, 3,99 ммоль, 0,34 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Остаток выливали в H₂O (50 мл) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Было получено соединение 5-гидрокси-N-изопропилнафталин-2-карбоксамид (410 мг, 1,79 ммоль, выход 67,3%).

5-(2-Фтор-4-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-2-нафтамид.

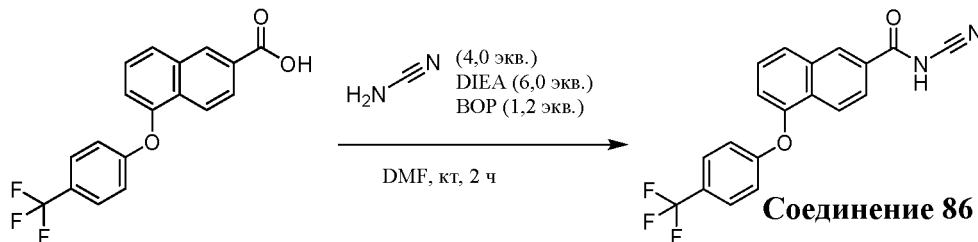
Смешивали 5-гидрокси-N-изопропилнафталин-2-карбоксамид (120 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.), 1,2-дифтор-4-(трифторметил)бензол (104,8 мг, 0,57 ммоль, 1,1 экв.), t-BuOK (117,4 мг, 1,05 ммоль, 2 экв.) в DMF (3 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь выливали в H₂O (30 мл) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (49,8 мг, 0,12 ммоль, выход 23,8%). LCMS (ESI): RT=0,879 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₇F₄NO₂ 391,36, m/z найденное 392,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,46 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 3H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 4,16 (qd, J=6,8, 13,8 Гц, 1H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 68: 5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-2-нафтамид (соединение 85)



Смешивали 5-гидрокси-N-изопропилнафталин-2-карбоксамид (120 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.), 2-хлор-1-фтор-4-(трифторметил)бензол (114,3 мг, 0,57 ммоль, 1,1 экв.), t-BuOK (117,4 мг, 1,05 ммоль, 2 экв.) в DMF (3 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь выливали в H₂O (30 мл) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-HPLC. Получали указанное в заголовке соединение (45,6 мг, 0,11 ммоль, выход 21,1%). LCMS (ESI): RT=0,951 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₇ClF₃NO₂ 407,81, m/z найденное 408,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,46 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 3H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,23 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,16 (qd, J=6,6, 13,2 Гц, 1H), 1,22 (d, J=6,4 Гц, 6H).

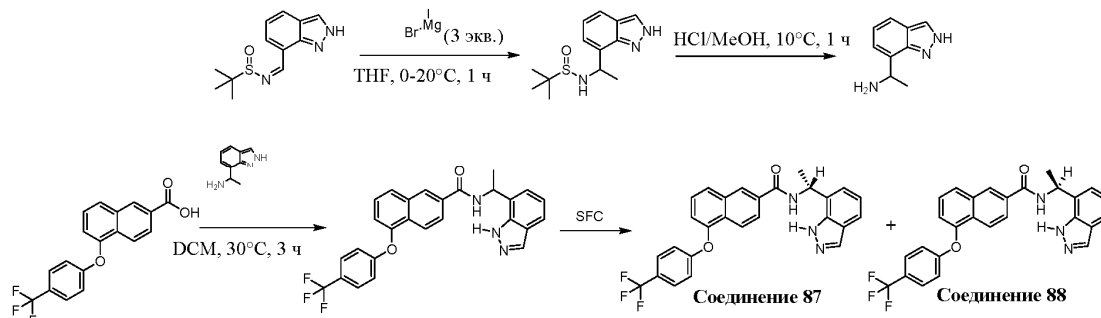
Пример 69: N-циано-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 86)



К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли цианамид (25,3 мг, 0,60 ммоль, 25 мкл, 4 экв.), DIPEA (116,6 мг, 0,90 ммоль, 0,15 мл, 6 экв.) и BOP (79,8 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реак-

ционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (11,9 мг, 33,2 мкмоль, выход 22,1%). LCMS (ESI): RT=3,083 мин, вычисл. масса для C₁₉H₁₁F₃N₂O₂ 356,30 m/z найденное 354,9 [M⁺H]; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,58 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,31 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 2H).

Пример 70: N-[(1R)-1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 87) и N-[(1S)-1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 88)



N-[1-(2H-Индазол-7-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору (Z)-N-((2H-индазол-7-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (110 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли метилмагния бромид (3 М в THF, 0,44 мл, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли H₂O (5 мл), экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, получая N-[1-(2H-индазол-7-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (90 мг, 0,30 ммоль, выход 66,9%).

1-(2H-Индазол-7-ил)этанамин.

Смесь N-[1-(2H-индазол-7-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (90 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (2 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением 1-(2H-индазол-7-ил)этанамин (80 мг, неочищенный, HCl).

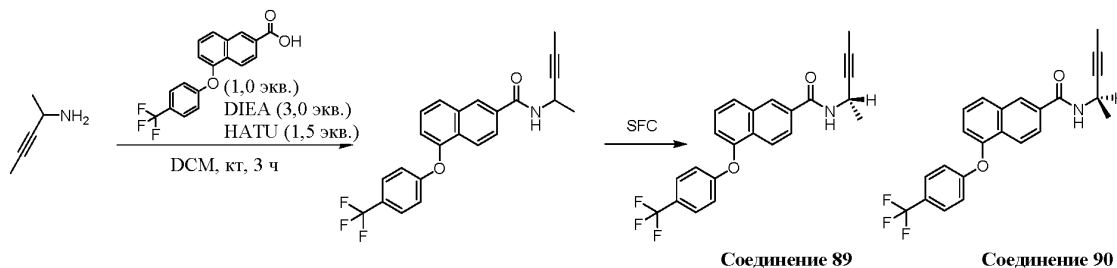
N-[1-(2H-Индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (70 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли NATU (120,2 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (108,9 мг, 0,84 ммоль, 0,15 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли 1-(2H-индазол-7-ил)этанамин (45,8 мг, 0,23 ммоль, 1,1 экв., HCl). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением N-[1-(2H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (40 мг, 80,8 мкмоль, выход 38,3%).

N-[(1R)-1-(1H-Индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 87) и N-[(1S)-1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 88).

N-[1-(2H-Индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (40 мг, 84,1 мкмоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC с получением соединения 87 (13,6 мг, 28,5 мкмоль, выход 33,9%). LCMS (ESI): RT=1,037 мин, вычисл. масса для C₂₇H₂₀F₃N₃O₂ 475,46, m/z найденное 476,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,99 - 11,46 (m, 1H), 8,36 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,13 - 8,03 (m, 2H), 7,83 - 7,67 (m, 3H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,57 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 6,08 - 5,93 (m, 1H), 1,91 (d, J=7,0 Гц, 3H); и соединения 88 (13,0 мг, 27,1 мкмоль, выход 32,2%). LCMS (ESI): RT=1,039 мин, вычисл. масса для C₂₇H₂₀F₃N₃O₂ 475,46, m/z найденное 476,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,05 - 11,50 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 - 8,03 (m, 2H), 7,82 - 7,69 (m, 3H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,55 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 6,08 - 5,90 (m, 1H), 1,91 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 71: N-[(1S)-1-метилбут-2-инил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 89) и N-[(1R)-1-метилбут-2-инил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 90)



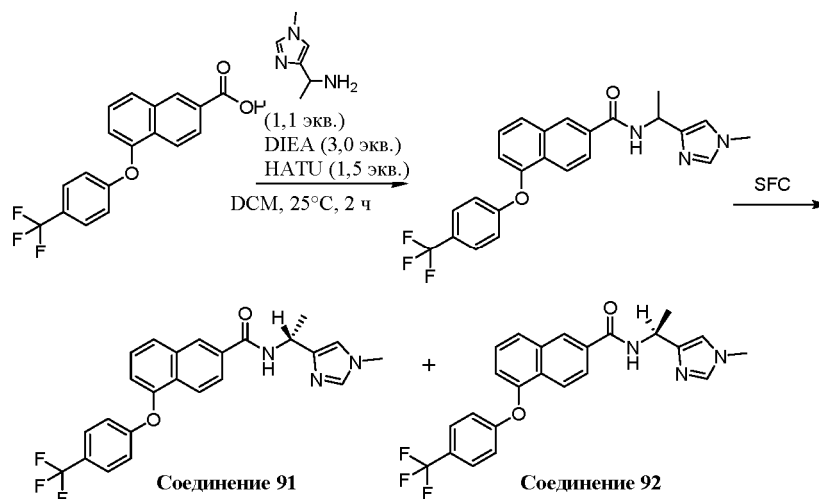
N-(1-Метилбут-2-инил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

К смеси соединения 5-[4-(трифторметил)фенокси]-2-нафтойная кислота (160 мг, 0,48 ммоль, 1 экв.), HATU (274,6 мг, 0,72 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA (186,7 мг, 1,4 ммоль, 0,25 мл, 3 экв.) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем добавляли соединение пент-3-ин-2-амин (80,1 мг, 0,96 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в H₂O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Было получено соединение N-(1-метилбут-2-инил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (98 мг, 0,24 ммоль, выход 51,21%).

N-[(1S)-1-Метилбут-2-инил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 89) и N-[(1R)-1-метилбут-2-инил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 90).

Рацемическое соединение N-(1-метилбут-2-инил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (98 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC с получением соединения 89 (36,4 мг, 90,7 мкмоль, выход 36,7%) LCMS (ESI): RT=1,052 мин, вычисл. масса для C₂₃H₁₈F₃NO₂ 397,13 m/z найденное 398,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,97 - 4,83 (m, 1H), 1,81 (d, J=2,3 Гц, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3H); и соединения 90 (38,3 мг, 95,4 мкмоль, выход 38,7%) LCMS (ESI): RT=1,047 мин, вычисл. масса для C₂₃H₁₈F₃NO₂ 397,13 m/z найденное 398,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 3H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,89 (m, 1H), 1,81 (d, J=2,3 Гц, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 72: N-[(1R)-1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 91) и N-[(1S)-1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 92)



N-[1-(1-Метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

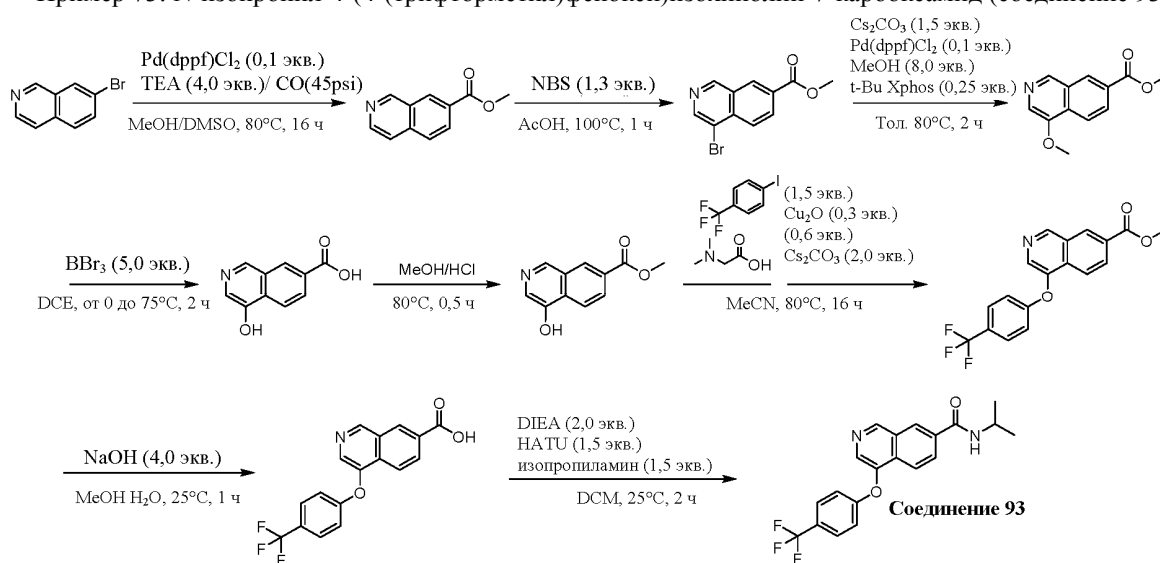
Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), 1-(1-метилимидазол-4-ил)этанамин (41,4 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.), DIPEA (116,6 мг, 0,90 ммоль, 0,15 мл, 3 экв.) и HATU (171,6 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC. Было получено соединение N-[1-(1-

метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (40 мг, 90,1 мкмоль, выход 29,9%).

N-[(1R)-1-(1-Метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 91) и N-[(1S)-1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 92).

Рацемическое соединение N-[1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид разделяли с помощью SFC (колонка: YMC CHIRAL Amylose-C (250 мм×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ЕТОН]; В°: 45%-45%, мин) с получением соединения 91 (13,7 мг, 31,3 мкмоль, выход 34,4%) LCMS (ESI): RT=0,867 мин, вычисл. масса для C₂₄H₂₀F₃N₃O₂ 439,43 m/z найденное 440,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 1,65 (d, J=6,75 Гц, 4 H) 3,69 (с, 3 H) 5,36 (br t, J=7,13 Гц, 1H) 6,88 (s, 1H) 7,06 (d, J=8,50 Гц, 2H) 7,11 - 7,23 (m, 2H) 7,47 - 7,53 (m, 1H) 7,59 (d, J=8,76 Гц, 2H) 7,79 (d, J=8,13 Гц, 1H) 7,89 (d, J=8,76 Гц, 1H) 8,09 (d, J=8,88 Гц, 1H) 8,41 (s, 1H); и соединения 92 (6,32 мг, 14,2 мкмоль, выход 15,6%) LCMS (ESI): RT=0,865 мин, вычисл. масса для C₂₄H₂₀F₃N₃O₂ 439,43 m/z найденное 440,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 1,16 - 1,38 (m, 2 H) 1,63 (br d, J=6,63 Гц, 3H) 3,66 (с, 3H) 5,31 - 5,39 (m, 1H) 6,85 (br s, 1H) 7,06 (d, J=8,63 Гц, 2 H) 7,10 - 7,19 (m, 1H) 7,13 (d, J=7,63 Гц, 1H) 7,41 - 7,52 (m, 2 H) 7,59 (d, J=8,63 Гц, 2 H) 7,78 (d, J=8,25 Гц, 1H) 7,87 (br d, J=8,76 Гц, 1H) 8,09 (d, J=8,75 Гц, 1H) 8,39 (s, 1H).

Пример 73: N-изопропил-4-(4-(трифторметил)фенокси)изохинолин-7-карбоксамид (соединение 93)



Метилизохинолин-7-карбоксилат.

К раствору 7-бромизохинолина (1 г, 4,42 ммоль, 1 экв.) в MeOH (6 мл) и DMSO (8 мл) добавляли TEA (1,79 г, 17,69 ммоль, 2,46 мл, 4,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (323,5 мг, 0,44 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували CO. Смесь перемешивали в атмосфере CO (45 psi) при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая метилизохинолин-7-карбоксилат (800 мг, 4,27 ммоль, выход 96,6%).

Метил 4-бромизохинолин-7-карбоксилат.

К раствору метилизохинолин-7-карбоксилата (400 мг, 2,14 ммоль, 1 экв.) в AcOH (7 мл) добавляли NBS (494,4 мг, 2,78 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. Na₂CO₃ (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая метил 4-бромизохинолин-7-карбоксилат (420 мг, 1,56 ммоль, выход 73,1%).

Метил 4-метоксиизохинолин-7-карбоксилат.

К раствору метил-4-бромизохинолин-7-карбоксилата (420 мг, 1,56 ммоль, 1 экв.) и MeOH (400,5 мг, 12,50 ммоль, 0,50 мл, 8,0 экв.) в Тол. (8 мл) добавляли Cs₂CO₃ (763,7 мг, 2,34 ммоль, 1,5 экв.), t-Bu Xphos (165,8 мг, 0,39 ммоль, 0,25 экв.) и Pd₂(dba)₃ (143,0 мг, 0,15 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая метил 4-метоксиизохинолин-7-карбоксилат (270 мг, 0,85 ммоль, выход 54,8%).

4-Гидроксиизохинолин-7-карбоновая кислота.

К раствору метил 4-метоксиизохинолин-7-карбоксилата (270 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) в DCE (4 мл)

добавляли раствор VBr_3 (1,07 г, 4,29 ммоль, 0,41 мл, 5,0 экв.) в DCE (2 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NaHCO_3 (15 мг) при 0°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл \times 2). Водную фазу концентрировали под давлением с получением 4-гидроксиизохинолин-7-карбоновой кислоты (300 мг, неочищенная). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Было получено соединение 4-гидроксиизохинолин-7-карбоновая кислота (300 мг, неочищенная).

Метил 4-гидроксиизохинолин-7-карбоксилат.

Раствор 4-гидроксиизохинолин-7-карбоновой кислоты (300 мг, 1,59 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 35,71 мл, 90,06 экв.) перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил 4-гидроксиизохинолин-7-карбоксилата (250 мг, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Было получено соединение метил 4-гидроксиизохинолин-7-карбоксилат (250 мг, неочищенный).

Метил 4-(4-(трифторметил)фенокси)изохинолин-7-карбоксилат.

К раствору метил 4-гидроксиизохинолин-7-карбоксилата (150 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.) в MeCN (4 мл) добавляли 1-йод-4-(трифторметил)бензол (301,2 мг, 1,11 ммоль, 0,16 мл, 1,5 экв.), 1Н-имидазол-5-карбоновую кислоту (49,6 мг, 0,44 ммоль, 0,6 экв.), Cs_2CO_3 (481,0 мг, 1,48 ммоль, 2,0 экв.) и Cu_2O (31,6 мг, 0,22 ммоль, 22,6 мкл, 0,3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая метил 4-[4-(трифторметил)фенокси]изохинолин-7-карбоксилат (30 мг, 82,0 мкмоль, выход 11,1%).

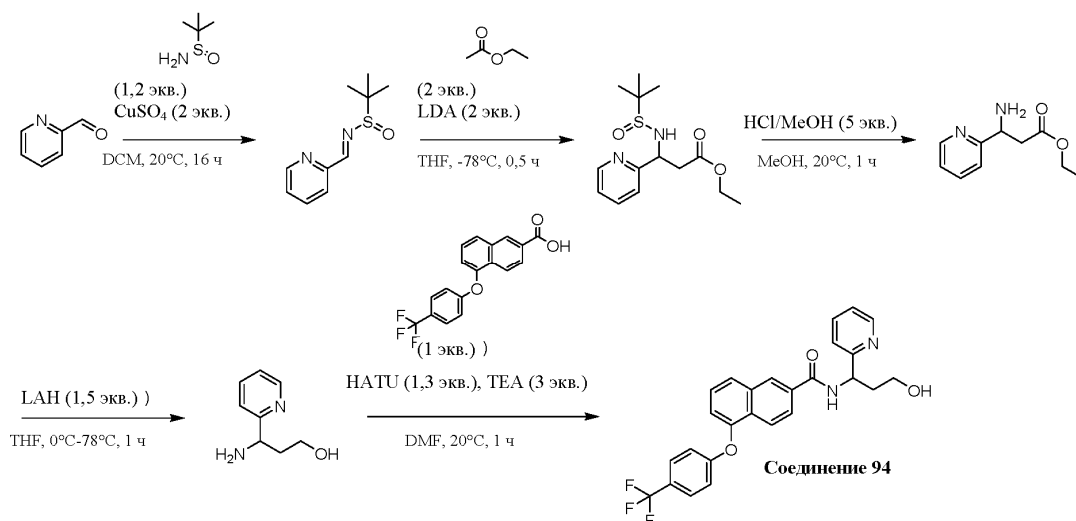
4-(4-(Трифторметил)фенокси)изохинолин-7-карбоновая кислота.

К раствору метил 4-[4-(трифторметил)фенокси]изохинолин-7-карбоксилата (30 мг, 86,3 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли раствор NaOH (13,8 мг, 0,34 ммоль, 4,0 экв. в H_2O (0,5 мл)). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. pH реакционной смеси доводили до 4-5 с помощью HCl (2 М), затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл \times 2). Объединенные органические соединения концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-(трифторметил)фенокси]изохинолин-7-карбоновой кислоты (30 мг, неочищенная). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-Изопропил-4-(4-(трифторметил)фенокси)изохинолин-7-карбоксамид.

К раствору 4-[4-(трифторметил)фенокси]изохинолин-7-карбоновой кислоты (30 мг, 90,0 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли NATU (51,3 мг, 0,13 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (23,2 мг, 0,18 ммоль, 31,3 мкл, 2,0 экв.) и изопропиламин (7,9 мг, 0,13 ммоль, 11,6 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп- HPLC с получением указанного в заголовке соединения (3,97 мг, 10,6 мкмоль, выход 11,7%). LCMS (ESI): $\text{RT}=0,876$ мин, вычисл. масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 374,36 m/z найденное 375,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,16 (d, J=6,8, 13,6 Гц, 1H), 1,21 (d, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 74: N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 94)



(E)-2-Метил-N-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамид.

К раствору пиколинальдегида (3 г, 28,01 ммоль, 1 экв.) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (4,07 г, 33,61 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (56 мл) при 20°C добавляли CuSO_4 (8,94 г, 56,02 ммоль, 8,60 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удале-

ния твердого вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (100 мл), и затем экстрагировали с помощью EA (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (Е)-2-метил-N-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамида (4,32 г, 20,54 ммоль, выход 73,3%), который использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS (ESI): RT=0,640 мин, вычисл. масса для C₁₀H₁₄N₂OS 210,08, m/z найденное 210,9 [M+H]⁺.

Этил 3-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноат.

К раствору этилацетата (837,9 мг, 9,51 ммоль, 0,93 мл, 2 экв.) в THF (5 мл) добавляли LDA (2 М, 4,76 мл, 2 экв.) и смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и затем медленно добавляли раствор (Е)-2-метил-N-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамида (1,0 г, 4,76 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) при -78°C в указанную выше смесь. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли NH₄Cl (3 мл) и водой (40 мл) и экстрагировали с помощью EA (40 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл×2) и рассолом (20 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 3-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (1,1 г, 3,32 ммоль, выход 69,8%), который использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS (ESI): RT=0,803 мин, вычисл. масса для C₁₄H₂₂N₂O₃S 298,14, m/z найденное 298,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (brd, J=4,5 Гц, 1H), 7,67 (dt, J=1,5, 7,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=5,3, 7,8 Гц, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,28 - 3,06 (m, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 1,24 (d, J=4,8 Гц, 9H), 1,23 - 1,17 (m, 3H).

Этил 3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноат.

К раствору этил 3-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (100 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) при 20°C по каплям добавляли HCl/MeOH (4 М, 0,42 мл, 5 экв.), и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением этил 3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (65 мг, 0,33 ммоль, выход 99,9%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

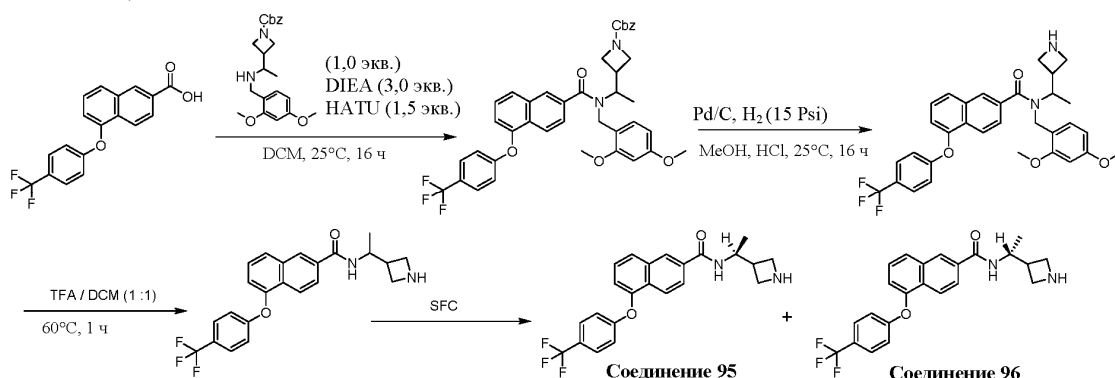
3-Амино-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол.

К раствору этил 3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (65 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) при 0°C добавляли ЛАН (19,1 мг, 0,50 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили при 0°C водой (две капли), и затем 2н. NaOH (две капли), разбавляли EA (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и затем фильтровали для удаления твердого вещества. Фильтрат концентрировали, получая 3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол (45 мг, 0,30 ммоль, выход 88,4%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

N-(3-Гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (40 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.), 3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (36,6 мг, 0,24 ммоль, 2 экв.) и HATU (59,5 мг, 0,16 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (1 мл) при 20°C добавляли TEA (36,5 мг, 0,36 ммоль, 50 мкл, 3 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, 29,8 мкмоль, выход 24,8%, HCl). LCMS (ESI): RT=0,843 мин, вычисл. масса для C₂₆H₂₁F₃N₂O₃ 466,15, m/z найденное 467,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,79 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,63 (t, J=7,3 Гц, 1H), 8,58 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,01 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,61 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,52 (dd, J=6,3, 8,3 Гц, 1H), 3,83 (ddd, J=4,0, 7,7, 11,4 Гц, 1H), 3,72 (ddd, J=5,4, 11,1 Гц, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H).

Пример 75: N-[(1S)-1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 95) и N-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 96)



Бензил 3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат.

В смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (1,38 г, 4,16 ммоль, 1 экв.), HATU (2,37 г, 6,24 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (20 мл) добавляли DIPEA (1,61 г, 12,48 ммоль, 2,17 экв.) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, и затем добавляли бензил 3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]этил]азетидин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,16 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Остаток выливали в H₂O (50 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Было получено соединение бензил 3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (2,21 г, 3,07 ммоль, выход 73,7%).

N-[1-(Азетидин-3-ил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида.

К раствору бензил 3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 0,36 ммоль, 10%, 1,00 экв.) и HCl (12 М, 0,31 мл, 10,5 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 psi) при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок промывали MeOH (10 мл×2). Фильтр концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Было получено соединение N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (195 мг, неочищенный).

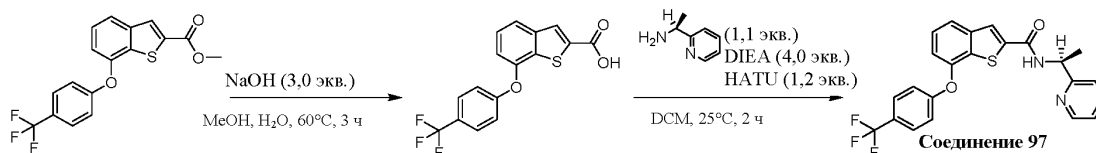
N-[1-(Азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида.

К раствору N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (190 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TFA (2,31 г, 20,26 ммоль, 1,5 экв., 60,2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления DCM и TFA с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-HPLC. Было получено соединение N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (91,4 мг, 0,22 ммоль, выход 64,9%).

N-[(1S)-1-(Азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (соединение 95) и N-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (соединение 96).

Рацемическое соединение N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (90 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC с получением соединения 95 (23,4 мг, 54,7 мкмоль, выход 25,2%) LCMS (ESI): RT=0,822 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₁F₃N₂O₂ 414,16 m/z найденное 415,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,68-7,54 (m, 3H), 7,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,49 - 4,30 (m, 1H), 3,81 - 3,58 (m, 3H), 3,52 - 3,36 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 1,23 - 1,15 (m, 3H); и соединения 96 (18,3 мг, 42,8 мкмоль, выход 19,7%) LCMS (ESI): RT=0,830 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₁F₃N₂O₂ 414,16 m/z найденное 415,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,47 - 8,40 (m, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,68 - 7,53 (m, 3H), 7,25 - 7,06 (m, 3H), 4,50 - 4,26 (m, 1H), 3,81 - 3,55 (m, 2H), 3,51 - 3,35 (m, 1H), 3,07 - 2,61 (m, 1H), 1,25 - 1,14 (m, 3H).

Пример 76: (S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметил)фенокси)бензотиофен-2-карбоксамида (соединение 97)



7-(4-(Трифторметил)фенокси)бензотиофен-2-карбоновая кислота.

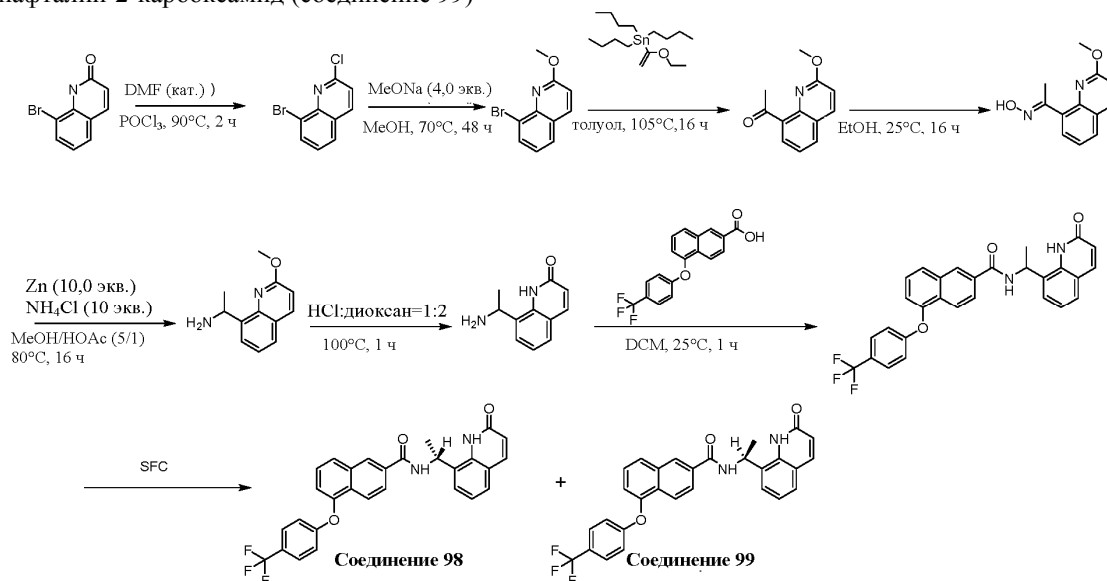
К раствору метил 7-[4-(трифторметил)фенокси]бензотиофен-2-карбоксилата (50 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли NaOH (17,0 мг, 0,42 ммоль, 3 экв.) и H₂O (2,00 г, 111,02 ммоль, 2 мл, 782 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Добавляли ледяную воду (5 мл) и смесь нейтрализовывали до pH 6-7 водн. HCl (4 М). Водную фазу экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Было получено соединение 7-[4-(трифторметил)фенокси]бензотиофен-2-карбоновая кислота (41,3 мг, неочищенная).

(S)-N-(1-(Пиридин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметил)фенокси)бензотиофен-2-карбоксамида.

К раствору 7-[4-(трифторметил)фенокси]бензотиофен-2-карбоновой кислоты (40 мг, 0,11 ммоль, 1

экв.) и НАТУ (53,9 мг, 0,14 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (61,1 мг, 0,47 ммоль, 82,3 мкл, 4 экв). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и затем добавляли (1S)-1-(2-пиридил)этанамин (15,8 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. В смесь добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (9,5 мг, 21,3 мкмоль, выход 18,0%). LCMS (ESI): RT=0,801 мин, вычисл. масса для C₂₃H₁₇F₃N₂O₂S 442,45 m/z найденное 443,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,22 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8,53 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 3H), 7,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 4H), 5,16 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 1,52 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 77: N-[(1R)-1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 98) и N-[(1S)-1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 99)



8-Бром-2-хлорхинолин.

Раствор 8-бромхинолин-2(1H)-она (1,1 г, 4,91 ммоль, 1 экв.) в POCl₃ (4 мл) и DMF (0,1 мл) нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×15 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 8-бром-2-хлорхинолина (1,05 г, 4,20 ммоль, выход 85,6%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

8-Бром-2-метоксихинолин.

К раствору 8-бром-2-хлорхинолина (0,95 г, 3,92 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли CH₃ONa (846,6 мг, 15,67 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли EA (30 мл) и промывали H₂O (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 8-бром-2-метоксихинолина (1 г, 3,44 ммоль, выход 87,9%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

1-(2-Метокси-8-хинолил)этанон.

К смеси 8-бром-2-метоксихинолина (0,8 г, 3,36 ммоль, 1 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,51 г, 4,18 ммоль, 1,4 мл, 1,24 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (122,9 мг, 0,16 ммоль, 0,05 экв.) и дегазировали. Реакционную смесь нагревали при 105°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли 2н. водн. HCl (10 мл) и раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (2×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали.

Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 1-(2-метокси-8-хинолил)этанон (0,6 г, 2,83 ммоль, выход 84,3%).

1-(2-Метокси-8-хинолил)этаноноксим.

К смеси NH₂OH·HCl (62,1 мг, 0,89 ммоль, 1,5 экв.) в EtOH (1 мл) добавляли NaOH (47,7 мг, 1,19 ммоль, 2 экв.). Смесь фильтровали и фильтрат добавляли к раствору 1-(2-метокси-8-хинолил)этанона (120 мг, 0,59 ммоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением 1-(2-метокси-8-хинолил)этаноноксида (50 мг, 0,22 ммоль, выход 38,00%). Фильтрат концентрировали с получением 1-(2-метокси-8-хинолшфтанооксида (60 мг, 0,19 ммоль, выход 32,1%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

1-(2-Метокси-8-хинолил)этанамин.

Смесь 1-(2-метокси-8-хинолил)этанонаоксида (60 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), Zn (125,1 мг, 1,91 ммоль, 10 экв.) и NH₄Cl (102,4 мг, 1,91 ммоль, 10 экв.) в MeOH (5 мл) и HOAc (1 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли EA (10 мл) и промывали водой (5 мл). Водный слой доводили до pH 10-11 с помощью насыщ. Na₂CO₃, фильтровали и экстрагировали с помощью EA (2×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 1-(2-метокси-8-хинолил)этанамин (60 мг, 0,28 ммоль, выход 74,3%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

8-(1-Аминоэтил)-1Н-хинолин-2-он.

Раствор 1-(2-метокси-8-хинолил)этанамин (55 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) и HCl (0,5 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая 8-(1-аминоэтил)-1Н-хинолин-2-он (60 мг, 0,24 ммоль, выход 81,2%, HCl), который использовали непосредственно на следующей стадии.

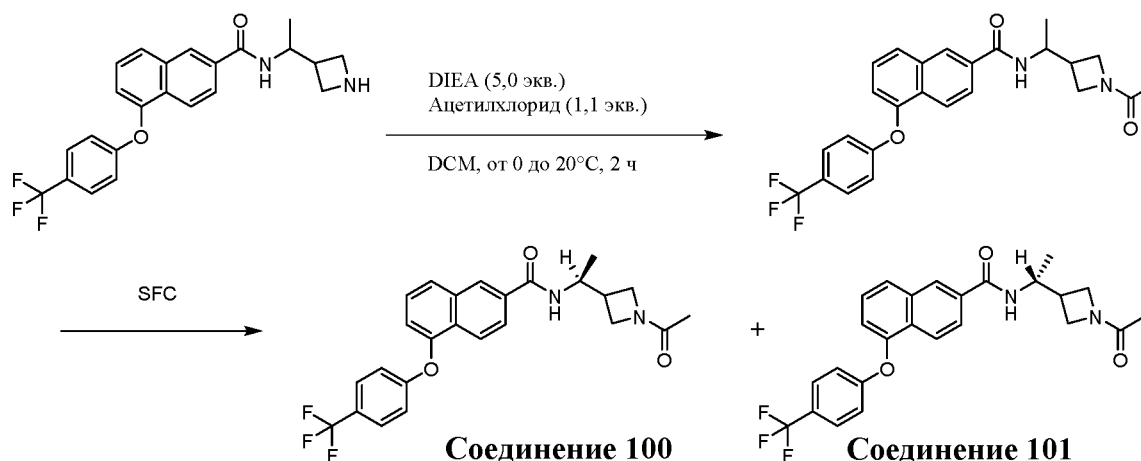
N-[1-(2-Оксо-1Н-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (53,8 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), HATU (92,4 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.) и 8-(1-аминоэтил)-1Н-хинолин-2-он (40 мг, 0,16 ммоль, 1 экв., HCl) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (62,8 мг, 0,48 ммоль, 84 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и промывали H₂O (2×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-HPLC, получая N-[1-(2-оксо-1Н-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (30 мг, 59,7 мкмоль, выход 36,8%).

N-[(1R)-1-(2-Оксо-1Н-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 98) и N-[(1S)-1-(2-оксо-1Н-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (соединение 99).

Рацемическое соединение N-[1-(2-оксо-1Н-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (30 мг, 59,7 мкмоль, 1 экв.) разделяли хиральной SFC с получением соединения 98 (14,3 мг, 28,0 мкмоль, выход 46,9%). LCMS (ESI): RT=0,970 мин, вычисл. масса для C₂₉H₂₁F₃N₂O₃ 502,15 m/z найденное 503,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,33 (br s, 1H), 8,48 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=7,9, 11,6 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,52 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,09 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,70 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,83-5,70 (m, 1H), 1,88 (d, J=7,0 Гц, 3H); и соединения 99 LCMS (ESI): RT=0,971 мин, вычисл. масса для C₂₉H₂₁F₃N₂O₃ 502,15 m/z найденное 503,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 11,33 (br s, 1H), 8,48 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=7,9, 11,6 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,52 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,09 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,70 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,83 - 5,70 (m, 1H), 1,88 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 78: (S)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 100) и (R)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 101)



N-(1-(1-Ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (150 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (233,8 мг, 1,81 ммоль, 0,31 мл, 5 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (31,2 мг, 0,39 ммоль, 28,4 мкл, 1,1 экв.) (в DCM (1 мл)) при 0°C в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч.

Остаток смешивали с H₂O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили с без-

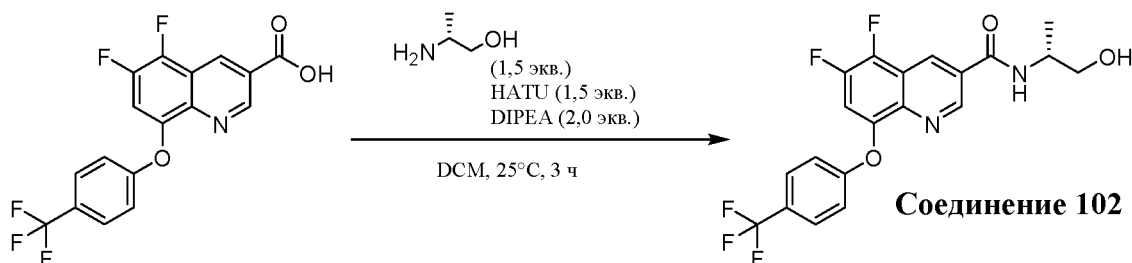
водным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле.

Было получено соединение N-[1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (96 мг, 0,20 ммоль, выход 55,7%).

(S)-N-(1-(1-Ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 100) и (R)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 101).

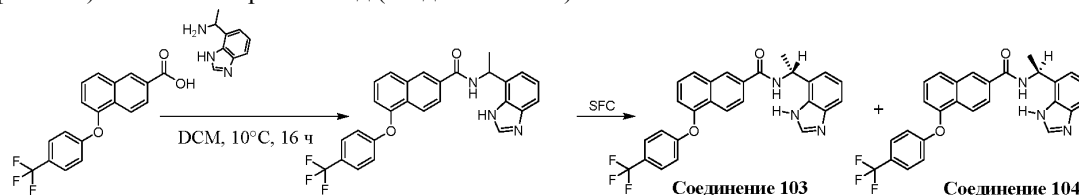
Рацемическое соединение N-[1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (95 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) дополнительно разделяли с помощью SFC с получением соединения 100 (32,4 мг, 68,1 мкмоль, выход 32,7%) LCMS (ESI): RT=0,927 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 456,46 m/z найденное 479,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 2H), 3,92 - 3,74 (m, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,6 Гц, 3H); и соединения 101 (31,8 мг, 69,6 мкмоль, выход 33,4%) LCMS (ESI): RT=0,927 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 456,46 m/z найденное 479,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,66 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 2H), 3,92 - 3,74 (m, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 1,85 (d, J=1,6 Гц, 3H), 1,26 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 79: (R)-5,6-дифтор-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 102)



К раствору 5,6-дифтор-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 67,7 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (38,6 мг, 0,1 ммоль, 1,5 экв.), (R)-2-аминопропан-1-ол (7,6 мг, 0,1 ммоль, 8,0 мкл, 1,5 экв.) и DIPEA (17,5 мг, 0,13 ммоль, 23,5 мкл, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (3,8 мг, 8,9 мкмоль, выход 13,2%) LCMS (ESI): RT=0,881 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ 426,10 m/z найденное 427,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,21 (s, 1H), 9,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (dd, J=7,3, 11,3 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,33-4,17 (m, 1H), 3,65 (d, J=5,8 Гц, 2H), 1,30 - 1,28 (m, 3H).

Пример 80: (R)-N-(1-(1H-бензо[d]имидазол-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 103) и (S)-N-(1-(1H-бензо[d]имидазол-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 104)



N-(1-(1H-Бензо[d]имидазол-7-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

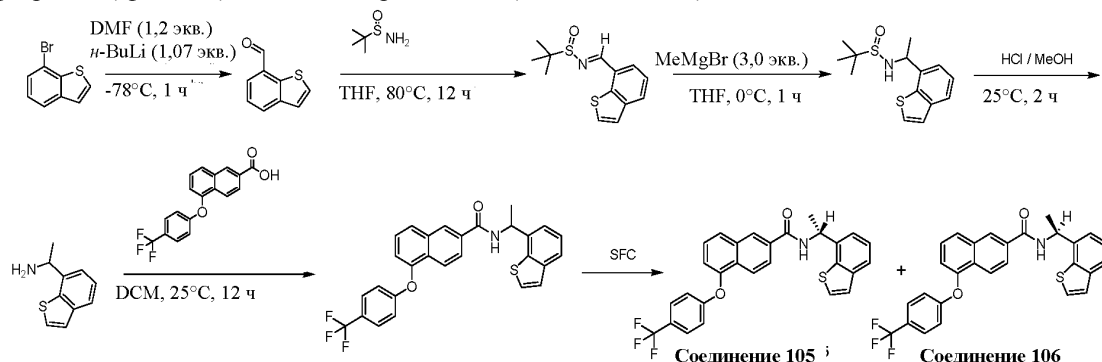
К раствору соединения 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (100,0 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), 1-(1H-бензо[d]имидазол-7-ил)этан-1-амин (58,2 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) и HATU (171,7 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (77,8 мг, 0,60 ммоль, 0,10 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли H_2O (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC, получая N-(1-(1H-бензо[d]имидазол-7-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (30,0 мг, 63,1 мкмоль, выход 20,9%).

(R)-N-(1-(1H-Бензо[d]имидазол-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 103) и (S)-N-(1-(1H-бензо[d]имидазол-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 104).

N-(1-(1H-Бензо[d]имидазол-7-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (30,0 мг, 63,1 мкмоль, 1 экв.) очищали с помощью хиральной SFC с получением соединения 103 (8,9 мг, 18,6 мкмоль, выход 29,5%) LCMS (ESI): вычисл. масса для $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 475,15, m/z найденное 476,1

$[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (br s, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 2H), 7,87 (br d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,77 (br d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 3H), 7,50 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 3H), 7,14 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,06 (br d, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,87 (br s, 1H), 1,85 (br d, $J=6,3$ Гц, 3H); и соединения 104 (4,9 мг, 10,4 мкмоль, выход 16,5%) LCMS (ESI): вычисл. масса для $C_{27}H_{20}F_3N_3O_2$ 475,15, m/z найденное 476,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,32 (br d, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,70 - 8,55 (m, 2H), 8,05 - 7,97 (m, 3H), 7,74 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,53 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,16 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,74 (br t, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,62 (br d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 81: (R)-N-(1-(бензо[b]тиофен-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 105) и (S)-N-(1-(бензо[b]тиофен-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 106)



Бензотиофен-7-карбальдегид.

К раствору 7-бромбензо[b]тиофена (500 мг, 2,35 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 1 мл, 1,07 экв.) при $-78^\circ C$. Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 20 мин. К смеси добавляли DMF (205,8 мг, 2,82 ммоль, 0,22 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 40 мин. Реакцию гасили насыщенным NH_4Cl (10 мл). Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией, получая бензотиофен-7-карбальдегид (120 мг, 0,74 ммоль, выход 31,5%).

(E)-N-(бензо[b]тиофен-7-илметил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору бензотиофен-7-карбальдегида (50 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (41,1 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв.) в THF (2 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (140,6 мг, 0,62 ммоль, 0,13 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 12 ч. Для дальнейшего завершения реакции смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением (E)-N-(бензо[b]тиофен-7-илметил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,19 ммоль, выход 61,1%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 8,88 (s, 1H), 8,03 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 1,35 (s, 9H).

N-[1-(бензотиофен-7-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору (E)-N-(бензо[b]тиофен-7-илметил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли MeMgBr (3 М, 0,19 мл, 3 экв.) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным NH_4Cl (5 мл) и разбавляли водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением N-[1-(бензотиофен-7-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 0,11 ммоль, выход 56,6%).

1-(бензотиофен-7-ил)этанамин.

К раствору N-[1-(бензотиофен-7-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 1 мл). Смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали с получением 1-(бензотиофен-7-ил)этанамин (30 мг, неочищенный, соль HCl). Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии.

N-[1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

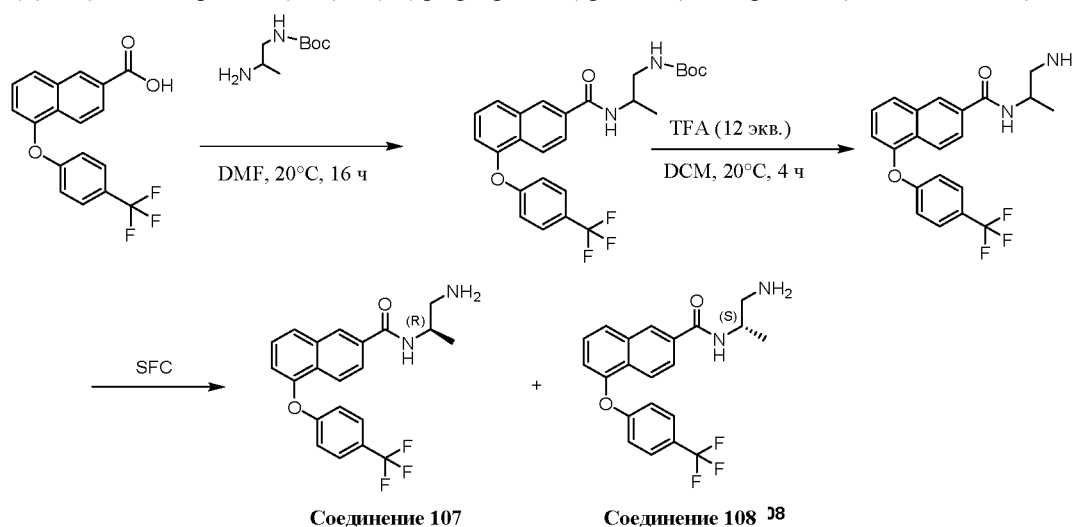
К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (45 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) и DIEA (70,0 мг, 0,54 ммоль, 94,4 мкл, 4 экв.) в DCM (2 мл) добавляли NATU (103,0 мг, 0,27 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 0,5 ч и к смеси добавляли 1-(бензотиофен-7-ил)этанамин (29,0 мг, 0,14 ммоль, 1 экв., HCl). Полученную смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остат-

ка. Остаток очищали колоночной хроматографией, получая N-[1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (40 мг, 78,9 мкмоль, выход 58,3%).

(R)-N-(1-(бензо[*b*]тиофен-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 105) и (S)-N-(1-(бензо[*b*]тиофен-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 106).

N-[1-(бензотиофен-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (40 мг, 81,4 мкмоль, 1 экв.) разделяли с помощью SFC с получением соединения 105 (17,6 мг, 35, 5 мкмоль, выход 43,7%) LCMS (ESI): вычисл. масса для $C_{28}H_{20}F_3NO_2S$ 491,12, *m/z* найденное 492,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 8,31 (d, *J*=1,1 Гц, 1H), 8,03 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, *J*=1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,51 (d, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 5H), 7,06 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,55 (br d, *J*=7,1 Гц, 1H), 5,61 (t, *J*=7,1 Гц, 1H), 1,75 (d, *J*=6,9 Гц, 3H); и соединения 106 (16,2 мг, 32,9 мкмоль, выход 40,5%) LCMS (ESI): вычисл. масса для $C_{28}H_{20}F_3NO_2S$ 491,12, *m/z* найденное 492,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 8,38 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,58 (d, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,53 - 7,34 (m, 5H), 7,13 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,62 (br d, *J*=7,0 Гц, 1H), 5,68 (t, *J*=7,0 Гц, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,82 (d, *J*=6,9 Гц, 3H).

Пример 82: (R)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 107) и (S)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 108)



трет-Бутил(2-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)пропил)карбамат.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (100 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) и НАТУ (171,7 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 20°C добавляли трет-бутил (2-аминопропил)карбамат (62,9 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) и ТЕА (91,4 мг, 0,9 ммоль, 0,13 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Остаток разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали с помощью ЕА (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(2-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)пропил)карбамата (130 мг, 0,27 ммоль, выход 88,4%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,91 (brd, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,79 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,59 (d, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,50 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,41 (brd, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=8,6 Гц, 2H), 5,00 (brs, 1H), 4,26 (brd, *J*=5,9 Гц, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,31 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).

N-(1-Аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

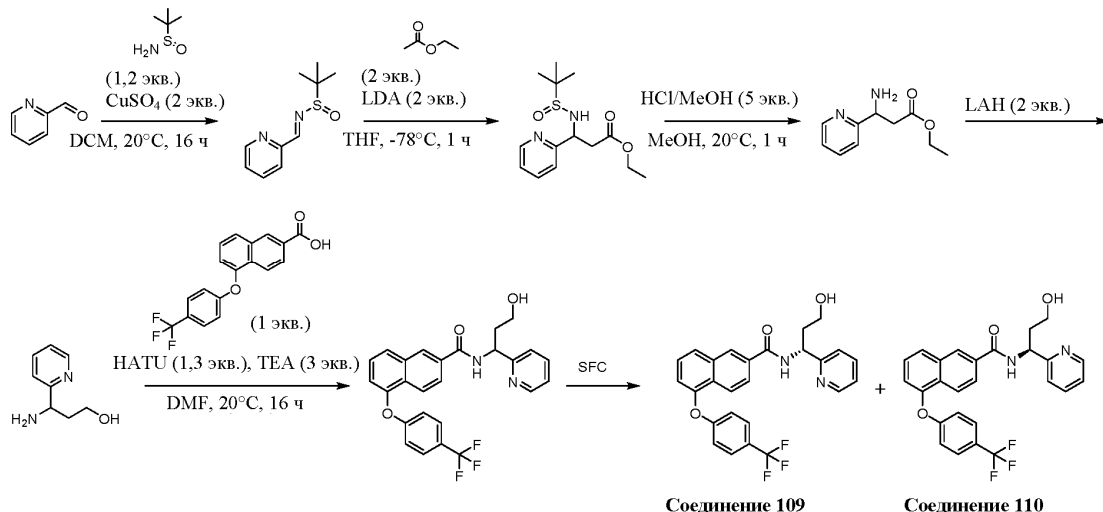
К раствору трет-бутил(2-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)пропил)карбамата (130 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) при 20°C добавляли TFA (364,1 мг, 3,2 ммоль, 0,24 мл, 12 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (20 мл), Na_2CO_3 (20 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка с получением соединения N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (100 мг, 0,24 мкмоль, выход 91,9%). LCMS (ESI): RT=0,825 мин, вычисл. масса для $C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$ 388,14, *m/z* найденное 389,0 $[M+H]^+$.

(R)-N-(1-Аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 107) и (S)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 108).

N-(1-Аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (100 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC. Не наблюдали и использовали непосредственно на следующей стадии. Рацемическое соединение разделяли с помощью SFC (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O ЕТОН]; V%: 35%-35%, мин) с получением соединения 107 (10 мг,

25 мкмоль, выход 9,90%) и соединения 108 (13,5 мг, 35 мкмоль, выход 13,5%) в виде белого твердого вещества. Соединение 107 LCMS (ESI): RT=0,827 мин, вычисл. масса для $C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$ 388,14, m/z найденное 389,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,83 (brd, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (brd, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (brd, J=8,6 Гц, 2H), 7,45 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 3H), 4,33 (brs, 1H), 3,02 - 2,91 (m, 2H), 1,27 - 1,24 (m, 1H), 1,25 (brd, J=6,5 Гц, 2H). Соединение 108 LCMS (ESI): RT=0,833 мин, вычисл. масса для $C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$ 388,14, m/z найденное 389,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 (brd, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (brd, J=8,3 Гц, 1H), 7,58 (brd, J=8,5 Гц, 2H), 7,47 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (brd, J=8,5 Гц, 2H), 6,92 (brd, J=7,0 Гц, 1H), 4,31 (brs, 1H), 2,94 (brd, 2H), 1,28 (brd, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 83: (R)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 109) и (S)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 110)



(E)-2-Метил-N-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамид.

К раствору пиколинальдегида (3 г, 28,01 ммоль, 1 экв.) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (4,07 г, 33,61 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (56 мл) при 20°C добавляли $CuSO_4$ (8,94 г, 56,02 ммоль, 8,60 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (100 мл), и затем экстрагировали с помощью EA (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (E)-2-метил-N-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамида (4,32 г, 20,54 ммоль, выход 73,3%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS (ESI): RT=0,640 мин, вычисл. масса для $C_{10}H_{14}N_2OS$ 210,08, m/z найденное 210,9 $[M+H]^+$.

Этил 3-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноат.

К раствору этилацетата (838,8 мг, 9,52 ммоль, 0,93 мл, 2 экв.) в THF (5 мл) при -78°C по каплям добавляли LDA (2 М, 4,76 мл, 2 экв.) и результирующую смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. И затем раствор (E)-2-метил-N-(пиридин-2-илметил)пропан-2-сульфинамида (1 г, 4,76 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли к указанной выше смеси при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C еще 0,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и затем экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент градиентом 0-20% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением этил 3-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (1,2 г, 3,98 ммоль, выход 83,6%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,708 мин, вычисл. масса для $C_{14}H_{22}N_2O_3S$ 298,14, m/z найденное 298,9 $[M+H]^+$.

Этил 3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноат.

К раствору этил 3-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (250 мг, 0,84 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) при 20°C добавляли HCl/MeOH (4 М, 1,05 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением этил 3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (162 мг, 0,83 ммоль, выход 99,6%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

3-Амино-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол.

К раствору этил 3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (162 мг, 0,83 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) при

0°C добавляли ЛАН (63,3 мг, 1,67 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (0,06 мл) при 0°C, затем 4н. NaOH (0,06 мл) и затем водой (0,18 мл) и затем перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь сушили над безводным Na_2SO_4 и затем фильтровали для удаления осадка. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол (110 мг, 0,72 ммоль, выход 86,7%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (brs, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 4,47 - 4,19 (m, 1H), 3,96 - 3,81 (m, 1H), 2,91 - 2,68 (m, 1H), 2,15 - 1,83 (m, 2H).

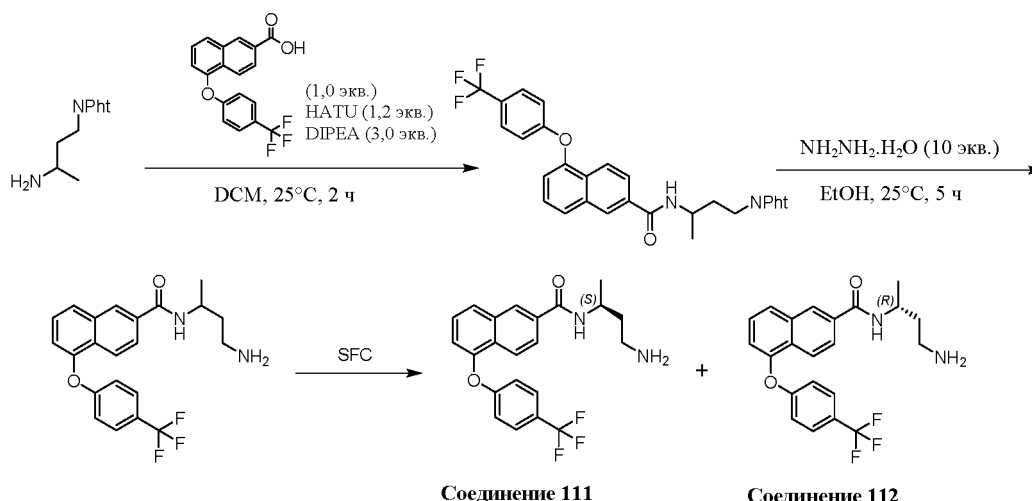
N-(3-Гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (120 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.), 3-амино-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (109,9 мг, 0,72 ммоль, 2 экв.) в DMF (2 мл) при 20°C добавляли HATU (178,5 мг, 0,47 ммоль, 1,3 экв.) и TEA (109,6 мг, 1,08 ммоль, 0,15 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 8,5 мин) с получением N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (60 мг, 0,13 ммоль, выход 35,3%) в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT=0,843 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 466,15, m/z найденное 467,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-N-(3-Гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 109) и (S)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 110).

Образец N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (60 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ETOH]; В%: 45%-45%, мин) с получением соединения 109 (13,1 мг, 27,6 мкмоль, выход 21,5%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,848 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 466,15, m/z найденное 467,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,83 (dt, J=1,6, 7,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=5,4, 7,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,42 (dd, J=5,9, 8,3 Гц, 1H), 3,76-3,62 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 2H) и соединения 110 (14,0 мг, 30,2 мкмоль, выход 23,5%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,857 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 466,15, m/z найденное 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,52 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,87 (dt, J=1,7, 7,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,42 (dd, J=6,1, 8,3 Гц, 1H), 3,77 - 3,64 (m, 2H), 2,29 - 2,15 (m, 2H).

Пример 84: (8)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 111) и (R)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 112)



N-(4-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), 2-(3-аминобутил)изоиндолин-1,3-диона (76,6 мг, 0,30 ммоль, 1 экв., HCl) и DIPEA (116 мг, 0,90 ммоль, 3 экв.) в DCM (3 мл) добавляли HATU (137 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. LC-MS показала, что исходный материал был полностью израсходован, и был обнаружен один основной пик с желаемым MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (30 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали

досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 2:1) с получением N-(4-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (150 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=1,025 мин, вычисл. масса для $C_{30}H_{23}F_3N_2O_4$ 532,16 m/z, найденное 533,1 [M+H]⁺.

N-(4-Аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

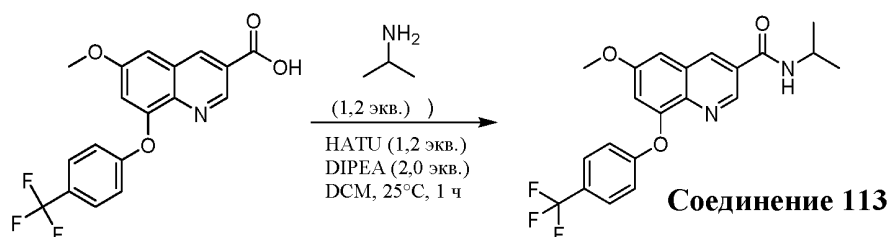
$NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (143 мг, 2,44 ммоль, 0,14 мл, 85%, 10 экв.) добавляли к раствору N-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (130 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в EtOH (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. LC-MS показала, что исходный материал был полностью израсходован, и был обнаружен один основной пик с желаемым MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8,5 мин) с получением N-(4-Аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (85 мг, выход 78%, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,837 мин, вычисл. масса для $C_{22}H_{21}F_3N_2O_2$ 402,16 m/z, найденное 403,1 [M+H]⁺.

(S)-N-(4-Аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 111) и (R)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 112).

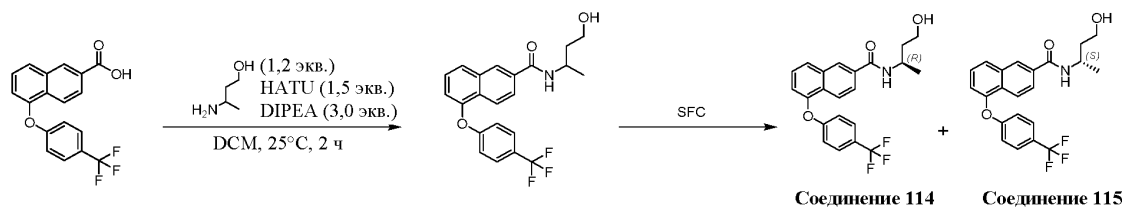
N-(3-Амино-1-метилпропил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (85 мг, 0,19 ммоль, 1 экв., HCl) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ МЕОН]; В%: 25%-25%, мин). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток ресуспендировали в воде (10 мл) и ACN (1 мл) и затем полученную смесь лиофилизировали досуха для полного удаления остатка растворителя. Соединение 112 (32,08 мг, 79 мкмоль, выход 41,1%) получали в виде белого твердого вещества и соединение 111 (35 мг) получали в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ МЕОН]; В%: 25-25%, мин) и затем чистые фракции были собраны, и летучие вещества были удалены под вакуумом. Остаток ресуспендировали в воде (10 мл) и ACN (1 мл) и затем полученную смесь лиофилизировали досуха для полного удаления остатка растворителя с получением соединения 111 (29,44 мг, 72 мкмоль, выход 37,40%) в виде белого твердого вещества. Соединение 112 LCMS (ESI): RT=0,847 мин, вычисл. масса для $C_{22}H_{21}F_3N_2O_2$ 402,16 m/z, найденное 403,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63-8,51 (m, 2H), 8,03-7,91 (m, 3H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,25 - 4,09 (m, 1H), 2,70 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,6 Гц, 3H). Соединение 111 LCMS (ESI): RT=0,847 мин, вычисл. масса для $C_{22}H_{21}F_3N_2O_2$ 402,16 m/z, найдено 403,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59-8,48 (m, 2H), 8,03 - 7,90 (m, 3H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 2,61 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,70 - 1,52 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 85: N-изопропил-6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 113)



К раствору 6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоновой кислоты (20 мг, 55 мкмоль, 1 экв.), пропан-2-амина (3,9 мг, 66 мкмоль, 5,68 мкл, 1,2 экв.) и DIPEA (7,1 мг, 55 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (25,1 мг, 66 мкмоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. LC-MS показала, что исходный материал был полностью израсходован, и был обнаружен один основной пик с желаемым MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (5 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$, 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50%-80%, 7,8 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,911 мин, вычисл. масса для $C_{21}H_{19}F_3N_2O_3$ 404,13 m/z найденное 405,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,03 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,54 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,16 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,98 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,93 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,08 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 4,37 (d, J=6,7, 13,8 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,33 (d, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 86: (R)-N-(4-гидроксибутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 114) и (S)-N-(4-гидроксибутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 115)



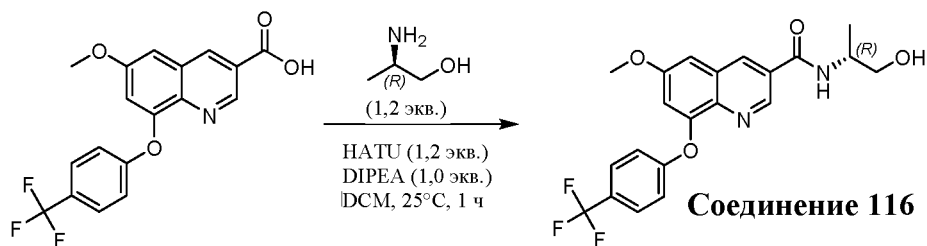
N-(3-Гидрокси-1-метилпропил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (90 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.), 3-аминобутан-1-ола (28,9 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (105 мг, 0,81 ммоль, 0,14 мл, 3 экв.) и HATU (154,4 мг, 0,40 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=от 1/0 до 0/1). Соединение N-(3-гидрокси-1-метилпропил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (100 мг, 0,24 ммоль, выход 91,5%) получали в виде белого твердого вещества.

(R)-N-(4-Гидроксибутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 114) и (S)-N-(4-гидроксибутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 115).

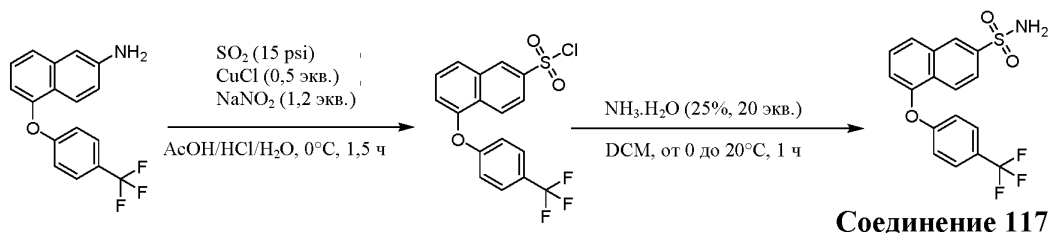
Рацемическое соединение N-(3-гидрокси-1-метилпропил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (90 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.) разделяли с помощью SFC (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O МЕОН]; В%: 30%-30%, мин). Соединение 114 (14,6 мг, 35, 5 мкмоль, выход 15,9%) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,927 мин, вычисл. масса для C₂₂H₂₀F₃NO₃ 403,39 m/z найденное 404,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,63 Гц, 3H) 1,61 - 1,80 (m, 2H) 3,48 (q, J=5,75 Гц, 2H) 4,14 - 4,21 (m, 1H) 4,47 (t, J=5,07 Гц, 1H) 7,15 (d, J=8,63 Гц, 2H) 7,31 (d, J=7,38 Гц, 1H) 7,62 (t, J=7,88 Гц, 1H) 7,73 (d, J=8,75 Гц, 2H) 7,91 - 8,01 (m, 3H) 8,42 (d, J=8,13 Гц, 1H) 8,52 (s, 1H). Соединение 115 (19,23 мг, 47,19 мкмоль, выход 21,15%) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,926 мин, вычисл. масса для C₂₂H₂₀F₃NO₃ 403,39 m/z найденное 404,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,63 Гц, 3H) 1,61 - 1,80 (m, 2H) 3,41 - 3,52 (m, 2H) 4,12-4,23 (m, 1H) 4,47 (t, J=5,13 Гц, 1H) 7,15 (d, J=8,63 Гц, 2H) 7,31 (d, J=7,50 Гц, 1H) 7,62 (t, J=7,94 Гц, 1H) 7,73 (d, J=8,63 Гц, 2H) 7,91 - 8,01 (m, 3H) 8,42 (br d, J=8,13 Гц, 1H) 8,52 (s, 1H).

Пример 87: (R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид (соединение 116)



К раствору 6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоновой кислоты (20 мг, 55 мкмоль, 1 экв.), (2R)-2-аминопропан-1-ола (4,9 мг, 66 мкмоль, 1,2 экв.) и DIPEA (7,1 мг, 55 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (25,1 мг, 66 мкмоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. LC-MS показала, что исходный материал был полностью израсходован, и был обнаружен один основной пик с желаемым MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (5 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 40%-70%, 9мин) с получением указанного в заголовке соединения (9,27 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,840 мин, вычисл. масса для C₂₁H₁₉F₃N₂O₄ 420,13 m/z, найдено 421,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,07 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,16 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,97 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,93 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,60 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (dd, J=3,5, 11,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=5,5, 11,0 Гц, 1H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 88: 5-(4-(трифторметил)фенокси)нафталин-2-сульфонамид (соединение 117)



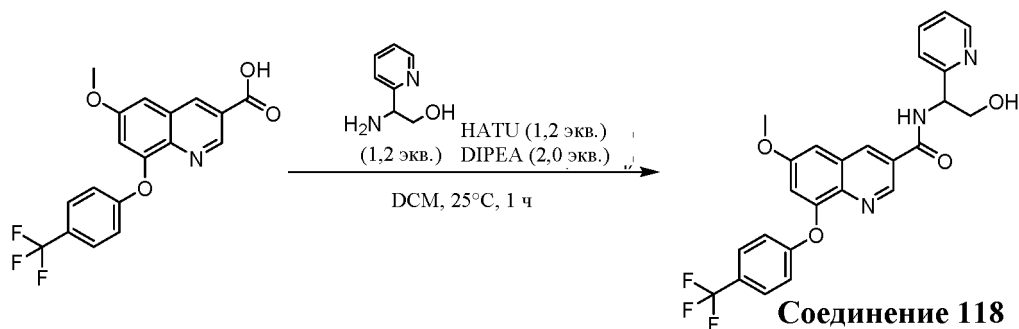
5-[4-(Трифторметил)фенокси]нафталин-2-сульфонилхлорид.

К раствору соединения 5-(4-(трифторметил)фенокси)нафталин-2-амина (100,0 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.) в HCl (0,5 мл) и AcOH (1 мл) добавляли NaNO₂ (27,3 мг, 0,40 ммоль, 1,2 экв.) в H₂O (0,5 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем SO₂ (1,00 экв.) барботировали в раствор при 0°C в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли CuCl (16,3 мг, 0,16 ммоль, 3,9 мкл, 0,5 экв.) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (10 мл), рассолом (10 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~10% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин). Указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 0,16 ммоль, выход 47,1%) получали в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,40 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=1,9, 9,0 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 2H).

5-[4-(Трифторметил)фенокси]нафталин-2-сульфонамид.

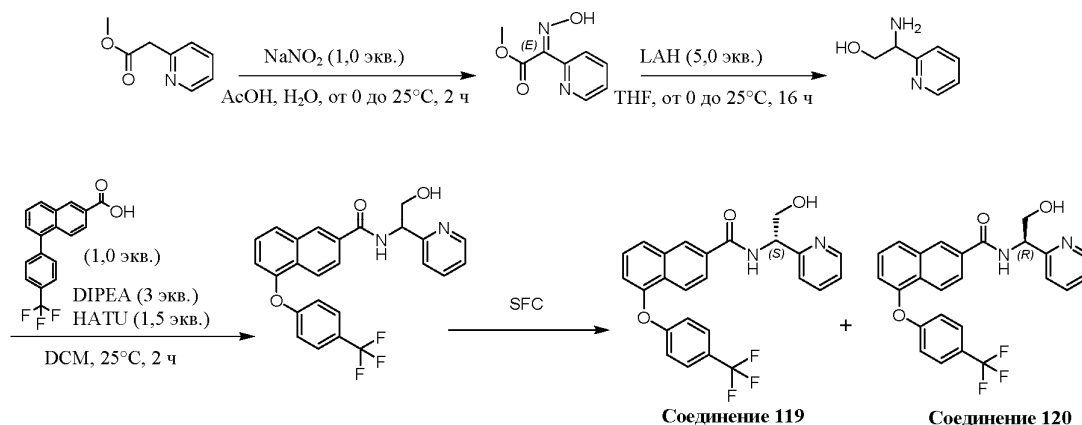
К раствору соединения 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-сульфонилхлорид (50,0 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли NH₃·H₂O (362,4 мг, 2,59 ммоль, 0,4 мл, 20 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм×10мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 54%-84%, 9,3мин). Указанное в заголовке соединение (8,1 мг, 22 мкмоль, выход 17,1%) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,878 мин, вычисл. масса для C₁₇H₁₂F₃NO₃S 367,05, m/z найденное 366,0 [MH]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,09 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,91 (br s, 2H).

Пример 89: N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-6-метокси-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамида (соединение 118)



К раствору 6-метокси-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 82,5 мкмоль, 1 экв.), 2-амино-2-(2-пиридил)этанола (13,6 мг, 99,1 мкмоль, 1,2 экв.) и DIPEA (21,3 мг, 0,16 ммоль, 2 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HATU (37,6 мг, 99,1 мкмоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. LC-MS показала, что исходный материал был полностью израсходован, и был обнаружен один пик с желаемым MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (5 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 36%-66%, 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (11,9 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,826 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₀F₃N₃O₄ 483,14 m/z найденное 484,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,61 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,14 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 7,77 (dt, J=1,8, 7,7 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,52 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,16 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,01 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,95 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,47 - 5,37 (m, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 1H), 4,07 (dd, J=3,9, 11,4 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

Пример 90: (S)-N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 119) и (R)-N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 120)



Метил (2E)-2-гидроксиимино-2-(2-пиридил)ацетат.

К раствору метил 2-(2-пиридил)ацетата (1 г, 6,62 ммоль, 0,89 мл, 1 экв.) в AcOH (1,6 мл) при 0°C при перемешивании добавляли порциями водный раствор NaNO₂ (456,4 мг, 6,62 ммоль), 1 экв.) в H₂O (1,40 г, 77,71 ммоль, 1,4 мл, 11,75 экв.). После завершения добавления перемешивание продолжали в течение 1 ч при 25°C. Добавляли H₂O (3,00 г, 166,53 ммоль, 3 мл, 25,17 экв.) и смесь перемешивали еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=от 1/0 до 1/1). Было получено соединение метил (2E)-2-гидроксиимино-2-(2-пиридил)ацетат (670 мг, 3,61 ммоль, выход 54,5%) в виде белого твердого вещества.

2-Амино-2-(2-пиридил)этанол.

К раствору метил (2E)-2-гидроксиимино-2-(2-пиридил)ацетата (200 мг, 1,11 ммоль, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли LAH (210,6 мг, 5,55 ммоль, 5 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. LC-MS показала, что желаемое соединение было обнаружено. Реакционную смесь разбавляли H₂O (2 мл), NaOH (2M, 2,5 мл). Затем смесь концентрировали в вакууме. Очистку не проводили. Было получено соединение 2-амино-2-(2-пиридил)этанол (180 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-[2-Гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

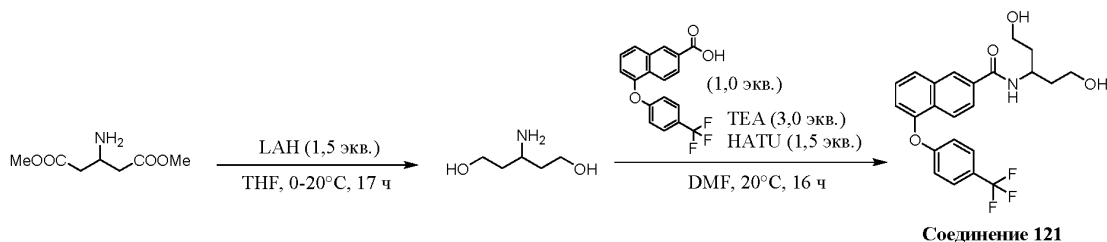
Смесь 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.), 2-амино-2-(2-пиридил)этанола (68,6 мг, 0,49 ммоль, 1,1 экв.), DIPEA (175,0 мг, 1,35 ммоль, 0,23 мл, 3 экв.) и HATU (257,4 мг, 0,67 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл×2), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Xtimate C18 100×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; V%: 28%-58%, 8,5 мин). Было получено соединение N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (15 мг, 30, 5 мкмоль, выход 6,7%) в виде желтого твердого вещества.

(S)-N-(2-Гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 119) и (R)-N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 120).

Рацемическое соединение N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (20 мг, 44,2 мкмоль, 1 экв.) очищали с помощью преп-SFC (колонка: DAICEL CHI-RALPAK AD (250 мм×30 мм, 10мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ETOH]; V%: 40%-40%, мин). Соединение 119 (2,4 мг, 5,4 мкмоль, выход 12,3%) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,801 мин, вычисл. масса для C₂₅H₁₉F₃N₂O₃ 452,43, m/z найденное 453,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,07 (br dd, J=11,07, 3,56 Гц, 1H) 4,20 (dd, J=11,26, 4,13 Гц, 1H) 4,36 (br s, 1H) 5,39 - 5,45 (m, 1H) 7,08 (d, J=8,63 Гц, 2H) 7,16 (d, J=7,50 Гц, 1H) 7,30 (dd, J=6,94, 5,44 Гц, 1H) 7,48 - 7,56 (m, 2H) 7,60 (d, J=8,75 Гц, 2H) 7,76 (td, J=7,66, 1,69 Гц, 1H) 7,82 (d, J=8,25 Гц, 1H) 7,92 (dd, J=8,76, 1,50 Гц, 1H) 8,04 (br d, J=7,13 Гц, 1H) 8,14 (d, J=8,75 Гц, 1H) 8,46 (s, 1H) 8,58 (br d, J=4,63 Гц, 1H). Соединение 120 (2,5 мг, 5,6 мкмоль, выход 12,7%) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,794 мин, вычисл. масса для C₂₅H₁₉F₃N₂O₃ 452,43, m/z найденное 453,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,07 (dd, J=11,32, 3,69 Гц, 1H) 4,20 (dd, J=11,26, 4,25 Гц, 1H) 4,36 (br s, 1H) 5,39 - 5,43 (m, 1H) 7,08 (d, J=8,50 Гц, 2H) 7,16 (d, J=6,88 Гц, 1H) 7,28 - 7,33 (m, 1H) 7,49 - 7,56 (m, 2H) 7,60 (d, J=8,50 Гц, 2H) 7,76 (td, J=7,69, 1,75 Гц, 1H) 7,82 (d, J=8,25 Гц, 1H) 7,92 (dd, J=8,82, 1,69 Гц, 1H) 8,04 (br d, J=6,75 Гц, 1H) 8,14 (d, J=8,75

Гц, 1H) 8,45 (d, J=1,38 Гц, 1H) 8,58 (d, J=4,25 Гц, 1H).

Пример 91: N-(1,5-дигидроксипентан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 121)



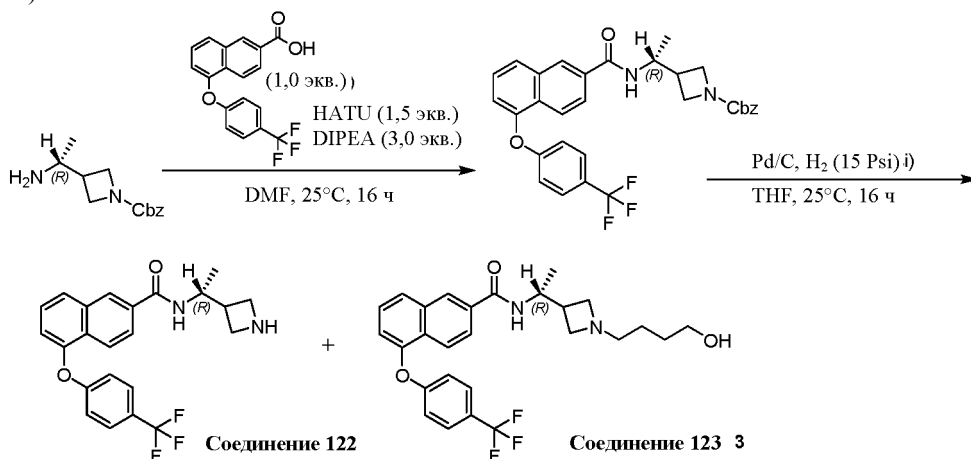
3-Аминопентан-1,5-диол.

К раствору диметил 3-аминопентандиоата (120,0 мг, 0,57 ммоль, 1 экв., HCl) в THF (1,5 мл) при 0°C добавляли порциями LiAlH₄ (32,3 мг, 0,85 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мкл) при 0°C и затем раствором 2 М NaOH (50 мкл), затем разбавляли водой (150 мкл). Затем в реакционную смесь добавляли Na₂SO₄ и перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-аминопентан-1,5-диол (20,0 мг, 0,17 ммоль, выход 29,6%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,87 - 3,76 (m, 4H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,62 - 1,56 (m, 2H).

N-(1,5-Дигидроксипентан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (38,6 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (66,3 мг, 0,17 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) при 20°C добавляли 3-аминопентан-1,5-диол (18,0 мг, 0,15 ммоль, 1,3 экв.) и TEA (35,3 мг, 0,35 ммоль, 49 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью преп-НPLC (колонка: Xtimate C18 100×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; V%: 35%-65%, 8,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 мг, 7 мкмоль, выход 6,2%) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT=0,891 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₂F₃NO₄ 433,15, m/z найденное 434,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,90 (brd, J=8,5 Гц, 2H), 7,66 (brd, J=8,6 Гц, 2H), 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (brd, J=8,5 Гц, 2H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 3,69 (brt, J=6,4 Гц, 4H), 1,97 - 1,77 (m, 4H).

Пример 92: (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 122) и (R)-N-(1-(1-(4-гидоксибутил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 123)



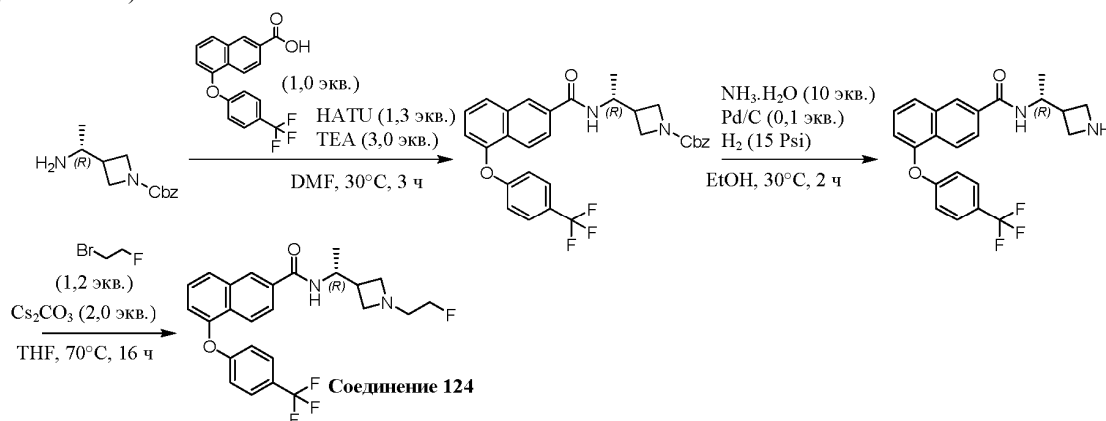
Бензил 3-[(1R)-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат.

К смеси 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (350 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.), HATU (600,8 мг, 1,58 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (408,4 мг, 3,16 ммоль, 0,55 мл, 3 экв.) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и затем добавляли бензил (R)-3-(1-аминоэтил)азетидин-1-карбоксилат (246,8 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в DMF (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15,5 ч. Остаток выливали в H₂O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (20 г SepaFlash® Silica Flash Column, EA/PE: 0~40%) с получением бензил 3-[(1R)-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (465 мг, 0,80 ммоль, выход 75,6%) в виде желтого твердого вещества.

(R)-N-(1-(Азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 122) и (R)-N-(1-(1-(4-гидроксипентил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 123).

К раствору бензил 3-[(1R)-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (350 мг, 0,64 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 psi) при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок промывали MeOH (10 мл×2). Фильтрат концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%НCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 8,5 мин) с получением 95 мг соединений, и затем соединения очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₄OH ETOH]; В%: 45%-45%, мин) с получением соединения 122 (61,4 мг, 0,14 ммоль, выход 22,5%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,782 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₁F₃N₂O₂ 414,16, m/z найденное 415,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,55-8,49 (m, 1H), 8,40 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,01-7,91 (m, 3H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 4,34 - 4,12 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,26 - 3,10 (m, 1H), 3,01 - 2,81 (m, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 1,12 - 1,03 (m, 3H). Соединение 123 (7,4 мг, 13,4 мкмоль, выход 2,1%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,781 мин, вычисл. масса для C₂₇H₂₉F₃N₂O₃ 486,21, m/z найденное 487,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 4H), 3,08 (t, J=7,5 Гц, 1H), 2,96 (t, J=7,8 Гц, 1H), 2,77- 2,65 (m, 1H), 2,50 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,57- 1,49 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,35 - 1,23 (m, 4H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,89 (d, J=7,3 Гц, 2H).

Пример 93: (R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 124)



(R)-Бензил 3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (500 мг, 1,50 ммоль, 1 экв.), 1 (387,8 мг, 1,66 ммоль, 1,1 экв.) и HATU (743,8 мг, 1,96 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (5 мл) при 30°C добавляли TEA (456,8 мг, 4,51 ммоль, 0,63 мл, 3 экв.) и смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0-50% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением (R)-бензил 3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (750 мг, 1,31 ммоль, выход 87,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,988 мин, вычисл. масса для C₃₁H₂₇F₃N₂O₄ 548,19, m/z найденное 549,1 [M+H]⁺.

(R)-N-(1-(Азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

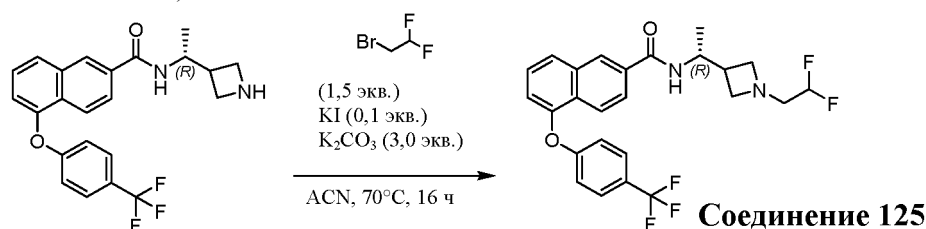
К раствору (R)-бензил 3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,28 ммоль, 1 экв.) и NH₃·H₂O (1,79 г, 12,76 ммоль, 1,97 мл, 25%, 10 экв.) в EtOH (5 мл) при 30°C добавляли Pd/C (135,8 мг, 0,13 ммоль, 10%, 0,1 экв.), и смесь продували и дегазировали с помощью H₂ 3 раза, и затем перемешивали при 30°C в атмосфере H₂ (15 Psi) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (500 мг, 1,18 ммоль, выход 92,7%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS (ESI): RT=0,776 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₁F₃N₂O₂ 414,16, m/z найденное 415,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=1,7, 8,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,50 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,14 (br dd, J=0,8, 7,6 Гц, 2H),

7,06 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,61 (dd, J=5,8, 7,9 Гц, 1H), 3,45 (dd, J=5,7, 7,8 Гц, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,6 Гц, 3H).

(R)-N-(1-(1-(2-Фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

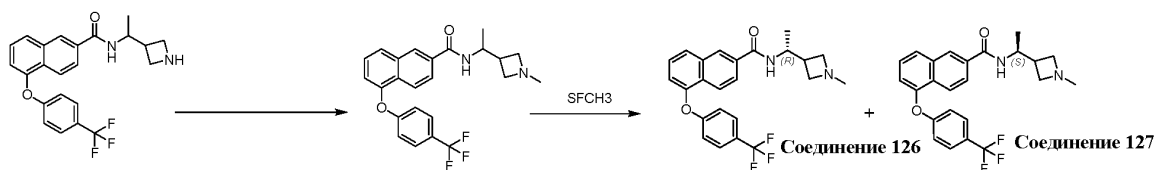
К раствору (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (157,2 мг, 0,48 ммоль, 4 экв.) в DMF (1 мл) при 30°C добавляли 1-бром-2-фторэтан (18,4 мг, 0,14 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-НPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%НCl)-ACN]; V%: 23%-53%, 11,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,1 мг, 6,2 мкмоль, выход 5,2%, НCl) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT=0,789 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₄F₄N₂O₂ 460,18, m/z найденное 461,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 3H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,29 (dd, J=0,8, 7,5 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,69 - 4,62 (m, 1H), 4,39 (brs, 1H), 4,16 (d, J=8,5 Гц, 4H), 3,64 - 3,42 (m, 2H), 3,03 - 2,99 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 94: (R)-N-(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 125)



К раствору (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.), KI (2,0 мг, 12,1 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (50,0 мг, 0,36 ммоль, 3 экв.) в ACN (2 мл) при 30°C добавляли 2-бром-1,1-дифторэтан (26,2 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-НPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм×10мкм; подвижная фаза: [вода (0,04%NH₃H₂O)-ACN]; V%: 52%-82%, 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (19,9 мг, 41,2 мкмоль, выход 34,1%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,801 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₃F₅N₂O₂ 478,17, m/z найденное 479,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 3H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,10 - 5,76 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,35 (br d, J=3,6 Гц, 2H), 3,06 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2,98 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2,76 (dt, J=4,2, 16,2 Гц, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 1,09 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 95: (R)-N-(1-(1-метилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 126) и (S)-N-(1-(1-метилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 127)



N-[1-(1-Метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

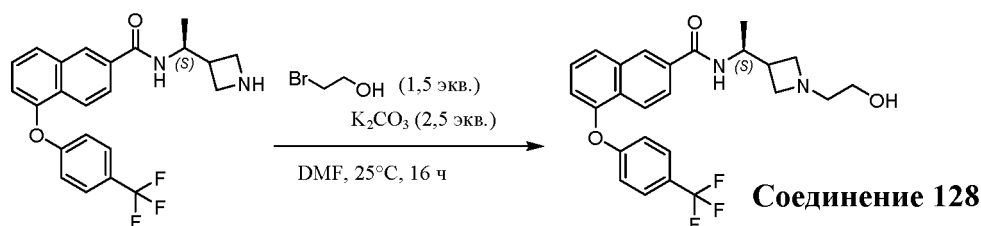
К раствору N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (150 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) и НСНО (146,9 мг, 1,81 ммоль, 0,13 мл, 5 экв.) в DCE (5 мл) добавляли HOAc (65,2 мг, 1,09 ммоль, 62,1 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч, и затем добавляли NaBH(OAc)₃ (153,4 мг, 0,72 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем добавляли ледяную воду (30 мл) и смесь нейтрализовывали до pH 9~10 водн. NaOH (2 M). Водную фазу экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-НPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%НCl)-ACN]; V%: 21%-51%, 8,5 мин) с получением N-[1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (54,8 мг, 0,13 ммоль, выход 35,3%) в виде желтого твердого вещества.

(R)-N-(1-(1-Метилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 126) и (S)-N-(1-(1-метилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 127).

N-[1-(1-метилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (45 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) далее разделяли с помощью SFC (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ETOH]; V%: 35%-35%, мин) с получением соединения 126 (7,6

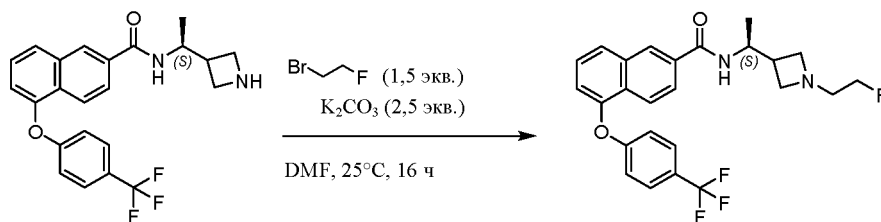
мг, 17,74 мкмоль, выход 16,89%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,795 мин, вычисл. масса для $C_{24}H_{23}F_3N_2O_2$ 428,17, m/z найденное 429,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,56 - 4,43 (m, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 3H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H) и соединения 127 (8,8 мг, 20,3 мкмоль, выход 19,4%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,794 мин, вычисл. масса для $C_{24}H_{23}F_3N_2O$ 412,18, m/z найденное 413,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,88-7,82 (m, 4H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,57 (dd, J=1,1, 7,0 Гц, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,25 (t, J=8,1 Гц, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 96: (S)-N-(1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 128)



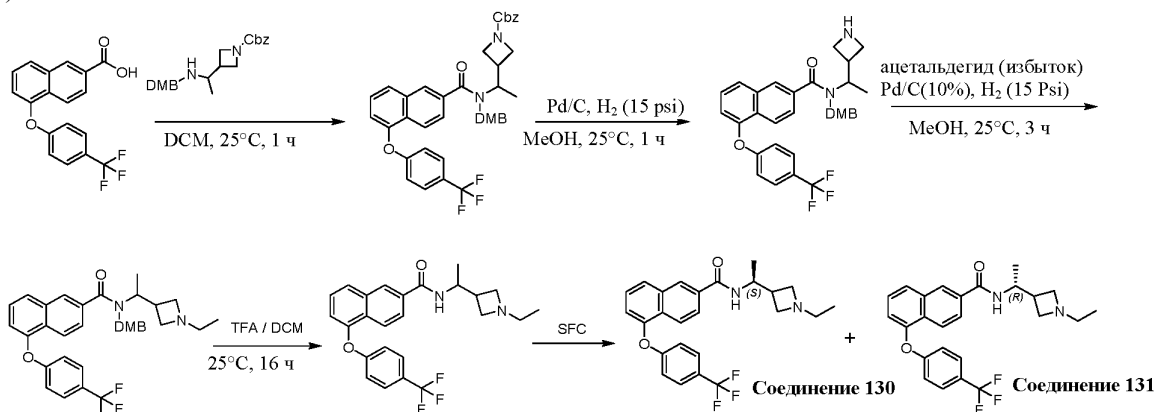
К раствору (S)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (41,7 мг, 0,30 ммоль, 2,5 экв.) и 2-бромэтанол (22,6 мг, 0,18 ммоль, 12,8 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (9,5 мг, 19,2 мкмоль, выход 15,9%, HCl) в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT=0,779 мин, вычисл. масса для $C_{25}H_{25}F_3N_2O_3$ 458,18, m/z найденное 459,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,04 - 7,91 (m, 3H), 7,72 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,62 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,22 - 3,90 (m, 4H), 3,64 (t, J=5,0 Гц, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 3H), 1,17 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 97: (S)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 129)



К раствору (S)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (60 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли K_2CO_3 (50,0 мг, 0,36 ммоль, 2,5 экв.) и 1-бром-2-фторэтан (27,6 мг, 0,22 ммоль, 2,6 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 8,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13,2 мг, 26,6 мкмоль, выход 18,4%, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,801 мин, вычисл. масса для $C_{25}H_{24}F_4N_2O_2$ 460,18, m/z найденное 461,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,67 - 10,81 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 3H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,62 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,83 - 4,62 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,30 - 3,85 (m, 4H), 3,63 - 3,42 (m, 2H), 3,10 (m, J=7,5 Гц, 1H), 1,17 (s, 3H).

Пример 98: (S)-N-(1-(1-этилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 130) и (R)-N-(1-(1-этилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 131)



Бензил 3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (1 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) добавляли НАТУ (1,72 г, 4,51 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (972,3 мг, 7,52 ммоль, 1,31 мл, 2,5 экв.) и бензил-3-(1-((2,4-диметоксибензил)амино)этил)азетидин-1-карбоксилат (1,16 г, 3,01 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=от 100/1 до 1/1) с получением бензил 3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (1,3 г, 1,62 ммоль, выход 53,7%) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT=1,133 мин, вычисл. масса для C₄₀H₃₇F₃N₂O₆: 698,26, m/z найденное 699,1 [M+H]⁺.

N-[1-(Азетидин-3-ил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида.

К раствору бензил 3-[1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (0,6 г, 0,85 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (0,25 г, 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 psi) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (400 мг, 0,70 ммоль, выход 82,5%) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,933 мин, вычисл. масса для C₃₂H₃₁F₃N₂O₄: 564,22, m/z найденное 565,1 [M+H]⁺.

N-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-N-[1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида.

К раствору N-[1-(азетидин-3-ил)этил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (200 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли ацетальдегид (194,7 мг, 4,42 ммоль, 0,24 мл, 12,48 экв.) и Pd/C (50 мг, 10%). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 psi) при 25°C в течение 1 ч. LC-MS показала, что 3 были израсходованы полностью, и был обнаружен 91% желаемого соединения. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-[1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (150 мг, неочищенный) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,958 мин, вычисл. масса для C₃₄H₃₅F₃N₂O₄: 592,25, m/z найденное 593,1 [M+H]⁺.

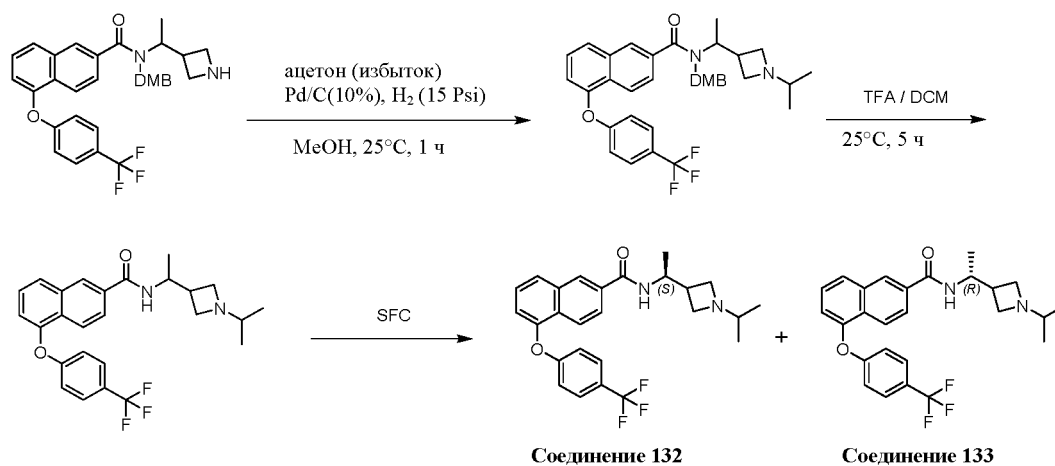
N-[1-(1-Этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида.

К раствору N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-[1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (200 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (5,99 г, 52,5 ммоль, 3,89 мл, 155,7 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-НPLC (колонокка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; В%: 22%-52%, 9,5 мин) с получением N-[1-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (90 мг, 0,20 моль, выход 60,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,863 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₅F₃N₂O₂: 442,19 m/z найденное 433,1 [M+H]⁺.

(S)-N-(1-(1-Этилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 130) и (R)-N-(1-(1-этилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 131).

N-[1-(1-Этилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (90 мг) очищали с помощью преп-SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 20-20%, мин) с получением соединения 130 (9,6 мг, 21, 5 мкмоль, выход 10,5%) и соединения 131 (13,6 мг, 30, 5 мкмоль, выход 15,0%) в виде двух белых твердых веществ. Соединение 130 LCMS (ESI): RT=0,875 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₅F₃N₂O₂ 442,19 m/z найденное 433,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,32 - 3,90 (m, 4H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 3,25 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,11 (sxt, J=8,5 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,21 (t, J=7,3 Гц, 3H). Соединение 131 LCMS (ESI): RT=0,863 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₅F₃N₂O₂ 442,19 m/z найденное 433,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,58 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,38 (dd, J=6,8, 9,3 Гц, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,22 (t, J=8,1 Гц, 1H), 2,81 (d, J=9,0 Гц, 1H), 2,71 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,22 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,03 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 99: (S)-N-(1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 132) и (R)-N-(1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 133)



N-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-N-[1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

К раствору N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (200 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли ацетон (256,7 мг, 4,42 ммоль, 0,32 мл, 12,48 экв.) и Pd/C (100 мг, 10%). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 psi) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, Этилацетат:Метанол=от 100/1 до 10/1) с получением N-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-N-[1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (150 мг, 0,24 ммоль, выход 69,80%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,965 мин, вычисл. масса для C₃₅H₃₇F₃N₂O₄ 606,27, m/z найденное 607,1 [M+H]⁺.

N-[1-(1-Изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид.

К раствору N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-[1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (100 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2,93 г, 25,6 ммоль, 1,90 мл, 155,7 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 8,5 мин) с получением N-[1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (50 мг, 0,10 ммоль, выход 66,45%) в виде белого твердого вещества.

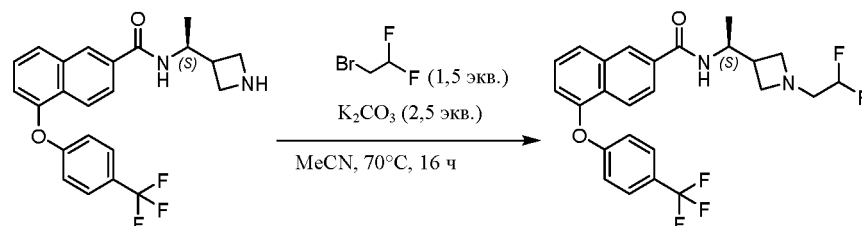
LCMS (ESI): RT=0,885 мин, вычисл. масса для C₂₆H₂₇F₃N₂O₂ 456,20, m/z найденное 457,0 [M+H]⁺.

(S)-N-(1-(1-Изопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 132) и (R)-N-(1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 133)

N-[1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (60 мг) очищали с помощью преп-SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 35%-35%, мин) с получением соединения 132 (5,4 мг, 11,8 мкмоль, выход 9,0%) и соединения 133 (4,4 мг, 9,6 мкмоль, выход 7,3%) в виде двух белых твердых

веществ. Соединение 132 LCMS (ESI): RT=0,907 мин, вычисл. масса для $C_{26}H_{27}F_3N_2O_2$ 456,20 m/z найденное 457,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 3,03 (t, J=7,7 Гц, 1H), 2,90 (t, J=7,8 Гц, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,39 (spt, J=6,2 Гц, 1H), 1,19 (dd, J=6,5 Гц, 3H), 0,94 (dd, J=4,1, 6,1 Гц, 6H). Соединение 133 LCMS (ESI): RT=0,903 мин, вычисл. масса для $C_{26}H_{27}F_3N_2O_2$ 456,20 m/z найденное 457,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,58 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,12 (d, J=0,8 Гц, 2H), 4,42 - 4,20 (m, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 3,03 (t, J=7,7 Гц, 1H), 2,91 (t, J=7,8 Гц, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,94 (dd, J=4,1, 6,1 Гц, 6H).

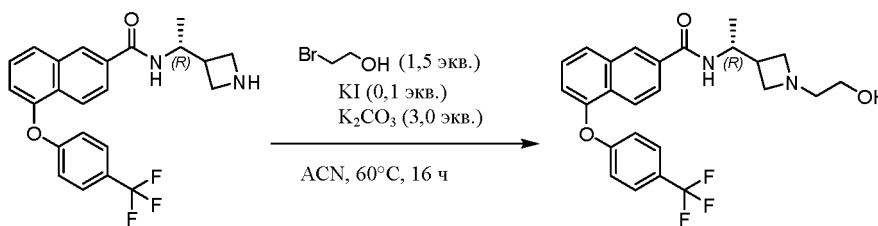
Пример 100: (S)-N-(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 134)



Соединение 134

К раствору (S)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (75 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли K_2CO_3 (62,5 мг, 0,45 ммоль, 2,5 экв.) и 2-бром-1,1-дифторэтан (39,4 мг, 0,27 ммоль, 2,6 экв., 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH_3H_2O)-ACN]; В%: 51%-81%, 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (26,8 мг, 54,9 мкмоль, выход 30,33%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,796 мин, вычисл. масса для $C_{25}H_{23}F_5N_2O_2$ 478,17, m/z найденное 479,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 3H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,09 - 5,75 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,34 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,11 - 2,95 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,5 Гц, 3H).

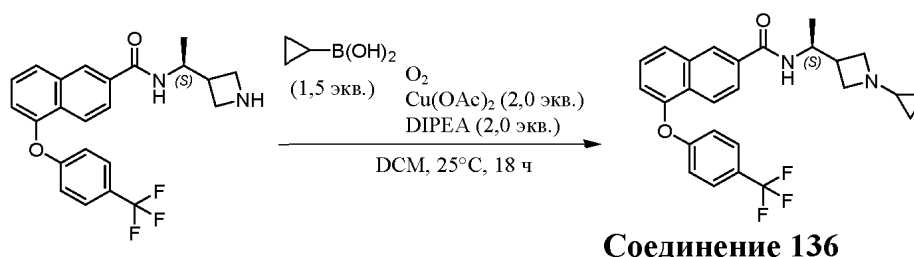
Пример 101: (R)-N-(1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 135)



Соединение 135

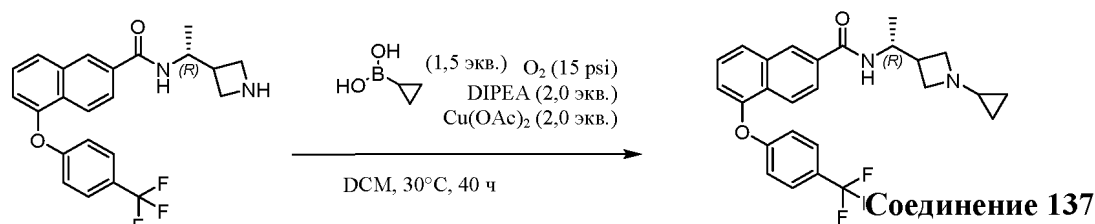
К раствору (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (20,0 мг, 48 мкмоль, 1 экв.) в ACN (0,5 мл) добавляли KI (0,8 мг, 4,8 мкмоль, 0,1 экв.), K_2CO_3 (20,0 мг, 0,14 ммоль, 3 экв.) и 2-бромэтан-1-ол (9,1 мг, 72 мкмоль, 5 экв., 1,5 экв.) при 30°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп-HPLC: (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; В%: 24%-54%, 8,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 4,1 мкмоль, выход 8,5%, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,861 мин, вычисл. масса для $C_{25}H_{25}F_3N_2O_3$ 458,18 m/z найденное 459,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,74 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (br s, J=8,0 Гц, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,94 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,62 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,03 (brs, 1H), 4,39 (brd, J=6,5 Гц, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 3H), 3,95 (brs, 1H), 3,65 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,22 (br s, 1H), 3,06 - 3,02 (m, 1H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 102: (S)-N-(1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 136)



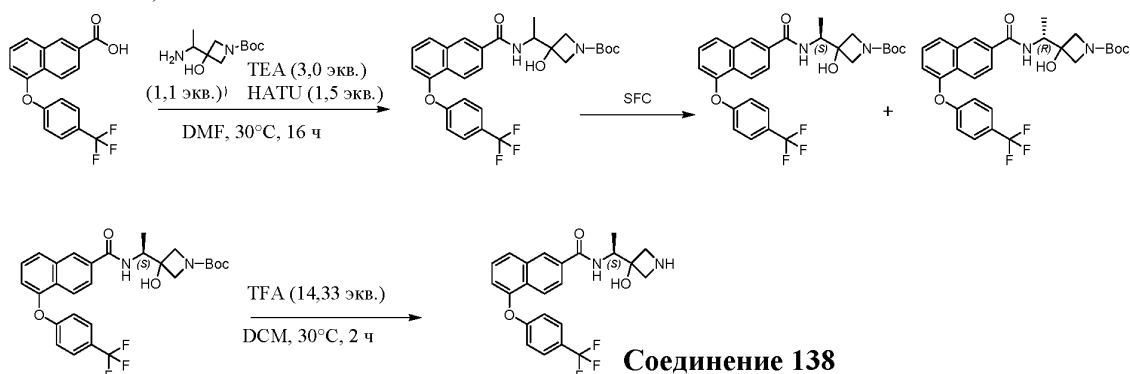
К смеси (S)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (60 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) и циклопропилбороновой кислоты (18,7 мг, 0,22 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (3 мл) одной порцией добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (52,6 мг, 0,29 ммоль, 2 экв.) и DIPEA (37,4 мг, 0,29 ммоль, 50,4 мкл, 2 экв.) при 25°C. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували O_2 . Смесь перемешивали в атмосфере O_2 (15 psi) при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок промывали EA (10 мл×2). Фильтрат концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]; В%: 55%-85%, 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12,6 мг, 26,9 мкмоль, выход 18,6%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,799 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 454,19, m/z найденное 455,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 3H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 3,26 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,02 (t, J=6,5 Гц, 1H), 2,93 (t, J=6,7 Гц, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,09 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,28 (m, 2H), 0,17 (m, 2H).

Пример 103: (R)-N-(1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 137)



К смеси (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (100,0 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) и циклопропилбороновой кислоты (31,1 мг, 0,36 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (6 мл) одной порцией добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (87,7 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (62,4 мг, 0,48 ммоль, 84 мкл, 2,0 экв.) при 30°C. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували O_2 . Смесь перемешивали в атмосфере O_2 (15psi) при 30°C в течение 40 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп-HPLC: (колонка: Welch Xtimate 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%: 65%-95%, 7,8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (9,73 мг, 21 мкмоль, выход 8,7%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,890 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 454,19, m/z найденное 455,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 3H), 7,74 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,29 - 4,14 (m, 1H), 3,28 (brs, 3H), 3,11 - 2,90 (m, 2H), 1,83 (brs, 1H), 1,09 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,35 - 0,24 (m, 2H), 0,19 (brs, 2H).

Пример 104: (S)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 138)



трет-Бутил 3-гидрокси-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (150,0 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (257,5 мг, 0,68 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (2 мл) при 30°C добавляли трет-бутил 3-(1-аминоэтил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (107,4 мг, 0,50 ммоль, 1,1 экв.) и TEA (137,0 мг, 1,35 ммоль, 0,2 мл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл×2) и рассолом (20 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~75% этилацетат/петролейный эфир при 20 мл/мин) с получением трет-бутил 3-гидрокси-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (175,0 мг, 0,32 ммоль, выход 70,0%) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT=1,012 мин, вычисл. масса для C₂₈H₂₉F₃N₂O₅ 530,20, m/z найденное 531,3 [M+H]⁺.

Соединение 3: (S)-трет-бутил 3-гидрокси-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат.

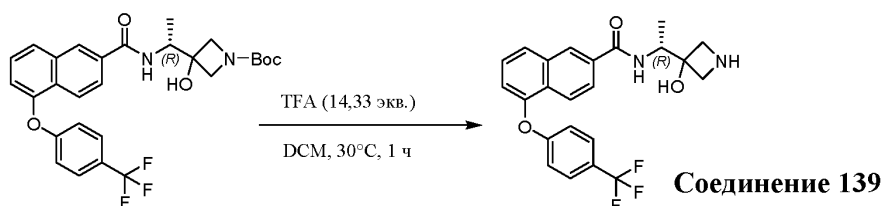
Соединение 4: (R)-трет-бутил 3-гидрокси-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат.

трет-Бутил 3-гидрокси-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O IPA]; B%: 25%-25%, мин) с получением (S)-трет-бутил 3-гидрокси-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 90 мкмоль, выход 48,0%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=1,014 мин, вычисл. масса для C₂₈H₂₉F₃N₂O₅ 530,20, m/z найденное 531,4 [M+H]⁺ и (R)-трет-бутил 3-гидрокси-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (43 мг, 79 мкмоль, выход 42,1%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=1,016 мин, вычисл. масса для C₂₈H₂₉F₃N₂O₅ 530,20, m/z найденное 531,4 [M+H]⁺.

(S)-N-(1-(3-Гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

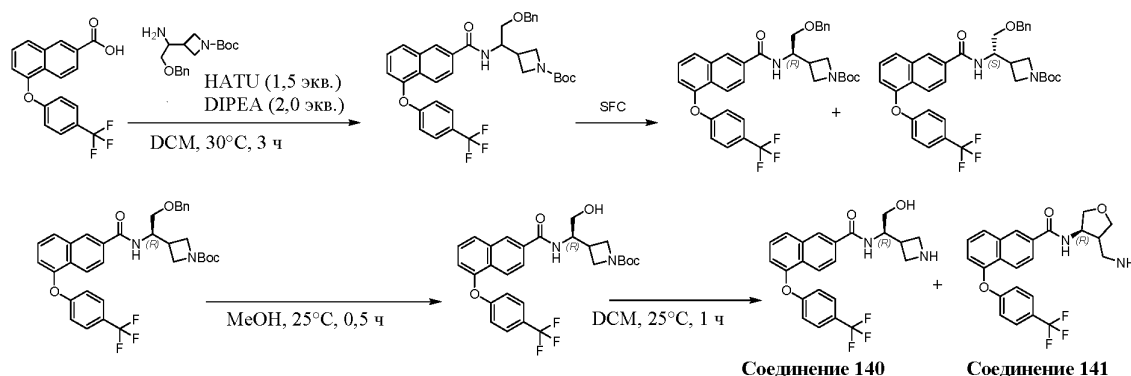
К раствору (S)-трет-бутил 3-гидрокси-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 94,0 мкмоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) при 30°C добавляли TFA (154,0 мг, 1,35 ммоль, 0,1 мл, 14,33 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп-HPLC: (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 16%-46%, 8,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,06 мг, 4 мкмоль, выход 4,5%, FA) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,856 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₁F₃N₂O₃ 430,15, m/z найденное 431,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,58 (brd, J=8,3 Гц, 1H), 8,37 (brd, J=8,5 Гц, 2H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (brd, J=8,8 Гц, 2H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,07 (brd, J=10,5 Гц, 1H), 3,91 (brd, J=10,0 Гц, 1H), 3,68 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,65 (m, 2H), 1,15 (brd, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 105: (R)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 139)



К раствору трет-бутил (R)-3-гидрокси-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамино)этил)азетидин-1-карбоксилата (43,0 мг, 81 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) при 30°C добавляли TFA (132,4 мг, 1,16 ммоль, 86 мкл, 14,33 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп-HPLC: (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; V%: 16%-46%, 8,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,7 мг, 6 мкмоль, выход 7,2%, FA) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,859 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₁F₃N₂O₃ 430,15, m/z найденное 431,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 - 8,57 (m, 2H), 8,39 (brs, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 3H), 7,74 (brd, J=8,3 Гц, 2H), 7,64 (brd, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (brd, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (brd, J=8,5 Гц, 2H), 4,41 (br s, 1H), 4,05 (brd, J=9,8 Гц, 1H), 3,89 (brd, J=9,3 Гц, 2H), 3,64 (brd, 1H), 1,15 (brd, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 106: (R)-N-(1-(азетидин-3-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 140) и N-((3R)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 141)



трет-Бутил 3-[2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат.

К раствору соединения 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойная кислота (250 мг, 0,75 ммоль, 1 экв.) и HATU (429,1 мг, 1,13 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (4 мл) добавляли соединение трет-бутил 3-(1-амино-2-(бензилокси)этил)азетидин-1-карбоксилат (461,0 мг, 1,50 ммоль, 2 экв.) и DIEA (194,4 мг, 1,50 ммоль, 0,26 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток разбавляли EA (15 мл×3), промывали H₂O (10 мл) и рассолом (10 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; V%: 60%-90%, 8,5 мин). трет-бутил 3-[2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (115 мг, 0,18 ммоль, выход 24,3%) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=1,055 мин, вычисл. масса для C₃₅H₃₅F₃N₂O₅ 620,25 m/z найденное 621,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,53 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 5H), 7,16 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,64 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 4,59 - 4,49 (m, 2H), 4,05 - 3,91 (m, 3H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,66 - 3,59 (m, 2H), 3,11 - 2,89 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

трет-Бутил 3-[(1R)-2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат и трет-бутил 3-[(1S)-2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат.

Способ разделения трет-бутил 3-[2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (115 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) был разработан с помощью SFC. Рацемат разделяли с помощью хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O ETOH]; V%: 30%-30%, мин). трет-Бутил 3-[(1R)-2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (52 мг, 82,9 мкмоль, выход 44,7%) получали в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT=1,048 мин, вычисл. масса для C₃₅H₃₅F₃N₂O₅ 620,25, m/z найденное 621,2 [M+H]⁺. трет-Бутил 3-[(1S)-2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (50 мг, 78,9 мкмоль, выход 42,6%) получали в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT=1,050 мин, вычисл. масса для C₃₅H₃₅F₃N₂O₅ 620,25 m/z найденное 621,1 [M+H]⁺.

трет-Бутил 3-[(1R)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат.

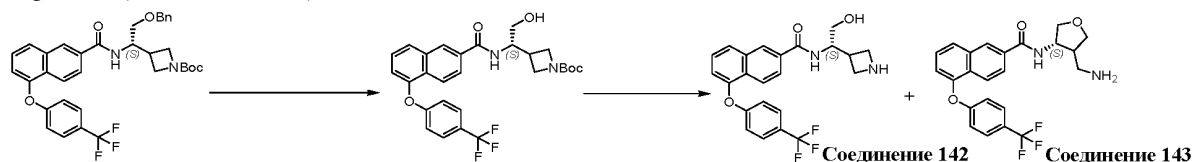
К раствору трет-бутил 3-[(1R)-2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (52 мг, 83,7 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd(OH)₂ (5,8 мг, 8,3 мкмоль, 20%, 0,1 экв.) и TFA (9,5 мг, 83,7 мкмоль, 6 мкл, 1 экв.). Смесь дегазировали

и продували H_2 3 раза и перемешивали при $25^\circ C$ в течение 0,5 ч в атмосфере H_2 (15 psi). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. трет-Бутил 3-[(1R)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (37 мг, 62,7 мкмоль, выход 74,9%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,912 мин, вычисл. масса для $C_{28}H_{29}F_3N_2O_5$ 530,20 m/z найденное 531,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,16 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,73 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 1H), 4,07 (td, J=8,7, 11,8 Гц, 2H), 3,94 (dd, J=5,8, 8,8 Гц, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 3H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

(R)-N-(1-(Азетидин-3-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 140) и N-((3R)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 141).

К раствору трет-бутил 3-[(1R)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (35 мг, 65,9 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (112,8 мг, 0,98 ммоль, 73 мкл, 15 экв.). Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток доводили до pH 8 насыщенным водн. $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EA (15 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали H_2O (10 мл), рассолом (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; В%: 15%-45%, 8,5 мин). Соединение 141 (7,5 мг, 16,0 мкмоль, выход 24,3%, HCl) получали в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT=0,733 мин, вычисл. масса для $C_{23}H_{21}F_3N_2O_3$ 430,15 m/z найденное 431,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,31 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 2,57 - 2,43 (m, 1H). Соединение 140 (3,8 мг, 8,1 мкмоль, выход 12,3%, HCl) получали в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT=0,751 мин, вычисл. масса для $C_{23}H_{21}F_3N_2O_3$ 430,15 m/z найденное 431,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,24 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,50 (td, J=5,5, 8,9 Гц, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 4H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H).

Пример 107: (S)-N-(1-(азетидин-3-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 142) и N-((3S)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 143)



трет-Бутил 3-[(1S)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат.

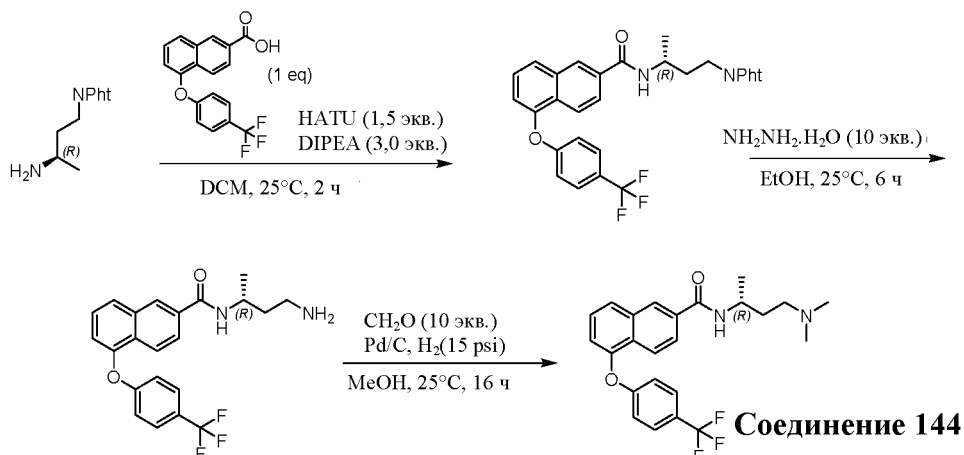
К раствору соединения трет-бутил 3-[(1S)-2-бензилокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (50 мг, 80, 5 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (5,6 мг, 8,0 мкмоль, 20%, 0,1 экв.) и TFA (91,8 мг, 0,80 ммоль, 59 мкл, 10 экв.). Смесь дегазировали и продували H_2 3 раза и перемешивали при $25^\circ C$ в течение 0,5 ч в атмосфере H_2 (15 psi). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии, трет-бутил 3-[(1S)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилат (38 мг, 65,9 мкмоль, выход 81,8%) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,915 мин, вычисл. масса для $C_{28}H_{29}F_3N_2O_5$ 530,20 m/z найденное 531,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,73 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 4,07 (td, J=8,6, 11,9 Гц, 2H), 3,94 (dd, J=5,6, 8,9 Гц, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 3H), 3,05 - 2,92 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

(S)-N-(1-(Азетидин-3-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 142) и N-((3S)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 143).

К раствору трет-бутил 3-[(1S)-2-гидрокси-1-[[5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбонил]амино]этил]азетидин-1-карбоксилата (35 мг, 65,9 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (112,8 мг, 0,98 ммоль, 73 мкл, 15 экв.). Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток доводили до pH 9 насыщенным водн. $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EA (15 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали H_2O (10 мл), рассолом (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с по-

мощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%НCl)-ACN]; В%: 15%-45%, 8,5 мин). Соединение 143 (9,1 мг, 19, 5 мкмоль, выход 29,6%, НCl) получали в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT=0,735 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₁F₃N₂O₃ 430,15 m/z найденное 431,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,31 (dd, J=0,8, 7,5 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 2,58 - 2,44 (m, 1H). Соединение 142 (2,4 мг, 5,1 мкмоль, выход 7,7%, НCl) получали в виде желтого масла. LCMS (ESI): RT=0,753 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₁F₃N₂O₃, 430,15 m/z найденное 431,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,50 (td, J=5,5, 8,8 Гц, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 4H), 3,78 - 3,62 (m, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 1H).

Пример 108: (R)-N-(4-(диметиламино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 144)



(R)-N-(4-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,50 ммоль, 1 экв.) и HATU (855,5 мг, 2,25 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (581,5 мг, 4,50 ммоль, 0,78 мл, 3 экв.). После добавления смесь перемешивали при той же температуре (25°C) в течение 0,5 ч и затем добавляли 2-[(3R)-3-аминобутил]изоиндолин-1,3-дион (327,3 мг, 1,50 ммоль, 1 экв. НCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир @ 30 мл/мин). Соединение N-[(1R)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (620 мг, 1,09 ммоль, выход 72,9%) получали в виде белого твердого вещества.

(R)-N-(4-Аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

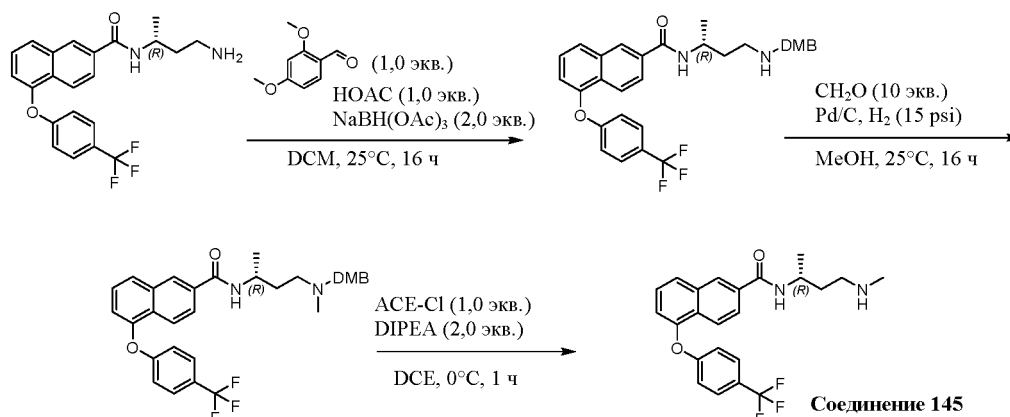
К раствору N-[(1R)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (620 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в EtOH (8 мл) добавляли NH₂NH₂·H₂O (685,7 мг, 11,64 ммоль, 0,66 мл, 85%, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали. Осадок промывали EtOH (10 мл), органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение N-[(1R)-3-амино-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (489 мг, 1,08 ммоль, выход 92,8%) получали в виде желтого масла.

(R)-N-(4-(Диметиламино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-амино-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) и формальдегида (100,8 мг, 1,24 ммоль, 92,5 мкл, 10 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 0,12 ммоль, 10%, 1,00 экв.) в атмосфере H₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15psi) при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%НCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 6,5 мин). Указанное в заголовке соединение (22,9 мг, 49,0 мкмоль, выход 39,4%, НCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,867 мин, вычисл. масса для C₂₄H₂₅F₃N₂O₂ 430,46 m/z найденное 431,3 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,08 (br s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,17 - 8,03 (m, 2H), 7,88 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (br s,

1H), 7,58 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,32 (br s, 1H), 3,29 - 3,05 (m, 2H), 2,81 (br d, J=18,1 Гц, 6H), 2,53 - 2,08 (m, 2H), 1,44 (br d, J=5,3 Гц, 3H).

Пример 109: (R)-N-(4-(метиламино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 145)



(R)-N-(4-((2,4-Диметоксибензил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-амино-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (100 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) и 2,4-диметоксибензальдегида (41,2 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли AcOH (14,9 мг, 0,24 ммоль, 14 мкл, 1 экв.) и NaBH(OAc)₃ (105,3 мг, 0,49 ммоль, 2 экв.) Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и нейтрализовывали до pH 7~8 с помощью 2 M NaOH, затем экстрагировали с помощью DCM (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение N-[(1R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (122 мг, 0,16 ммоль, выход 67,5%) получали в виде желтого масла.

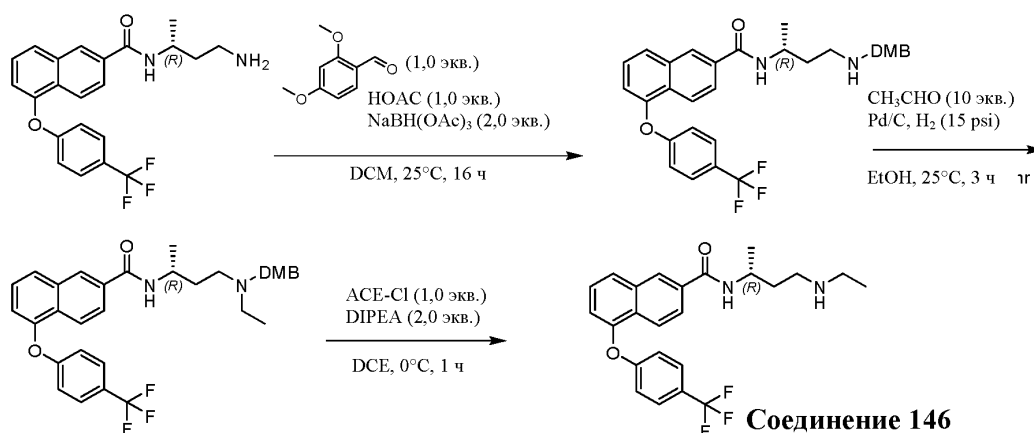
(R)-N-(4-((2,4-Диметоксибензил)(метил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (122 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) и формальдегида (136,1 мг, 1,68 ммоль, 0,12 мл, 10 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 0,16 ммоль, 16 мкл, 10%, 1 экв.) в атмосфере H₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 psi) при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0~10% DCM/MeOH @ 20 мл/мин). Соединение N-[(1R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метилметиламино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (41 мг 58,6 мкмоль, выход 34,9%) получали в виде бесцветного масла.

(R)-N-(4-(Метиламино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метилметиламино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (41 мг, 72,3 мкмоль, 1 экв.) в DCE (1 мл) добавляли DIPEA (18,7 мг, 0,14 ммоль, 25 мкл, 2 экв.) и 1-хлорэтилхлорформиат (ACE-Cl) (10,3 мг, 72,3 мкмоль, 1 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления DCE с получением остатка. Остаток гасили с помощью MeOH (5 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: 3 Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; V%: 25%-55%, 6,5 мин). Указанное в заголовке соединение (6,9 мг, 14,9 мкмоль, выход 20,6%, HCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,873 мин, вычисл. масса для C₂₃H₂₃F₃N₂O₂ 416,44, m/z найденное 417,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,84 (br s, 1H), 9,14 (br s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,95 - 7,64 (m, 2H), 7,50 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 7,40 (br d, 1H), 7,05 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 6,97 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 4,25 (br s, 1H), 3,28 - 2,78 (m, 2H), 2,61 (br s, 3H), 2,44 - 1,83 (m, 2H), 1,33 (br s, 3H).

Пример 110: (R)-N-(4-(этиламино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 146)



(R)-N-(4-((2,4-Диметоксибензил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-амино-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (100 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) и 2,4-диметоксибензальдегида (41,2 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли AcOH (14,9 мг, 0,24 ммоль, 14 мкл, 1 экв.) и NaBH(OAc)₃ (105,3 мг, 0,49 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и нейтрализовывали до pH 7~8 с помощью 2M NaOH, затем экстрагировали с помощью DCM (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~20% этилацетат/петролейный эфир @ 25 мл/мин). Было получено соединение (R)-N-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (112 мг, 0,16 ммоль, выход 66,8%) в виде бесцветного масла.

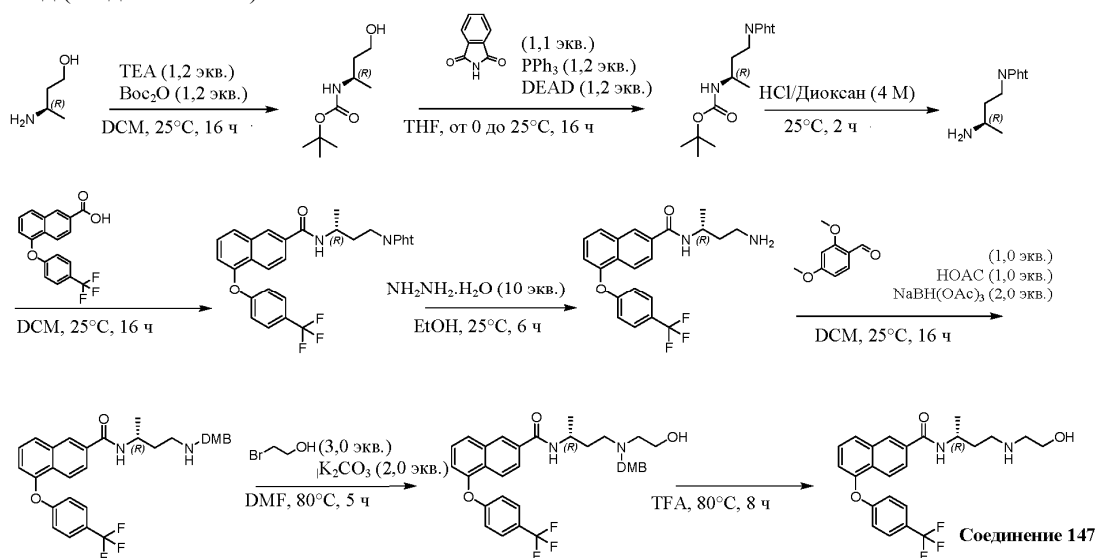
(R)-N-(4-((2,4-диметоксибензил)этил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (112 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) и ацетальдегида (73,2 мг, 1,66 ммоль, 93 мкл, 10 экв.) в EtOH (3 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 0,16 ммоль, 10%, 1,0 экв.) в атмосфере H₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 psi) при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение (R)-N-(4-((2,4-диметоксибензил)этил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (102 мг, 0,14 ммоль, выход 84,5%) получали в виде желтого масла.

(R)-N-(4-(Этиламино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метилэтиламино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (102 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в DCE (2 мл) добавляли DIPEA (45,4 мг, 0,35 ммоль, 61 мкл, 2 экв.) и 1-хлорэтилхлорформиат (ACE-Cl) (25,1 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления DCE с получением остатка. Остаток гасили с помощью MeOH (10 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 6,5 мин). Затем остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 53%-83%, 7,8 мин). Указанное в заголовке соединение (11,9 мг, 27,7 мкмоль, выход 15,7%) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,896 мин, вычисл. масса для C₂₄H₂₅F₃N₂O₂ 430,46 m/z найденное 431,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,89 (td, J=2,3, 8,7 Гц, 2H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,40 - 4,13 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 4H), 1,92- 1,73 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 111: (R)-N-(4-((2-гидроксиэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 147)



(R)-трет-Бутил (4-гидроксипропан-2-ил)карбамат.

К раствору (3R)-3-аминобутан-1-ола (5 г, 56,09 ммоль, 1 экв.) в DCM (50 мл) добавляли TEA (6,81 г, 67,31 ммоль, 9,37 мл, 1,2 экв.) и трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбонат (14,69 г, 67,31 ммоль, 15,46 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (80 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 80 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир @ 60 мл/мин). Соединение трет-бутил N-[(1R)-3-гидрокси-1-метилпропил]карбамат (19,4 г, 102,51 ммоль, выход 91,3%) получали в виде бесцветного масла.

(R)-трет-Бутил (4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-2-ил)карбамат.

К раствору трет-бутил N-[(1R)-3-гидрокси-1-метилпропил]карбамата (5 г, 26,42 ммоль, 1 экв.) в THF (15 мл) добавляли PPh₃ (8,32 г, 31,70 ммоль, 1,2 экв.) и изоиндолин-1,3-дион (4,28 г, 29,06 ммоль, 1,1 экв.). Затем к смеси добавляли DEAD (5,52 г, 31,70 ммоль, 5,76 мл, 1,2 экв.) при 0°C в инертной атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (80 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир @ 40 мл/мин). Соединение (R)-трет-бутил (4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-2-ил)карбамат (11,7 г, 27,56 ммоль, выход 86,9%) получали в виде желтого твердого вещества.

(R)-2-(3-Аминобутил)изоиндолин-1,3-дион.

К раствору трет-бутил N-[(1R)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропил]карбамата (8,3 г, 26,07 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 95,59 мл, 14,67 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 2-[(3R)-3-аминобутил]изоиндолин-1,3-дион (6,6 г, 25,91 ммоль, выход 99,3%, HCl) получали в виде белого твердого вещества.

(R)-N-(4-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору 5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоновой кислоты (900 мг, 2,71 ммоль, 1 экв.), EDCI (778,8 мг, 4,06 ммоль, 1,5 экв.), HOBT (548,9 мг, 4,06 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (822,2 мг, 8,13 ммоль, 1,13 мл, 3 экв.) в DCM (3 мл) добавляли при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 2-[(3R)-3-аминобутил]изоиндолин-1,3-дион (827,9 мг, 3,25 ммоль, 1,2 экв., HCl). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15,5 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир @ 30 мл/мин). Соединение (R)-N-(4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (1,3 г, 2,37 ммоль, 87,4% выхода) получали в виде белого твердого вещества.

(R)-N-(4-Аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (1,3 г, 2,44 ммоль, 1 экв.) в EtOH (15 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,44 г, 24,41 ммоль, 1,40 мл, 85%, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали. Осадок промывали EtOH (10 мл), органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение (R)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (905 мг, 2,19 ммоль, выход 89,5%) получали в виде желтого масла.

(R)-N-(4-((2,4-Диметоксибензил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-амино-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (855 мг, 2,12 ммоль, 1 экв.) и 2,4-диметоксибензальдегида (353,0 мг, 2,12 ммоль, 1 экв.) в DCM (15 мл) добавляли AcOH (127,5 мг, 2,12 ммоль, 0,12 мл, 1 экв.) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (900,6 мг, 4,25 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0~15% DCM/MeOH @ 35 мл/мин). Было получено соединение (R)-N-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (1,16 г, 1,91 ммоль, выход 89,8%) в виде желтого масла.

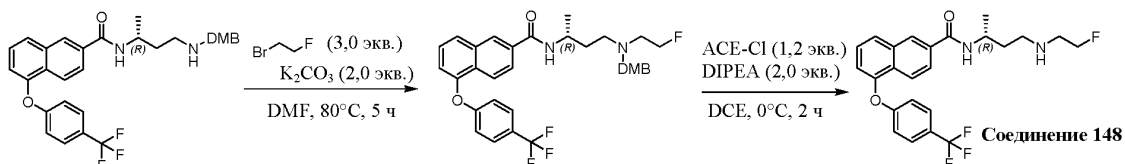
(R)-N-(4-((2,4-Диметоксибензил)(2-гидроксиэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (100 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (50,0 мг, 0,36 ммоль, 2 экв.) и 2-бромэтанол (67,8 мг, 0,54 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение (R)-N-(4-((2,4-диметоксибензил)(2-гидроксиэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (142 мг, 0,20 ммоль, выход 76,8%) получали в виде желтого масла.

(R)-N-(4-((2-Гидроксиэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору (R)-N-(4-((2,4-диметоксибензил)(2-гидроксиэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (70 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) в TFA (1,08 г, 9,45 ммоль, 0,70 мл, 80,5 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; V%: 20%-50%, 6,5 мин). Указанное в заголовке соединение (4,2 мг, 8,4 мкмоль, выход 7,2%, HCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,861 мин, вычисл. масса для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 446,46 m/z найденное 447,3 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,40 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,87 - 2,17 (m, 2H) 3,04 - 3,25 (m, 4 H) 3,83 (t, J=5,14 Гц, 2H) 4,23 - 4,36 (m, 1H) 7,13 (d, J=8,53 Гц, 2H) 7,24 (d, J=7,53 Гц, 1H) 7,60 (t, J=8,03 Гц, 1H) 7,66 (d, J=8,78 Гц, 2H) 7,88 - 7,96 (m, 2H) 8,11 (d, J=8,78 Гц, 1H) 8,52 (s, 1H).

Пример 112: (R)-N-(4-((2-фторэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 148)



(R)-N-(4-((2,4-Диметоксибензил)(2-фторэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

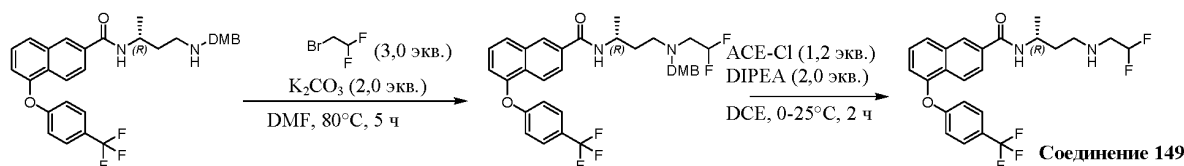
К раствору (R)-N-(4-((2,4-диметоксибензил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (150 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) добавляли K_2CO_3 (75,0 мг, 0,54 ммоль, 2 экв.) и 1-бром-2-фторэтан (103,3 мг, 0,81 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~60% этилацетат/петролейный эфир @ 20 мл/мин). Соединение (R)-N-(4-((2,4-диметоксибензил)(2-фторэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-

(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (71 мг, 0,11 ммоль, выход 41,7%) получали в виде бесцветного масла.

(R)-N-(4-((2-Фторэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метил-(2-фторэтил)амино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (60 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.) в DCE (1 мл) добавляли DIPEA (25,9 мг, 0,20 ммоль, 34,9 мкл, 2 экв.) и 1-хлорэтилхлорформиат (ACE-Cl) (17,2 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при температуре от 0°C до 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления DCE с получением остатка. К остатку добавляли MeOH (5 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 0,5 ч. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 6,5 мин). Указанное в заголовке соединение (23,6 мг, 48,8 мкмоль, выход 48,7%, HCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,869 мин, вычисл. масса для C₂₄H₂₄F₄N₂O₂ 448,45 m/z найденное 449,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,41 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,86 - 2,17 (m, 2H) 3,09 - 3,26 (m, 2H) 3,36 - 3,50 (m, 2H) 4,23 - 4,41 (m, 1H) 4,70 - 4,85 (m, 2H) 7,14 (d, J=8,53 Гц, 2H) 7,25 (d, J=7,53 Гц, 1H) 7,60 (t, J=8,03 Гц, 1H) 7,67 (d, J=8,78 Гц, 2H) 7,88 - 7,99 (m, 2H) 8,11 (d, J=8,78 Гц, 1H) 8,51 (d, J=1,26 Гц, 1H).

Пример 113: (R)-N-(4-((2,2-дифторэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 149)



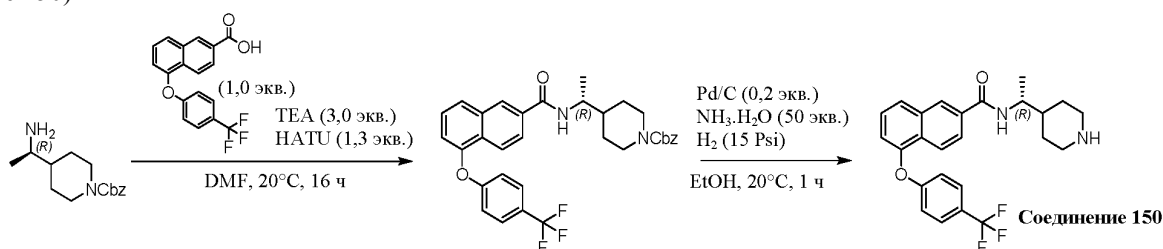
(R)-N-(4-((2,2-Дифторэтил)(2,4-диметоксибензил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (150 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) добавляли K₂CO₃ (75,0 мг, 0,54 ммоль, 2 экв.) и 2-бром-1,1-дифторэтан (118,0 мг, 0,81 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~40% этилацетат/петролейный эфир @ 20 мл/мин). Соединение N-[(1R)-3-[2,2-дифторэтил]-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамид (92 мг, 96,9 мкмоль, выход 35,7%) получали в виде бесцветного масла.

(R)-N-(4-((2,2-Дифторэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору N-[(1R)-3-[2,2-дифторэтил]-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино]-1-метилпропил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-карбоксамида (80 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в DCE (0,5 мл) добавляли DIEA (33,5 мг, 0,25 ммоль, 45,2 мкл, 2 экв.) и 1-хлорэтилхлорформиат (ACE-Cl) (22,2 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при температуре от 0°C до 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления DCE с получением остатка. К остатку добавляли MeOH (5 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 0,5 ч. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 6,5 мин). Указанное в заголовке соединение (15,4 мг, 30,7 мкмоль, выход 23,6%, HCl) получали в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,888 мин, вычисл. масса для C₂₄H₂₃F₅N₂O₂ 466,44, m/z найденное 467,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,42 (d, J=6,63 Гц, 3 H) 1,92 - 2,18 (m, 2H) 3,15 - 3,29 (m, 2H) 3,61 (tt, J=15,43, 3,77 Гц, 2H) 4,23 - 4,40 (m, 1H) 6,20 - 6,51 (m, 1H) 7,14 (d, J=8,63 Гц, 2H) 7,25 (d, J=7,25 Гц, 1H) 7,61 (t, J=7,94 Гц, 1H) 7,67 (d, J=8,63 Гц, 2H) 7,87 - 7,99 (m, 2H) 8,12 (d, J=8,75 Гц, 1H) 8,53 (d, J=1,50 Гц, 1H).

Пример 114: (R)-N-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 150)



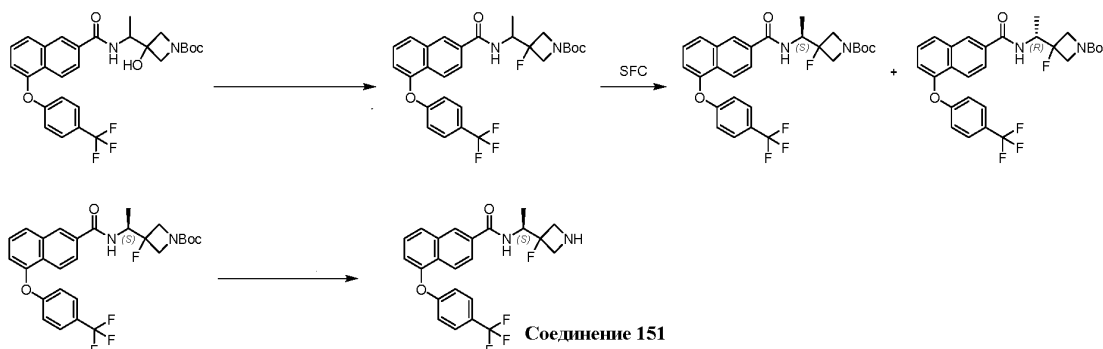
(R)-Бензил 4-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтойной кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.), бензил (R)-4-(1-аминоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (86,9 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.) и HATU (148,8 мг, 0,39 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (2 мл) при 20°C по каплям добавляли TEA (91,4 мг, 0,90 ммоль, 0,13 мл, 3 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~60% этилацетат/петролейный эфир @ 20 мл/мин) с получением (R)-бензил 4-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)пиперидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,27 ммоль, выход 89,4%) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT=1,005 мин, вычисл. масса для C₃₃H₃₁F₃N₂O₄ 576,22, m/z найденное 577,1 [M+1]⁺.

(R)-N-(1-(Пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору (R)-бензил 4-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) и NH₃·H₂O (1,70 г, 12,14 ммоль, 1,87 мл, 25%, 50 экв.) в EtOH (2 мл) при 20°C добавляли Pd/C (25,8 мг, 24,3 мкмоль, 10%, 0,1 экв.) и смесь продували и дегазировали с помощью H₂ 3 раза, и затем перемешивали при 20°C в атмосфере H₂ (15 Psi) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления Pd/C и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (101,4 мг, 0,23 ммоль, выход 94,4%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,779 мин, вычисл. масса для C₂₅H₂₅F₃N₂O₂ 442,19, m/z найденное 443,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,52 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,21 (dd, J=6,4, 15,4 Гц, 1H), 3,15 (d, J=9,3 Гц, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,68 - 1,63 (m, 1H), 1,40 - 1,30 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 115: (S)-N-(1-(3-фторазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 151)



трет-Бутил 3-фтор-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 3-гидрокси-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (450 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) при -78°C добавляли DAST (410,2 мг, 2,54 ммоль, 0,34 мл, 3 экв.) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, и затем при 20°C в течение еще 0,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл), затем разбавляли насыщенным NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент с градиентом 0~50% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением 400 мг образца в виде желтого твердого вещества. Образец 400 мг очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 60%-90%, 9,5 мин) с получением трет-бутил 3-фтор-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (190 мг, 0,36 ммоль, выход 42,1%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,999 мин, вычисл. масса для C₂₈H₂₈F₄N₂O₄ 532,20, m/z найденное 533,1 [M+1]⁺.

(S)-трет-Бутил 3-фтор-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат.

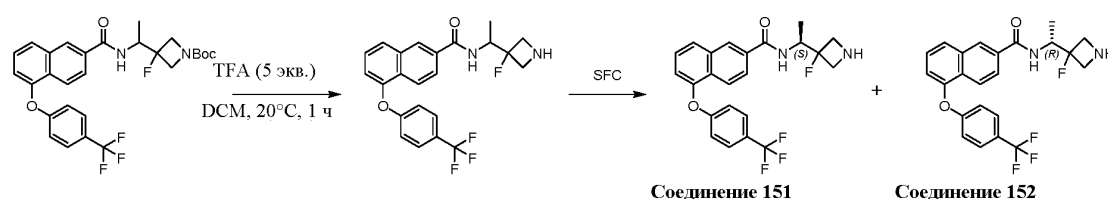
Образец трет-бутил 3-фтор-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×30 мм, 10мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O EtOH]; В%: 25-25%, мин) с получением (S)-трет-бутил 3-фтор-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (30 мг, 56,3 мкмоль, выход 33,3%) и (R)-трет-бутил 3-фтор-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (40 мг, 74,4 мкмоль, выход 44,0%), оба в виде белого твердого

вещества, (S)-трет-бутил 3-фтор-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат: LCMS (ESI): RT=1,002 мин, вычисл. масса для $C_{28}H_{28}F_4N_2O_4$ 532,20, m/z найденное 533,1 $[M+1]^+$. (R)-трет-бутил-3-фтор-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилат: LCMS (ESI): RT=1,004 мин, вычисл. масса для $C_{28}H_{28}F_4N_2O_4$ 532,20, m/z найденное 533,1 $[M+1]^+$.

(S)-N-(1-(3-Фторазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору (S)-трет-бутил 3-фтор-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (25 мг, 47,0 мкмоль, 1 экв.) в DCM (0,5 мл) при 20°C добавляли TFA (107,1 мг, 0,94 ммоль, 70 мкл, 20 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Образец очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%NH₃H₂O)-ACN]; В%: 59%-89%, 9,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, 11, 5 мкмоль, выход 24,6%) в виде серого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,784 мин, вычисл. масса для $C_{23}H_{20}F_4N_2O_2$ 432,15, m/z найденное 433,0 $[M+1]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,52 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,08 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 6,77 (br s, 1H), 5,40 - 5,25 (m, 1H), 4,16 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 4,00 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=9,5 Гц, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 3H).

Пример 116: (R)-N-(1-(3-фторазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 152)



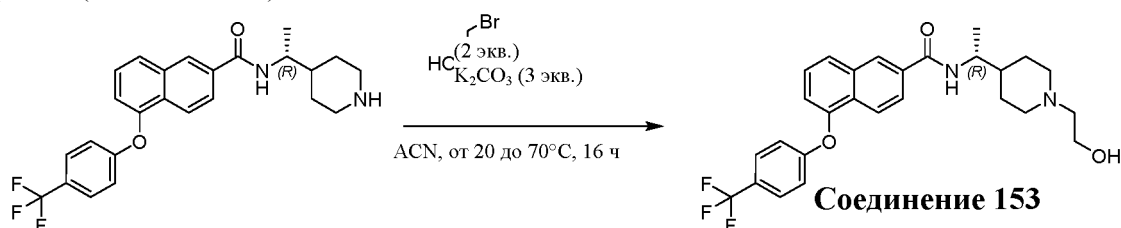
N-(1-(3-Фторазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

К раствору трет-бутил 3-фтор-3-(1-(5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамидо)этил)азетидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DCM (0,5 мл) при 20°C добавляли TFA (85,7 мг, 0,75 ммоль, 56 мкл, 5 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Ultimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 20%-50%, 9,5 мин) с получением N-(1-(3-фторазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (40 мг, 83,6 мкмоль, выход 55,7%, FA) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): RT=0,785 мин, вычисл. масса для $C_{23}H_{20}F_4N_2O_2$ 432,15, m/z найденное 433,0 $[M+H]^+$.

(R)-N-(1-(3-Фторазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид.

Образец N-(1-(3-фторазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (40 мг, 92,5 мкмоль, 1 экв.) очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O МЕОН]; В%: 25%-25%, мин) с получением 15 мг P1 и 13 мг P2 в виде желтого твердого вещества. 15 мг P1 дополнительно очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%NH₃H₂O)-ACN]; В%: 59%-89%, 9,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,5 мг, 12,4 мкмоль, выход 13,4%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,785 мин, вычисл. масса для $C_{23}H_{20}F_4N_2O_2$ 432,15, m/z найденное 433,1 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,15 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,60 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,08 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 6,75 (br s, 1H), 5,39 - 5,25 (m, 1H), 4,17 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 4,01 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 3,90 (br d, J=9,5 Гц, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 3H).

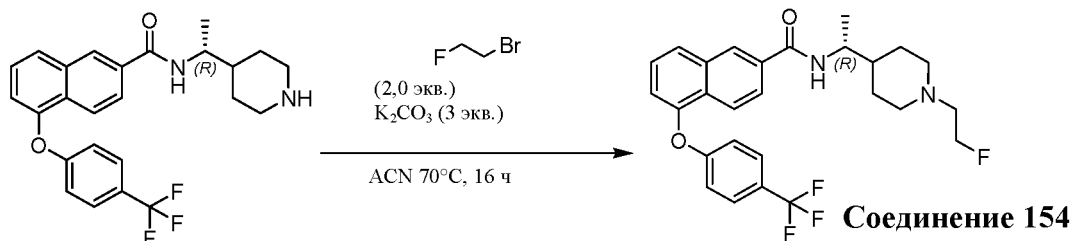
Пример 117: (R)-N-(1-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 153)



К раствору (R)-N-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (40 мг, 90,4 мкмоль, 1 экв.) и 2-бромэтан-1-ола (22,6 мг, 0,18 ммоль, 13 мкл, 2 экв.) в ACN (1 мл) добавляли K₂CO₃ (37,5 мг, 0,27 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 6,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (11,7 мг, 22, 5 мкмоль, выход 24,9%,

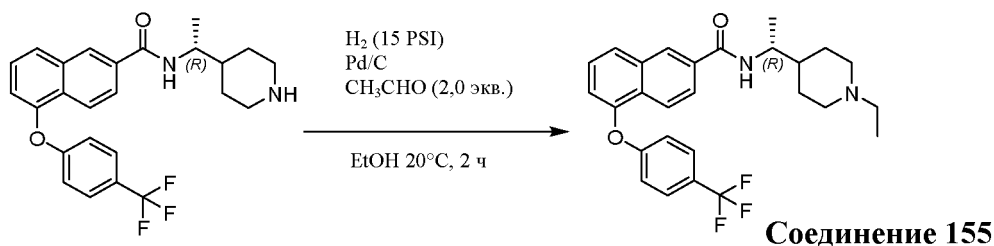
HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,850 мин, вычисл. масса для $C_{27}H_{29}F_3N_2O_3$ 486,21, m/z найденное 487,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,52 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 3H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,74 (br t, J=5,1 Гц, 2H), 3,53 (br d, J=11,8 Гц, 2H), 3,11 (br d, J=5,0 Гц, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 1,89 (br d, J=11,8 Гц, 2H), 1,63 (br s, 3H), 1,20 - 1,16 (m, 3H).

Пример 118: (R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 154)



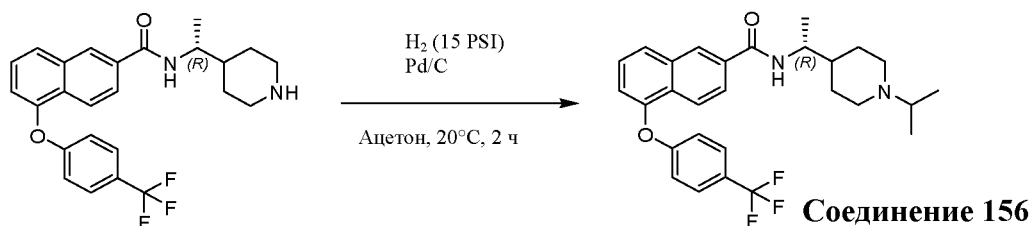
К раствору (R)-N-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (50,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бром-2-фторэтана (28,7 мг, 0,23 ммоль, 13 мкл, 2,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли K_2CO_3 (46,9 мг, 0,34 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп-HPLC: (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH_3H_2O)-ACN]; В%: 55%-85%, 7,8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (37,4 мг, 76 мкмоль, выход 67,6%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,878 мин, вычисл. масса для $C_{27}H_{28}F_4N_2O_2$ 488,21, m/z найденное 489,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,38 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 3H), 7,74 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,62 - 4,43 (m, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 2H), 2,96 (brs, 2H), 2,70 - 2,53 (m, 2H), 2,26 - 1,88 (m, 2H), 1,72 (brs, 1,45 (br s, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 119: (R)-N-(1-(1-этилпиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 155)



К раствору (R)-N-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (40,0 мг, 90 мкмоль, 1,0 экв.) и ацетальдегида (19,9 мг, 0,18 ммоль, 25 мкл, 40%, 2,0 экв.) в EtOH (1 мл) добавляли Pd/C (25,0 мг, 23 мкмоль, 10%, 0,26 экв.) и реакционную смесь продували и дегазировали с помощью H_2 , и затем перемешивали при 20°C в течение 2 ч в атмосфере H_2 (15 Psi). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп-HPLC: (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 6,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,19 мг, 12 мкмоль, выход 13,5%, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,876 мин, вычисл. масса для $C_{27}H_{29}F_3N_2O_2$ 470,22, m/z найденное 471,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,46 (brs, 1H), 8,60 (brs, 1H), 8,56 (brs, 1H), 7,96 (brs, 3H), 7,74 (brs, 2H), 7,63 (brs, 1H), 7,33 (brs, 1H), 7,15 (brs, 2H), 3,98 (brs, 1H), 3,02 (brs, 2H), 2,80 (brs, 4H), 1,87 (brs, 2H), 1,71 (brs, 3H), 1,21 (brd, J=18,8 Гц, 8H).

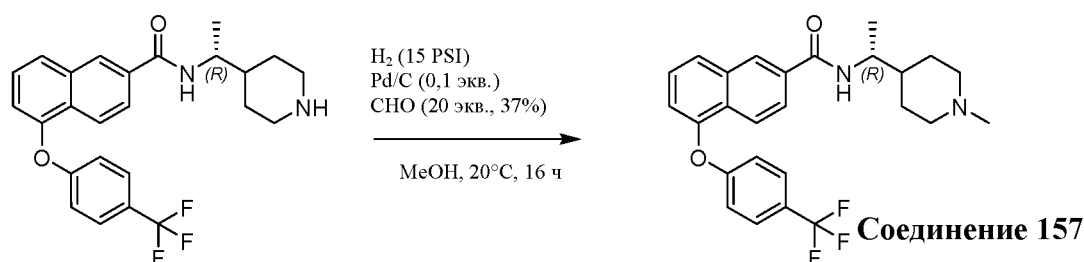
Пример 120: (R)-N-(1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 156)



К раствору (R)-N-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (40,0 мг, 90 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1 мл) добавляли Pd/C (25,0 мг, 23 мкмоль, 10%, 0,26 экв.) и реакционную

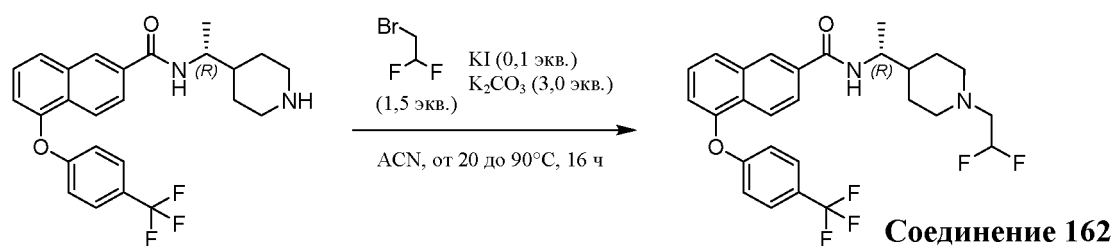
смесь продували и дегазировали с помощью H_2 , и затем перемешивали при $20^\circ C$ в течение 2 ч в атмосфере H_2 (15 Psi). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп-HPLC: (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 4 мкмоль, выход 4,25%, HCl) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,888 мин, вычисл. масса для $C_{28}H_{31}F_3N_2O_2$ 484,23, m/z найденное 485,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 (brs, 1H), 8,62 (brs, 1H), 8,54 (brd, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (brs, 3H), 7,74 (brd, J=7,8 Гц, 2H), 7,63 (brs, 1H), 7,32 (brd, J=7,0 Гц, 1H), 7,15 (brd, J=7,8 Гц, 2H), 3,99 (brs, 1H), 3,44 - 3,44 (m, 1H), 3,34 - 3,33 (m, 1H), 2,89 (brs, 3H), 1,89 - 1,75 (m, 5H), 1,25 (brd, J=4,8 Гц, 6H), 1,18 (brd, J=5,3 Гц, 3H).

Пример 121: (R)-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 157)



К раствору (R)-N-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (40 мг, 90,4 мкмоль, 1 экв.) и формальдегида (146,7 мг, 1,81 ммоль, 0,13 мл, 37%, 20 экв.) в MeOH (1 мл) при $20^\circ C$ добавляли Pd/C (9,6 мг, 9,0 мкмоль, 10% 0,1 экв.), и смесь продували и дегазировали с помощью H_2 3 раза и затем перемешивали при $20^\circ C$ в атмосфере H_2 (15 Psi) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления Pd/C и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 6,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12,9 мг, 25,8 мкмоль, выход 28,6%, HCl) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,786 мин, вычисл. масса для $C_{26}H_{27}F_3N_2O_2$ 456,20, m/z найденное 457,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,25 (br dd, J=2,9, 5,4 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 3H), 7,74 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,15 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 4,04 - 3,90 (m, 1H), 3,39 (br d, J=11,5 Гц, 2H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,69 (br d, J=4,5 Гц, 3H), 1,89 (brd, J=13,1 Гц, 2H), 1,76 - 1,47 (m, 3H), 1,18 (br d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 122: (R)-N-(1-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид (соединение 162)



К раствору (R)-N-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамида (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), 2-бром-1,1-дифторэтана (24,6 мг, 0,17 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (46,9 мг, 0,34 ммоль, 3 экв.) в ACN (2 мл) при $20^\circ C$ добавляли KI (1,9 мг, 11,3 мкмоль, 0,1 экв.) и полученную смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 55%-85%, 7,8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (17,4 мг, 33,8 мкмоль, выход 29,9%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): RT=0,807 мин, вычисл. масса для $C_{27}H_{27}F_5N_2O_2$ 506,20, m/z найденное 507,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,08 - 6,02 (m, 1H), 6,01 - 5,73 (m, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,01 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,81-2,68 (m, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 3H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H).

II. Биологическая оценка.

Пример A1. Анализ репортерного гена YAP.

Клетки HEK293T, стабильно трансфицированные репортером люциферазы 8XTBD и pRLTK в 384-луночных планшетах, обрабатывали тестируемыми соединениями, начиная с 3 мкМ (конечная концентрация в аналитическом планшете), разведением 1:3 и 10 точками в четырех повторах. После 24-часовой

инкубации с соединениями при 37°C и 5% CO₂ клетки лизировали и измеряли активности люциферазы светлячка, управляемой 8XTBD, и контрольной люциферазы Renilla, управляемой ТК, с использованием Promega Dual-Luciferase Reporter Assay System.

Реагенты. В этом исследовании использовались следующие реагенты: DMEM: Invitrogen #11960077, Dual-Glo Luciferase Assay System: Promega-E2980, дигидрохлорид пуромицина: Invitrogen-Al 113803, 384-луночный планшет: PerkinElmer-6007480, L-глутамин: Invitrogen-25030164, гигромицин В: Invitrogen-10687010 и пенициллин-стрептомицин: Merk-TMS-AB2-C.

Среды. Среды, использованные для этого анализа, были следующими: культуральная среда: DMEM + 1 мкг/мл пуромицина + 200 мкг/мл гигромицина (с 10% FBS + 1 mM L-глутамина); и аналитическая среда: DMEM (с 10% FBS + 1 mM L-глутамина + 1× P/S).

Посев клеток. Подходящие среды нагревали до 37°C на водяной бане: культуральная среда, аналитическая среда, 1× D-PBS, 0,05% трипсин-EDTA. После удаления всей среды клетки трипсинизировали, затем промывали 1× стерильным D-PBS, и затем 2 мл 0,05% трипсина-EDTA. Затем клетки инкубировали при 37°C в течение одной минуты. Затем в каждую колбу добавляли аналитическую среду 10 мл/75 см² колба. Затем с помощью пипетки на 10 мл клетки осторожно ресуспендировали в среде до полного исчезновения комков. Затем клетки переносили в центрифужные пробирки на 50 мл и центрифугировали при 800 об/мин в течение 5 мин. Среду удаляли и клетки ресуспендировали в аналитической среде. Аликвоту клеток использовали для подсчета плотности клеток (клеток/мл). Затем клеточную суспензию разбавляли аналитической средой до концентрации 6×10⁴ клеток/мл. Затем 50 мкл суспензии клеток помещали на 384-луночный планшет (PerkinElmer-6007480), 3×10³ клеток/лунку, и клетки инкубировали в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂.

Обработка соединением. Во второй половине дня (инкубация планшета в течение 3-4 ч) тестируемые соединения добавляли с помощью Echo, начиная с 3 мкМ (конечная концентрация в аналитическом планшете), разведения 1:3, 10 точек в четырех повторах. Планшет помещали в инкубатор при 37°C, 5% CO₂ на 24 ч.

Обнаружение. Dual-Glo Luciferase Reagent готовили путем переноса содержимого одного флакона Dual-Glo Luciferase Buffer в один флакон с Dual-Glo Luciferase Substrate для создания Dual-Glo Luciferase Reagent. Перемешивание осуществляли инверсией до полного растворения субстрата. После перемешивания реагент аликвотировали в пробирки на 15 мл. Во второй половине дня (24 ч после обработки соединением) DMEM + среду в 384-луночных планшетах аспирировали с помощью устройства для промывки микропланшетов.

Измерение активности люциферазы светлячка. 20 мкл Dual-Glo Luciferase Reagent добавляли в 384-луночные планшеты. Планшеты были защищены от света, чтобы не мешать анализу. Планшеты встряхивали в течение 1 мин и затем центрифугировали планшеты при 1000 об/мин в течение 30 с. После ожидания в течение по меньшей мере 10 мин люминесценцию светлячка измеряли с помощью Envision.

Измерение активности люциферазы renilla. В 384-луночные планшеты добавляли 20 мкл Stop-Glo Reagent. Планшеты встряхивали в течение 1 мин и затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 с. После ожидания по меньшей мере 10 мин люминесценцию renilla измеряли с помощью Envision.

О IC₅₀ соединения и максимальном ингибировании активности люциферазы светлячка и люциферазы renilla сообщали отдельно. IC₅₀ для активности люциферазы светлячка показаны в табл. 2.

Таблица 2

Соединение #	Название	Люцифераза Светлячка IC ₅₀ (мкМ)
1	5-(4-хлорфенокси)-N-изопропил-2-нафтамид	A
2	5-(3-хлорфенокси)-N-изопропил-2-нафтамид	A
3	5-(3,4-дихлорфенокси)-N-изопропил-нафтален-2-карбоксамид	A
4	N-изопропил-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
5	N-(метилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
6	5-(3,4-дихлорфенокси)-N-(метилсульфонил)-2-нафтамид	A
7	N-метил-5-(4-(трифторметил)фенокси)нафтален-2-сульфонамид	A
8	5-(3,4-дифторфенокси)-N-изопропил-2-нафтамид	A
9	5-(3,4-дихлорфенокси)-N-метилнафтален-2-сульфонамид	A
10	5-(3,4-дифторфенокси)-N-(метилсульфонил)-2-нафтамид	A
11	N-изопропил-1-[4-(трифторметил)фенокси]изохинолин-6-карбоксамид	A
12	N-[(1R)-2-гидрокси-1-метил-этил]-1-[4-(трифторметил)фенокси]изохинолин-6-карбоксамид	A
13	N-изопропил-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид	A
14	N-[2-гидрокси-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид	A
15	N-[(1R)-2-гидрокси-1-метил-этил]-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид	A
16	N-[(1R)-2-метокси-1-метил-этил]-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид	B
17	N-[(1R)-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)фенокси]хинолин-3-карбоксамид	B

18	N-[(1S)-2-метокси-1-метил-этил]-8-[4-(трифторметил)феноксид]хинолин-3-карбоксамид	A
19	N-[(1S)-1-(2-пиридил)этил]-8-[4-(трифторметил)феноксид]хинолин-3-карбоксамид	A
20	N-(проп-2-ин-1-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
21	N-(бут-3-ин-1-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
22	N-(цианометил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
23	N-(2-цианоэтил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
24	(R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
25	N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
26	(R)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
27	N-[(1R)-1-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)феноксид]нафтален-2-карбоксамид	B
28	(S)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
29	(S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
30	N-(2-(метиламино)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
31	N-(2-(N-метилцианамидо)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
32	N-изопропил-7-(4-(трифторметил)феноксид)бензо[b]тиофен-2-карбоксамид	A

33	(R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-7-(4-(трифторметил)фенокси)бензо[b]тиофен-2-карбоксамид	A
34	N-(3-(метиламино)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
35	N-(3-(N-метилцианамидо)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
36	N-(1-фенилциклопропил)-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	A
37	N-(3-фенилоксетан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
38	(R)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
39	(S)-N-(1-циклопропилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
40	(R)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
41	(S)-N-(1-(оксетан-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
42	(R)-6-метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид	B
43	(S)-6-метокси-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид	A
44	(R)-6-метокси-N-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид	A
45	(S)-6-метокси-N-(1-метоксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид	A
46	(R)-N-(1-(пиразин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
47	(S)-N-(1-(пиразин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B

48	(R)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
49	(S)-N-(1-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
50	S)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
51	(R)-N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
52	(S)-N-(1-(2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	C
54	N-(1-(пиридин-2-ил)циклопропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
55	(S)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
56	(R)-N-(1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
57	(R)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
58	(S)-N-(1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
59	(R)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
60	(S)-N-(1-циклобутилэтил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
61	(R)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
62	(S)-N-(бут-3-ин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
63	(S)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B

64	(R)-N-(1-(1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
65	(S)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
66	(R)-N-(1-(6-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
67	N-Изопропил-4-(4-(трифторметил)феноксид)хинолин-7-карбоксамид	B
68	(R)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
69	(S)-N-(1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
70	N-Изопропил-5-(4-(трифторметил)феноксид)хинолин-2-карбоксамид	A
71	(S)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
72	(R)-N-(1-(4-аминопиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
73	(S)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
74	(R)-N-(1-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	C
75	N-(1-(4-бромпиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
76	(S)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
77	(R)-N-(1-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
78	(S)-N-(1-(2-аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A

79	(R)-N-(1-(2-аминопиридин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	C
80	N-[1-(гидроксиметил)-2-(2-пиридил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	A
81	5,6-дифтор-N-изопропил-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид	A
83	(S)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
84	5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-2-нафтамид	A
85	5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)-N-изопропил-2-нафтамид	A
86	N-циано-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	B
87	N-[(1R)-1-(1H-индазол-7-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	A
89	N-[(1S)-1-метилбут-2-инил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	A
90	N-[(1R)-1-метилбут-2-инил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	A
91	N-[(1R)-1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	A
92	N-[(1S)-1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	B
93	N-изопропил-4-(4-(трифторметил)фенокси)изохинолин-7-карбоксамид	A
94	N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
95	N-[(1R)-1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	A

96	N-[(1S)-1-(азетидин-3-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	A
97	(S)-N-(1-(пиридин-2-ил)этил)-7-(4-(трифторметил)фенокси)бензотиофен-2-карбоксамид	A
98	N-[(1R)-1-(2-оксо-1H-хинолин-8-ил)этил]-5-[4-(трифторметил)фенокси]нафтален-2-карбоксамид	A
100	(S)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
101	(R)-N-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
102	(R)-5,6-дифтор-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид	A
103	(R)-N-(1-(1H-бензо[d]имидазол-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид	B
104	(S)-N-(1-(1H-бензо[d]имидазол-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид	A
105	(R)-N-(1-(бензо[b]тиофен-7-ил)этил)-8-(4-(трифторметил)фенокси)хинолин-3-карбоксамид	B
107	(R)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
108	(S)-N-(1-аминопропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
109	(R)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
110	(S)-N-(3-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
111	(S)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
112	(R)-N-(4-аминобутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A

113	N-Изопропил-6-метокси-8-(4-(трифторметил)феноксид)хинолин-3-карбоксамид	A
114	(R)-N-(4-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
115	(S)-N-(4-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
116	(R)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-метокси-8-(4-(трифторметил)феноксид)хинолин-3-карбоксамид	A
117	5-(4-(трифторметил)феноксид)нафталин-2-сульфонамид	A
118	N-(2-Гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-6-метокси-8-(4-(трифторметил)феноксид)хинолин-3-карбоксамид	A
119	(S)-N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
120	(R)-N-(2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
121	N-(1,5-дигидроксипентан-3-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
123	(R)-N-(1-(1-(4-гидроксибутил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
124	(R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
125	(R)-N-(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	A
126	(R)-N-(1-(1-метилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
127	(S)-N-(1-(1-метилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	C
128	(S)-N-(1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	B
129	(S)-N-(1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	C

130	(S)-N-(1-(1-этилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	В
131	(R)-N-(1-(1-этилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	В
132	(S)-N-(1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	В
133	(R)-N-(1-(1-изопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	С
134	(S)-N-(1-(1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	С
135	(R)-N-(1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	В
136	(S)-N-(1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	С
137	(R)-N-(1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	А
138	(S)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	В
139	(R)-N-(1-(3-гидроксиазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	А
140	(R)-N-(1-(азетидин-3-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	С
142	(S)-N-(1-(азетидин-3-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	В
144	(R)-N-(4-(диметиламино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	А
145	(R)-N-(4-(метиламино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	А
146	(R)-N-(4-(этиламино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)феноксид)-2-нафтамид	А

147	(R)-N-(4-((2-гидроксиэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
148	(R)-N-(4-((2-фторэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
149	(R)-N-(4-((2,2-дифторэтил)амино)бутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
150	(R)-N-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
151	(S)-N-(1-(3-фторазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	C
152	(R)-N-(1-(3-фторазетидин-3-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
153	(R)-N-(1-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
154	(R)-N-(1-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
155	(R)-N-(1-(1-этилпиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
156	(R)-N-(1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B
157	(R)-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	A
162	(R)-N-(1-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-5-(4-(трифторметил)фенокси)-2-нафтамид	B

Примечание: Данные биохимического анализа IC₅₀ находятся в следующих пределах:

A: ≤0,1 мкМ,

B: от > 0,1 мкМ до ≤ 1,0 мкМ,

C: от > 1,0 мкМ до ≤ 3 мкМ,

D: >3 мкМ ≤ 10 мкМ.

Пример А2. Анализ супрессии опухоли.

Описанные в настоящем документе процедуры для анализа супрессии опухоли описаны в PCT/US2013/043752 (WO 2013/188138). Процедуры на мышах выполняются в соответствии с руководящими принципами утвержденного протокола на животных и на основе способов. После роста клеток до 90%> конфлюэнтности эти клетки собирают трипсинизацией, промывают в фосфатно-солевом буфере (PBS) и ресуспендируют в PBS с добавлением 50% Матригеля (BD Biosciences). Для введения готовят подходящее количество клеток, такое как 200 мкл на место инъекции. Мышам с ослабленным иммунитетом вводят подкожные инъекции в дорсолатеральные области. Любое из описанных в настоящем документе соединений составляется соответствующим образом и затем вводится в подходящей дозе. Контрольным мышам вводили только носитель. Регистрируют средний диаметр опухоли (измеряют две перпендикулярные оси опухоли). Данные выражают в объеме опухоли, оцениваемом как ([ширина]²×длина/2). Для определения статистической значимости используют парный двусторонний t-критерий Стьюдента.

Пример А3. Анализ пролиферации клеток.

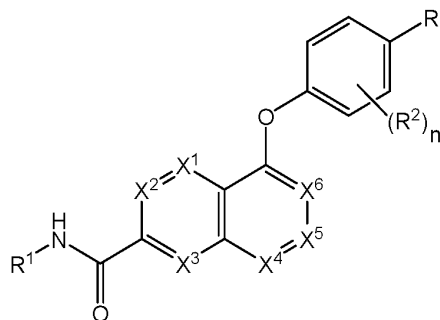
Линии раковых клеток высевают в 384-луночные планшеты за 24 ч до обработки лекарственным средством. После инкубации в течение различных периодов времени с тестируемыми соединениями, начиная с 3 мкМ (конечная концентрация в аналитическом планшете), разведения 1:3 и 10 точек в дуб-

ликатах, количество жизнеспособных клеток и пролиферативных клеток определяют с помощью CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay Kit (Promega) и Click-iT EdU HCS Assay Kit (Invitrogen) в соответствии с протоколами производителей. Значения IC₅₀ и максимальный % ингибирования тестируемых соединений рассчитывают с использованием кривых доза-ответ.

Примеры и варианты выполнения, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предлагаемые специалистам в данной области техники, должны быть включены в сущность и сферу этой заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

Пронумерованные варианты выполнения изобретения

Вариант выполнения 1 представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват



Формула (I)

в которой каждый X¹, X⁴, X⁵ и X⁶ независимо представляет собой N или CR^X;

каждый X² и X³ независимо представляет собой N или CR^Y;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, -OR³, -SR³, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-Сюциклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^Y независимо представляет собой водород, галоген, нитро, -CN, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R представляет собой галоген, нитро, -CN, -OR³, -SR³, -C(=O)R³, -C(=O)N(R³)₂, -C(=O)OR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, -NR³C(=O)OR³ или замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил;

R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₆алкинил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆гетероалкил, -CN или -S(=O)₂R⁴;

каждый R² независимо представляет собой галоген, нитро, -N₃, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; или если два R³ находятся у одного и того же атома азота, тогда два R³, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃-C₇гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или -NH₂; и n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

Вариант выполнения 2 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 1, где X^1 представляет собой CR^X ; и каждый X^2 и X^3 представляет собой CR^Y . Вариант выполнения 3 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 1, где X^1 представляет собой N; и каждый X^2 и X^3 представляет собой CR^Y . Вариант выполнения 4 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 1, где X^1 представляет собой CR^X ; X^2 представляет собой CR^Y ; и X^3 представляет собой N. Вариант выполнения 5 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-4, где каждый X^4 , X^5 и X^6 представляет собой CR^X . Вариант выполнения 6 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому одному из вариантов выполнения 1-4, где X^4 представляет собой N; и каждый X^5 и X^6 представляет собой CR^X .

Вариант выполнения 7 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-4, где каждый X^4 и X^5 представляет собой CR^X ; и X^6 представляет собой N.

Вариант выполнения 8 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-7, где каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 9 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-7, где каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 10 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-7, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OCH_3$, $-CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, тетразолил, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-OCF_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$ или $N(CH_3)S(=O)_2CH_3$.

Вариант выполнения 11 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-7, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-C\equiv CH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-SCH_3$, циклопропилокси, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ или $-S(=O)_2CH_3$.

Вариант выполнения 12 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-7, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, циклопропилокси, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ или $-S(=O)_2CH_3$.

Вариант выполнения 13 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-7, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$.

Вариант выполнения 14 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-7, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$.

Вариант выполнения 15 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую

соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-7, где каждый R^x независимо представляет собой водород, F или $-OCH_3$.

Вариант выполнения 16 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-7, где каждый R^x представляет собой водород.

Вариант выполнения 17 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-16, где каждый R^y независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_4 алкинил, или замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3-C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 18 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-16, где каждый R^y независимо представляет собой водород, галоген, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_4 алкинил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3-C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 19 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-16, где каждый R^y независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OCH_3$, $-CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$ или $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$.

Вариант выполнения 20 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-16, где каждый R^y независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-C\equiv CH-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ или $-S(=O)_2CH_3$.

Вариант выполнения 21 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-16, где каждый R^y независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ или $-S(=O)_2CH_3$.

Вариант выполнения 22 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-16, где каждый R^y независимо представляет собой водород, F, Cl или $-CH_3$.

Вариант выполнения 23 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-16, где каждый R^y независимо представляет собой водород или F.

Вариант выполнения 24 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-16, где каждый R^y представляет собой водород.

Вариант выполнения 25 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил.

Вариант выполнения 26 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным C_2-C_6 алкенилом, замещенным или незамещенным C_2-C_6 алкинилом или $-CN$.

Вариант выполнения 27 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $-OR^3$; и R^3 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил или замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил.

Вариант выполнения 28 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, за-

мещенный $-C(=O)N(R^5)_2$ или $-N(R^5)_2$; где каждый R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил или $-CN$; или два R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3-C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 29 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным C_3-C_8 циклоалкилом или замещенным или незамещенным C_2-C_7 гетероциклоалкилом.

Вариант выполнения 30 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в соответствии с вариантом выполнения 29, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом.

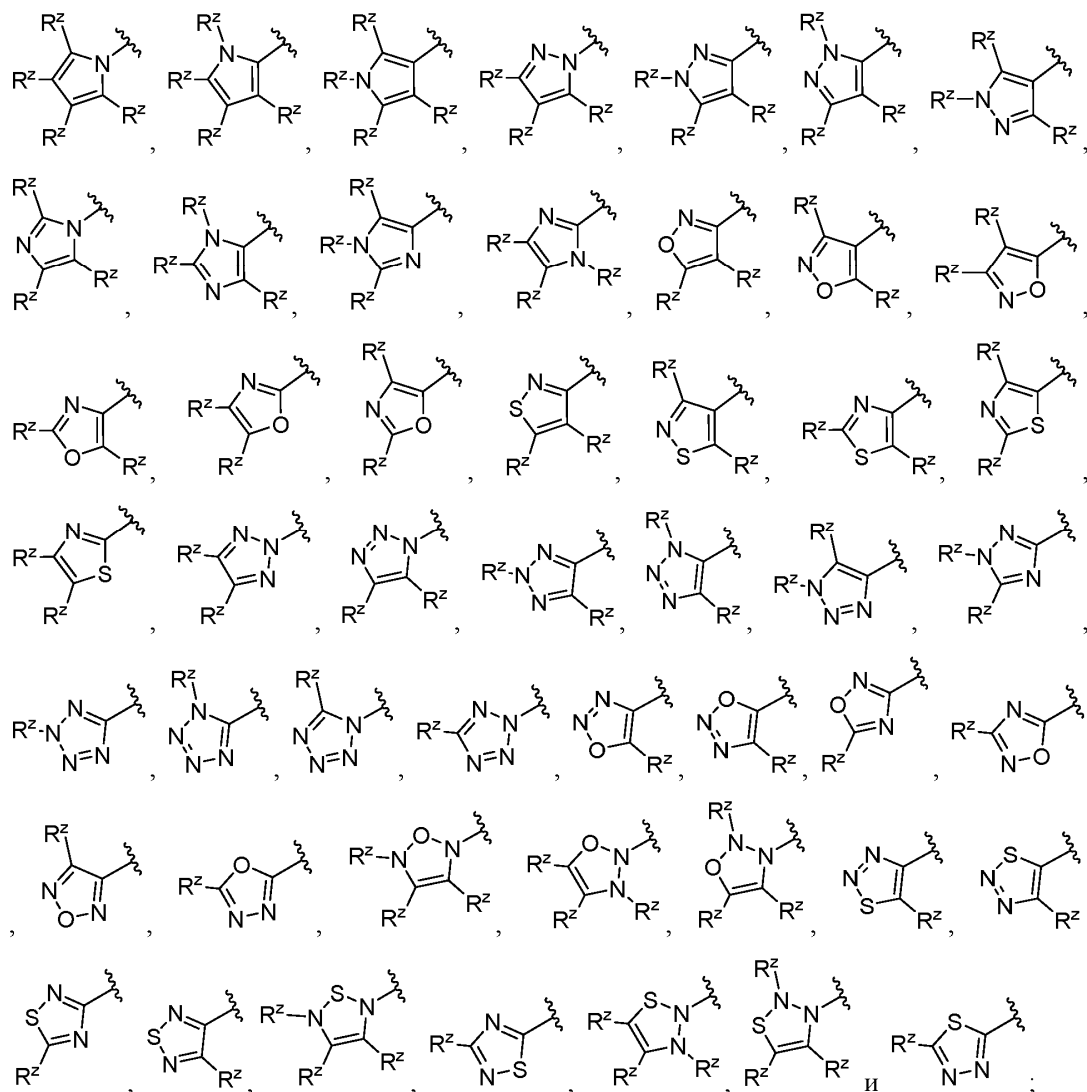
Вариант выполнения 31 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 29, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный оксетанилом, тетрагидрофуранилом, тетрагидропиранилом, азетидинилом, пирролидинилом или пиперидинилом.

Вариант выполнения 32 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным фенилом, где, если фенил замещен, то он замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из галогена, нитро, $-CN$, $-OR^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенного или незамещенного C_1-C_6 алкила и замещенного или незамещенного C_1-C_6 фторалкила; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3-C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 33 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом азота.

Вариант выполнения 34 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пиррола, замещенного или незамещенного имидазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного изотиазолила, замещенного или незамещенного триазолила, замещенного или незамещенного тетразолила, замещенного или незамещенного оксадиазолила.

Вариант выполнения 35 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероарильным кольцом, выбранным из



где каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

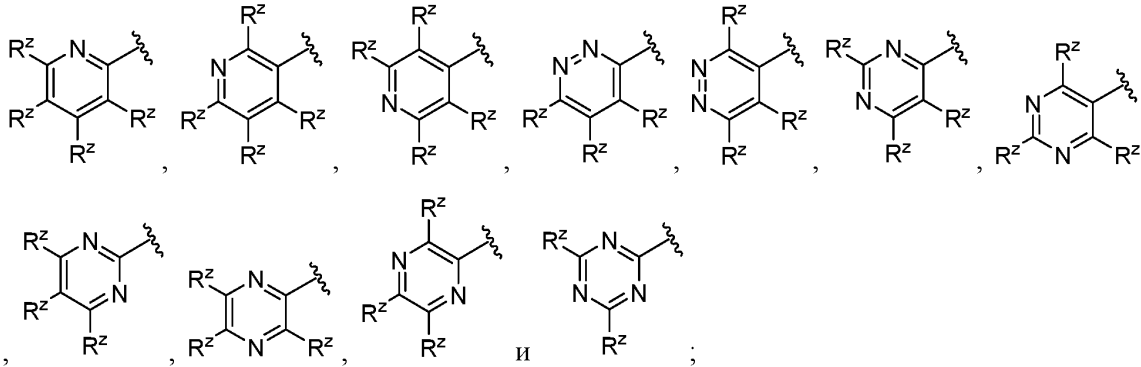
Вариант выполнения 36 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом азота.

Вариант выполнения 37 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 атома азота.

Вариант выполнения 38 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пиридина, замещенного или незамещенного пиразина, замещенного или незамещенного пиримидина,

замещенного или незамещенного пиридазинила и замещенного или незамещенного триазинила.

Вариант выполнения 39 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из

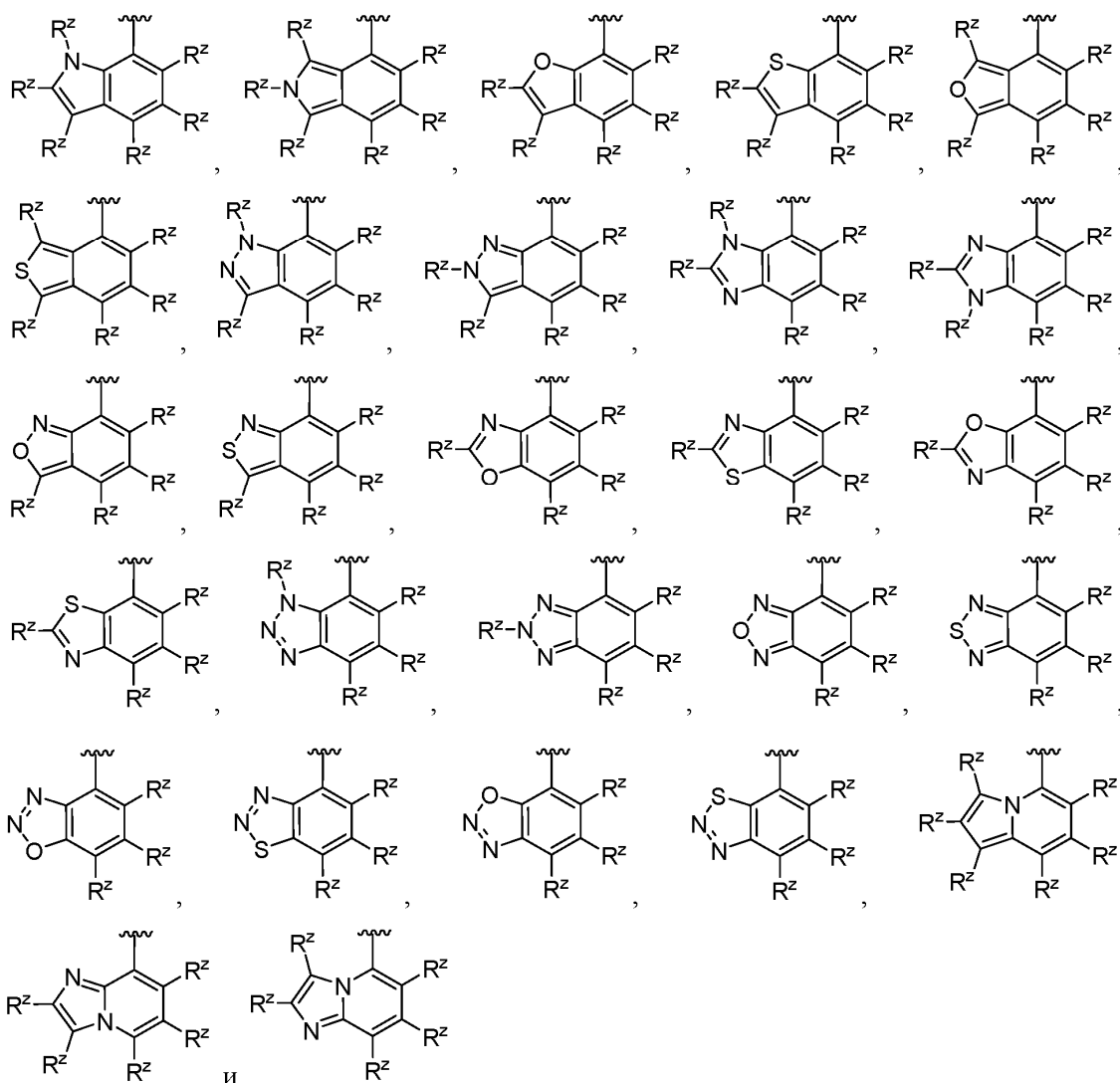


где каждый R^z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 40 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный бициклическим 6/5 конденсированным гетероарильным кольцом.

Вариант выполнения 41 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный бициклическим 6/5 конденсированным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного индолила, замещенного или незамещенного изоиндолила, замещенного или незамещенного бензофуранила, замещенного или незамещенного изобензофуранила, замещенного или незамещенного бензотиофенила, замещенного или незамещенного индазолила, замещенного или незамещенного бензоимидазолила, замещенного или незамещенного бензооксазолила, замещенного или незамещенного бензоизоксазолила, замещенного или незамещенного бензотиазолила, замещенного или незамещенного бензоизотиазолила, замещенного или незамещенного бензотриазолила, замещенного или незамещенного бензооксадиазолила, замещенного или незамещенного бензотиадиазолила, замещенного или незамещенного индолизинила и замещенного или незамещенного имидазопиридинила.

Вариант выполнения 42 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный бициклическим 6/5 конденсированным гетероарильным кольцом, выбранным из



где каждый R^z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

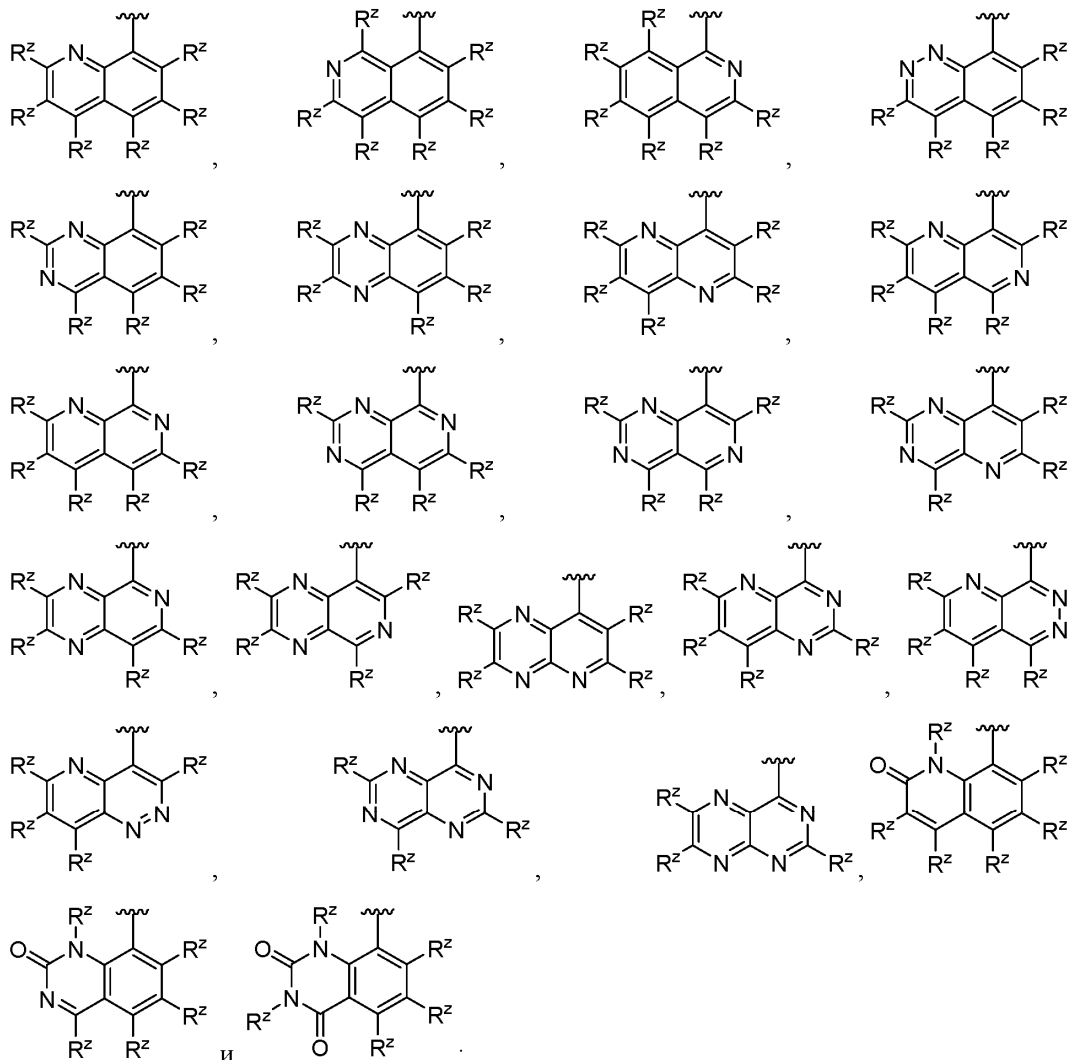
Вариант выполнения 43 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным бициклическим 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом азота.

Вариант выполнения 44 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным бициклическим 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, содержащим 1, 2, 3 или 4 атома азота.

Вариант выполнения 45 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный бициклическим 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного хинолинила, замещенного или незамещенного изохинолинила, замещенного или не-

замещенного циннолинила, замещенного или незамещенного хиназолинила, замещенного или незамещенного хиноксалинила, замещенного или незамещенного нафтиридинила, замещенного или незамещенного пиридопиримидинила, замещенного или незамещенного пиридопиразинила, замещенного или незамещенного пиридопиридазинила, незамещенного или незамещенного пиримидопиридазинила и замещенного или незамещенного птеридинила.

Вариант выполнения 46 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, выбранным из



где каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 47 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 35, 39, 42 или 46, где каждый R^2 независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$.

Вариант выполнения 48 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 35, 39, 42 или 46, где каждый R^2 независимо представляет собой водород, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$ или $-N(CH_3)_2$.

Вариант выполнения 49 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 35, 39, 42 или 46, где каждый R^z представляет собой водород. Вариант выполнения 50 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный галогеном, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-CR^3=C(R^3)_2$, $-C\equiv CR^3$, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} -гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный арил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 51 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-24, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил. Вариант выполнения 52 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 51, где R^1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_5 гетероциклоалкил, замещенный C_1 - C_6 алкилом, фенилом, пиридином, пиразинилом, пиримидинилом, пиридазинилом или триазилином.

Вариант выполнения 53 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 51, где R^1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_5 гетероциклоалкил, замещенный C_1 - C_6 алкилом, фенилом или пиридином.

Вариант выполнения 54 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват по любому из вариантов выполнения 1-53, где R представляет собой галоген, нитро, $-CN$, $-OR^3$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$ или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 55 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-53, где R представляет собой F , Cl , Br , I , нитро, $-CN$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$. Вариант выполнения 56 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-53, где R представляет собой F , Cl , $-CN$, $-OCF_3$, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения 57 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-53, где R представляет собой F , Cl , $-OCF_3$, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения 58 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-53, где R представляет собой F , Cl или $-CF_3$.

Вариант выполнения 59 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-58, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, нитро, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

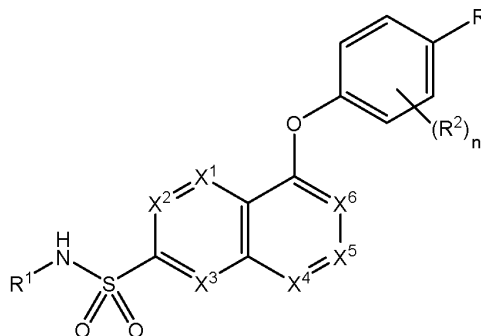
Вариант выполнения 60 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-58, где каждый R^2 независимо представляет собой F , Cl , Br , нитро, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-OCF_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения 61 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-58, где каждый R^2 независимо представляет собой F , Cl , $-CN$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-CH_3$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения 62 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-58, где каждый R^2 независимо представляет собой F, Cl, $-OCF_3$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения 63 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-58, где каждый R^2 независимо представляет собой F или Cl.

Вариант выполнения 64 представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват



Формула (II)

в которой каждый X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 независимо представляет собой N или CR^X ;

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

R представляет собой галоген, нитро, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$ или замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил;

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

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

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3-C_7 гетероциклоалкил; R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или $-NH_2$; и n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

Вариант выполнения 65 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 64, где каждый X^1 , X^2 и X^3 представляет собой CR^X .

Вариант выполнения 66 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 64, где X^1 представляет собой N; и каждый X^2 и X^3 представляет собой CR^X . Вариант выполнения 67 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 64, где каждый X^1 и X^2 представляет собой CR^X ; и X^3 представляет собой N. Вариант выполнения 68 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-67, где каждый X^4 , X^5 и X^6 представляет собой CR^X . Вариант выполнения 69 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-67, где X^4 представляет собой N; и каждый X^5 и X^6 представляет собой CR^X .

Вариант выполнения 70 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-67, где каждый X^4 и X^5 представляет собой CR^X ; и X^6 представляет собой N.

Вариант выполнения 71 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-70, где каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 72 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-70, где каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 73 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-70, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OCH_3$, $-CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, тетразолил, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-OCF_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$ или $N(CH_3)S(=O)_2CH_3$.

Вариант выполнения 74 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-70, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-C\equiv CH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-SCH_3$, циклопропилокси, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ или $-S(=O)_2CH_3$.

Вариант выполнения 75 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-70, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, циклопропил, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, циклопропилокси, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$ или $-S(=O)_2CH_3$.

Вариант выполнения 76 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-70, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$.

Вариант выполнения 77 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-70, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$.

Вариант выполнения 78 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-70, где каждый R^X независимо представляет собой водород, F или $-OCH_3$.

Вариант выполнения 79 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-70, где каждый R^X представляет собой водород.

Вариант выполнения 80 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

Вариант выполнения 81 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным C_2 - C_6 алкенилом, замещенным или незамещенным C_2 - C_6 алкинилом или $-CN$.

Вариант выполнения 82 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OR^3$; и R^3 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил.

Вариант выполнения 83 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-C(=O)N(R^5)_2$ или $-N(R^5)_2$; где каждый R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил или $-CN$; или два R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 84 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным C_3 - C_8 циклоалкилом или замещенным или незамещенным C_2 - C_7 гетероциклоалкилом.

Вариант выполнения 85 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в соответствии с вариантом выполнения 84, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом.

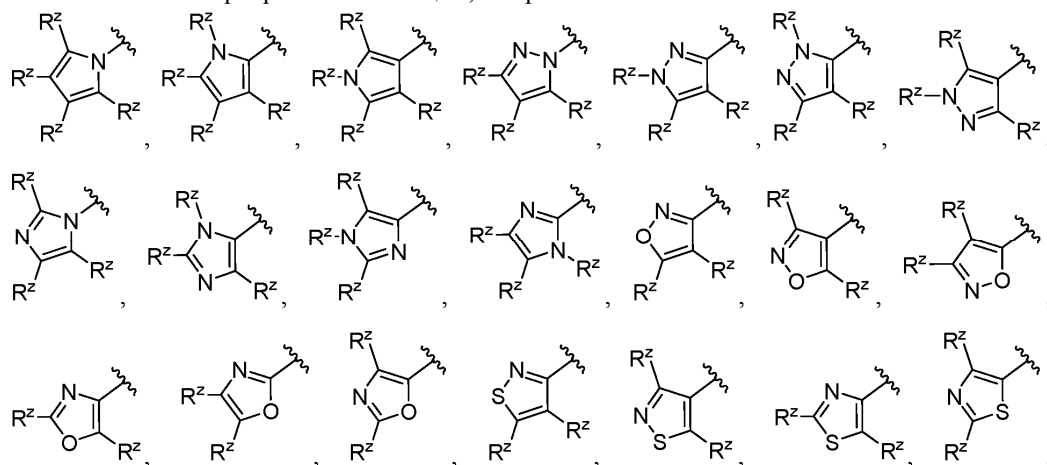
Вариант выполнения 86 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 84, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный оксетанилом, тетрагидрофуранилом, тетрагидропиранилом, азетидинилом, пирролидинилом или пиперидинилом.

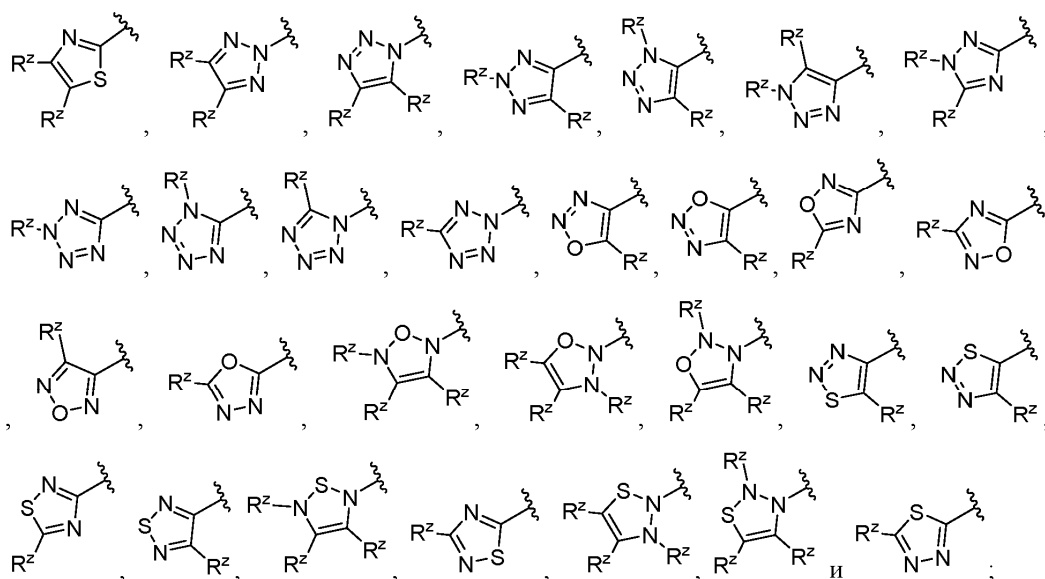
Вариант выполнения 87 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным фенилом, где, если фенил замещен, то он замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из галогена, нитро, $-CN$, $-OR^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 фторалкила; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 88 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом азота.

Вариант выполнения 89 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пиррола, замещенного или незамещенного имидазола, замещенного или незамещенного пиразола, замещенного или незамещенного оксазола, замещенного или незамещенного изоксазола, замещенного или незамещенного триазола, замещенного или незамещенного изотриазола, замещенного или незамещенного триазола, замещенного или незамещенного тетразола, замещенного или незамещенного оксадиазола.

Вариант выполнения 90 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероарильным кольцом, выбранным из





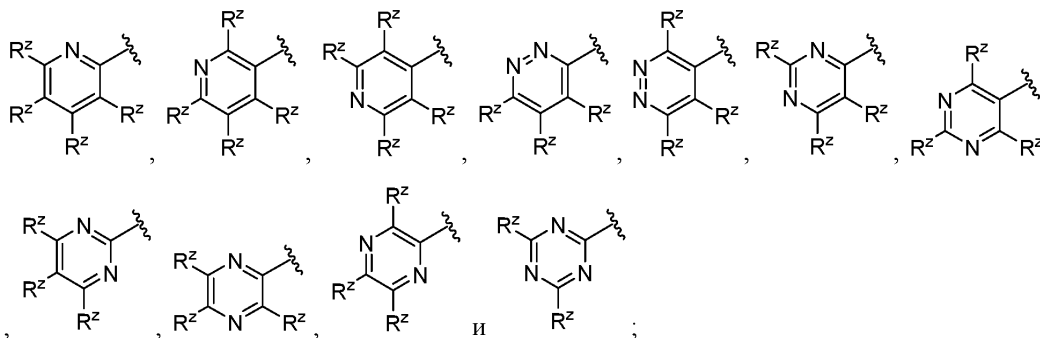
где каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3-C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 91 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом азота.

Вариант выполнения 92 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 атома азота.

Вариант выполнения 93 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пиридинила, замещенного или незамещенного пиразинила, замещенного или незамещенного пиримидинила, замещенного или незамещенного пиридазинила и замещенного или незамещенного триазинила.

Вариант выполнения 94 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из



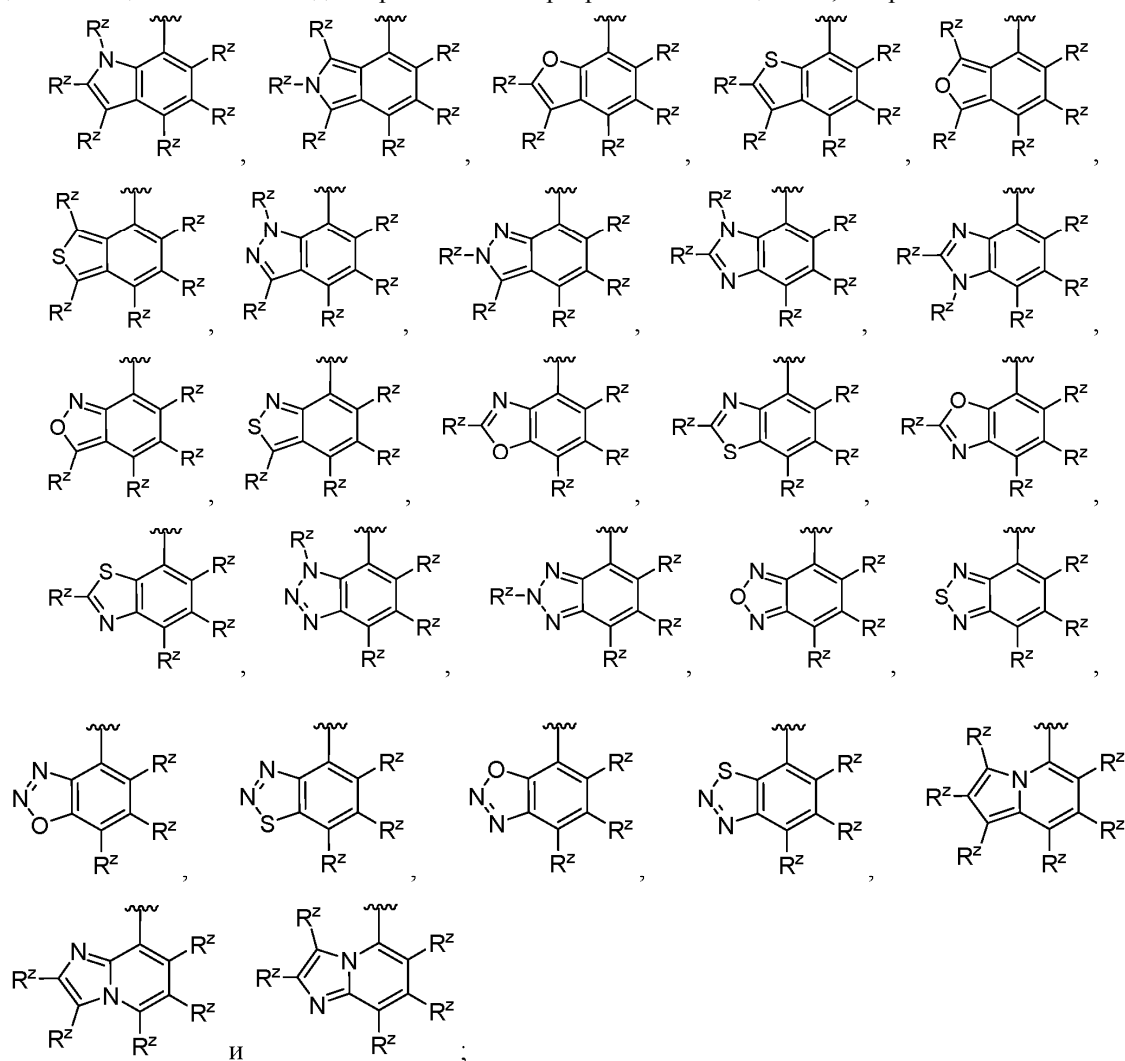
где каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незаме-

щенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 95 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный бициклическим 6/5 конденсированным гетероарильным кольцом.

Вариант выполнения 96 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный бициклическим 6/5 конденсированным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного индолила, замещенного или незамещенного изоиндолила, замещенного или незамещенного бензофуранила, замещенного или незамещенного изобензофуранила, замещенного или незамещенного бензотиофенила, замещенного или незамещенного индазолила, замещенного или незамещенного бензоимидазолила, замещенного или незамещенного бензооксазолила, замещенного или незамещенного бензоизоксазолила, замещенного или незамещенного бензотиазолила, замещенного или незамещенного бензоизотиазолила, замещенного или незамещенного бензотриазолила, замещенного или незамещенного бензооксадиазолила, замещенного или незамещенного бензотиадиазолила, замещенного или незамещенного индолизинила и замещенного или незамещенного имидазопиридинила.

Вариант выполнения 97 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный бициклическим конденсированным гетероарильным кольцом 6/5, выбранным из



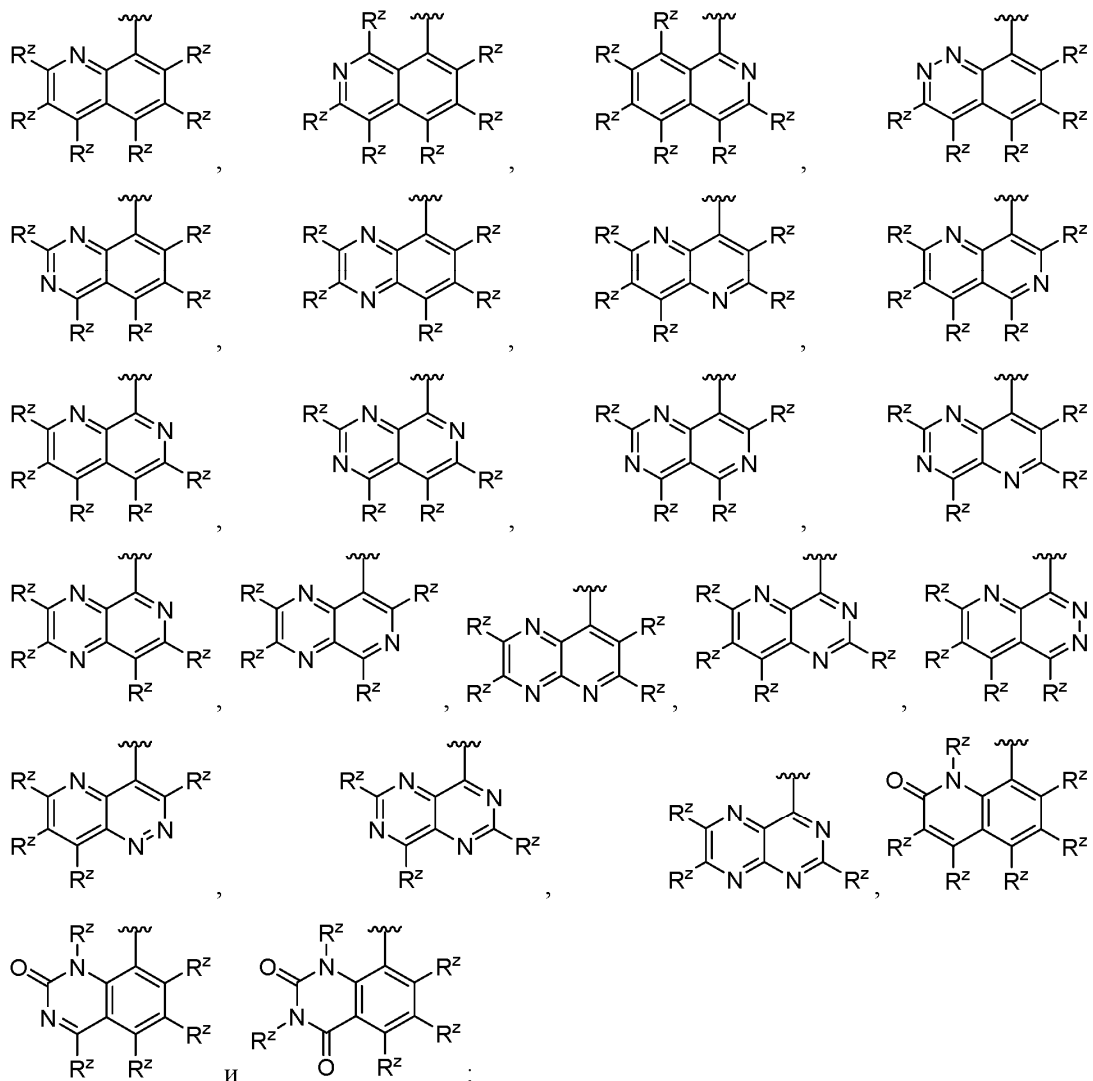
где каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный

C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил; или если два R³ находятся у одного и того же атома азота, тогда два R³, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃-C₇гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 98 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный замещенным или незамещенным бициклическим 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом азота. Вариант выполнения 99 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный замещенным или незамещенным бициклическим 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, содержащим 1, 2, 3 или 4 атома азота.

Вариант выполнения 100 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный бициклическим 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного хинолинила, замещенного или незамещенного изохинолинила, замещенного или незамещенного циннолинила, замещенного или незамещенного хиназолинила, замещенного или незамещенного хиноксалинила, замещенного или незамещенного нафтиридинила, замещенного или незамещенного пиридопиримидинила, замещенного или незамещенного пиридопиразинила, замещенного или незамещенного пиридопиридазинила, незамещенного или незамещенного пиримидопиридазинила и замещенного или незамещенного птеридинила.

Вариант выполнения 101 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный конденсированным 6/6 гетероарильным кольцом, выбранным из



где каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 102 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 90, 94, 97 или 101, где каждый R^2 независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$.

Вариант выполнения 103 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 90, 94, 97 или 101, где каждый R^2 независимо представляет собой водород, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$ или $-N(CH_3)_2$.

Вариант выполнения 104 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 90, 94, 97 или 101, где каждый R^2 представляет собой водород. Вариант выполнения 105 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный галогеном, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$,

$-C(=O)N(R^3)_2$, $-CR^3=C(R^3)_2$, $-C\equiv CR^3$, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} -гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный арил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 106 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-79, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил. Вариант выполнения 107 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 106, где R^1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_5 гетероциклоалкил, замещенный C_1 - C_6 алкилом, фенилом, пиридином, пиразинилом, пиримидином, пиридазинилом или триазином.

Вариант выполнения 108 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 106, где R^1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_5 гетероциклоалкил, замещенный C_1 - C_6 алкилом, фенилом или пиридином.

Вариант выполнения 109 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват по любому из вариантов выполнения 64-108, где R представляет собой галоген, нитро, $-CN$, $-OR^3$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$ или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 110 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-108, где R представляет собой F , Cl , Br , I , нитро, $-CN$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$, $-NHC(=O)CH_3$, $-N(CH_3)C(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-N(CH_3)C(=O)OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$. Вариант выполнения 111 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-108, где R представляет собой F , Cl , $-CN$, $-OCF_3$, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения 112 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-108, где R представляет собой F , Cl , $-OCF_3$, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения 113 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-108, где R представляет собой F , Cl или $-CF_3$.

Вариант выполнения 114 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-113, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, нитро, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

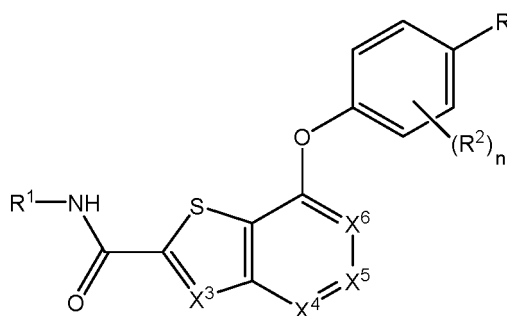
Вариант выполнения 115 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-113, где каждый R^2 независимо представляет собой F , Cl , Br , нитро, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CN$, $-OCF_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения 116 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 54-113, где каждый R^2 независимо представляет собой F , Cl , $-CN$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-CH_3$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения 117 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-113, где каждый R^2 независимо представляет собой F , Cl , $-OCF_3$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения 118 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 64-113, где каждый R^2 независимо представляет собой F или Cl .

Вариант выполнения 119 представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват



Формула (III)

в которой каждый X^3 , X^5 и X^6 независимо представляет собой N или CR^X ;
 X^4 представляет собой CR^X ;

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

R представляет собой галоген, нитро, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$ или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил;

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

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

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил; R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или $-NH_2$; и n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

Вариант выполнения 120 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 119, где X^3 представляет собой CR^X .

Вариант выполнения 121 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в соответствии с вариантом выполнения 119, где X^3 представляет собой N.

Вариант выполнения 122 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-121, где каждый X^5 и X^6 представляет собой CR^X . Вариант выполнения 123 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-121, где X^5 представляет собой N; и X^6 представляет собой CR^X . Вариант выполнения 124 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-121, где X^5 представляет собой CR^X ; и X^6 представляет собой N. Вариант выполнения 125 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-124, где каждый

R^X независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^3$, $-SR^3$, $-CN$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_4 алкинил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил; и

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

замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил; или если два R³ находятся у одного и того же атома азота, тогда два R³, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃-C₇гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 126 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-124, где каждый R^x независимо представляет собой водород, галоген, -OR³, -SR³, -S(=O)R³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -NR³S(=O)₂R³, -NR³C(=O)R³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₄алкинил; и

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил или замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил; или если два R³ находятся у одного и того же атома азота, тогда два R³, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃-C₇гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 127 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-124, где каждый R^x независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CN, -CH₂C(=O)OH, -CH₂C(=O)OCH₃, -CH₂C(=O)OCH₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C≡CH, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, оксетанилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азетидинил, пирролидинил, тетразолил, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)OCH₃, -N(CH₃)C(=O)OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₃ или N(CH₃)S(=O)₂CH₃.

Вариант выполнения 128 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-124, где каждый R^x независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, циклопропил, -C≡CH, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -SCH₃, циклопропилокси, -NH₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -N(CH₃)S(=O)₂CH₃, -S(=O)CH₃ или -S(=O)₂CH₃.

Вариант выполнения 130 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-124, где каждый R^x независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, циклопропил, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, циклопропилокси, -NH₂, -NHC(=O)CH₃, -NHS(=O)₂CH₃, -S(=O)CH₃ или -S(=O)₂CH₃.

Вариант выполнения 130 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-124, где каждый R^x независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃ или -OCF₃.

Вариант выполнения 131 представляет собой соединение, его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-124, где каждый R^x независимо представляет собой водород, F, Cl, -CH₃, -OCH₃ или -OCF₃.

Вариант выполнения 132 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-124, где каждый R^x независимо представляет собой водород, F или -OCH₃.

Вариант выполнения 133 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-124, где каждый R^x представляет собой водород.

Вариант выполнения 134 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

Вариант выполнения 135 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный замещенным или незамещенным C₂-C₆алкенилом, замещенным или незамещенным C₂-C₆алкинилом или -CN.

Вариант выполнения 136 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный -OR³; и R³ представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил или замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил.

Вариант выполнения 137 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный -C(=O)N(R⁵)₂ или -N(R⁵)₂; где каждый R⁵ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆алкенил, замещенный или

незамещенный C_2 - C_6 алкинил или $-CN$; или два R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 138 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным C_3 - C_8 циклоалкилом или замещенным или незамещенным C_2 - C_7 гетероциклоалкилом.

Вариант выполнения 139 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в соответствии с вариантом выполнения 138, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилем.

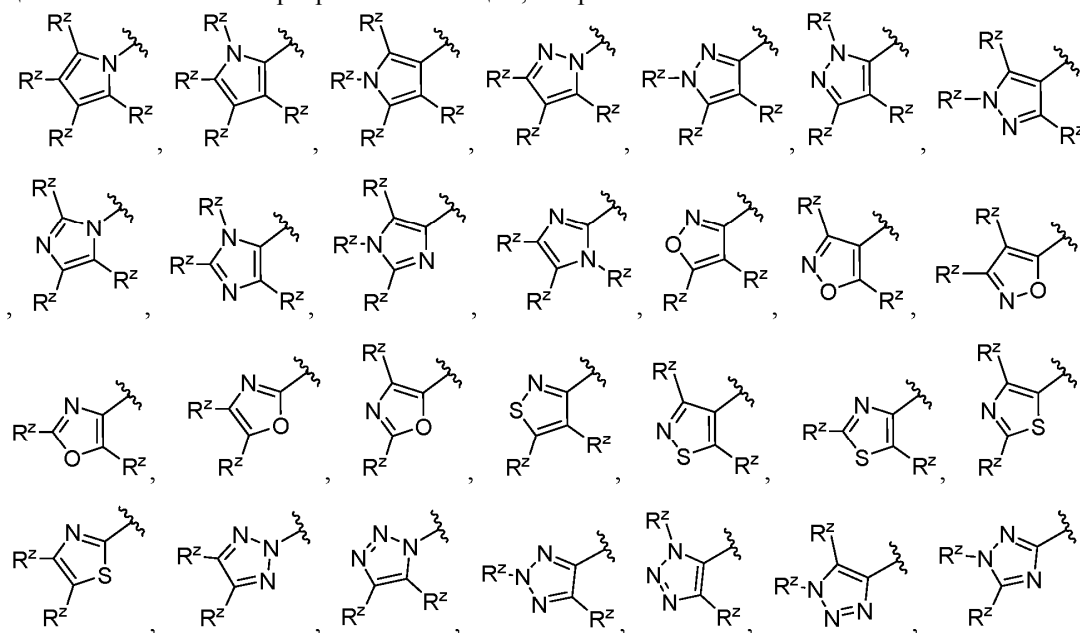
Вариант выполнения 140 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения 138, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный оксетанилом, тетрагидрофуранилом, тетрагидропиранилом, азетидинилом, пирролидинилом или пиперидинилом.

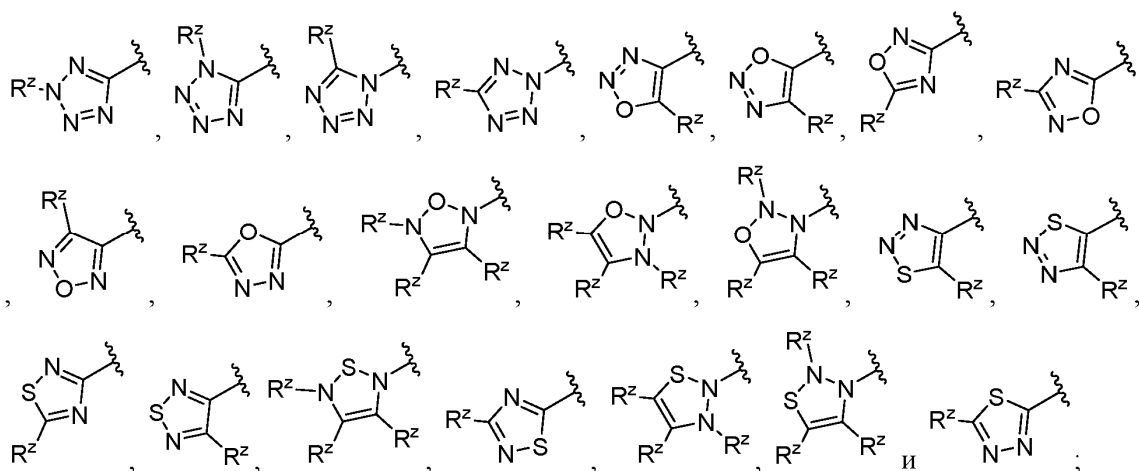
Вариант выполнения 141 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным фенилом, где, если фенил замещен, то он замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из галогена, нитро, $-CN$, $-OR^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 фторалкила; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 142 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом азота.

Вариант выполнения 143 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пиррола, замещенного или незамещенного имидазола, замещенного или незамещенного пиразола, замещенного или незамещенного оксазола, замещенного или незамещенного изоксазола, замещенного или незамещенного тиазола, замещенного или незамещенного изотиазола, замещенного или незамещенного триазола, замещенного или незамещенного тетразола, замещенного или незамещенного оксадиазола.

Вариант выполнения 144 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 5-членным гетероарильным кольцом, выбранным из





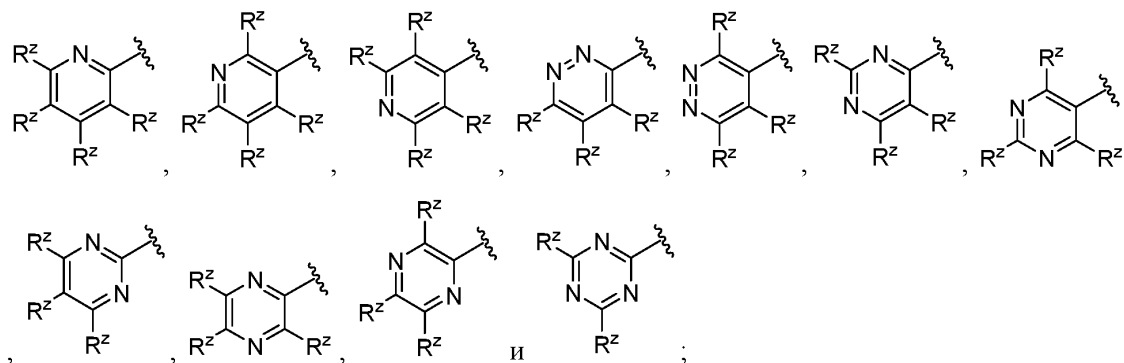
где каждый R^z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3-C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 145 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом азота.

Вариант выполнения 146 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным моноциклическим 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 атома азота.

Вариант выполнения 147 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пиридинила, замещенного или незамещенного пиразинила, замещенного или незамещенного пиримидинила, замещенного или незамещенного пиридазинила и замещенного или незамещенного триазинила.

Вариант выполнения 148 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из



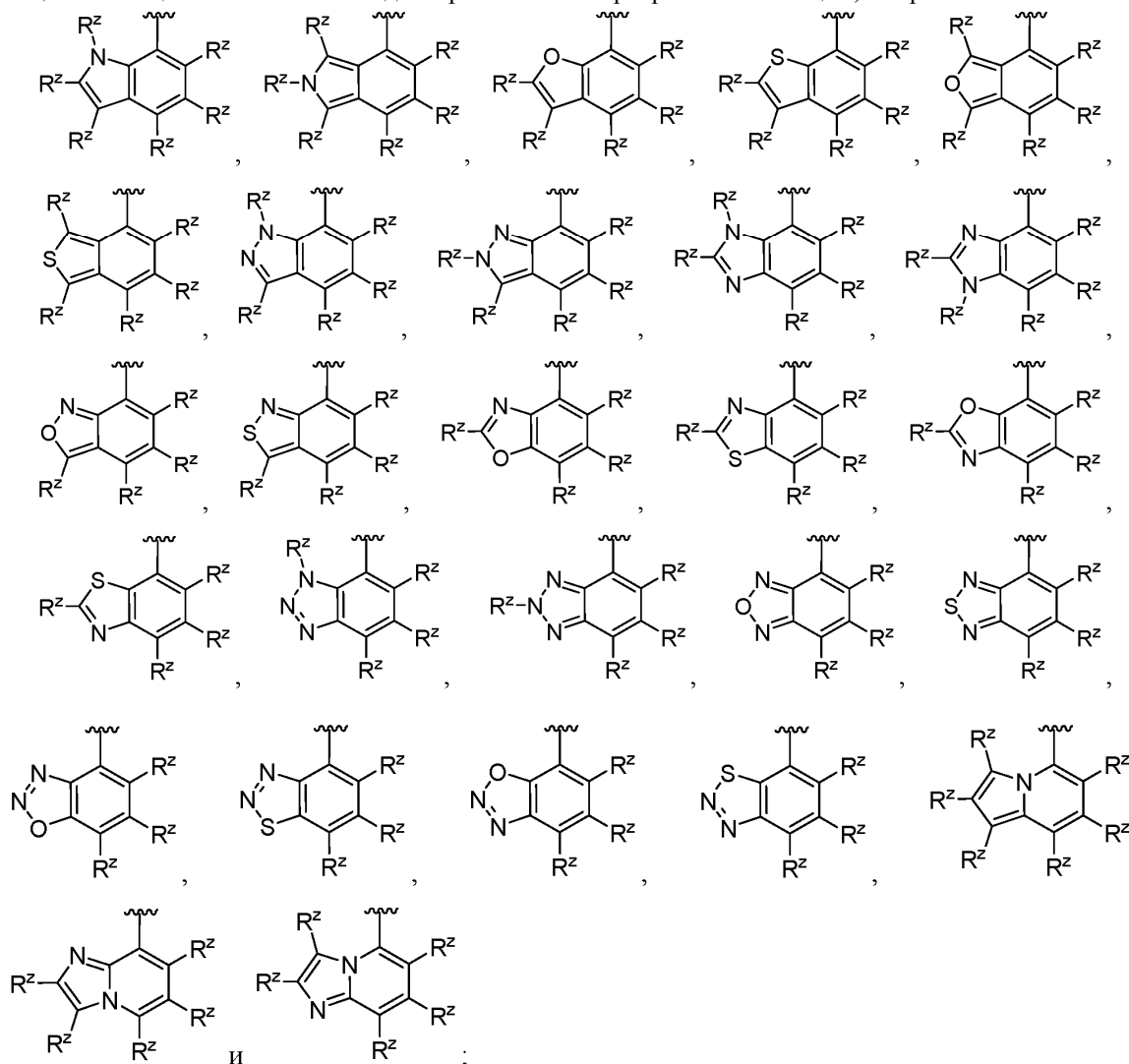
где каждый R^z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10}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

замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 149 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный бициклическим 6/5 конденсированным гетероарильным кольцом.

Вариант выполнения 150 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный бициклическим 6/5 конденсированным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного индолила, замещенного или незамещенного изоиндолила, замещенного или незамещенного бензофуранила, замещенного или незамещенного изобензофуранила, замещенного или незамещенного бензотиофенила, замещенного или незамещенного индазолила, замещенного или незамещенного бензоимидазолила, замещенного или незамещенного бензоксазолила, замещенного или незамещенного бензоизоксазолила, замещенного или незамещенного бензотиазолила, замещенного или незамещенного бензоизотиазолила, замещенного или незамещенного бензотриазолила, замещенного или незамещенного бензоксадиазолила, замещенного или незамещенного бензотиадиазолила, замещенного или незамещенного индолизинила и замещенного или незамещенного имидазопиридинила.

Вариант выполнения 151 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный бициклическим 6/5 конденсированным гетероарильным кольцом, выбранным из



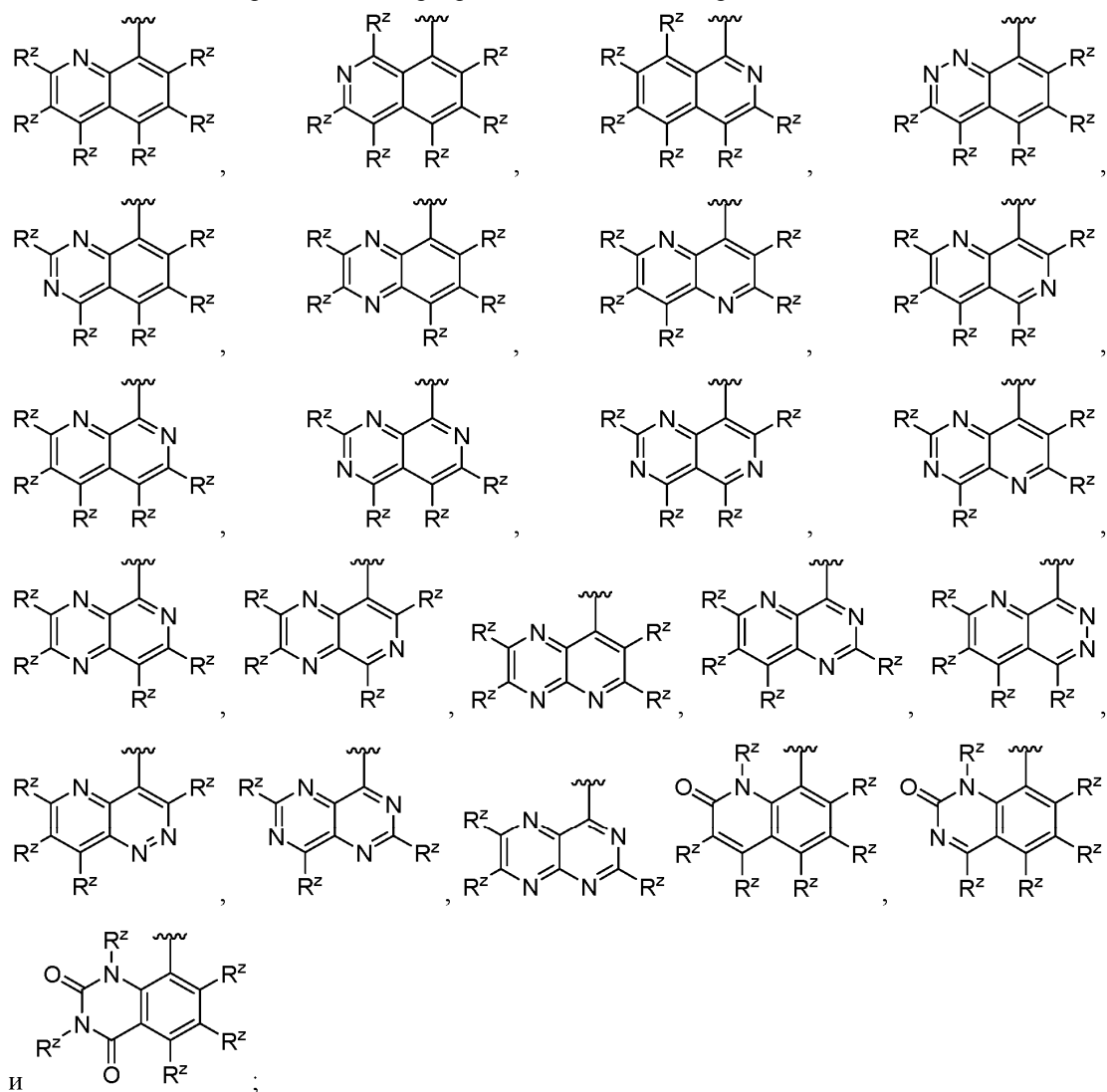
где каждый R^Z независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный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

щенный аралкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3-C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 152 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным бициклическим 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, содержащим по меньшей мере один атом азота. Вариант выполнения 153 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный замещенным или незамещенным бициклическим 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, содержащим 1, 2, 3 или 4 атома азота.

Вариант выполнения 154 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный бициклическим 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного хинолинила, замещенного или незамещенного изохинолинила, замещенного или незамещенного циннолинила, замещенного или незамещенного хиназолинила, замещенного или незамещенного хиноксалинила, замещенного или незамещенного нафтиридилила, замещенного или незамещенного пиридопиримидинила, замещенного или незамещенного пиридопиразинила, замещенного или незамещенного пиридопиридазинила, незамещенного или незамещенного пиримидопиридазинила и замещенного или незамещенного птеридинила.

Вариант выполнения 155 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-133, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 6/6 конденсированным гетероарильным кольцом, выбранным из



-CHF₂ или -CF₃. Вариант выполнения 167 представляет собой соединение, его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-162, где R представляет собой F, Cl или -CF₃.

Вариант выполнения 168 представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват по любому из вариантов выполнения 119-167,

где каждый R² независимо представляет собой галоген, нитро, -CN, -OR³, -SR³, -S(=O)₂R³, -N(R³)₂, -C(=O)OR³, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил; и

каждый R³ независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆фторалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀гетероциклоалкил; или если два R³ находятся у одного и того же атома азота, тогда два R³, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃-C₇гетероциклоалкил.

Вариант выполнения 169 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-167, где каждый R² независимо представляет собой F, Cl, Br, нитро, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CN, -OCF₃, -S(=O)₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)OCH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ или -CF₃. Вариант выполнения 170 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-167, где каждый R² независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)OCH₃, -CH₃ или -CF₃.

Вариант выполнения 171 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват по любому из вариантов выполнения 119-167, где каждый R² независимо представляет собой F, Cl, -OCF₃ или -CF₃.

Вариант выполнения 172 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 119-167, где каждый R² независимо представляет собой F или Cl.

Вариант выполнения 173 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-172, где n представляет собой 0.

Вариант выполнения 174 представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват по любому из вариантов выполнения 1-172, где n представляет собой 1 или 2.

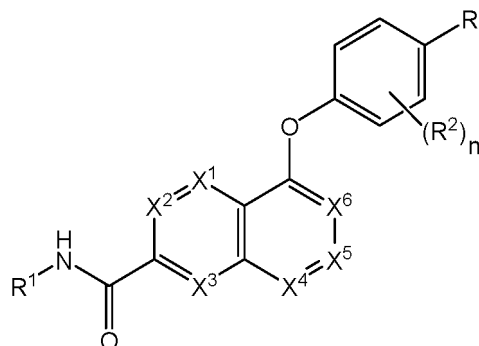
Вариант выполнения 175 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения 1-174, где соединение демонстрирует IC₅₀ не более чем 3 мкМ.

Вариант выполнения 176 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где соединение представляет собой соединение из Таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Вариант выполнения 177 представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый эксципиент и соединение по любому из вариантов выполнения 1-176 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Вариант выполнения 178 представляет собой способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов выполнения 1-176 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Вариант выполнения I представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват



Формула (I)

в которой каждый X¹, X⁴, X⁵ и X⁶ независимо представляет собой N или CR^X;

каждый X² и X³ независимо представляет собой N или CR^Y;

каждый R^X независимо представляет собой водород, галоген, нитро, -OR³, -SR³, -CN, -C(=O)R³,

соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-VI, где каждый R^Y независимо представляет собой водород, F, Cl или $-CH_3$.

Вариант выполнения IX представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-VI, где каждый R^Y представляет собой водород.

Вариант выполнения X представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-IX, где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

Вариант выполнения XI представляет собой соединение, его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-X,

где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OR^3$; и R^3 представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил.

Вариант выполнения XII представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения XI, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OH$.

Вариант выполнения XIII представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-X,

где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из замещенного или незамещенного пиридинила, замещенного или незамещенного пиазинила, замещенного или незамещенного пиримидинила, замещенного или незамещенного пиридазинила и замещенного или незамещенного триазинила.

Вариант выполнения XIV представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по варианту выполнения XIII, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный пиридинилом.

Вариант выполнения XV представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-X,

где R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый независимо выбран из $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ и пиридинила.

Вариант выполнения XVI представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-XV,

где R представляет собой галоген, нитро, $-CN$, $-OR^3$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)N(R^3)_2$, $-C(=O)OR^3$, $-S(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$, $-NR^3S(=O)_2R^3$, $-NR^3C(=O)R^3$, $-NR^3C(=O)OR^3$ или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил; и

каждый R^3 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 фторалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил; или если два R^3 находятся у одного и того же атома азота, тогда два R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_3 - C_7 гетероциклоалкил.

Вариант выполнения XVII представляет собой соединение, его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-XV, где R представляет собой F, Cl, $-CN$, $-OCF_3$, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения XVIII представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-XV, где R представляет собой F, Cl или $-CF_3$.

Вариант выполнения XIX представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-XV, где R представляет собой $-CF_3$.

Вариант выполнения XX представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-XIX, где каждый R^2 независимо представляет собой F, Cl, $-OCF_3$ или $-CF_3$.

Вариант выполнения XXI представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-XIX, где каждый R^2 независимо представляет собой F или Cl.

Вариант выполнения XXII представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-XXI, где n представляет собой 0. Вариант выполнения XXIII представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из вариантов выполнения I-XXI, где n представляет собой 1 или 2. Вариант выполнения XXIV представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где соединение представляет собой соединение из табл. 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Вариант выполнения XXV представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый эксципиент и соединение по любому из вариантов выполнения I-XXIV или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Вариант выполнения XXVI представляет собой способ ингибирования одного или более белков, включенных в путь Hippo или связанных с ним, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соедине-

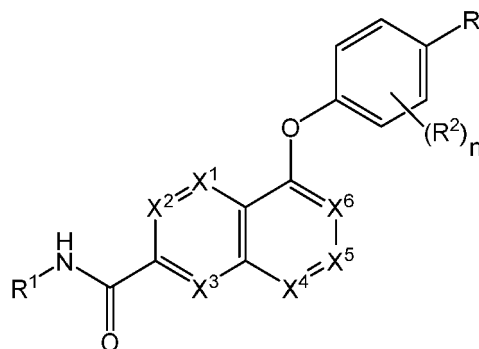
ния по любому из вариантов выполнения I-XXIV или его фармацевтически приемлемой соли. Вариант выполнения XXVII представляет собой способ ингибирования соактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/Yes-ассоциированным соактиватором транскрипции белка (TAZ/YAP), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов выполнения I-XXIV или его фармацевтически приемлемой соли. Вариант выполнения XXVIII представляет собой способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов выполнения I-XXIV или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант выполнения XXIX представляет собой способ по варианту выполнения XXVIII, в котором рак выбран из мезотелиомы, гепатоцеллюлярной карциномы, менингиомы, злокачественной опухоли оболочки периферических нервов, Шванномы, рака легкого, карциномы мочевого пузыря, кожных нейрофибром, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, глиобластомы, аденосквамозной карциномы эндометрия, анапластической карциномы щитовидной железы, аденокарциномы желудка, аденокарциномы пищевода, рака яичника, серозной аденокарциномы яичника, меланомы и рака молочной железы.

Вариант выполнения XXX представляет собой способ лечения поликистозной болезни почек или фиброза печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов выполнения I-XXIV или его фармацевтически приемлемой соли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



Формула (I)

в которой X^1 означает CR^X ;
каждый X^2 и X^3 означает CR^Y ;
каждый X^4 , X^5 и X^6 означает CR^X ;
каждый R^X представляет собой водород;
каждый R^Y представляет собой водород;
R представляет собой C_1 - C_6 фторалкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OR^3$; и

R^3 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из незамещенного пиридинила, пиридинила, замещенного $-NH_2$ или $-N(CH_3)_2$ и незамещенного пирозинила; или

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ и пиридинила; и
n представляет собой 0.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, в котором

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OR^3$; и

R^3 представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, в котором

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OH$.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, в котором

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 6-членным гетероарильным кольцом, выбранным из незамещенного пиридинила, пиридинила, замещенного $-NH_2$ или $-N(CH_3)_2$, и незамещенного пирозинила.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, в котором

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ и пиридинила.

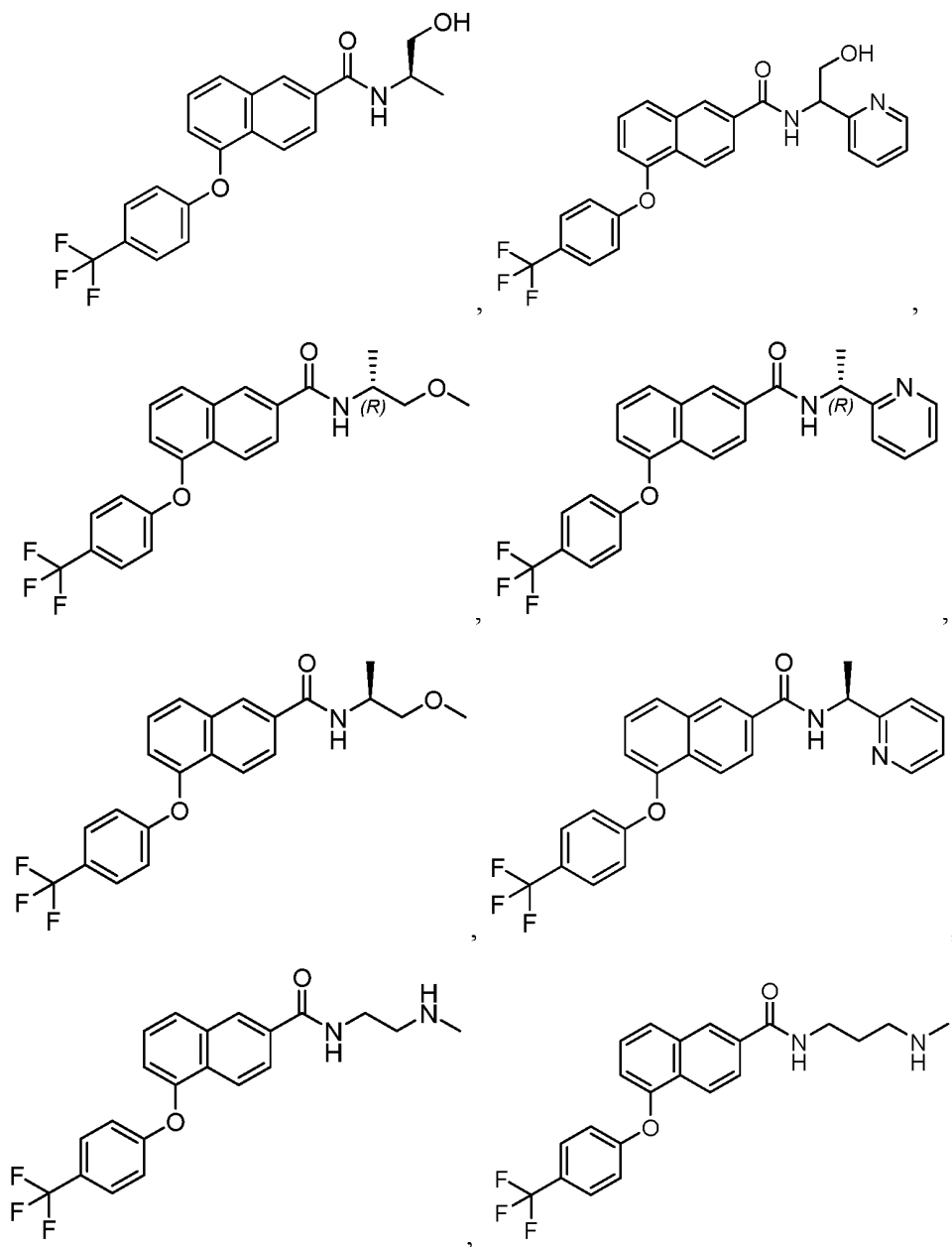
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, в котором R представляет собой $-CF_3$.

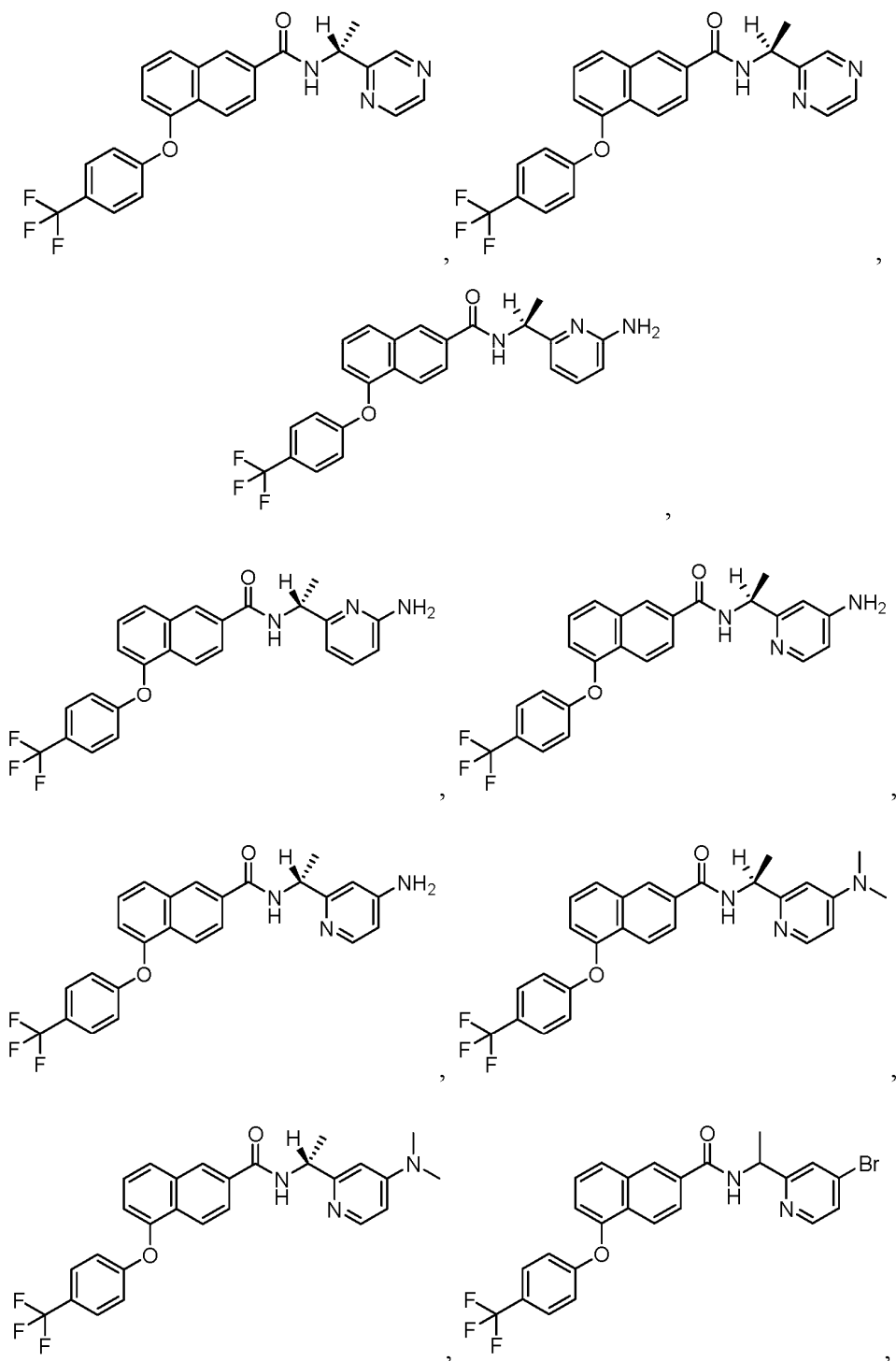
7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, в котором R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, который замещен $-OR^3$;

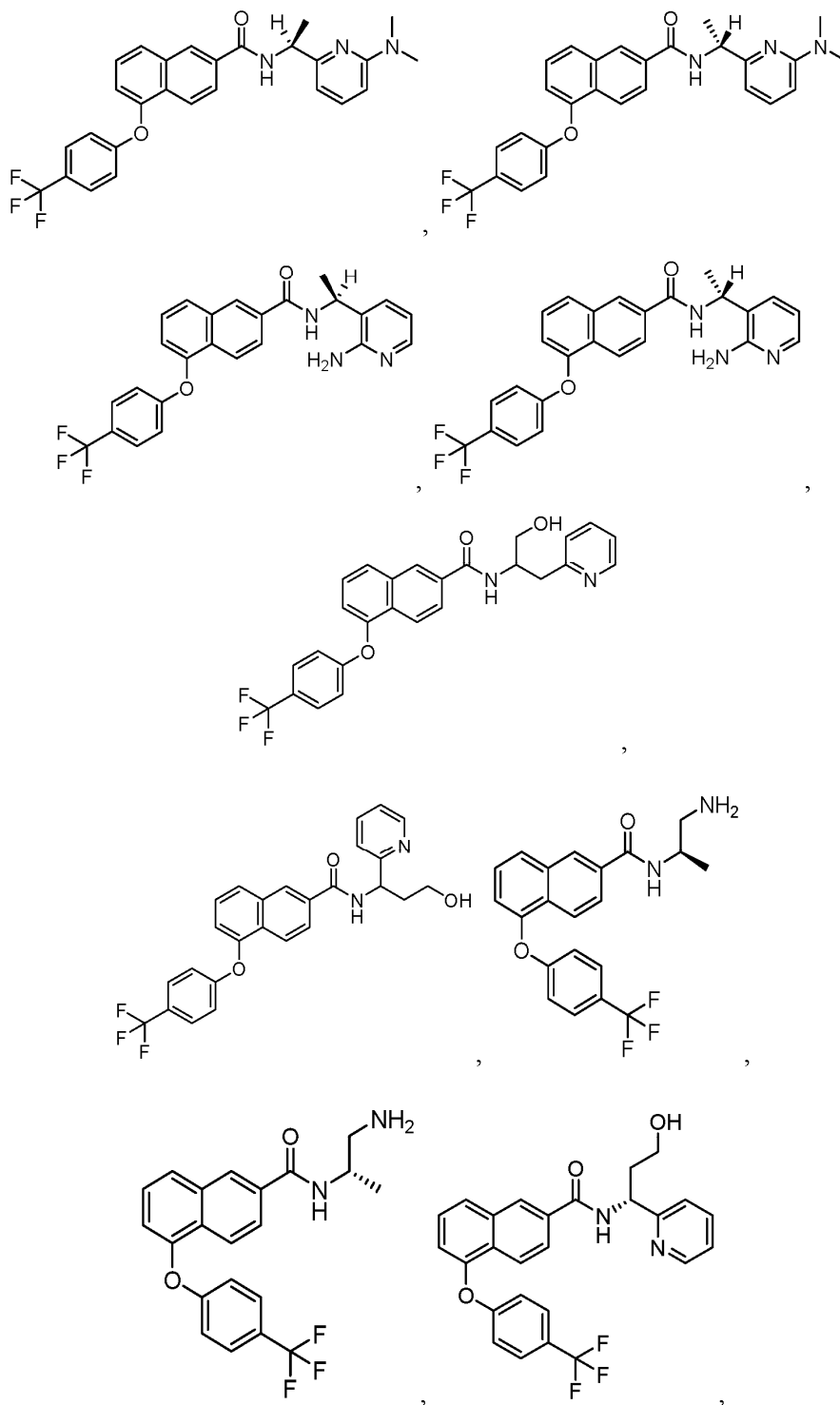
R^3 представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6 алкил и

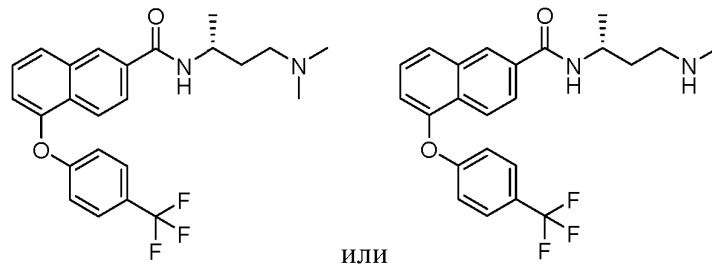
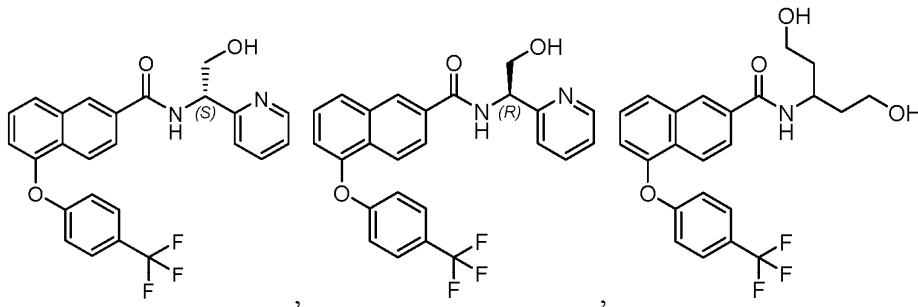
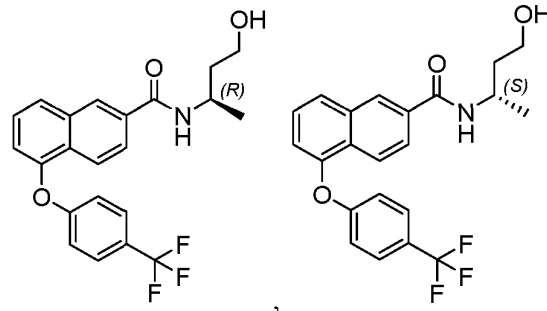
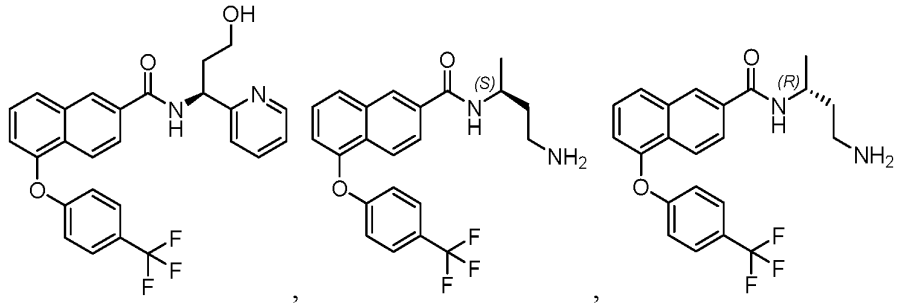
R представляет собой $-CF_3$.

8. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:







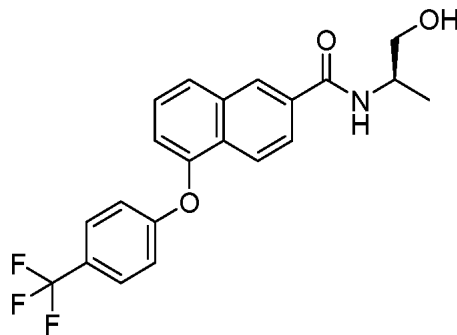


или

;

или его фармацевтически приемлемая соль.

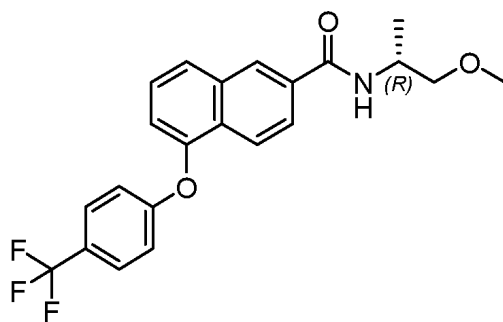
9. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



;

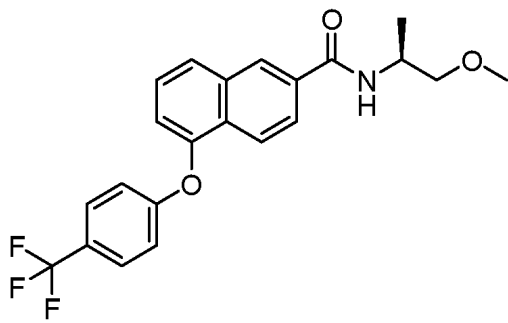
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



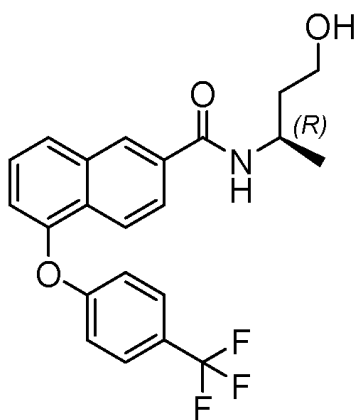
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



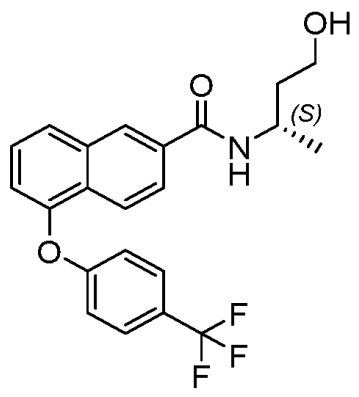
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



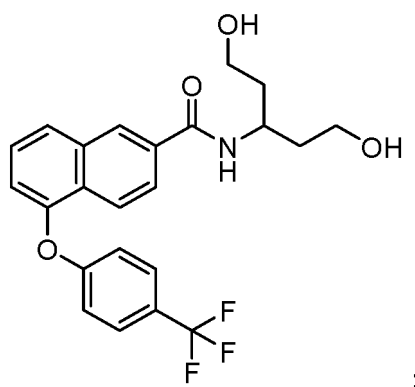
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



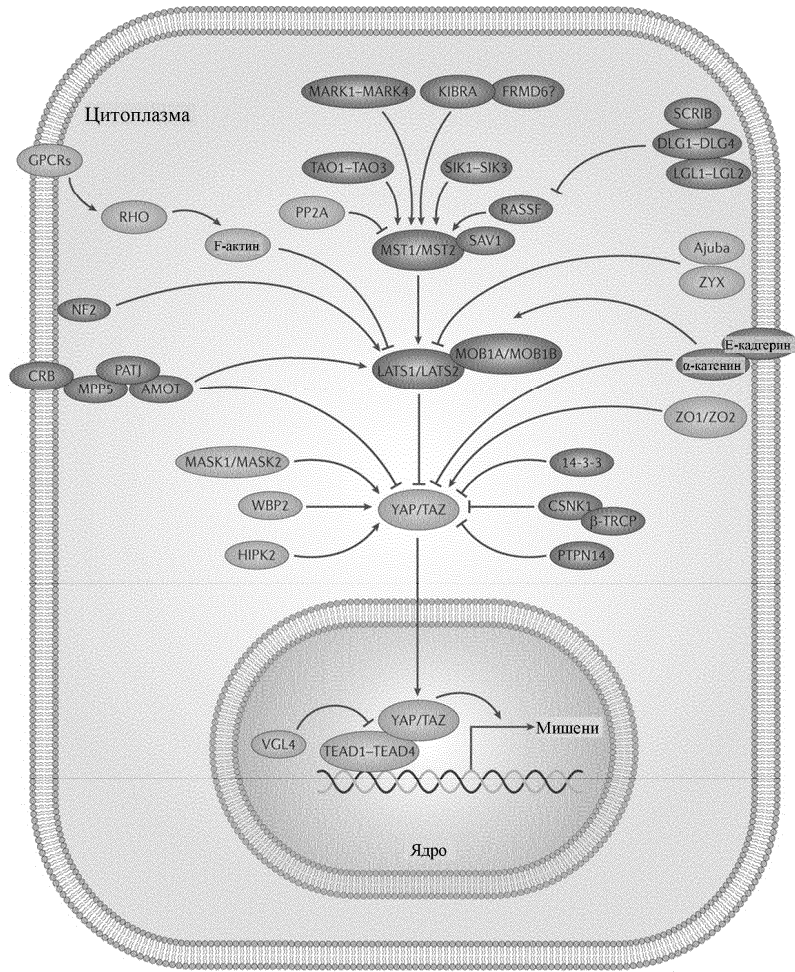
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент и соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемую соль.

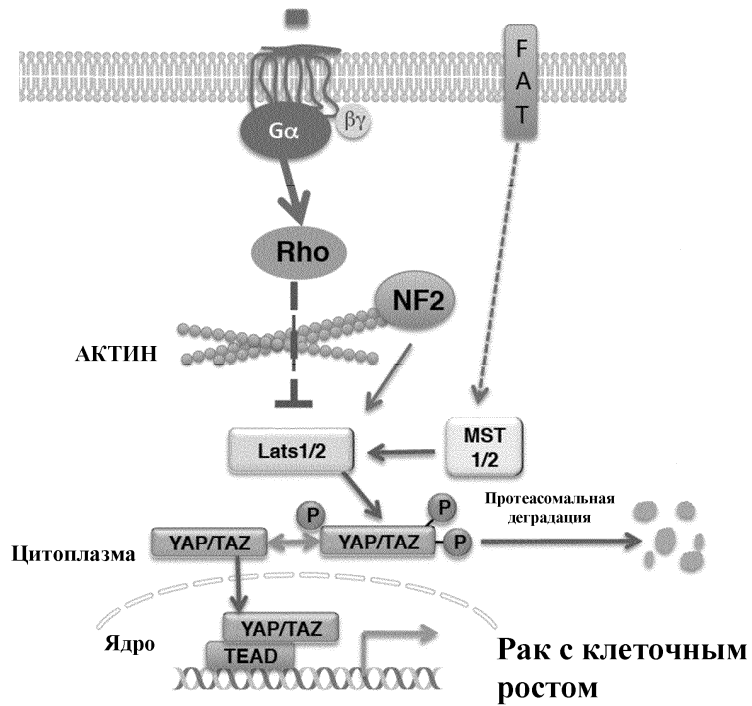
16. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14 или фармацевтической композиции по п.15 для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта.

17. Применение по п.16, отличающееся тем, что рак выбран из мезотелиомы, гепатоцеллюлярной карциномы, менингиомы, злокачественной опухоли оболочки периферических нервов, Шванномы, рака легкого, карциномы мочевого пузыря, кожных нейрофибром, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, глиобластомы, аденосквамозной карциномы эндометрия, анапластической карциномы щитовидной железы, аденокарциномы желудка, аденокарциномы пищевода, рака яичника, серозной аденокарциномы яичника, меланомы и рака молочной железы.

18. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-14 или фармацевтической композиции по п.15 для лечения поликистоза почек или фиброза печени у субъекта, нуждающегося в этом.



Фиг. 1



Фиг. 2

