

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393035 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.22(22) Дата подачи заявки
2022.05.27

(51) Int. Cl. C07D 403/02 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/02 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/02 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 487/02 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ, ПРИМЕНЯЕМОЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА BCR-ABL

(31) 202110592542.2; 202111094508.9;
202111661984.4

(32) 2021.05.28; 2021.09.17; 2021.12.31

(33) CN

(86) PCT/CN2022/095436

(87) WO 2022/247919 2022.12.01

(71) Заявитель:

ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)

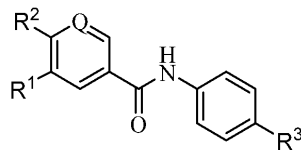
(72) Изобретатель:

Чжан Иньшэн, Лю Синь, Цинь Хуэй,
Е Цзявэй, Ван Цзинань, У Сунсун
(CN)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Представлены соединение, применяемое в качестве ингибитора BCR-ABL, а именно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, способ его получения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение. Более того, настоящее изобретение относится к применению соединения в получении лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с BCR-ABL.



A1

202393035

202393035

A1

СОЕДИНЕНИЕ, ПРИМЕНЯЕМОЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА BCR-ABL

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет заявок на патент Китая №№ 202110592542.2, 202111094508.9 и 202111661984.4, поданных в Национальное управление интеллектуальной собственности КНР 28 мая 2021 г., 17 сентября 2021 г. и 31 декабря 2021 г., которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящей заявке, которая относится к области фармацевтической химии, предусмотрено соединение, применяемое в качестве ингибитора BCR-ABL, способ его получения и фармацевтическая композиция, содержащая его, и она относится к применению соединения в получении лекарственного препарата, предназначенного для лечения связанных с BCR-ABL заболеваний.

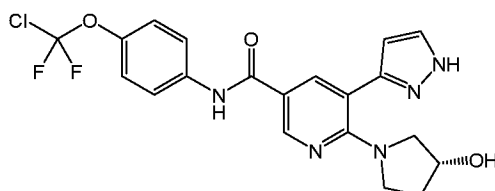
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Хронический миелоидный лейкоз (СМЛ) является основным видом заболевания, представляющего собой хронический лейкоз в Китае, и составляет приблизительно 70% случаев хронического лейкоза. В 90% и более случаях данного заболевания имеются хромосомные аномалии и преимущественно длинное плечо хромосомы 9 и хромосомы 22 транслоцируется с образованием гибридного гена Bcr-Abl, который экспрессирует белок p-210. Тирозинкиназная активность p-210 намного сильнее, чем активность p-150 (нормального продукта экспрессии гена c-Abl), что вызывает атипичную пролиферацию и дифференциацию гематопозитических стволовых клеток и, в конечном итоге, запускает СМЛ.

Иматиниб, первое представленное на рынке терапевтическое средство, целенаправленно воздействующее на Bcr-Abl, в настоящее время применяется в качестве терапевтического средства первой линии для лечения различных стадий СМЛ. Нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб (ингибиторы Bcr-Abl второго поколения) одобрены

для применения в лечении CML, который является устойчивым или не толерантным к иматинибу. Все ингибиторы Bcr-Abl второго поколения характеризуются лекарственным эффектом, превосходящим эффект иматиниба, и эффективны в отношении практически всех устойчивых к иматинибу типов мутации, но проблема мутации, устойчивой к T315I (гейткипер), остается неразрешенной. Приблизительно 20% пациентов с лекарственной устойчивостью к ингибиторам Bcr-Abl первого и второго поколения имеют мутацию T315I и внедрение на рынок понатиниба (ингибитора Bcr-Abl третьего поколения) облегчает затруднительное положение, заключающееся в том, что пациенты с мутацией, устойчивой к T315I, не подвержены лечению, и он становится единственным выбором для пациентов, лечение которых не является эффективным при применении ингибиторов Bcr-Abl первого и второго поколения.

ABL001 является аллостерическим ингибитором Bcr-ABL, разработанным компанией Novartis, который раскрыт в WO 2013171639, в настоящее время находится в фазе III клинического исследования. ABL001 является сильным и селективным ингибитором BCR-ABL, активным в отношении ряда мутантов, таких как T315I (Andrew A. Wylie et al. (2017) Nature 543, 733-737).

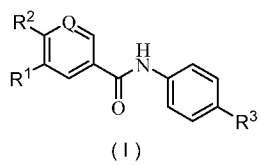


ABL001

На сегодняшний день на рынке не представлен аллостерический ингибитор BCR-ABL, таким образом с клинической точки зрения крайне необходим высокоактивный и низкотоксичный ингибитор Bcr-Abl, эффективный в отношении T315I, и необходима дальнейшая разработка нового аллостерического ингибитора BCR-ABL.

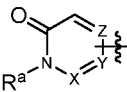
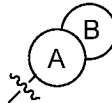
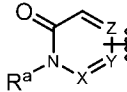
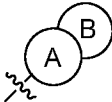
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте в настоящей заявке представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



где

Q выбран из группы, состоящей из N и CH;

R^1 выбран из группы, состоящей из  и , где  или  необязательно замещен одним или более $R^{a'}$;


каждый из X, Y и Z независимо выбран из группы, состоящей из CH и N, и по меньшей мере один из X, Y и Z выбран из CH;

кольцо A выбрано из 5-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из 5-10-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S, и 5-8-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S;

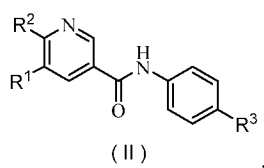
R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, амина, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, амина- C_{1-6} алкил-, 3-10-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила, где амина, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, амина- C_{1-6} алкил-, 3-10-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^b ;

R^3 выбран из $-OCF_2H$, где $-OCF_2H$ необязательно замещен галогеном;

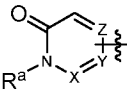
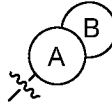
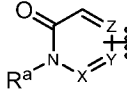
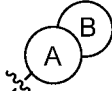
каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, амина, циано, галогена, , C_{1-6} алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-8-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- и C_{1-6} алкила, замещенных одним или более из гидроксигруппы или галогена;

R^b выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, циано-, галоген-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил- $\text{C}(\text{O})\text{-NH-}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенных одним или более из гидроксигруппы или галогена.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из соединения формулы (II) и его фармацевтически приемлемой соли,



где

R^1 выбран из группы, состоящей из  и , где  или  необязательно замещен одним или более $R^{a'}$;

каждый из X, Y и Z независимо выбран из группы, состоящей из CH и N, и по меньшей мере один из X, Y и Z выбран из CH;

кольцо A выбрано из 5-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из 5-10-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S, и 5-8-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S;

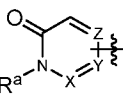
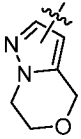
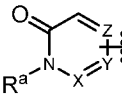
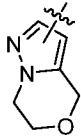
R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, амино-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси-, амино- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил-, 3-10-членного гетероцикла и 5-6-членного гетероарила, где амино-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси-, амино- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил-, 3-10-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^b ;

R^3 выбран из $-\text{OCF}_2\text{H}$, где $-\text{OCF}_2\text{H}$ необязательно замещен галогеном;

каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, цианогруппы, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного циклоалкил- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил-, 3-8-членного гетероциклоалкил- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенных одним или более из гидроксигруппы или галогена;

R^b выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, цианогруппы, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- C(O)-NH- и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенных одним или более из гидроксигруппы или галогена.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из группы, состоящей из  и , где  или  обязательно замещен одним или более $R^{a'}$;

каждый из X, Y и Z независимо выбран из группы, состоящей из CH и N, и по меньшей мере один из X, Y и Z выбран из CH;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и 3-10-членного гетероцикла, где 3-10-членный гетероцикл обязательно замещен одним или более R^b ;

R^3 выбран из $-\text{OCF}_2\text{H}$, где $-\text{OCF}_2\text{H}$ обязательно замещен галогеном;

каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, цианогруппы, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенных одним или более из гидроксигруппы или галогена;

R^b выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, цианогруппы, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенных одним или более из гидроксигруппы или галогена.

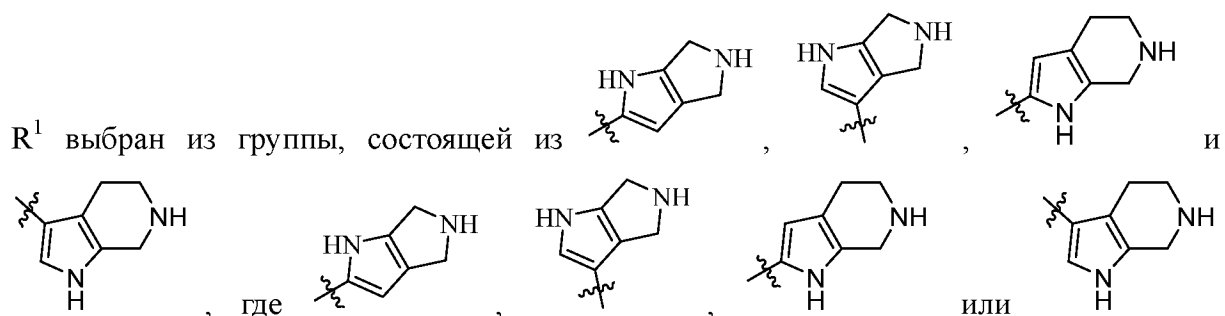
В некоторых вариантах осуществления гетероцикл или гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из $-\text{O-}$, $-\text{NH-}$, $-\text{S-}$ и N ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл или


гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил или гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклил или гетероциклоалкил, упомянутый в R^2 , R^a или $R^{a'}$, содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил или гетероциклоалкил, упомянутый в R^2 , R^a или $R^{a'}$, содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил или гетероциклоалкил, упомянутый в R^2 , R^a и $R^{a'}$, содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

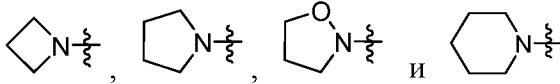
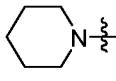
В некоторых вариантах осуществления Q выбран из N, и другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Q выбран из CH, и другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления Q выбран из CH;



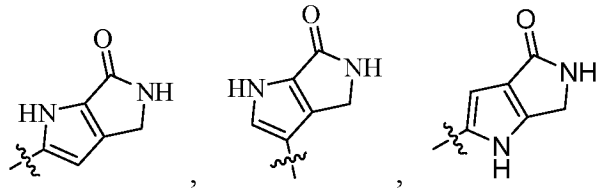
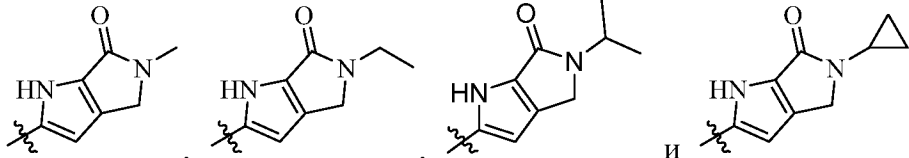
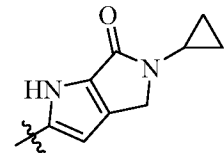
необязательно замещен одним или более $R^{a'}$; $R^{a'}$ выбран из группы, состоящей из галогена, , C_{1-6} -алкила и 3-6-членного циклоалкила; или $R^{a'}$ выбран из группы,

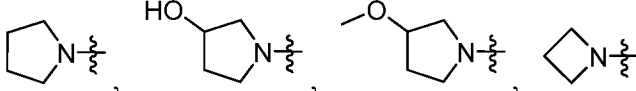
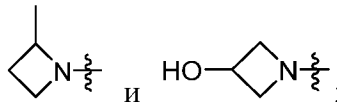
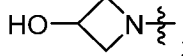
состоящей из фтора, хлора, $\overset{\xi}{\parallel}\text{C}=\text{O}$, метила, этила, изопропила и циклопропила;

R^2 выбран из группы, состоящей из , где  или  необязательно замещен 1, 2 или 3 R^b ; R^b выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы и C_{1-4} алкила;

R^3 выбран из $-\text{OCF}_2\text{H}$, где $-\text{OCF}_2\text{H}$ необязательно замещен галогеном.

В некоторых вариантах осуществления Q выбран из CH ;

R^1 выбран из группы, состоящей из ,  и ;

R^2 выбран из группы, состоящей из ,  и ;

R^3 выбран из $-\text{OCF}_2\text{H}$, где $-\text{OCF}_2\text{H}$ необязательно замещен хлором.

В некоторых вариантах осуществления все X , Y и Z выбраны из CH ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из X , Y и Z выбран из N , а другие выбраны из CH ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления X выбран из N , а Y и Z выбраны из CH ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Y выбран из N , а X и Z выбраны из CH ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Z

выбран из N, а X и Y выбраны из CH; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из X, Y и Z выбран из CH, а другие выбраны из N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из 5-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из 5-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из группы, состоящей из пирролила, пиразолила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила и изоксазолила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из группы, состоящей из пирролила, пиразолила, имидазолила и фуранила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

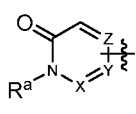
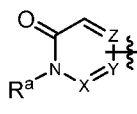
В некоторых вариантах осуществления кольцо B выбрано из группы, состоящей из 5-8-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O, и 5-8-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

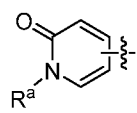
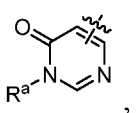
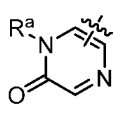
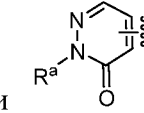
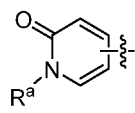
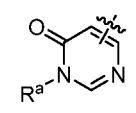
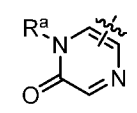
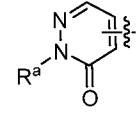
В некоторых вариантах осуществления кольцо B выбрано из группы, состоящей из 5- или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O, и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

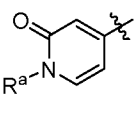
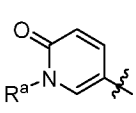
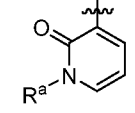
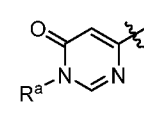
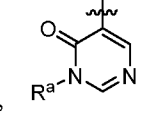
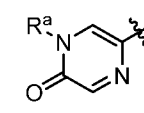
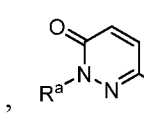
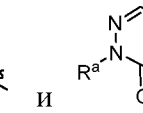
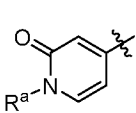
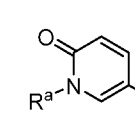
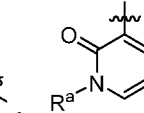
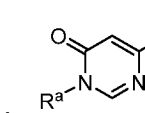
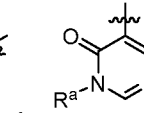
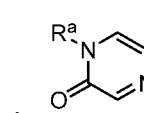
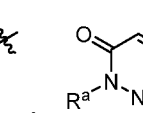
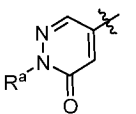
В некоторых вариантах осуществления кольцо B выбрано из группы, состоящей из 5- или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O, и 5-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 атома N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

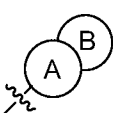
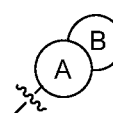
В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из группы, состоящей из тетрагидропирролила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, имидазолила и пиразолила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из группы, состоящей из тетрагидропирролила, пиперидинила, морфолинила и имидазолила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

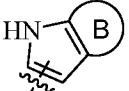
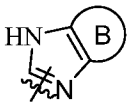
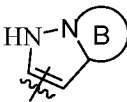
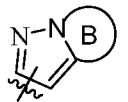
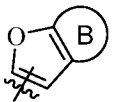
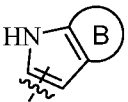
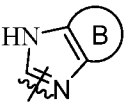
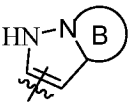
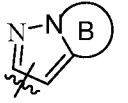
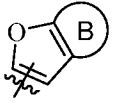
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из , где , где R^1 необязательно замещен одним или более R^a ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

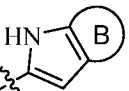
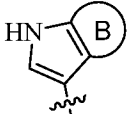
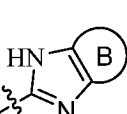
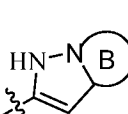
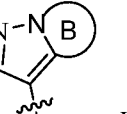
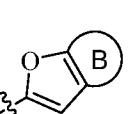
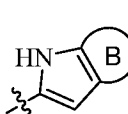
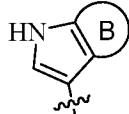
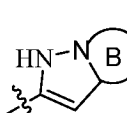
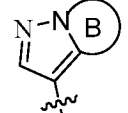
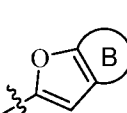
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из , ,  и , где , ,  или , где R^1 необязательно замещен одним или более R^a ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

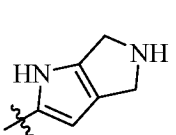
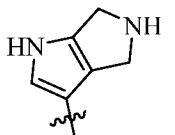
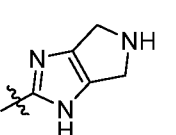
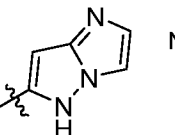
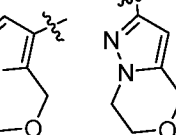
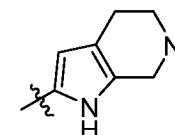
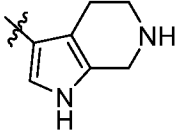
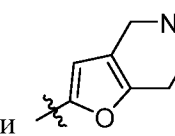
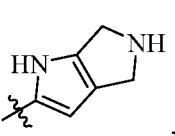
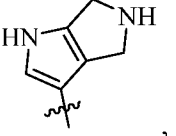
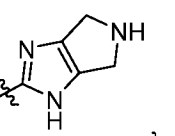
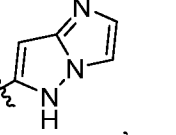
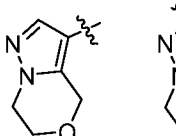

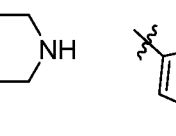
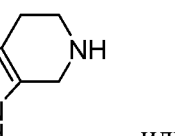
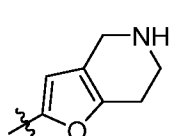
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из , , , , , ,  и , где , , , , , ,  или , где R^1 необязательно замещен одним или более R^a ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

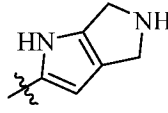
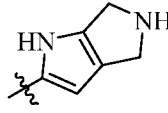
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из , где , где R^1 необязательно замещен одним или более R^a ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

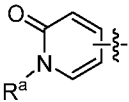
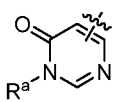
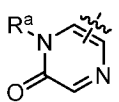
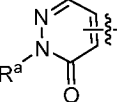
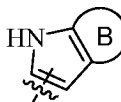
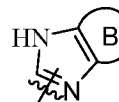
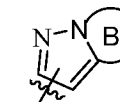
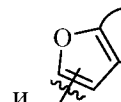
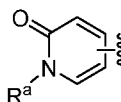
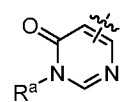
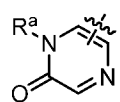
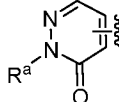
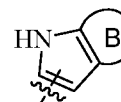
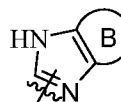
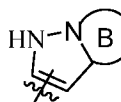
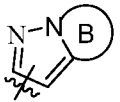
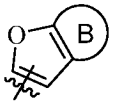
определено в данном документе.

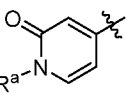
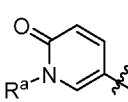
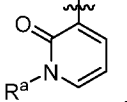
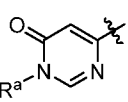
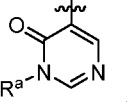
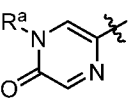
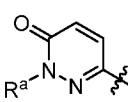
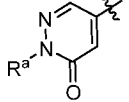
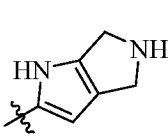
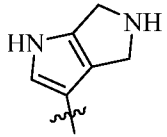
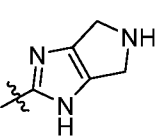
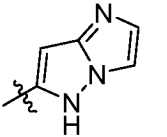
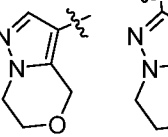
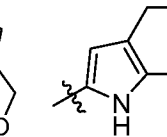
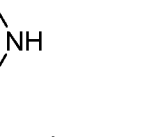
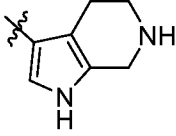
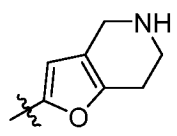
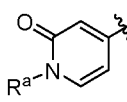
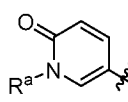
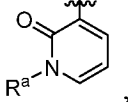
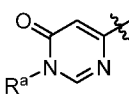
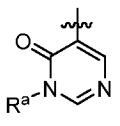
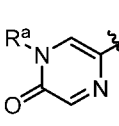
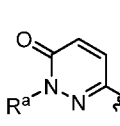
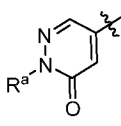
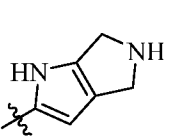
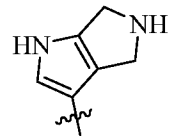
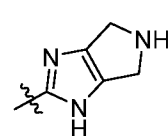
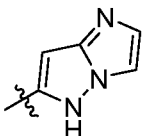
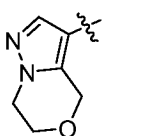
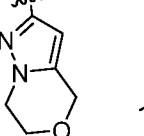
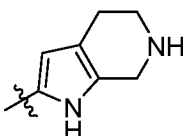
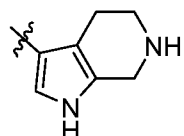
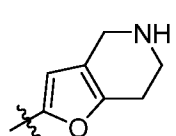
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из , , , , и , где , , , , или  необязательно замещен одним или более R^{a1} ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из , , , , , и , где , , , , , или  необязательно замещен одним или более R^{a1} ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

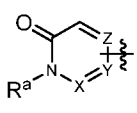
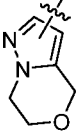
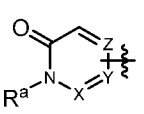
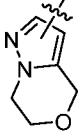
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из , , , , , , , и , где , , , , , , , , или  необязательно замещен одним или более R^{a1} ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

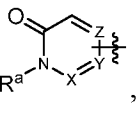
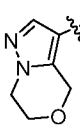
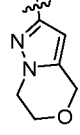
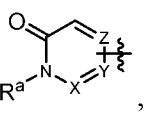
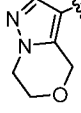
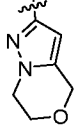
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из  , где  ,
 необязательно замещен одним или более $R^{a'}$; другие переменные являются такими, как
 определено в данном документе.

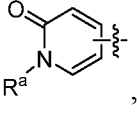
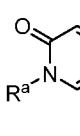
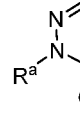
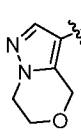
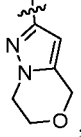
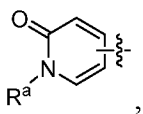
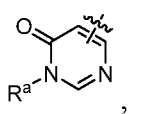
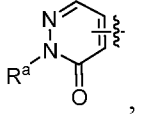
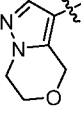
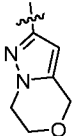
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ,
 где  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,
 или  необязательно замещен одним или более $R^{a'}$; другие
 переменные являются такими, как определено в данном документе.

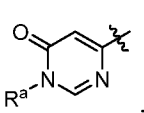
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,
 и  , где  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  или 

необязательно замещен одним или более $R^{a'}$; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

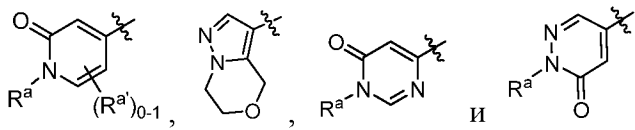
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из ,
и , где , или  необязательно замещен одним или более $R^{a'}$; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из ,
, , где , , или  необязательно замещен одним или более $R^{a'}$; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из ,
, , , , где , , ,  или  необязательно замещен одним или более $R^{a'}$; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из ,
, , , где , ,  или  необязательно замещен одним $R^{a'}$; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из



; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $\begin{matrix} \xi \\ \text{---} \\ \xi \end{matrix} \text{O}$, C_{1-6} алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- и C_{1-6} алкила, замещенных 1, 2 или 3 гидрокси; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $\begin{matrix} \xi \\ \text{---} \\ \xi \end{matrix} \text{O}$, C_{1-4} алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил- и C_{1-4} алкила, замещенных 1, 2 или 3 гидрокси; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, amino, циано, галогена, C_{1-6} алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила и C_{1-6} алкила, замещенных одним или более из гидрокси или галогена; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

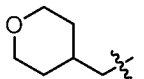
В некоторых вариантах осуществления каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, 3-6-членного циклоалкила и C_{1-6} алкила, замещенных 1, 2 или 3 гидрокси; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, amino, циано, галогена, C_{1-4} алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенных одним или более из гидрокси или галогена; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, 3-6-членного циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенных 1, 2 или 3 гидрокси; другие переменные являются такими, как определено

в данном документе.


В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил- и C_{1-4} алкила, замещенных 1, 2 или 3 гидрокси; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.


В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из метила, этила, циклопропила, 2-гидроксиэтила и ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.


В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, 3-6-членного циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенных 1, 2 или 3 гидрокси; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из метила, этила, циклопропила и 2-гидроксиэтила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.


В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из метила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления $R^{a'}$ выбран из группы, состоящей из гидрокси, amino, циано, галогена, , C_{1-4} алкила и 3-6-членного циклоалкила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления $R^{a'}$ выбран из группы, состоящей из галогена, , C_{1-4} алкила и 3-6-членного циклоалкила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления $R^{a'}$ выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, , метила, этила, изопропила и циклопропила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления $R^{a'}$ выбран из группы, состоящей из фтора,

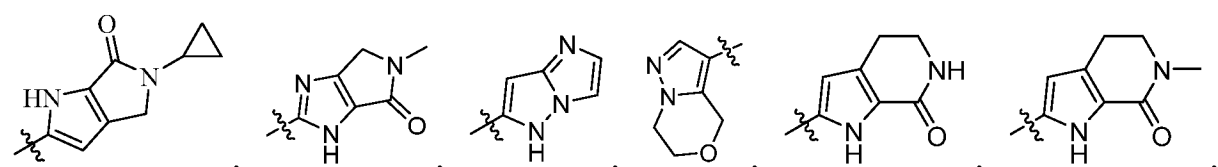
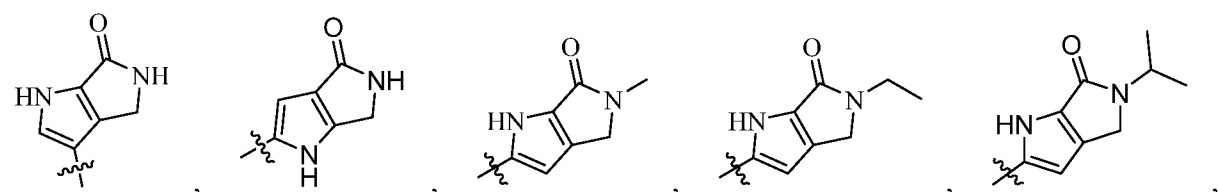
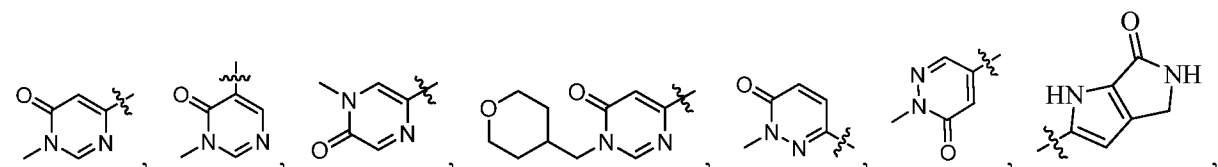
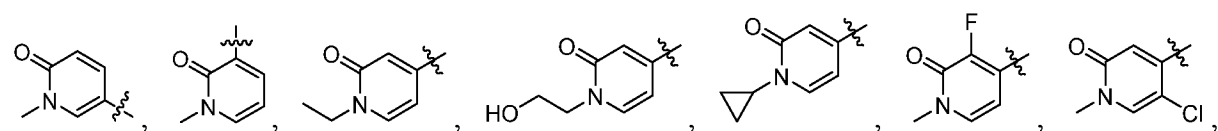
хлора, , метила, этила и циклопропила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

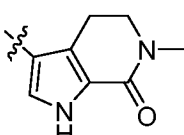
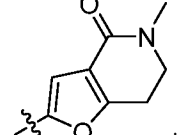
В некоторых вариантах осуществления $R^{a'}$ выбран из группы, состоящей из гидроксид, амино, циано и галогена; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

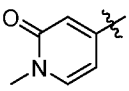
В некоторых вариантах осуществления $R^{a'}$ выбран из галогена; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

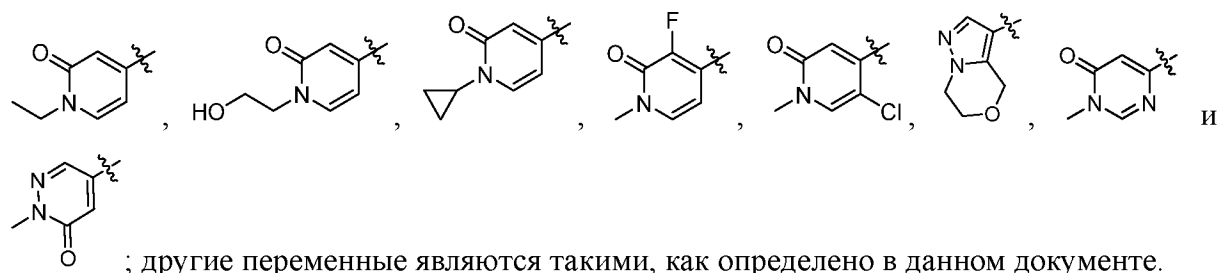
В некоторых вариантах осуществления $R^{a'}$ выбран из группы, состоящей из фтора и хлора; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из ,



 и ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из ,



В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, amino, C_{1-4} алкокси, amino- C_{1-4} алкил-, 3-10-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где amino, C_{1-4} алкокси, amino- C_{1-4} алкил-, 3-0-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^b ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, amino, C_{1-4} алкокси, amino- C_{1-4} алкил-, 4-6-членного моногетероциклоалкила, 6-9-членного соединенного мостиковой связью гетероциклоалкила, 7-9-членного спирогетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где amino, C_{1-4} алкокси, amino- C_{1-4} алкил-, 4-6-членный моногетероциклоалкил, 6-9-членный соединенный мостиковой связью гетероциклоалкил, 7-9-членный спирогетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^b ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из amino, C_{1-3} алкокси, amino- C_{1-3} алкил-, 4-, 5- или 6-членного моногетероциклоалкила, 6-, 7- или 8-членного соединенного мостиковой связью гетероциклоалкила, 7-, 8- или 9-членного спирогетероциклоалкила и 5-членного гетероарила, где amino, C_{1-3} алкокси, amino- C_{1-3} алкил-, 4-, 5- или 6-членный моногетероциклоалкил, 6-, 7- или 8-членный соединенный мостиковой связью гетероциклоалкил, 7-, 8- или 9-членный спирогетероциклоалкил или 5-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^b (например, 1, 2 или 3); другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и 3-10-членного гетероциклила, где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более R^b ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и 3-10-членного гетероциклоалкила, где 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^b ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из амина и 3-10-членного гетероциклоалкила, где амина или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^b ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил, упомянутый в R^2 , R^a или R^a' , содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил, упомянутый в R^2 , R^a или R^a' , содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил, упомянутый в R^2 , R^a и R^a' , содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH- и N; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, 4-6-членного моногетероциклила, 6-9-членного соединенного мостиковой связью гетероциклила и 7-9-членного спирогетероциклила, где 4-6-членный гетеромоноциклил, 6-9-членный соединенный мостиковой связью гетероциклил или

7-9-членный спирогетероцикл не обязательно замещен одним или более R^b ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, 4-6-членного моногетероциклоалкила, 6-9-членного соединенного мостиковой связью гетероциклоалкила и 7-9-членного спирогетероциклоалкила, где 4-6-членный моногетероциклоалкил, 6-9-членный соединенный мостиковой связью гетероциклоалкил или 7-9-членный спирогетероциклоалкил не обязательно замещен одним или более R^b ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 не представляет собой водород; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из 4-, 5- или 6-членного моногетероциклоалкила, 6-, 7- или 8-членного соединенного мостиковой связью гетероциклоалкила и 7-, 8- или 9-членного спирогетероциклоалкила, где 4-, 5- или 6-членный моногетероциклоалкил, 6-, 7- или 8-членный соединенный мостиковой связью гетероциклоалкил или 7-, 8- или 9-членный спирогетероциклоалкил не обязательно замещен одним или более R^b (например, 1, 2, или 3); другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из амина, метокси, этокси, аминометила, пирролидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,4-диоксанила, азетидинила, пиперазинила, пиперидинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, тетрагидропиранила, 3,4-дигидропиранила, 3,6-дигидропиранила, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанила, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила, пиразолила и имидазолила, где амина, метокси, этокси, аминометил, пирролидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, 3,4-дигидропиранил, 3,6-дигидропиранил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил,

3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил,
 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил,
 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил,
 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, пиразолил или
 имидазолил необязательно замещены одним или более R^b; другие переменные являются
 такими, как определено в данном документе.

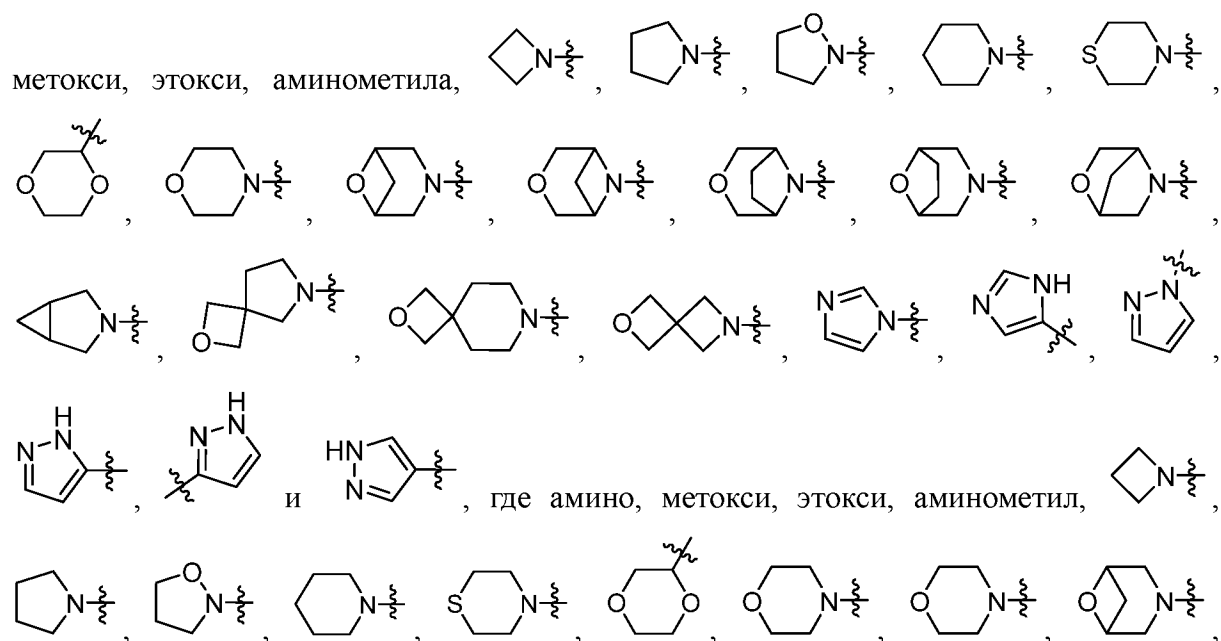
В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из amino, метокси, этокси, аминометила, пирролидинила, изоксазолидинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,4-диоксанила, азетидинила, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанила, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила, пиразолила и имидазолила, где amino, метокси, этокси, аминометил, пирролидинил, изоксазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, азетидинил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, пиразолил или имидазолил необязательно замещены одним или более R^b; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

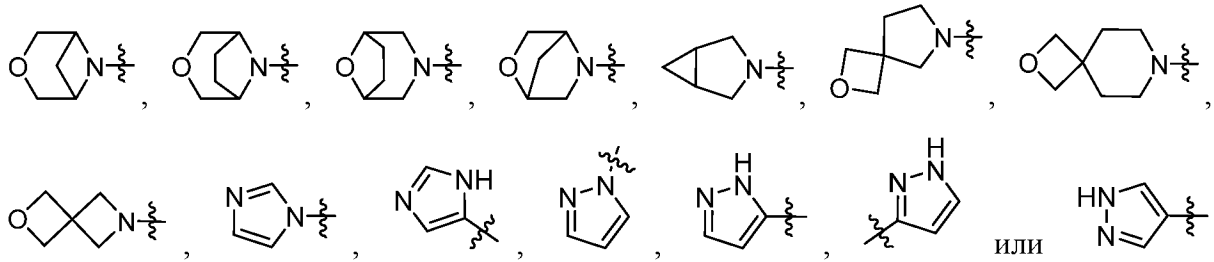
В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из пирролидинила, изоксазолидинила, морфолинила, азетидинила, пиперазинила, пиперидинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, тетрагидропиранила, 3,4-дигидропиранила, 3,6-дигидропиранила, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанила, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанила и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила, где пирролидинил, изоксазолидинил, морфолинил, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, 3,4-дигидропиранил,

3,6-дигидропиранил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил,
 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил,
 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил,
 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил,
 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил необязательно
 замещен одним или более R^b; другие переменные являются такими, как определено в
 данном документе.

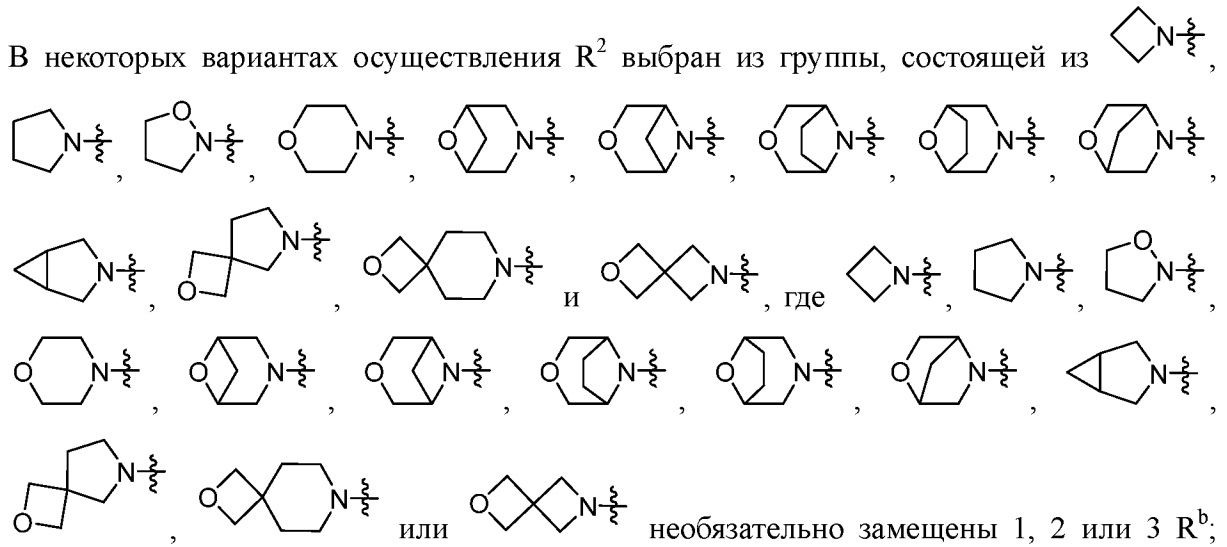
В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из
 пирролидинила, изоксазолидинила, морфолинила, азетидинила,
 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанила,
 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанила,
 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила,
 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанила, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанила и
 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила, где пирролидинил, изоксазолидинил, морфолинил,
 азетидинил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил,
 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил,
 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил,
 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил или
 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил необязательно замещен одним или более R^b; другие
 переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из amino,





необязательно замещены 1, 2 или 3 R^b; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.



другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из гидроксид, циано, галогена, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \mid \\ \text{R}^b \end{smallmatrix}$, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкил-, C₁₋₄алкил-C(O)-NH- и C₁₋₄алкила, замещенных одним или более из гидроксид или галогена; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из гидроксид, циано, фтора, хлора, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \mid \\ \text{R}^b \end{smallmatrix}$, метила, метокси, гидроксиметила, метоксиэтила и ацетиламино; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из гидроксид, амино, циано, галогена, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \mid \\ \text{R}^b \end{smallmatrix}$, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкила, замещенных одним или более из гидроксид или галогена; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из гидроксид, циано, галогена, $\begin{matrix} \xi \\ \parallel \\ \text{O} \\ \xi \end{matrix}$, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси и C_{1-6} -алкила, замещенных одним или более из гидроксид или галогена; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из гидроксид, циано, галогена, $\begin{matrix} \xi \\ \parallel \\ \text{O} \\ \xi \end{matrix}$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси и C_{1-3} -алкила, замещенных 1, 2, или 3 гидроксид; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из гидроксид, циано, галогена, $\begin{matrix} \xi \\ \parallel \\ \text{O} \\ \xi \end{matrix}$, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -алкила, замещенных одним гидроксид; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

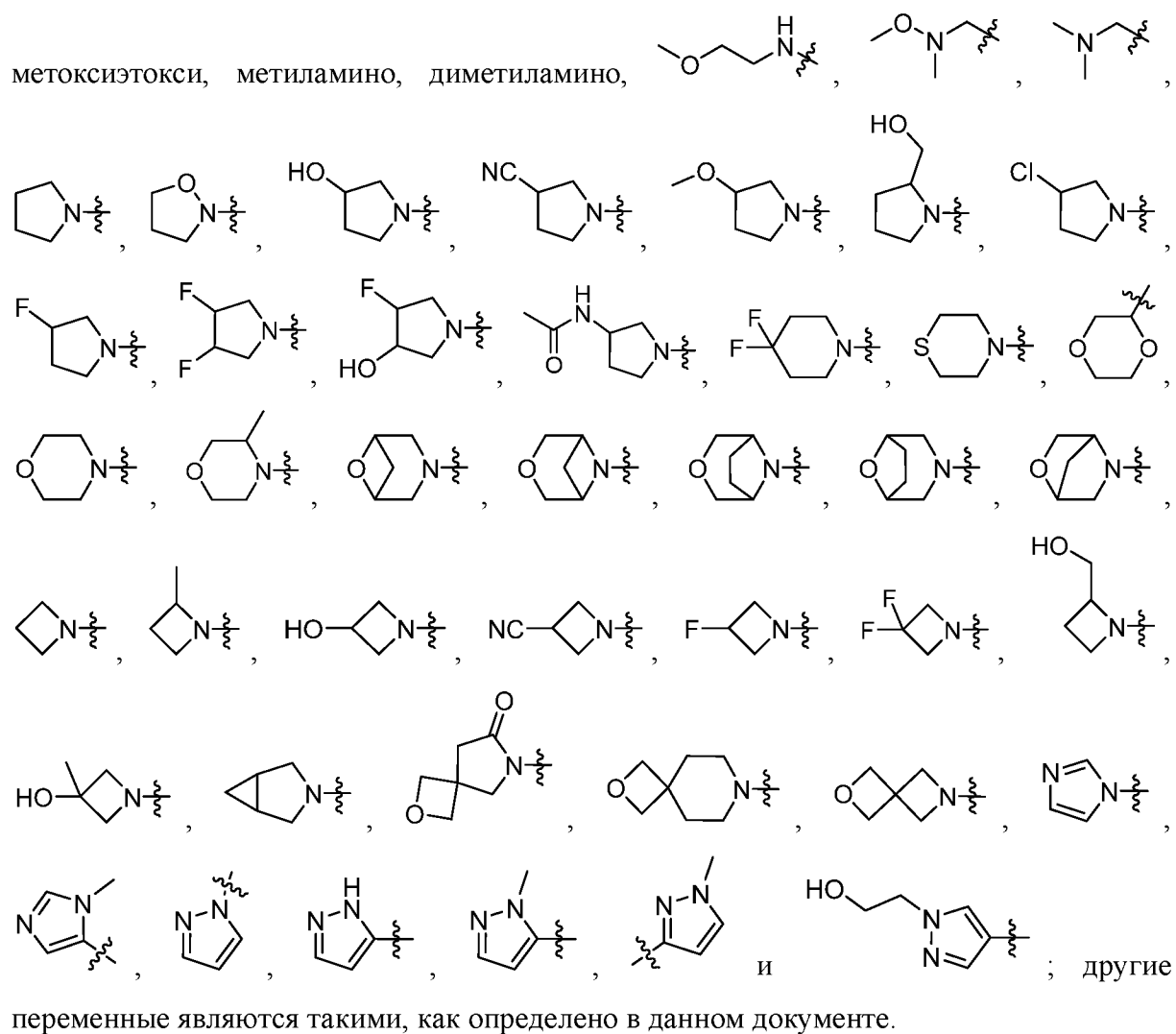
В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из гидроксид, циано, фтора, хлора, $\begin{matrix} \xi \\ \parallel \\ \text{O} \\ \xi \end{matrix}$, метила, метокси и гидроксиметила; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

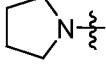
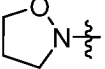
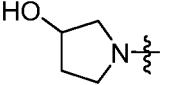
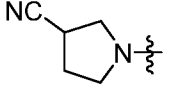
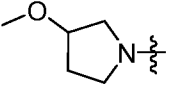
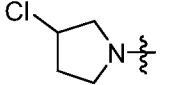
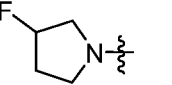
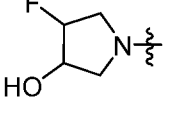
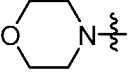
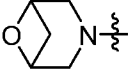
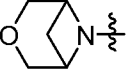
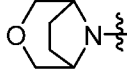
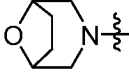
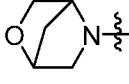
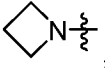
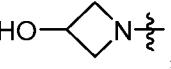
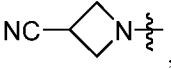
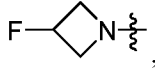
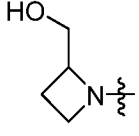
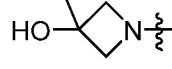
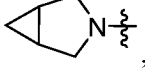
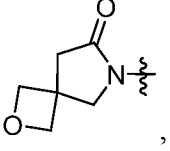
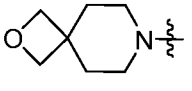

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из пирролидинила, изоксазолидинила, морфолинила, азетидинила, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанила, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанила и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила, где пирролидинил необязательно замещен 1 или 2 из гидроксид, циано, фтора, хлора или метокси, где азетидинил необязательно замещен 1 или 2 из гидроксид, циано, фтора, метила или гидроксиметила, и где 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил необязательно замещен одним $\begin{matrix} \xi \\ \parallel \\ \text{O} \\ \xi \end{matrix}$; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из амина, метокси, этокси, аминометила, пирролидинила, изоксазолидинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,4-диоксанила, азетидинила, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанила,

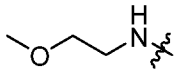
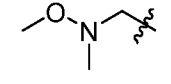
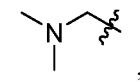
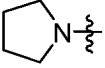
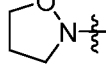
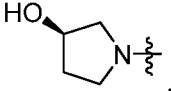
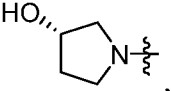
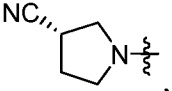
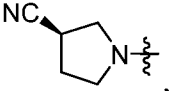
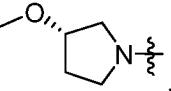
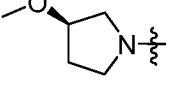
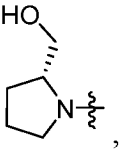
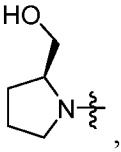
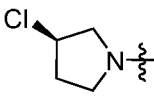
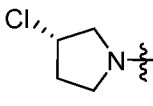
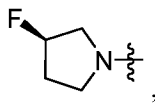
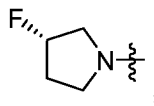
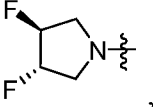
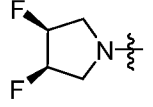
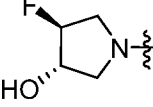
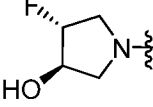
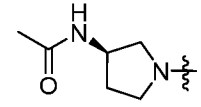
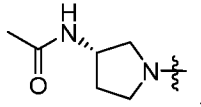
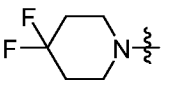
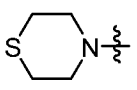
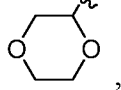
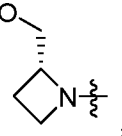
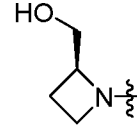
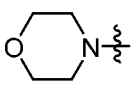
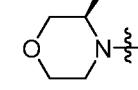
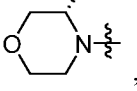
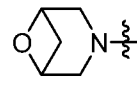
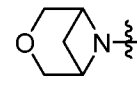
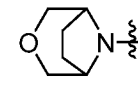
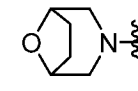
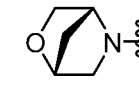
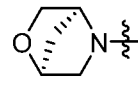
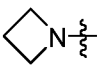
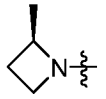
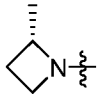
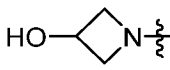
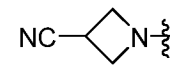
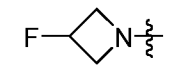
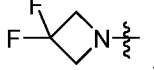
3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанила,
 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила,
 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанила, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанила,
 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила, пирозолила и имидазолила, где amino необязательно
 замещен 1 или 2 из метила или метоксиэтила, где этокси необязательно замещен 1
 метокси, где аминометил необязательно замещен 1 или 2 из метила или метокси, где
 пирролидинил необязательно замещен 1 или 2 из гидроксиды, циано, фтора, хлора,
 метокси, гидроксиметила или ацетиламино, где азетидинил необязательно замещен 1
 или 2 из гидроксиды, циано, фтора, метила или гидроксиметила, и где
 2-окса-6-азаспиро[3.4]октил необязательно замещен одним $\text{C}(=\text{O})$; другие переменные
 являются такими, как определено в данном документе.

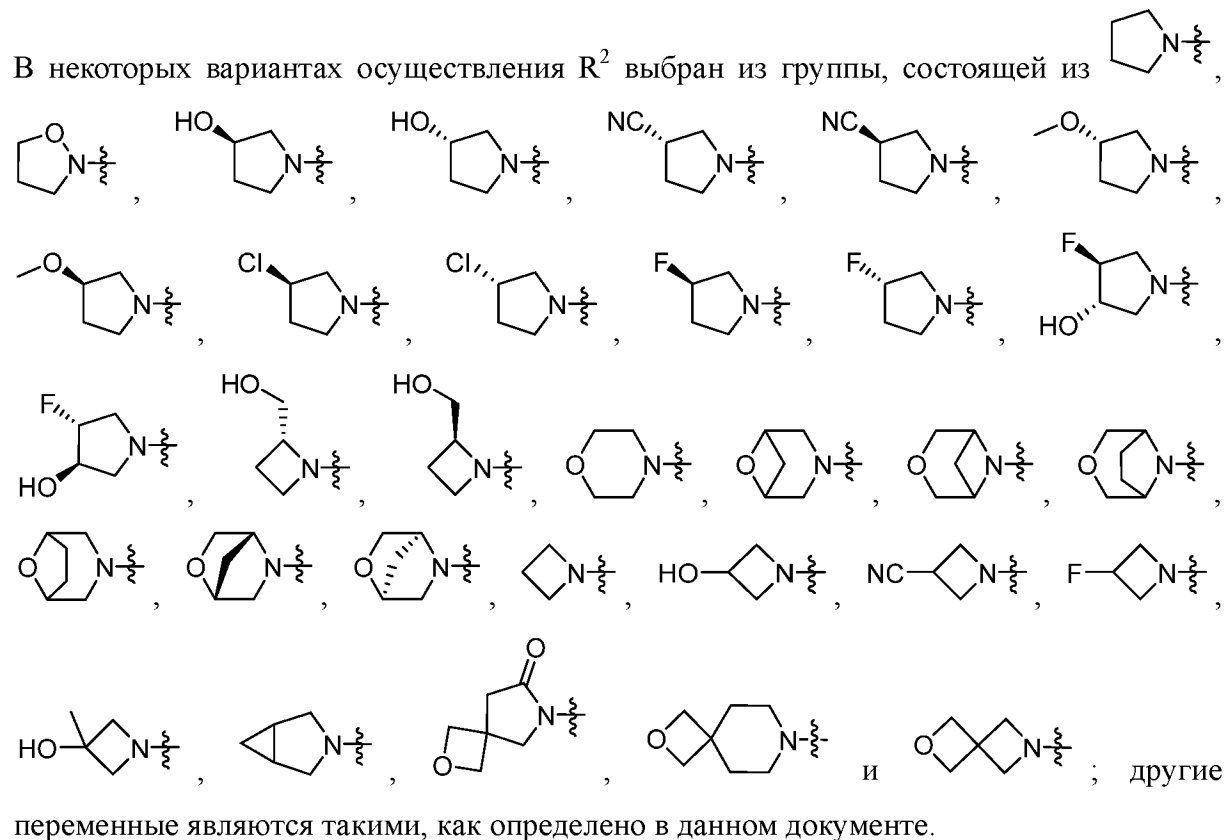
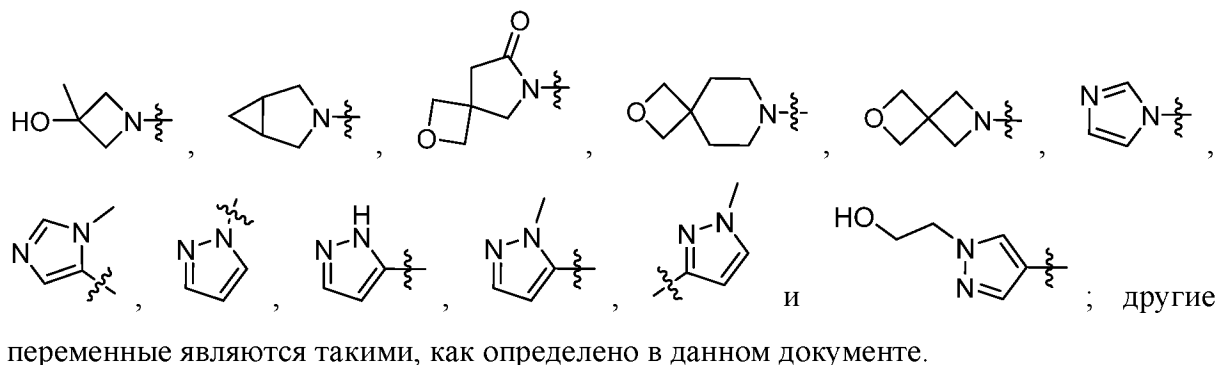
В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из метокси,



В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  и ; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из метокси,

метоксиэтокси, метиламино, диметиламино, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 

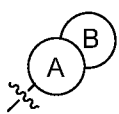
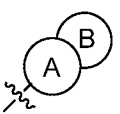


В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из -OCF₂H, где -OCF₂H необязательно замещен галогеном; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из -OCF₂H, где -OCF₂H необязательно замещен фтором, хлором, бромом или йодом; другие переменные являются такими, как определено в данном документе. Например, R³ выбран из группы, состоящей из -OCF₂Cl, -OCF₂Br, -OCF₂I и -OCF₃.

В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из -OCF₂Cl; другие переменные являются такими, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления:


R^1 выбран из , где  необязательно замещен одним или более R^{a1} ;


кольцо A выбрано из 5-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из 5- или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O, и 5-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 атома N;

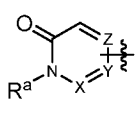
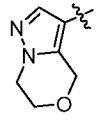
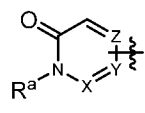
R^2 выбран из 3-10-членного гетероциклоалкила, где 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^b , и гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH- и N;

R^3 выбран из $-OCF_2Cl$;

R^{a1} выбран из группы, состоящей из , C_{1-6} алкила, 3-8-членного циклоалкила и C_{1-6} алкила, замещенных одним или более из гидроксид или галогена;

R^b выбран из группы, состоящей из гидроксид, амин, циано, галогена, , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила, замещенных одним или более из гидроксид или галогена.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из группы, состоящей из  и , где  необязательно замещен одним или более R^{a1} ;

каждый из X, Y и Z независимо выбран из группы, состоящей из CH и N, и по меньшей мере один из X, Y и Z выбран из CH;

R^2 выбран из 3-10-членного гетероциклоалкила, где 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^b ;

R^3 выбран из $-\text{OCF}_2\text{Cl}$;

каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, 3-6-членного циклоалкила и C_{1-6} алкила, замещенных 1, 2 или 3 гидроксигруппами;

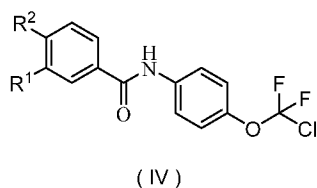
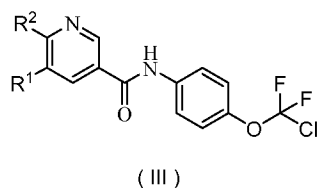
R^b выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, циано-, галоген-, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- и C_{1-6} алкила, замещенных одним или более из гидроксигруппы или галогена;

гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ и N .

В некоторых вариантах осуществления «один или более» выбран из группы, состоящей из одного, двух, трех, четырех, пяти и шести. В некоторых вариантах осуществления «один или более» выбран из группы, состоящей из одного, двух и трех. В некоторых вариантах осуществления «один или более» выбран из группы, состоящей из одного и двух.

Некоторые другие варианты осуществления в настоящей заявке получены из любой комбинации переменных, описанных выше.

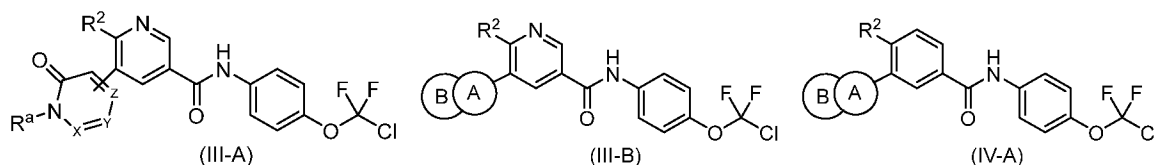
В другом аспекте в настоящей заявке представлено соединение формулы (III), соединение формулы (IV) или их фармацевтически приемлемые соли,

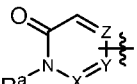
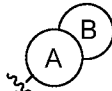


где

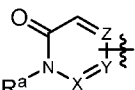
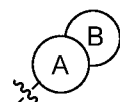
R^1 и R^2 являются такими, как определено выше.

В другом аспекте в настоящей заявке представлено соединение формулы (III-A), соединение формулы (III-B), соединение формулы (IV-A) или их фармацевтически приемлемые соли,

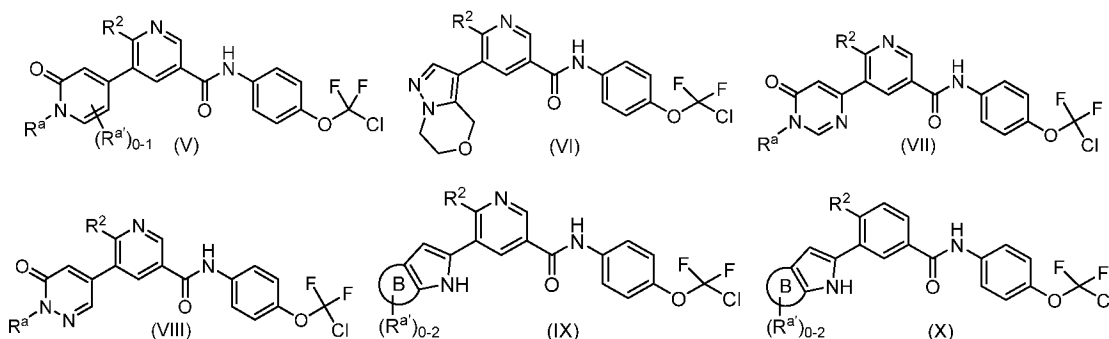


где  необязательно замещен одним $R^{a'}$, и  необязательно замещен одним или двумя $R^{a'}$;

R^2 , R^a , $R^{a'}$, X, Y, Z, кольцо A и кольцо B являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления  или  определено как R^1 .

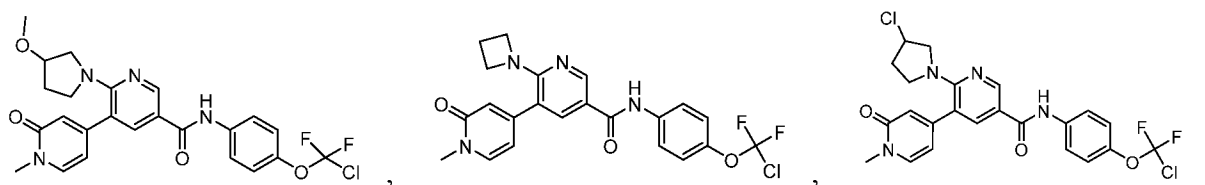
В другом аспекте в настоящей заявке представлено соединение формулы (V), соединение формулы (VI), соединение формулы (VII), соединение формулы (VIII), соединение формулы (IX), соединение формулы (X) или их фармацевтически приемлемые соли,

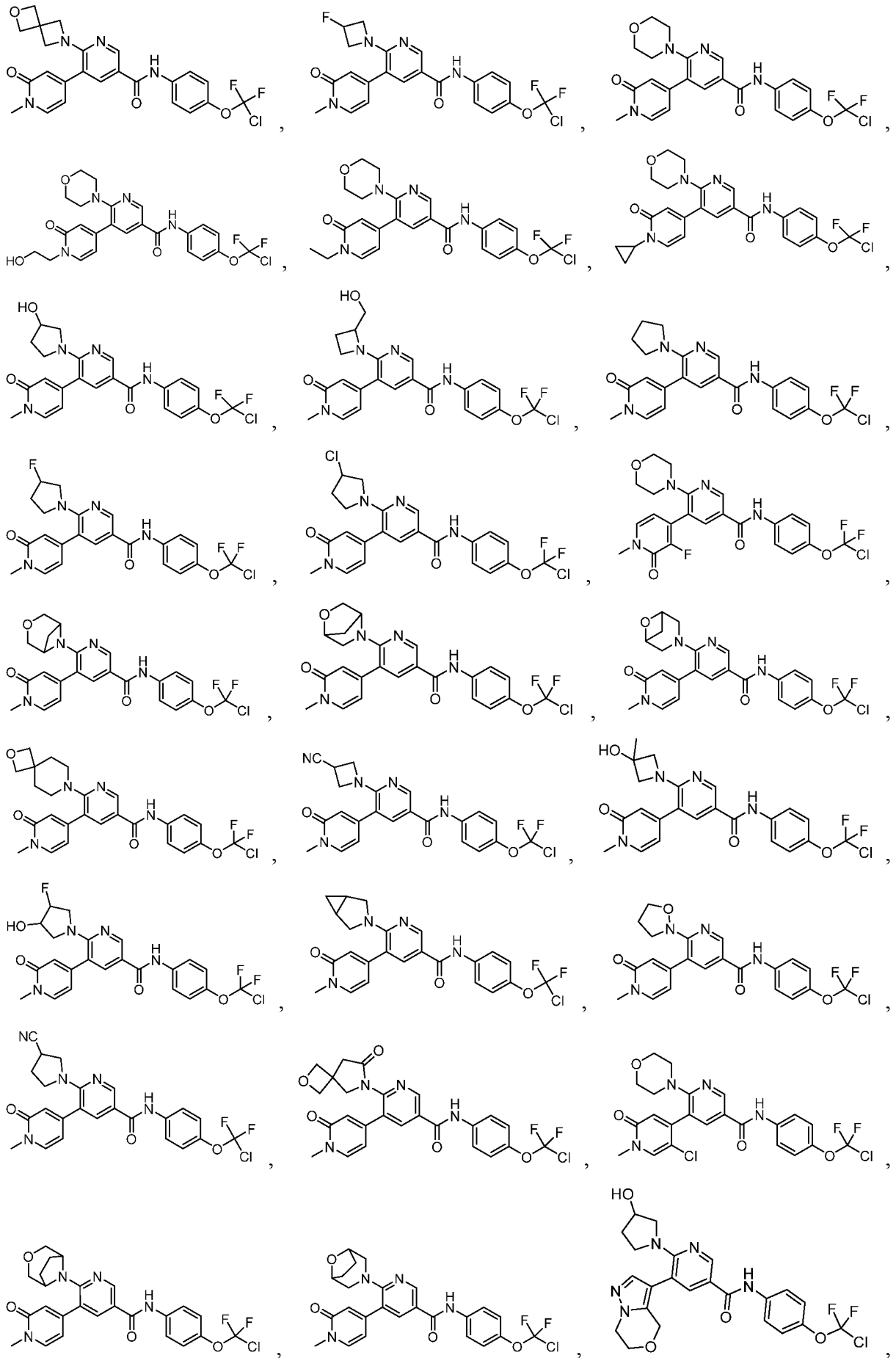


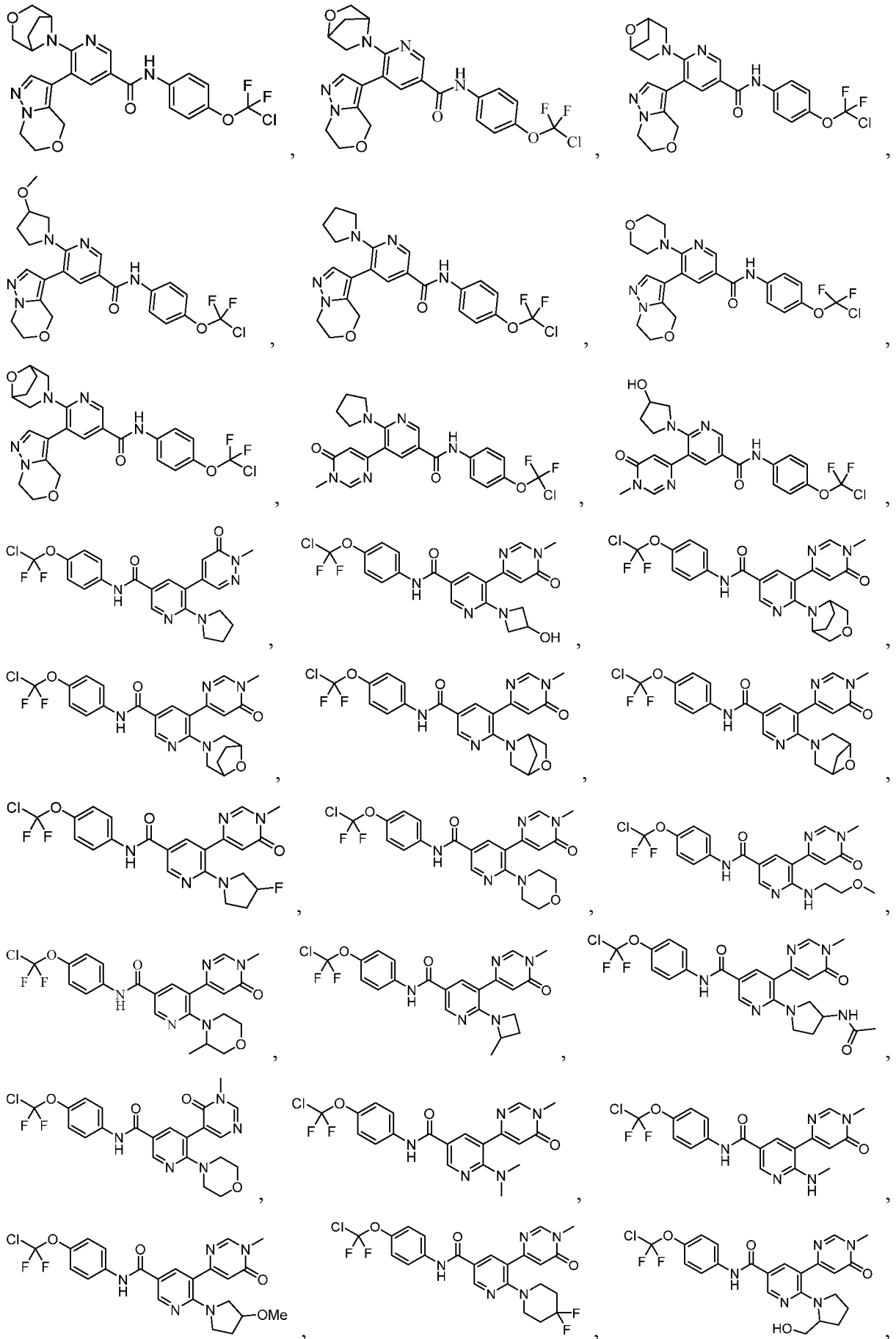
где

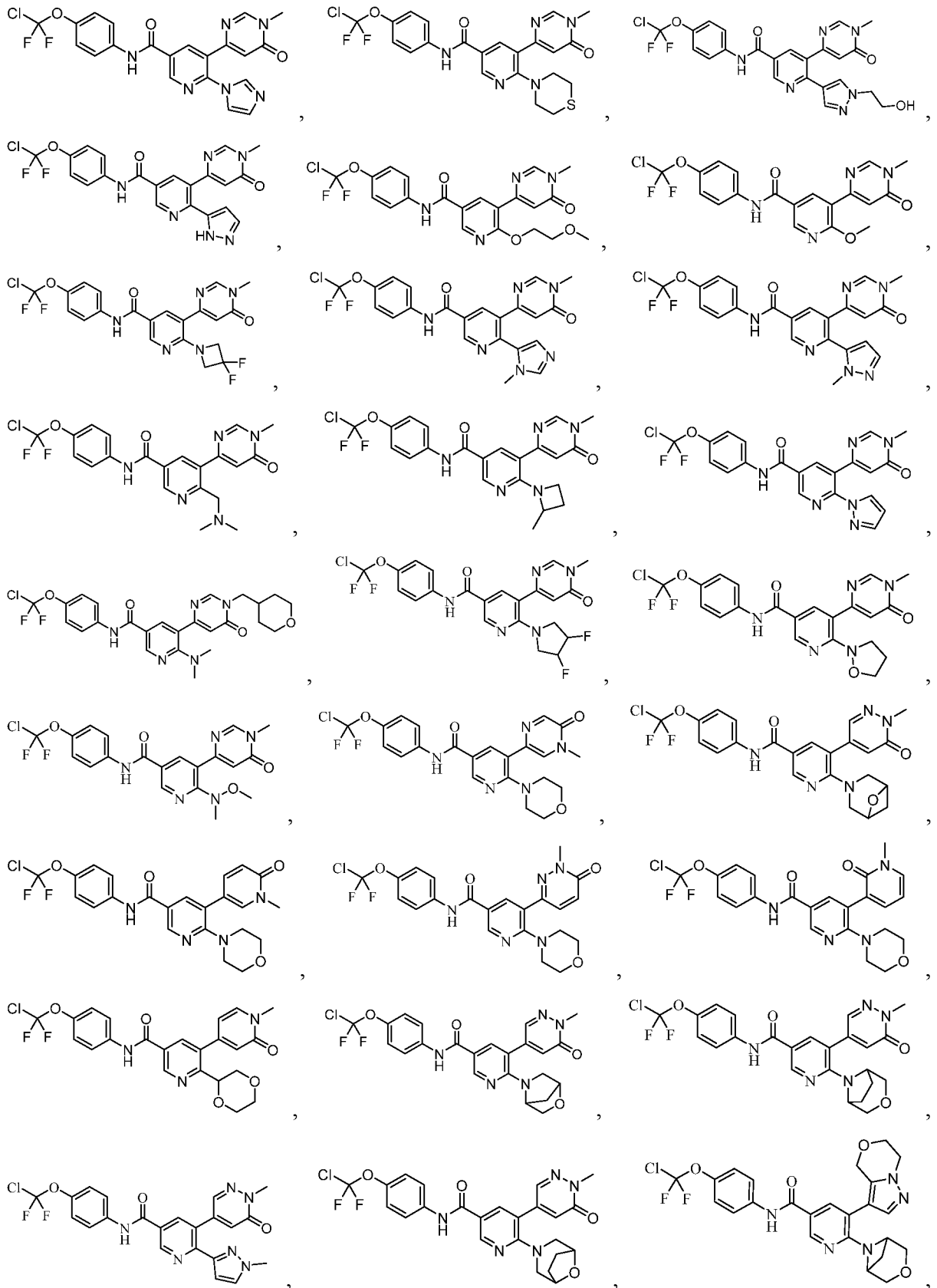
R^2 , R^a , $R^{a'}$ и кольцо B являются такими, как определено выше.

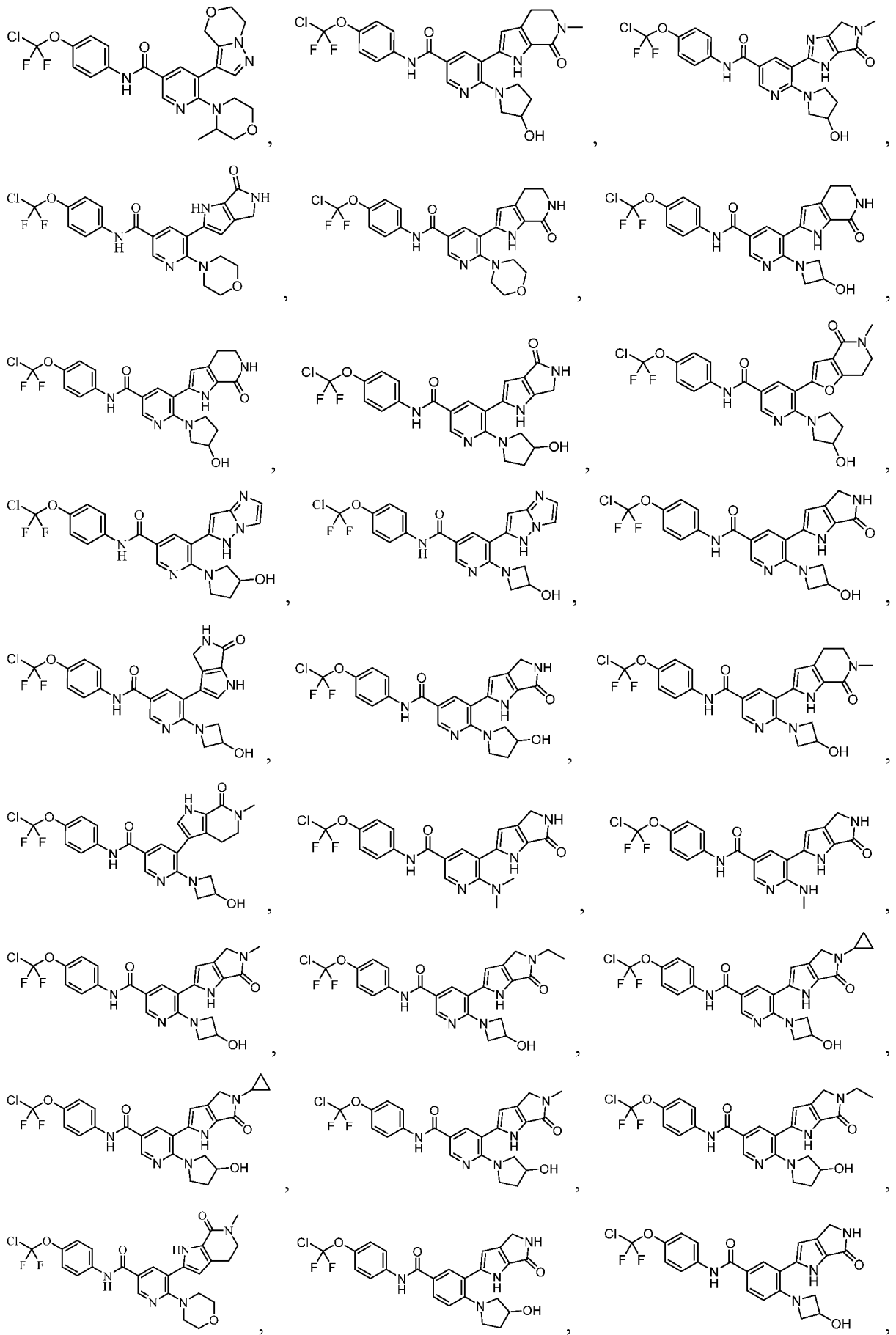
В другом аспекте в настоящей заявке представлены соединения следующих формул или их фармацевтически приемлемые соли,

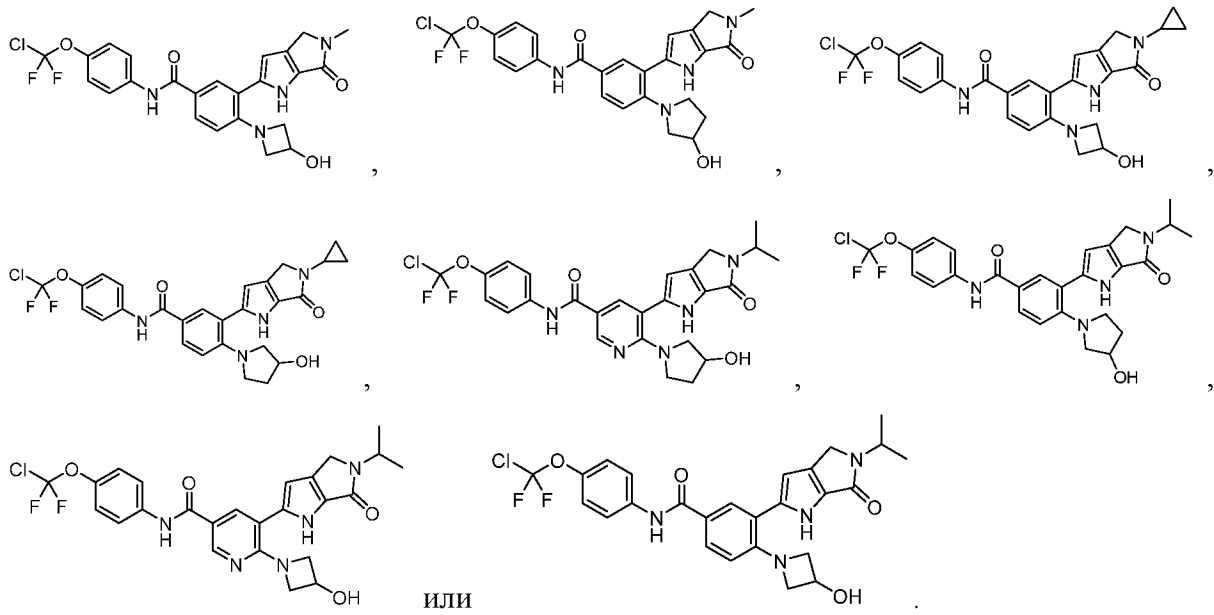




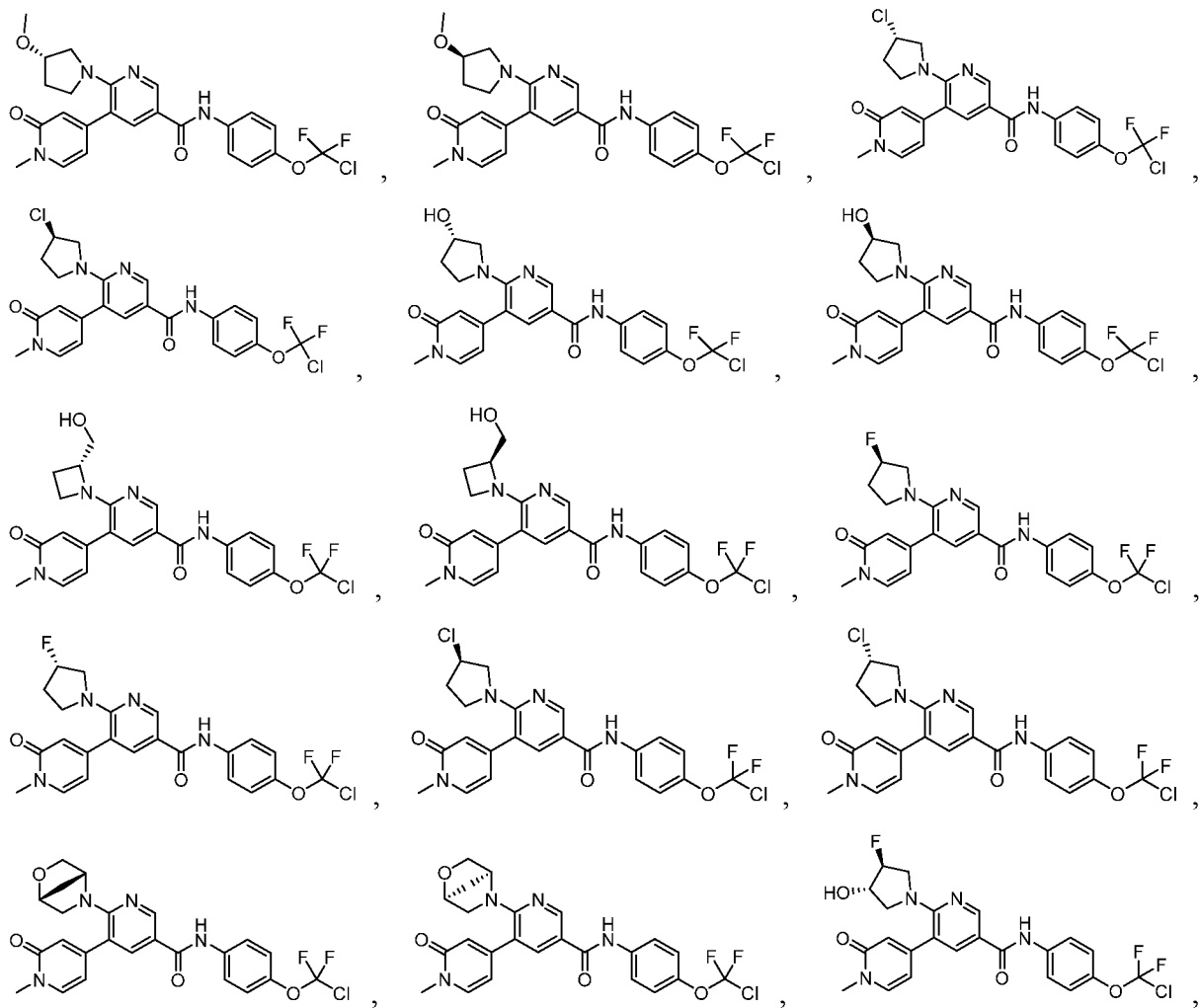


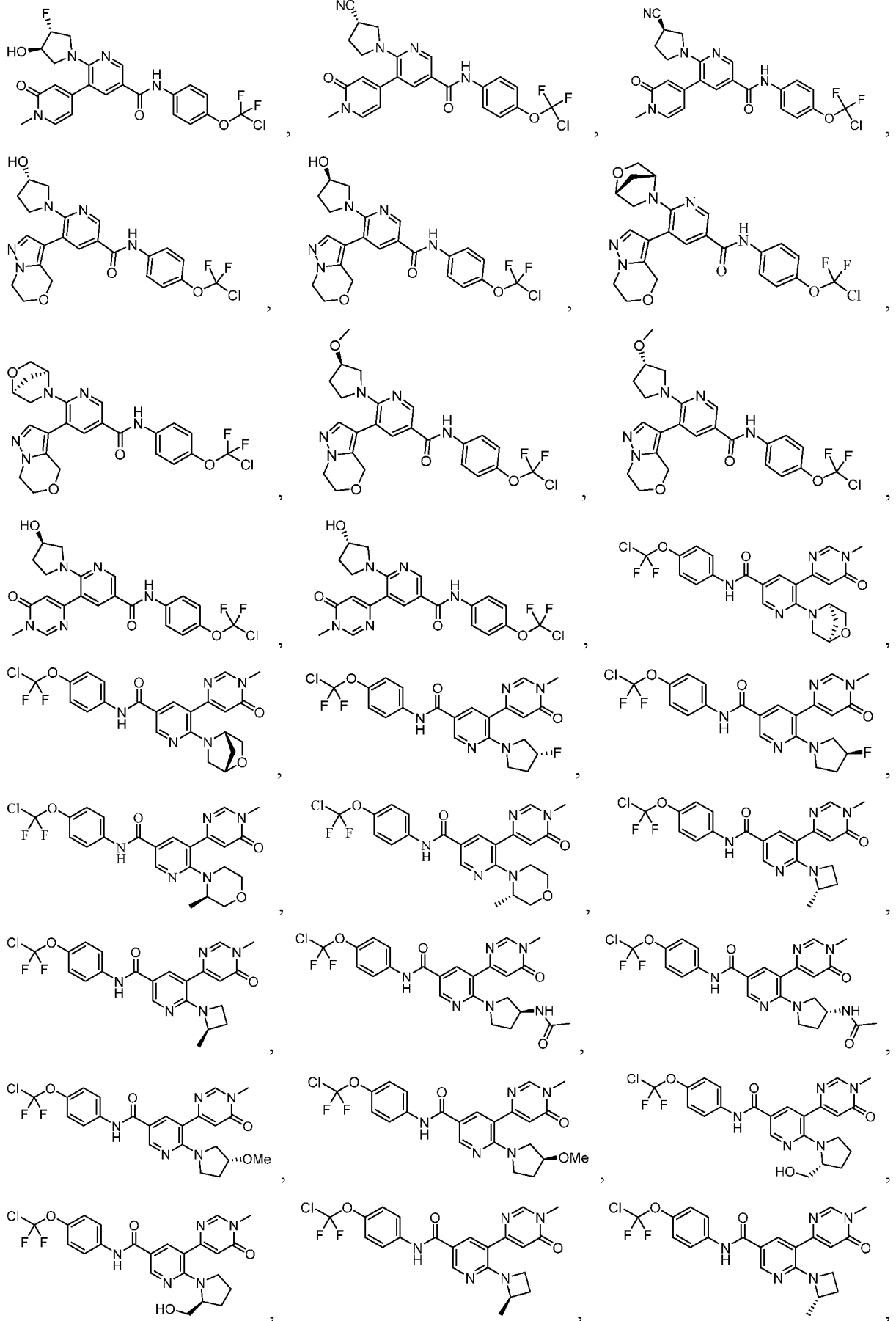


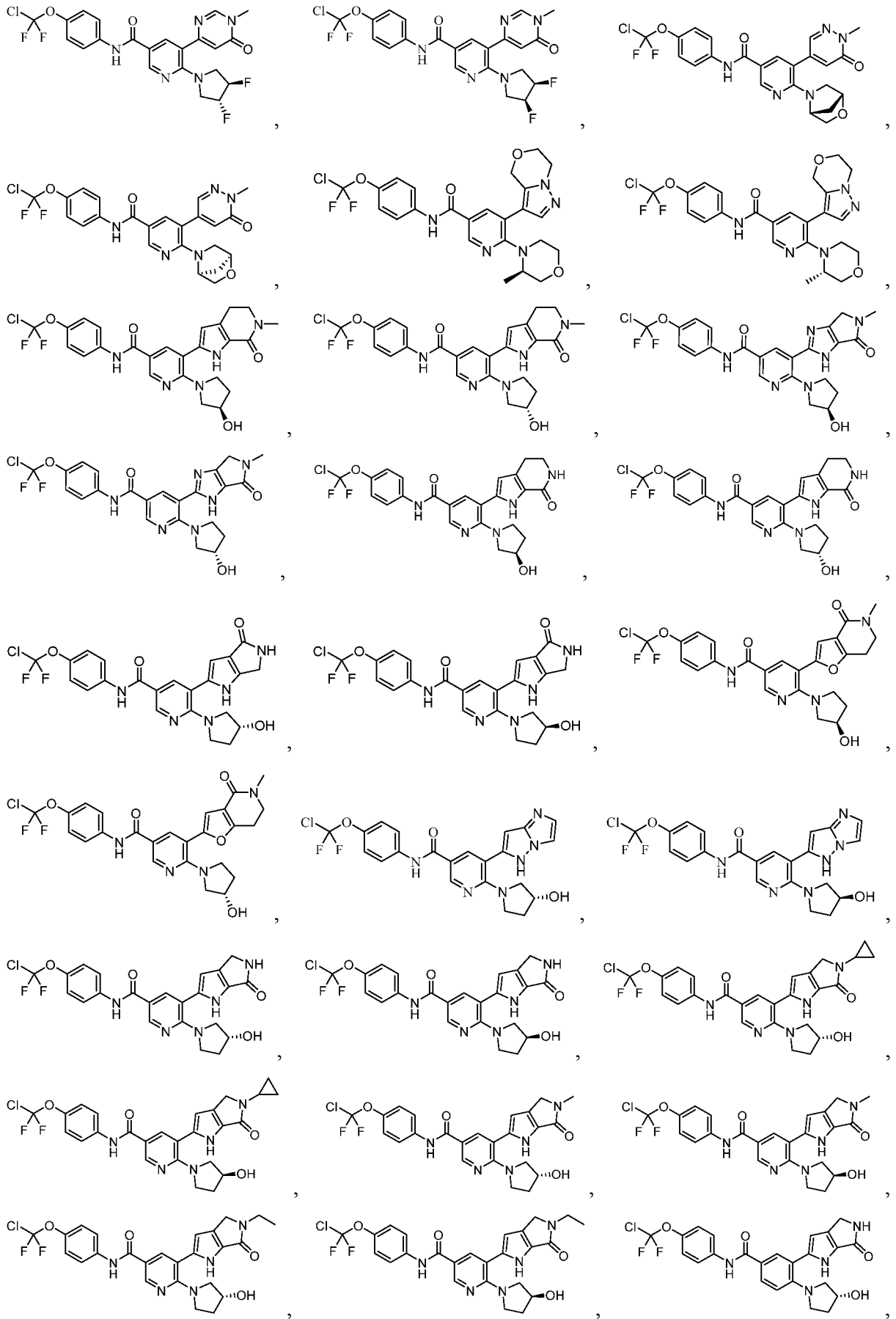




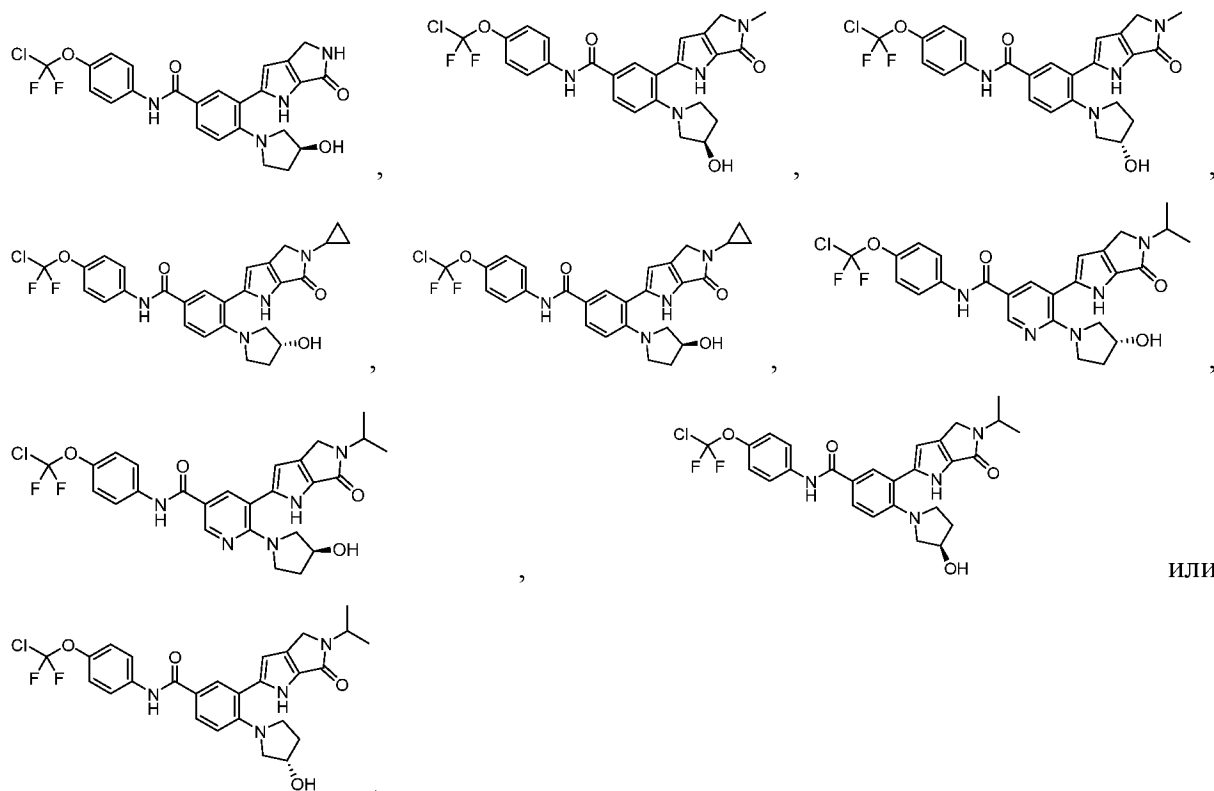
В другом аспекте в настоящей заявке представлены соединения следующих формул или их фармацевтически приемлемые соли,







36



В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по настоящей заявке, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящей заявке дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предусмотрен способ лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с BCR-ABL, который предусматривает введение млекопитающему (предпочтительно человеку), нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции по настоящей заявке, описанной выше.

В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предусмотрено применение соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе по настоящей заявке, описанной выше, в получении лекарственного препарата, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с BCR-ABL.

В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предусмотрено применение

соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе по настоящей заявке, описанной выше, в лечении и/или предупреждении заболеваний, связанных с BCR-ABL.

В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предусмотрено соединение или, его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция на его основе по настоящей заявке, описанная выше, для применения в лечении и/или предупреждении заболеваний, связанных с BCR-ABL.

В некоторых вариантах осуществления заболевания, связанные с BCR-ABL, выбраны из рака, например, хронического миелоидного лейкоза.

Соединение по настоящей заявке характеризуется надлежащей ингибирующей активностью в отношении пролиферации клеток (включая клетки K562 и мутантные клетки T315I), надлежащими фармакокинетическими свойствами *in-vivo*, низкой токсичностью, слабым ингибирующим эффектом в отношении калиевых каналов hERG и надлежащей безопасностью.

Определения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, будут иметь следующие значения. Определенный термин, если конкретно не определено иное, не следует считать неопределенным или неясным, а следует понимать в соответствии с его общепринятым значением в данной области. Предполагается, что ссылка на торговое наименование относится к соответствующему ему коммерческому продукту или его активному ингредиенту.

Если определенные структурные единицы или группы в настоящей заявке имеют ковалентную связь, которая не присоединена к конкретному атому, это означает, что ковалентная связь может присоединяться к любому атому в пределах данной структурной единицы или группы при условии, что это соответствует правилам валентного связывания.

Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителями при условии, что валентность конкретного атома является нормальной, и полученное соединение является стабильным. Если заместитель представляет собой оксогруппу (т. е. =O), то это означает, что два атома



водорода замещены, и оксогруппа не присутствует в ароматической группе.

Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное далее событие или обстоятельство может происходить или может не происходить. Описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда не происходит. «Необязательно замещенный» относится к замещенному или незамещенному, например, этил «необязательно» замещен галогеном, означает, что этил может быть незамещенным (CH_2CH_3), монозамещенным (например, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), полизамещенным (например, CHFCH_2F и CH_2CHF_2) или полностью замещенным (CF_2CF_3). Специалистам в данной области будет понятно, что для любых групп, содержащих один или более заместителей, не будут осуществляться какие-либо замещения или схемы замещения, которые являются пространственно нецелесообразными и/или невозможными с точки зрения синтеза.

C_{m-n} , как применяется в данном документе, означает, что фрагмент содержит целое число атомов углерода в указанном диапазоне m-n. Например, « C_{1-6} » означает, что группа может содержать 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода. Например, « C_{1-3} » означает, что группа может содержать 1 атом углерода, 2 атома углерода или 3 атома углерода.

Если любая переменная (например, R) встречается один раз или более в составе или структуре соединения, определение переменной в каждом случае является независимым. Следовательно, например, если группа замещена 2 R, определение каждого R является независимым.

Если связь в заместителе поперечно сшивается с соединительной связью между двумя атомами на кольце, то данный заместитель может быть связан с любым атомом на

кольце. Например, структурная единица  или  представляет то, что замещение может происходить в любом положении циклогексила или циклогексадиенила.

Термин «галогено» или «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин «гидрокси» относится к группе -OH.

Термин «амино» относится к группе $-\text{NH}_2$.

Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «алкил» относится к нециклическому углеводородному остатку с общей формулой C_nH_{2n+1} . Алкил может быть линейным или разветвленным. Например, термин «C₁₋₆-алкил» относится к алкилу, содержащему 1-6 атомов углерода (например, метилу, этилу, *n*-пропилу, изопропилу, *n*-бутилу, изобутилу, *втор*-бутилу, *трет*-бутилу, *n*-пентилу, 1-метилбутилу, 2-метилбутилу, 3-метилбутилу, неопентилу, гексилу, 2-метилпентилу и т. п.). Алкильные фрагменты (а именно алкил) в алкокси, алкиламино, диалкиламино, алкилсульфониле и алкилтио определены аналогично тому, как указано выше. В качестве другого примера: термин «C₁₋₃ алкил» относится к алкилу, содержащему 1-3 атома углерода (например, метилу, этилу, пропилу и изопропилу).

Термин «алкоксил» относится к -O-алкилу.

Термин «циклоалкил» относится к углеродному кольцу, которое является полностью насыщенным и может существовать в виде моноциклической структуры, соединенной мостиковой связью циклической структуры или спироструктуры. Если не указано иное, карбоцикл, как правило, представляет собой 3-10-членное кольцо. Неограничивающие примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил (бицикло[2.2.1]гептил), бицикло[2.2.2]октил, адамантил, дицикло[1.1.1]пентан-1-ил и т. п. Например, C₃₋₄-циклоалкил включает циклопропил и циклобутил.

Термин «гетероциклил» относится к полностью насыщенному или частично ненасыщенному (но не полностью ненасыщенной гетероароматической группе) неароматическому кольцу, которое может присутствовать в виде моноциклической, соединенной мостиковой связью циклической структуры или спироциклической структуры. Если не указано иное, гетероциклил обычно представляет собой 3-10-членное или 4-6-членное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранные из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Неограничивающие примеры гетероциклила включают без ограничения, оксиранил, тетрагидрофурил, дигидрофуранил, 3,4-дигидропиранил, 3,6-дигидропиранил, пирролидинил, *N*-метилпирролидинил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолидинил, 4*H*-пиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидротиенил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил,

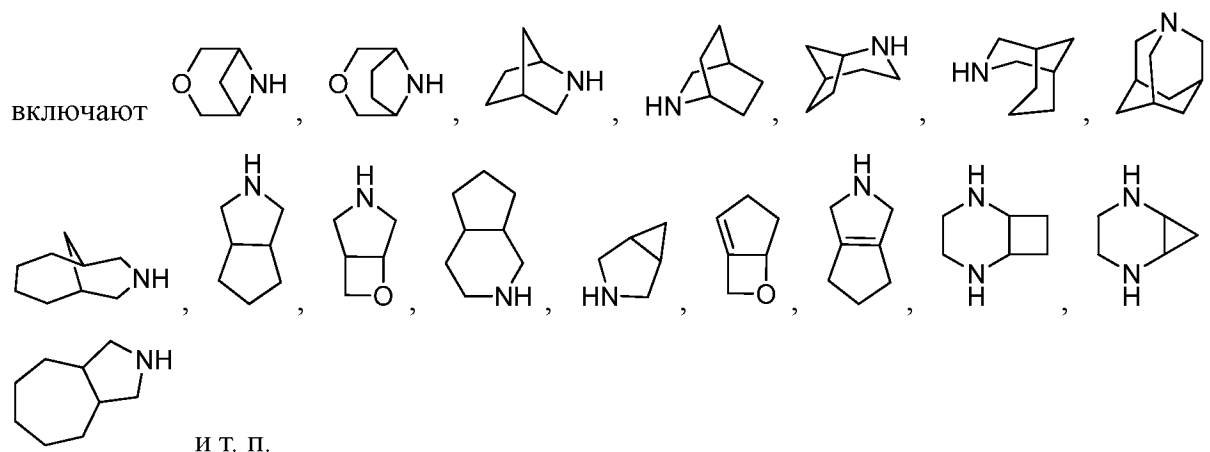
2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил и т. п.

Термин «гетероциклоалкил» относится к полностью насыщенному циклической группе, которая может существовать в форме моноциклической структуры, соединенной мостиковой связью циклической структуры или спироциклической структуры. Если не указано иное, гетероциклил обычно представляет собой 3-10-членное или 4-6-членное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранные из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Примеры 3-членного гетероциклоалкила включают без ограничения оксиранил, тирианил и азирианил; неограничивающие примеры 4-членного гетероциклоалкила включают без ограничения азетидинил, оксетанил и тиетанил; примеры 5-членного гетероциклоалкила включают без ограничения тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, изотиазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тетрагидропиразолил; примеры 6-членного гетероциклоалкила включают без ограничения пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, пиперазинил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксанил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил и 1,4-дитианил; примеры 7-членного гетероциклоалкила включают без ограничения азабициклогептанил, оксабициклогептанил и тиоциклогептанил. Моногетероциклоалкил, содержащий 4, 5 или 6 атомов кольца, является предпочтительным.

Термин «моногогетероциклил» относится к полностью насыщенному или частично ненасыщенному (но не полностью ненасыщенной гетероароматической группе) неароматическому кольцу, которое может присутствовать только с одним кольцом. Если не указано иное, гетероциклил обычно представляет собой 3-10-членное или 4-6-членное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранные из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Неограничивающие примеры моногогетероциклила включают без ограничения оксиранил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, 3,4-дигидропиранил, 3,6-дигидропиранил, пирролидинил, *N*-метилпирролидинил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолидинил, 4*H*-пиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидротиенил и т. п.

Термин «моногогетероциклоалкил» относится к полностью насыщенному моногогетероциклилу.

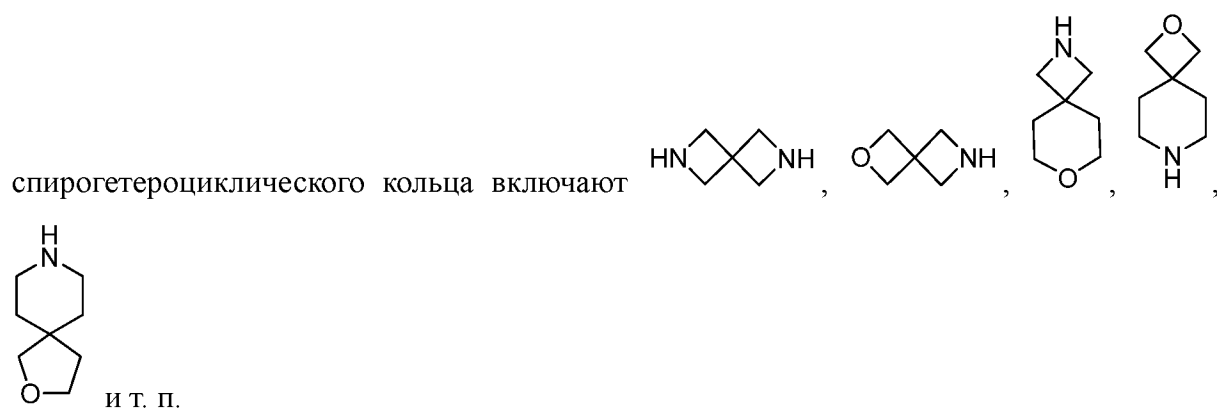
Термин «соединенный мостиковой связью гетероциклил» относится к 5-14-членному полициклическому кольцу, которое является полностью насыщенным или частично ненасыщенным, и имеет два или более общих атома с двумя кольцами, и которое может содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы, в которой один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O, S(O)_n (где n равняется 0, 1 или 2), а остальные атомы кольца представляют собой углерод. Он предпочтительно является 6-14-членным и более предпочтительно является 6-10-членным. В соответствии с количеством образованных колец соединенное мостиковой связью гетероциклическое кольцо может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим или полициклическим соединенным мостиковой связью гетероциклическим кольцом, предпочтительно бициклическим или трициклическим соединенным мостиковой связью гетероциклическим кольцом и более предпочтительно бициклическим соединенным мостиковой связью гетероциклическим кольцом. Неограничивающие примеры соединенных мостиковой связью гетероциклов



Термин «соединенный мостиковой связью гетероциклоалкил» относится к полностью насыщенному соединенному мостиковой связью гетероциклилу.

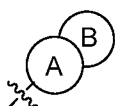
Термин «спирогетероциклил» относится к полностью насыщенному или частично ненасыщенному (но не полностью ненасыщенному) спиро, в котором один или более атомов кольца являются гетероатомами (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), выбранными из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота, и оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод. Он предпочтительно является 6-14-членным и более предпочтительно является 6-10-членным. В соответствии с количеством спироатомов, являющихся общими между кольцами, спирогетероциклическое кольцо

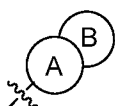
может представлять собой моноспирогетероциклическое кольцо, биспирогетероциклическое кольцо или полиспирогетероциклическое кольцо, предпочтительно моноспирогетероциклическое кольцо или биспирогетероциклическое кольцо и более предпочтительно 4-членное/4-членное, 4-членное/5-членное, 4-членное/6-членное, 5-членное/5-членное или 5-членное/6-членное моноспирогетероциклическое кольцо. Неограничивающие примеры



Термин «спирогетероциклоалкил» относится к полностью насыщенному спирогетероциклилу.

Термин «гетероарил» относится к моноциклической или конденсированной полициклической системе, которая содержит по меньшей мере один атом кольца, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, при этом оставшиеся атомы кольца представляют собой C, и которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Предпочтительно гетероарил содержит одно 5-8-членное кольцо или ряд конденсированных колец, содержащих 6-14 атомов кольца, в частности 6-10 атомов кольца. Неограничивающие примеры гетероарила включают без ограничения пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил, пиазинил, хинолил, изохинолил, тетразолил, триазолил, триазилил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, изоиндолил и т. п.



В настоящей заявке группа  означает, что кольцо A и кольцо B образуют двойную кольцевую структуру посредством обычной связи, где обычная связь может быть представлять собой одинарную связь или двойную связь.

Термины «лечить» или «лечение» означают введение соединения или состава по

настоящей заявке с целью облегчения или устранения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, и включают:

- (i) подавление заболевания или болезненного состояния, т. е. остановку его развития, и
- (ii) уменьшение интенсивности заболевания или болезненного состояния, т. е. обеспечение их ремиссии.

Термин «предупредить» или «предупреждение» означает введение соединения или состава по настоящей заявке для предупреждения заболевания или одного или более симптомов, ассоциированных с заболеванием, включая предупреждение возникновения заболевания или болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее имеет предрасположенность к болезненному состоянию, но у которого оно еще не было диагностировано.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящей заявке для (i) лечения или предупреждения конкретного заболевания, состояния или нарушения; (ii) смягчения, облегчения или устранения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения или (iii) предупреждения или замедления проявления одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанных в данном документе. Количество соединения по настоящей заявке, составляющее «терапевтически эффективное количество», изменяется в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, схемы введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению, но его обычно могут определить специалисты в данной области, исходя из их собственных знаний и раскрытия настоящего изобретения.

Термин «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе в отношении тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соизмеримы с приемлемым соотношением польза/риск.

Фармацевтически приемлемая соль, например, может представлять собой соль металла, аммонийную соль, соль, образованную органическим основанием, соль, образованную

неорганической кислотой, соль, образованную органической кислотой, соль, образованную основной или кислотной аминокислотой и т. п.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси, состоящей из одного или более соединений или их солей по настоящей заявке и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения соединения по настоящей заявке в организм.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществам, которые не оказывают значительного раздражающего эффекта на организм и не нарушают биологическую активность и свойства активного соединения. Подходящие вспомогательные вещества широко известны специалистам в данной области, например углеводов, воск, водорастворимые и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масло, растворитель, вода и т. п.

Слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» или «содержащий», будут пониматься в открытом, неисключительном смысле, т. е. «включая без ограничения».

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме определенного геометрического изомера или стереоизомера. В данном документе предусмотрены все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантимеры, (*R*)- и (*S*)-энантимеры, диастереоизомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры и их рацемические смеси и другие смеси, такие как обогащенные энантиомерами или диастереомерами смеси, все из которых охвачены объемом настоящего изобретения. Заместители, такие как алкил, могут иметь дополнительный асимметричный атом углерода. Все такие изомеры и их смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Если не указано иное, «(*D*)» или «(+))» означает вращение вправо, «(*L*)» или «(-))» означает вращение влево, и «(*DL*)» или «(±))» означает рацемизацию.

Если не указано иное, то абсолютная конфигурация стереоцентра представлена клиновидной сплошной связью (/) и клиновидной пунктирной связью (·····), а относительная конфигурация стереоцентра представлена прямой сплошной связью (/) и прямой пунктирной связью (·····). Волнистая линия (~~~~~) представляет сплошную клиновидную связь (/) или сплошную пунктирную связь (·····), или

волнистая линия (~~~~) представляет прямую сплошную связь (—) и прямую пунктирную связь (.....).

Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры, а также *D*- и *L*-изомеры могут быть получены посредством хирального синтеза, или хиральных реагентов, или других общепринятых методик. Если должен быть получен один энантиомер определенного соединения по настоящему изобретению, требуемый чистый энантиомер может быть получен посредством асимметричного синтеза или дериватизации с применением хиральной добавки, где полученную диастереоизомерную смесь разделяют и вспомогательную группу отщепляют. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как аминогруппа) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная группа), то соединение вступает в реакцию с соответствующими оптически активными кислотой или основанием с образованием соли диастереоизомера, которую затем подвергают диастереомерному разделению посредством общепринятых в уровне техники методов с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер, как правило, выделяют посредством хроматографии с применением хиральной неподвижной фазы, необязательно в сочетании с химической дериватизацией (например, карбамат, получаемый из аминов).

Соединение, раскрытое в данном документе, может содержать не встречающееся в природе соотношение атомных изотопов при одном или более атомах, которые образуют соединение. Например, соединение может быть меченым с помощью радиоактивного изотопа, такого как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). В случае другого примера водород может быть замещен дейтерием с образованием дейтерированного лекарственного средства, например, d_3 -метил указывает на то, что все три атома водорода в метильной группе замещены атомами дейтерия и связь, образованная между дейтерием и углеродом, прочнее связи, образованной между обычным водородом и углеродом. По сравнению с недейтерированным лекарственным средством дейтерированное лекарственное средство имеет преимущества в виде сниженных токсических побочных эффектов, повышенной стабильности, увеличенной эффективности, продленного биологического времени полужизни и т. п. Все изотопные варианты соединения, раскрытые в данном документе, являются они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

В настоящей заявке также предусмотрены изотопно-меченные соединения по настоящей заявке, которые идентичны соединениям, упомянутым в данном документе, однако содержат один или более атомов, замененных атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, которые обычно встречаются в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящей заявке, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl .

Определенные изотопно-меченные соединения по настоящей заявке (например, соединения, меченные с помощью ^3H и ^{14}C) могут использоваться в анализе распределения соединений и/или субстрата в тканях. Тритированные изотопы (т. е. ^3H) и изотопы углерода-14 (т. е. ^{14}C) особенно предпочтительны из-за простоты их получения и выявляемости. Испускающие позитроны изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , могут использоваться в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) с целью определения занятости субстрата. Изотопно-меченные соединения по настоящей заявке, как правило, могут быть получены с помощью следующих процедур, аналогичных процедурам, которые раскрыты на схемах и/или в нижеприведенных примерах одновременно с замещением не меченного изотопом реагента на изотопно меченный реагент.

Кроме того, замещение с помощью более тяжелых изотопов, таких как дейтерий (т. е. ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества (например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или снижение дозировки) в результате более высокой метаболической стабильности и, следовательно, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах, в которых замещение дейтерием может быть частичным или полным, где частичное замещение дейтерием относится к замещению по меньшей мере одного атома водорода по меньшей мере одним дейтерием, и все такие формы соединений включены в пределах объема настоящей заявки.

Если иное явно не определено в данном документе, термины в единственном числе охватывают термины во множественном числе и наоборот. Подобным образом, если в данном документе ясно не указано иное, слово «или» включает «и».

Если не указано иное, значения параметров следует понимать как модифицированные термином «приблизительно» в данном контексте. Если термин «приблизительно» применяют для описания параметров настоящей заявки, термин «приблизительно» указывает на то, что существует погрешность значения; например, это означает варьирование в пределах диапазона $\pm 5\%$, например, $\pm 1\%$ или $\pm 0,1\%$.

Все патенты, заявки на патенты и другие указанные публикации явным образом включены в данный документ посредством ссылки с целью описания и раскрытия. Эти публикации представлены только по причине того, что они были раскрыты до даты подачи настоящей заявки. Все утверждения относительно дат этих документов или описания содержания этих документов основаны на информации, доступной заявителю, и не являются каким-либо признанием правильности дат или содержания этих документов. Кроме того, в любой стране или регионе любая ссылка на эти публикации в данном документе не должна пониматься как признание того, что публикации являются частью общеизвестных знаний в данной области техники.

Соединение по настоящей заявке может быть асимметричным, например, иметь один или более стереоизомеров. Если не указано иное, все стереоизомеры включают, например, энантиомеры и диастереоизомеры. Соединение с асимметричными атомами углерода по настоящей заявке может быть выделено в оптически чистой форме или рацемической форме. Оптически чистая форма может быть выделена из рацемической смеси или может быть синтезирована с использованием хирального исходного материала или хирального реагента.

Фармацевтическую композицию по настоящей заявке можно получать путем объединения соединения по настоящей заявке с подходящим фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, и ее можно составлять, например, в виде твердого вещества, полутвердого вещества, жидкости или газового состава, как например, в виде таблетки, пилюли, капсулы, порошка, гранулы, мази, эмульсии, суспензии, суппозитория, инъекции, средства для ингаляции, геля, микросферы и аэрозоля.

Типичные пути введения соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе по настоящей заявке включают без ограничения пероральный, ректальный, местный, ингаляционный, парентеральный,

сублингвальный, интравагинальный, интраназальный, интраокулярный, интраперитонеальный, внутримышечный, подкожный и внутривенный пути введения.

Фармацевтическая композиция по настоящей заявке может быть изготовлена с применением способов, хорошо известных в уровне техники, таких как традиционное смешивание, растворение, гранулирование, дражирование, измельчение, эмульгирование, лиофилизирование и т. п.

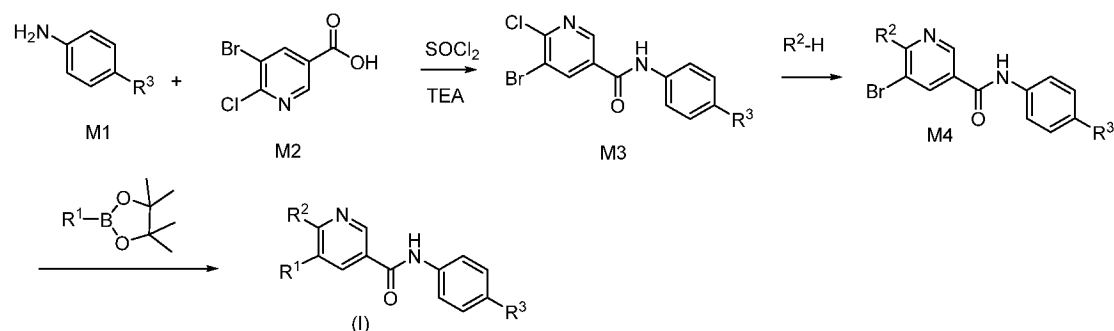
Терапевтические дозы соединения по настоящей заявке можно определять, например, в соответствии с конкретным применением средства лечения, путем введения соединения, здоровьем и состоянием пациента и решением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по настоящей заявке в фармацевтической композиции может не быть постоянной и зависит от различных факторов, включая дозировки, химические свойства (например, гидрофобность) и пути введения. Например, соединение по настоящей заявке может быть представлено для парентерального введения в виде физиологического забуференного водного раствора, содержащего приблизительно 0,1% вес./об. - 10% вес./об. соединения. Определенные типичные дозы находятся в диапазоне от приблизительно 1 мкг/кг массы тела/день до приблизительно 1 г/кг массы тела/день. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг массы тела/день до приблизительно 100 мг/кг массы тела/день. Доза вероятно зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая активность выбранного соединения, состав на основе вспомогательного вещества и путь его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать на основе кривых доза-ответ, полученных на основе тестовых систем *in vitro* или животных моделей.

Соединения согласно настоящей заявке могут быть получены с помощью разнообразных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области, в том числе конкретных вариантов осуществления, перечисленных ниже, вариантов осуществления, полученных путем их комбинирования с другими способами химического синтеза, и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают без ограничения примеры настоящей заявки.

Химические реакции для конкретных вариантов осуществления настоящей заявки осуществляют в подходящем растворителе, который должен быть пригодным для химических изменений в настоящей заявке, и с необходимыми реагентами и материалами. Иногда для того, чтобы получить соединения по настоящей заявке, специалистам в данной области необходимо модифицировать или выбрать процедуру синтеза или способ осуществления реакций исходя из представленных вариантов осуществления.

Важным аспектом при планировании пути синтеза в данной области является выбор подходящих защитных групп для реакционноспособных функциональных групп (например, аминогруппа в настоящей заявке). Например, можно сослаться на Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed.) Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

Соединение формулы (I) в соответствии с настоящей заявкой может быть получено специалистом в области органического синтеза посредством следующих путей:



где

R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено выше, и R^2 не является водородом.

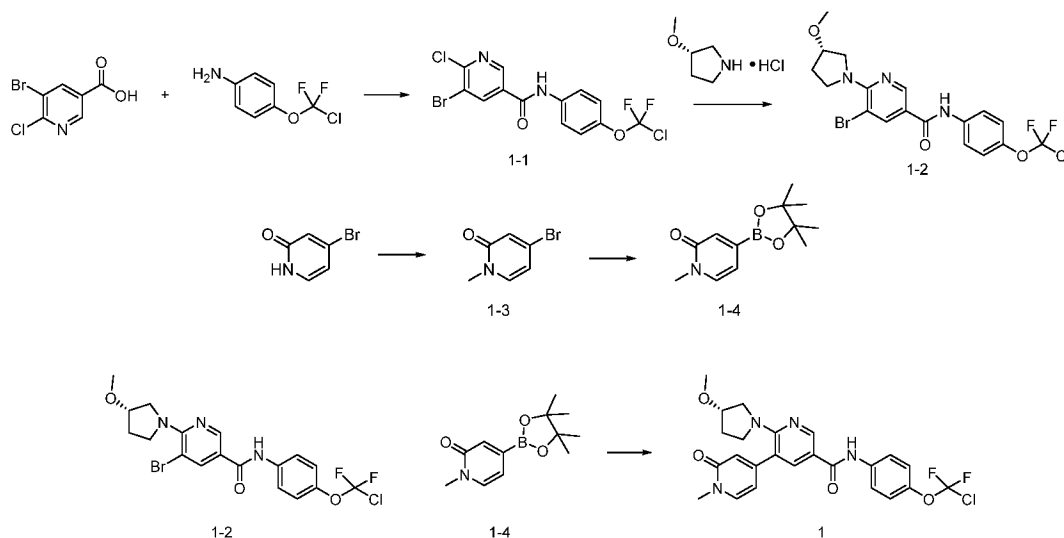
В настоящей заявке используются следующие сокращения: SOCl_2 – тионилхлорид; TEA – триэтиламин; DMSO – диметилсульфоксид; THF – тетрагидрофуран.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Для ясности в настоящей заявке дополнительно описаны следующие примеры, которые, однако, не предназначены для ограничения объема настоящей заявки. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что различные изменения и модификации могут быть сделаны в отношении конкретных примеров настоящего изобретения без

отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Все реагенты, применяемые в настоящей заявке, являются коммерчески доступными и их можно применять без дополнительной очистки.

Пример 1. Получение соединения 1



Стадия А. Получение соединения 1-1

В трехгорлую колбу объемом 500 мл последовательно добавляли толуол (300 мл) и 5-бром-6-хлорникотиновую кислоту (15,0 г), затем при комнатной температуре в систему добавляли по каплям тионилхлорид (14,79 г), после завершения добавления систему нагревали до 70-80°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 4 ч., затем реакцию останавливали и систему концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла; в систему добавляли дихлорметан (300 мл) и перемешивали и в систему добавляли по каплям 4-(хлордифторметокси)анилин (12,28 г); после завершения добавления по каплям добавляли по каплям триэтиламин (12,58 г); после завершения добавления по каплям систему вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции в реакционный раствор, описанный выше, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл), перемешивали в течение 10 мин. и фильтровали и собирали осадок на фильтре; исходный раствор подвергали отделению жидкости с получением органической фазы и в органическую фазу добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (100 мл) с последующим перемешиванием и отделением жидкости с получением органической фазы; осадок на фильтре добавляли в органическую фазу и

смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 20,44 г соединения 1-1.

Стадия В. Получение соединения 1-2

В пробирку объемом 50 мл последовательно добавляли изопропанол (10 мл), соединение 1-1 (1,0 г), полученное на стадии А выше, гидрохлорид (*S*)-3-метоксипирролидина (0,334 г), *N,N*-диизопропилэтиламин (1,004 г) и якорь магнитной мешалки и после того, как пробирку герметично закрывали, герметично закрытую пробирку помещали в микроволновой реактор для обеспечения осуществления реакции при 140°C в течение 1,5 ч. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры в реакционный раствор добавляли этилацетат (15 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (15 мл), и перемешивали, и промывали с последующим отделением жидкости, органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,8 г соединения 1-2. MS (ESI, [M-H]⁻) *масса/заряд*: 474,0.

Стадия С. Получение соединения 1-3

В трехгорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли 4-бромпиридин-2(1*H*)-он (2,0 г) и безводный THF (20 мл), после охлаждения системы до 0°C на ледяной бане добавляли порциями 60% гидрид натрия (0,919 г) и после продувания системы азотом 3 раза систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. В реакционный раствор на ледяной бане медленно добавляли йодметан (3,26 г) и систему вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи. В реакционный раствор добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (40 мл) для экстрагирования; органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным хлоридом натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением соединения 1-3 (1,82 г). MS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 188,0.

Стадия D. Получение соединения 1-4

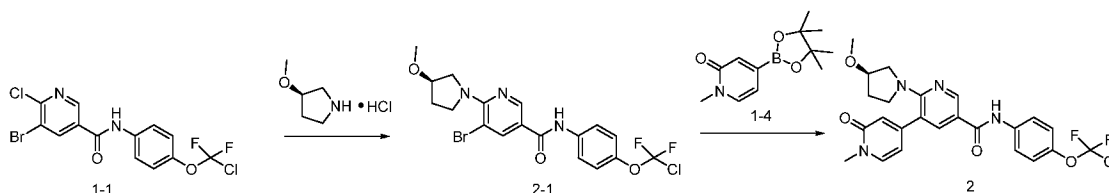
В пробирку для микроволновой обработки объемом 10 мл последовательно добавляли 1,4-диоксан (5 мл), соединение 1-3 (142 мг), полученное на стадии С выше, бис(пинаколато)дибор (160 мг), ацетат калия (124 мг) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (31 мг), после завершения добавления систему продували азотом и нагревали до 90°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 4 ч., реакцию останавливали, систему охлаждали до комнатной температуры и полученный реакционный раствор непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия Е. Получение соединения 1

В реакционный раствор, полученный на стадии D, последовательно добавляли соединение 1-2 (200 мг), карбонат калия (174 мг), деионизированную воду (1 мл) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (48 мг); после завершения добавления систему продували азотом и затем пробирку для микроволновой обработки герметично закрывали и помещали в микроволновой реактор, нагревали до 140°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 1,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали, а исходный раствор собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 123 мг соединения 1.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,20 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,9 Гц, 2H), 7,75 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,28 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Гц, 1H), 3,96 (dd, *J* = 5,6, 3,0 Гц, 1H), 3,54–3,41 (m, 5H), 3,37–3,34 (m, 1H), 3,26 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,03–1,94 (m, 1H), 1,94–1,85 (m, 1H). MS (ESI, [M+H]⁺) масса/заряд: 505,0.

Пример 2. Получение соединения 2



Стадия А. Получение соединения 2-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (*R*)-3-метоксипирролидина с получением промежуточного

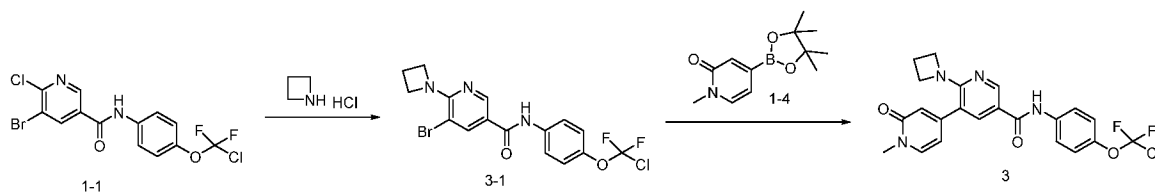
соединения 2-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 476,1.

Стадия В. Получение соединения 2

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 2-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 2.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 10,20 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,91–7,82 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,40 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,28 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Гц, 1H), 4,01–3,93 (m, 1H), 3,54–3,40 (m, 5H), 3,26 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,37–3,34 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,03–1,95 (m, 1H), 1,95–1,85 (m, 1H). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 505,1.

Пример 3. Получение соединения 3



Стадия А. Получение соединения 3-1

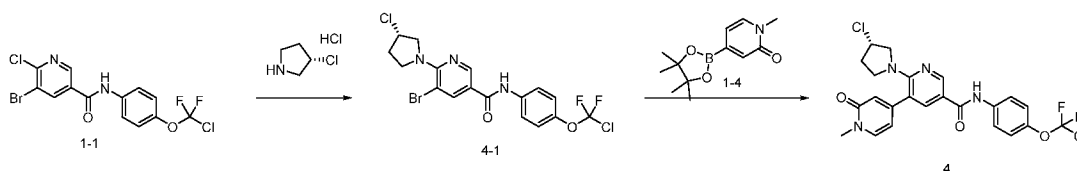
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом азетидина с получением промежуточного соединения 3-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 431,9.

Стадия В. Получение соединения 3

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 3-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 3.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,22 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,75 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,42 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 6,32 (m, 1H), 3,89 (t, $J = 7,5$ Гц, 4H), 3,47 (s, 3H), 2,22 (m, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 461,12323.

Пример 4. Получение соединения 4



Стадия А. Получение соединения 4-1

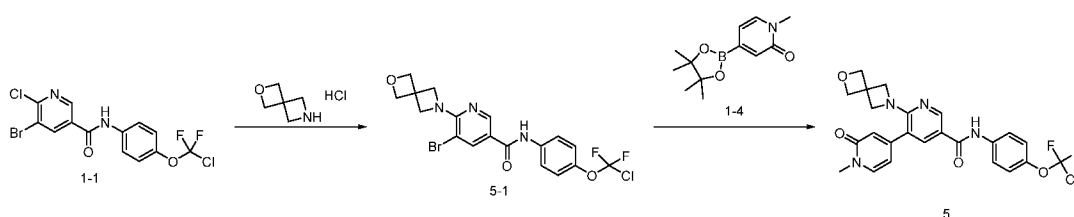
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (*S*)-3-хлорпирролидина с получением промежуточного соединения 4-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 480,00.

Стадия В. Получение соединения 4

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 4-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 4.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,24 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,30 (dd, $J = 2,0$ Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,80 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 3,84 (dd, $J = 4,5$ Гц, 13,0 Гц, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,11 (m, 1H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 509,10003.

Пример 5. Получение соединения 5



Стадия А. Получение соединения 5-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана с получением промежуточного соединения 5-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 474,1.

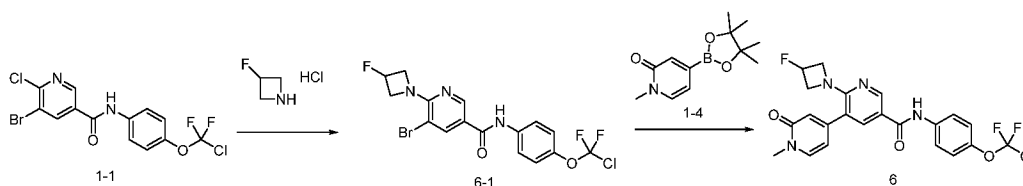
Стадия В. Получение соединения 5

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 5-1, полученное на

стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 5.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,22 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,5$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,42 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,30 (m, 1H), 4,64 (s, 4H), 4,07 (s, 4H), 3,49 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 503,13412.

Пример 6. Получение соединения 6



Стадия А. Получение соединения 6-1

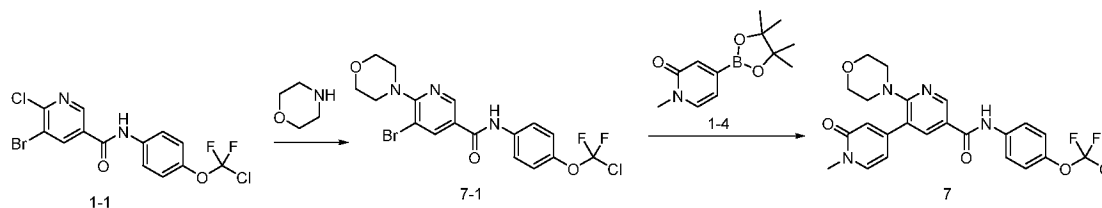
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом 3-фторазетидина с получением промежуточного соединения 6-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 450,0.

Стадия В. Получение соединения 6

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 6-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 6.

^1H ЯМР(500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,79 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,34 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,38 (d, $J = 55,1$ Гц, 1H), 4,18-4,25 (m, 2H), 3,93-3,98 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 479,11256.

Пример 7. Получение соединения 7



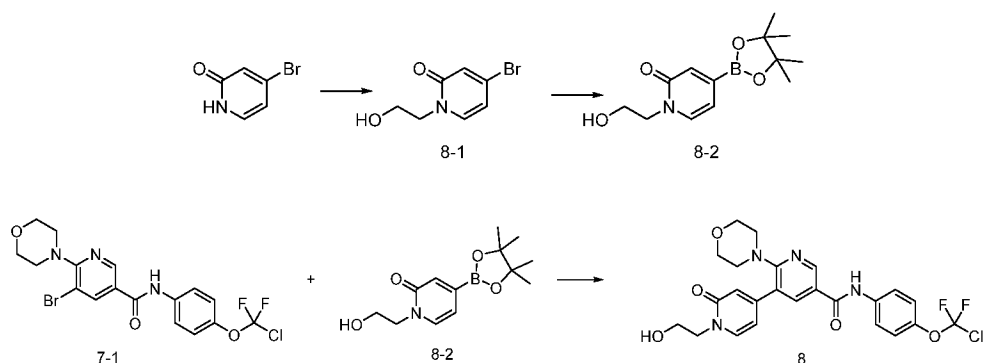
Стадия А. Получение соединения 7-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с морфолином с получением промежуточного соединения 7-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 462,0.

Стадия В. Получение соединения 7

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 7-1 добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 7.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,37 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,91–7,85 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,68 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,52 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Гц, 1H), 3,67–3,58 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,28 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 491,1.

Пример 8. Получение соединения 8**Стадия А. Получение соединения 8-1**

Согласно способу получения со стадии С из примера 1 4-бромпиридин-2(1H)-он вводили в реакцию с 2-йодэтан-1-олом с получением промежуточного соединения 8-1.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,88 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,91 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,59 (q, $J = 5,4$ Гц, 2H). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 218,03.

Стадия В. Получение соединения 8-2

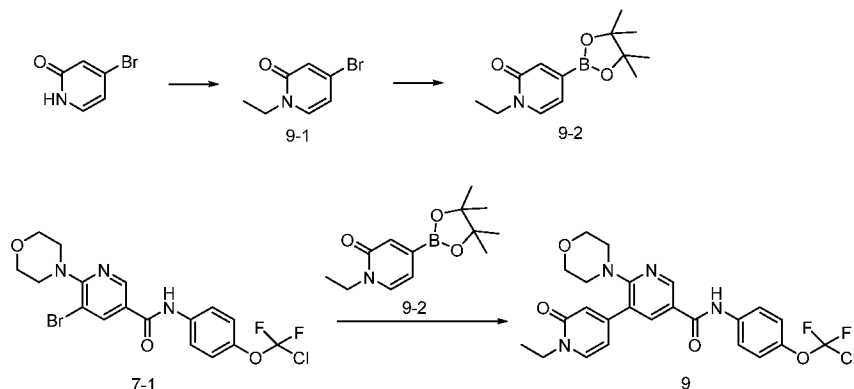
Согласно способу получения со стадии D из примера 1 соединение 8-1 вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением реакционного раствора промежуточного соединения 8-2, который непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия С. Получение соединения 8

Согласно способу получения со стадии E из примера 1 соединение 7-1 добавляли в реакционный раствор соединения 8-2 для осуществления реакции с получением соединения 8.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,33 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,70–6,61 (m, 1H), 6,55–6,45 (m, 1H), 4,89 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,98 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,70–3,65 (m, 2H), 3,64–3,60 (m, 4H), 3,28 (t, $J = 4,5$ Гц, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 521,1423.

Пример 9. Получение соединения 9



Стадия А. Получение соединения 9-1

В трехгорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли 4-бромпиридин-2(1H)-он (500 мг) и безводный тетрагидрофуран (10 мл), систему охлаждали до 0°C на ледяной бане, добавляли порциями 60% гидрид натрия (230 мг) и после продувания системы азотом 3 раза систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. В реакционный раствор на ледяной бане медленно добавляли йодэтан (896 мг) и реакционный раствор нагревали до 70°C на масляной бане и обеспечивали осуществление реакции в течение 6 ч. В реакционный раствор добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (15 мл) для

экстрагирования; органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным хлоридом натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением соединения 9-1 (200 мг). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 202,0.

Стадия В. Получение соединения 9-2

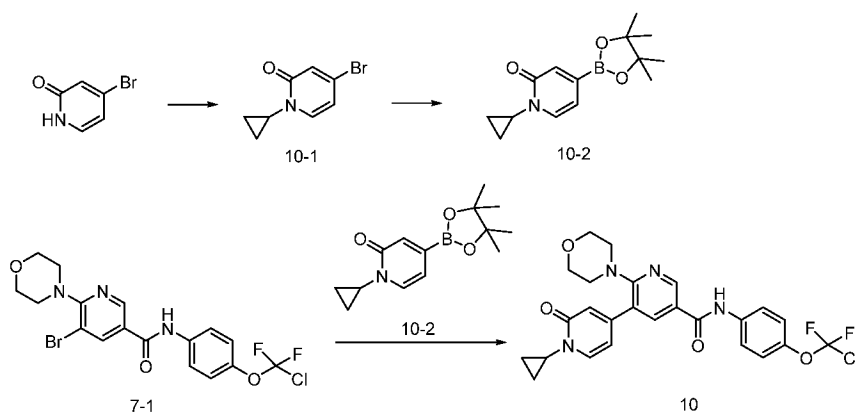
Согласно способу получения со стадии D из примера 1 соединение 9-1 вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением промежуточного соединения 9-2, которое непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия С. Получение соединения 9

Согласно способу получения со стадии E из примера 1 соединение 7-1 добавляли в реакционный раствор соединения 9-2 для осуществления реакции с получением соединения 9.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,32 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,91–7,84 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,66 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,53 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Гц, 1H), 3,99–3,91 (m, 2H), 3,68–3,58 (m, 4H), 3,28 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 505,3.

Пример 10. Получение соединения 10



Стадия А. Получение соединения 10-1

В грушевидную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли 4-бромпиридин-2(1H)-он, 4-бром-2-гидроксипиридин (500 мг), циклопропилбороновую

кислоту (494 мг), пиридин (1137 мг), ацетат меди (522 мг), карбонат цезия (936 мг) и толуол (10 мл) и систему нагревали до 95°C на масляной бане на воздухе и обеспечивали осуществление реакции в течение ночи. На следующий день реакционный раствор разбавляли с помощью этилацетата (10 мл) и фильтровали через диатомит под вакуумом, а фильтрат промывали дважды с помощью воды, и затем промывали с помощью насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 10-1 (61 мг). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 214,0.

Стадия В. Получение соединения 10-2

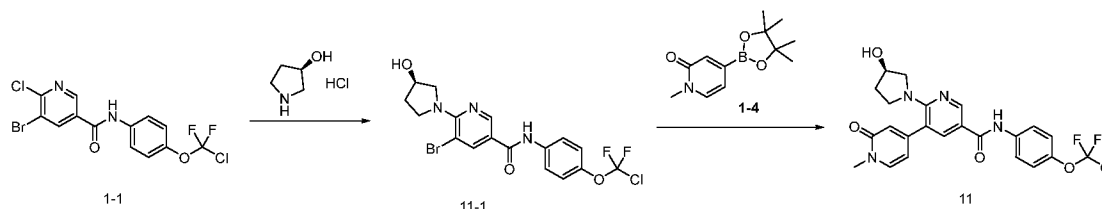
Согласно способу получения со стадии D из примера 1 соединение 1-3 заменяли соединением 10-1, полученным на стадии выше, и реакционный раствор соединения 10-2 получали после реакции и непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия С. Получение соединения 10

Согласно способу получения со стадии E из примера 1 соединение 7-1 добавляли в реакционный раствор соединения 10-2 для осуществления реакции с получением соединения 10.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,61 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,70–3,57 (m, 4H), 3,38 (s, 1H), 3,27 (s, 4H), 1,11–0,95 (m, 2H), 0,93–0,79 (m, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 517,1451.

Пример 11. Получение соединения 11



Стадия А. Получение соединения 11-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в

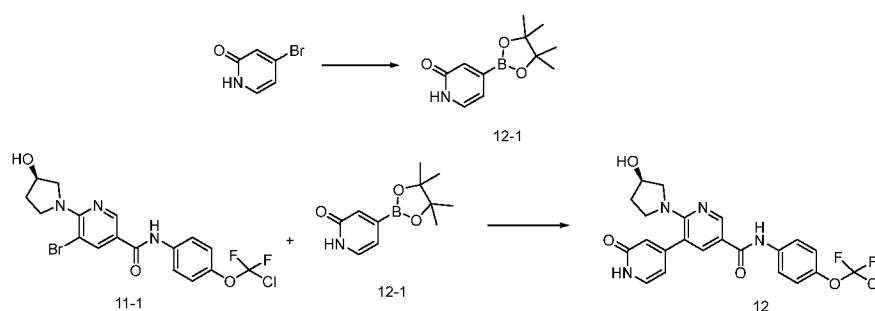
реакцию с гидрохлоридом (*R*)-пирролидин-3-ола с получением промежуточного соединения 11-1.

Стадия В. Получение соединения 11

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 11-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 11.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,86 (d, $J = 10,0$ Гц, 2H), 7,75 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 10,0$ Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,28-6,27 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,57-3,56 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,36-3,35 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H) 1,92-1,85 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 491,1302.

Пример 12. Получение соединения 12



Стадия А. Получение соединения 12-1

Согласно способу получения со стадии D из примера 1 4-бромпиридин-2(1H)-он вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением реакционного раствора промежуточного соединения 12-1, который непосредственно применяли на следующей стадии.

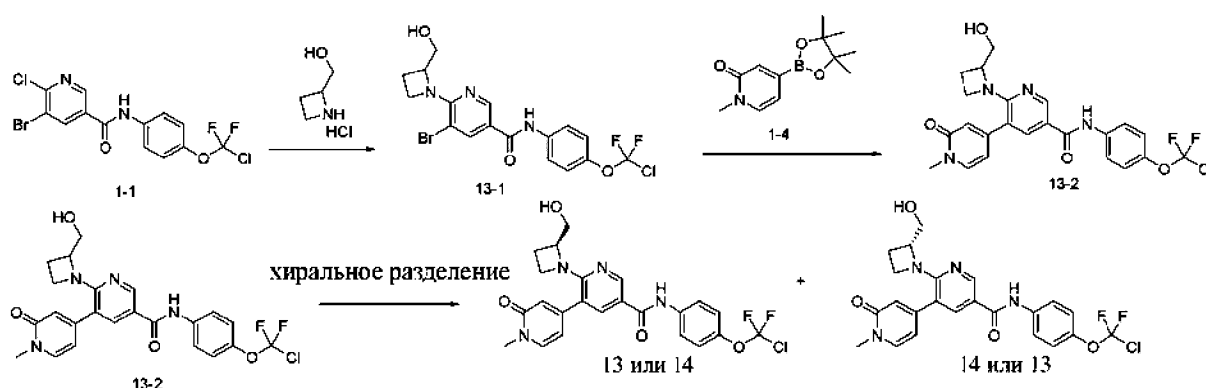
Стадия В. Получение соединения 12

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 11-1 добавляли в реакционный раствор соединения 12-1 для осуществления реакции с получением соединения 12.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,21 (br, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,05 (s, 1H),

7,87-7,86 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 10,0$ Гц, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,80-1,78 (m, 1H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 477,1139.

Примеры 13 и 14. Получение соединений 13 и 14



Стадия А. Получение соединения 13-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом азетидин-2-илметанола с получением соединения 13-1. MS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 460,0.

Стадия В. Получение соединения 13-2

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 13-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 13-2.

Стадия С. Получение соединений 13 и 14

Соединение 13-2 разделяли с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (модель: waters SFC150G), где разделительная колонка представляла собой колонку CHIRALART Cellulose-SC, подвижная фаза представляла собой 25 об. % этанола и 75 об. % диоксида углерода, и скорость потока составляла 60 мл/мин, и получали соединение 13 с $t_R = 5,484$ мин;

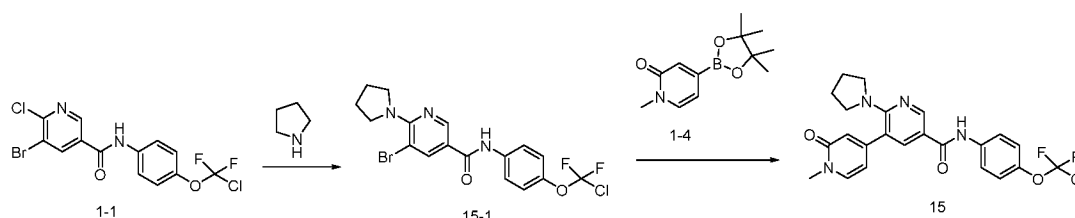
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,23 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,04 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,39 (dd, J

= 6,9, 1,7 Гц, 1H), 4,88 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,60-4,43 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 491,12806.

Также получали соединение 14 с $t_R = 9,467$ мин.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,04 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,39 (dd, $J = 6,9, 1,7$ Гц, 1H), 4,88 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,60-4,43 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 491,12806.

Пример 15. Получение соединения 15



Стадия А. Получение соединения 15-1

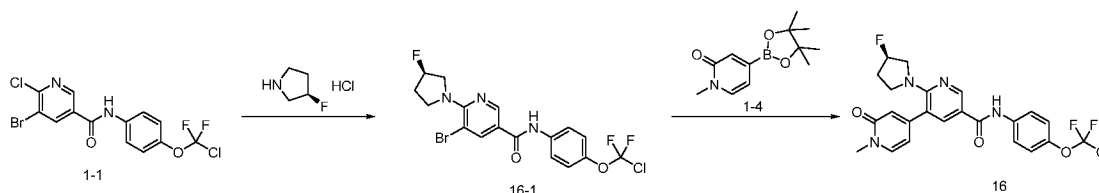
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с тетрагидропирролом с получением промежуточного соединения 15-1.

Стадия В. Получение соединения 15

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 15-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 15.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,39 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,32-6,21 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (s, 4H), 1,82 (s, 4H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 475,13331.

Пример 16. Получение соединения 16



Стадия А. Получение соединения 16-1

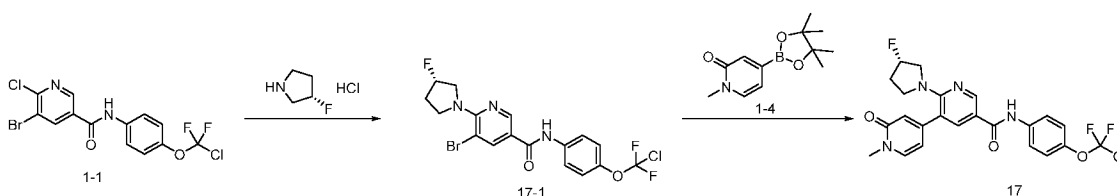
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (*R*)-3-фторпирролидина с получением соединения 16-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) масса/заряд: 464,02.

Стадия В. Получение соединения 16

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 16-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 16.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,23 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,29 (dt, $J = 10,9, 5,4$ Гц, 1H), 5,35 (d, $J = 53,4$ Гц, 1H), 3,76–3,62 (m, 1H), 3,54 (tt, $J = 13,9, 6,9$ Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,43 (dt, $J = 19,2, 6,0$ Гц, 2H), 2,22–1,95 (m, 2H). MS (ESI, $[M+H]^+$) масса/заряд: 493,29

Пример 17. Получение соединения 17



Стадия А. Получение соединения 17-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (*S*)-3-фторпирролидина с получением соединения 17-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) масса/заряд: 464,02.

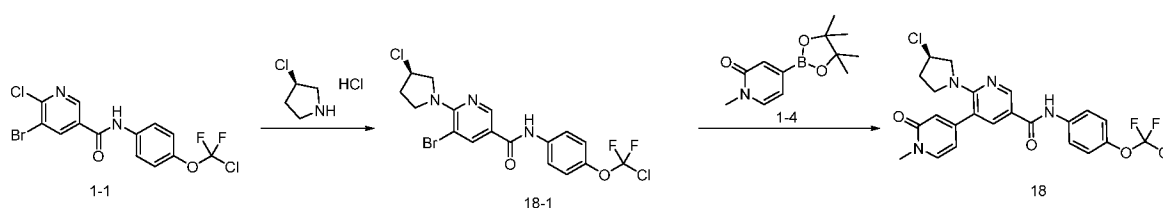
Стадия В. Получение соединения 17

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 17-1, полученное на

стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 17.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,23 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,29 (dt, $J = 10,9, 5,4$ Гц, 1H), 5,35 (d, $J = 53,4$ Гц, 1H), 3,76–3,62 (m, 1H), 3,54 (tt, $J = 13,9, 6,9$ Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,43 (dt, $J = 19,2, 6,0$ Гц, 2H), 2,22–1,95 (m, 2H). MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 493,20.

Пример 18. Получение соединения 18



Стадия А. Получение соединения 18-1

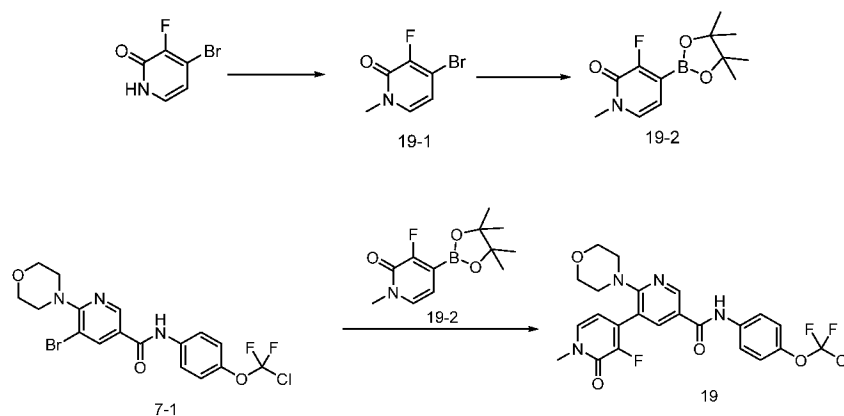
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (*R*)-3-хлорпирролидина с получением соединения 18-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 479,98.

Стадия В. Получение соединения 18

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 18-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 18.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,24 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,78 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,31 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,90 (dd, $J = 12,7, 4,3$ Гц, 1H), 3,71 (dt, $J = 38,1, 19,1$ Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,46 (dd, $J = 22,1, 11,0$ Гц, 2H), 2,36 (dt, $J = 13,2, 11,4$ Гц, 1H), 2,15–1,97 (m, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 509,09537.

Пример 19. Получение соединения 19



Стадия А. Получение соединения 19-1

Согласно способу со стадии С из примера 1 4-бром-3-фторпиридин-2(1H)-он вводили в реакцию с йодметаном с получением соединения 19-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 208,02.

Стадия В. Получение соединения 19-2

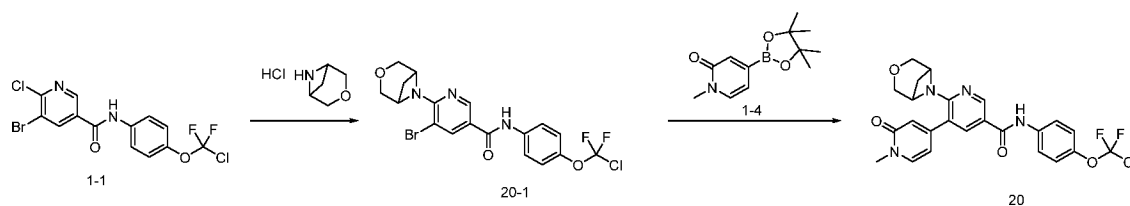
Согласно способу получения со стадии D из примера 1 соединение 19-1 вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением реакционного раствора соединения 19-2, который непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия С. Получение соединения 19

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 7-1 добавляли в реакционный раствор соединения 19-2, полученный на стадии В выше, для осуществления реакции с получением соединения 19.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,31 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,10 (dd, $J = 24,6, 4,1$ Гц, 2H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,63 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,66–3,54 (m, 4H), 3,44 (d, $J = 8,9$ Гц, 3H), 3,39–3,34 (m, 4H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 509,12021.

Пример 20. Получение соединения 20



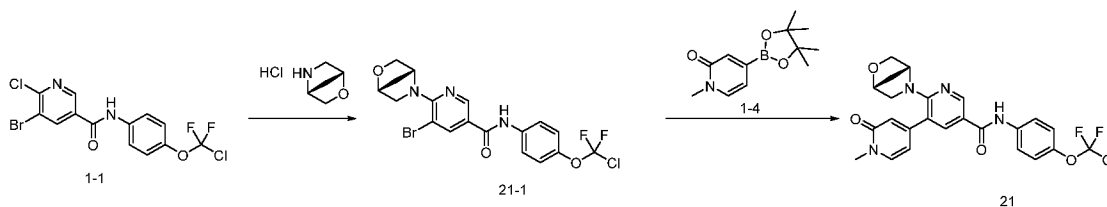
Стадия А. Получение соединения 20-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептана с получением соединения 20-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 474,02.

Стадия В. Получение соединения 20

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 20-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 20.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,27 (d, $J = 25,5$ Гц, 1H), 8,79 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,05 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,90–7,80 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,51 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,36 (dd, $J = 6,9, 1,9$ Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,64 (d, $J = 10,1$ Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,66 (dd, $J = 13,8, 6,6$ Гц, 1H), 1,73 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 503,12935.

Пример 21. Получение соединения 21**Стадия А.** Получение соединения 21-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана с получением соединения 21-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 474,03.

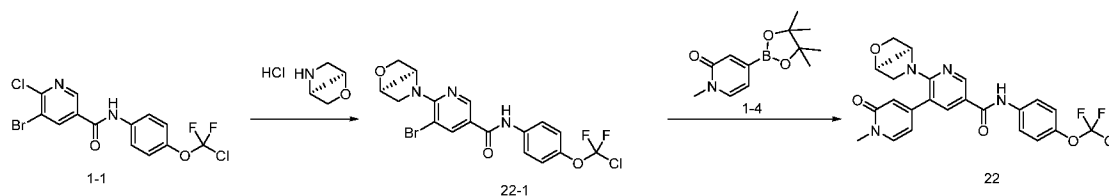
Стадия В. Получение соединения 21

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 21-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 21.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,25 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Гц,

2H), 7,73 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,51–6,22 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,80 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 1,83 (q, $J = 9,3$ Гц, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 503,12954.

Пример 22. Получение соединения 22



Стадия А. Получение соединения 22-1

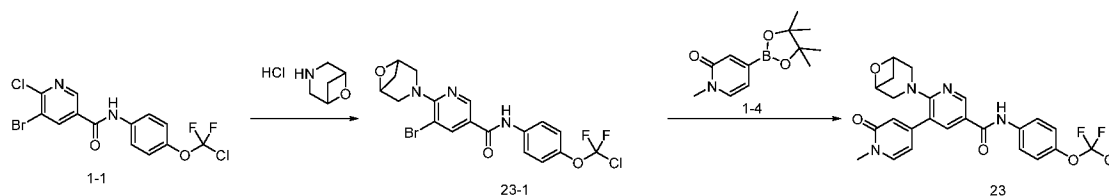
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана с получением соединения 22-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 474,03.

Стадия В. Получение соединения 22

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 22-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 22.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,25 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,87 (t, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,31 (dd, $J = 6,9, 1,5$ Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,47 (d, $J = 9,4$ Гц, 3H), 3,30 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 2,80 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 1,91–1,70 (m, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 503,12949.

Пример 23. Получение соединения 23



Стадия А. Получение соединения 23-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в

реакцию с гидрохлоридом 6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гептадекана с получением соединения 23-1.

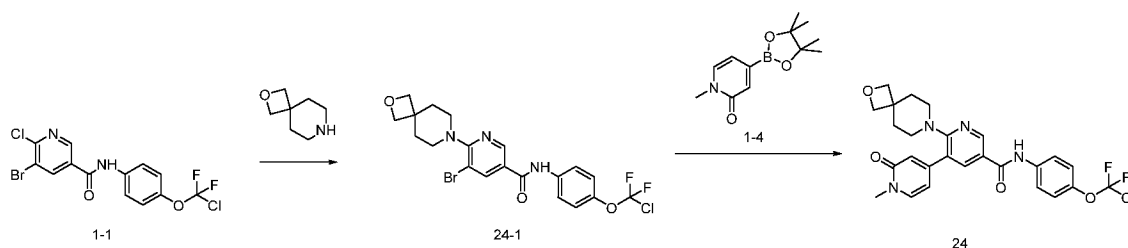
MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 474,06.

Стадия В. Получение соединения 23

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 23-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 23.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,26 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,96–7,79 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,52 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,34 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,80 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,60 (d, $J = 12,7$ Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,07–2,93 (m, 1H), 1,79 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 503,12984.

Пример 24. Получение соединения 24



Стадия А. Получение соединения 24-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 и 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан отбирали в качестве исходных материалов для получения соединения 24-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 502,10.

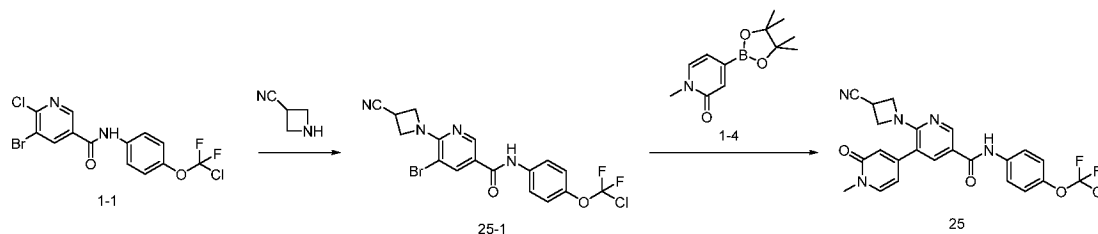
Стадия В. Получение соединения 24

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 24-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 24.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,29 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,65 (d, $J =$

1,6 Гц, 1H), 6,45 (dd, $J = 7,0, 1,8$ Гц, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,26–3,17 (m, 4H), 1,84–1,76 (m, 4H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 531,1332.

Пример 25. Получение соединения 25



Стадия А. Получение соединения 25-1

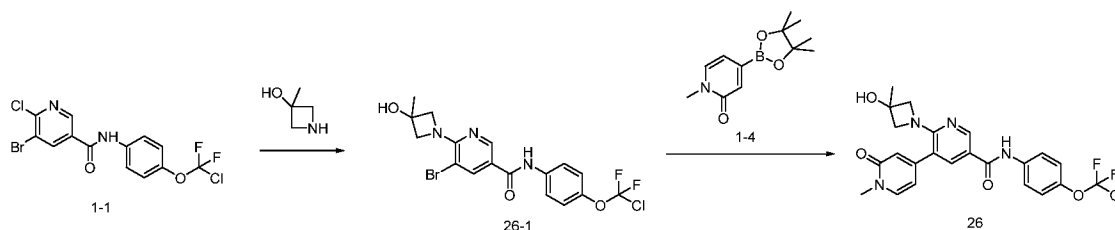
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 и 3-ацетонитрилциклобутиламин отбирали в качестве исходных материалов для получения соединения 25-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 457,02.

Стадия В. Получение соединения 25

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 25-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 25.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,29 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,46 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,34 (dd, $J = 6,9, 1,9$ Гц, 1H), 4,17 (t, $J = 8,9$ Гц, 2H), 4,03 (dd, $J = 8,8, 5,9$ Гц, 2H), 3,77 (tt, $J = 9,0, 5,9$ Гц, 1H), 3,48 (s, 3H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 486,1140.

Пример 26. Получение соединения 26



Стадия А. Получение соединения 26-1

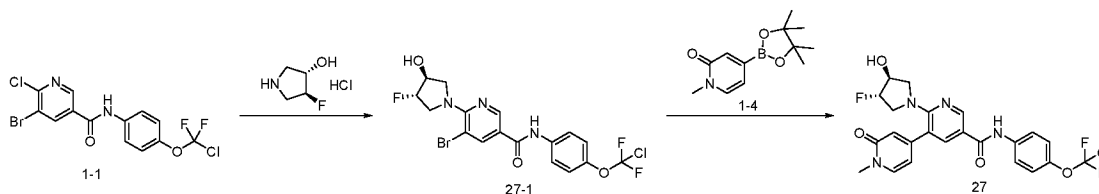
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 и 3-метил-3-акридинол отбирали в качестве исходных материалов для получения соединения 26-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 462,02.

Стадия В. Получение соединения 26

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 26-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 26.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,22 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,90–7,83 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,43 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,32 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,48 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 491,1298.

Пример 27. Получение соединения 27



Стадия А. Получение соединения 27-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ола с получением соединения 27-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 480,02.

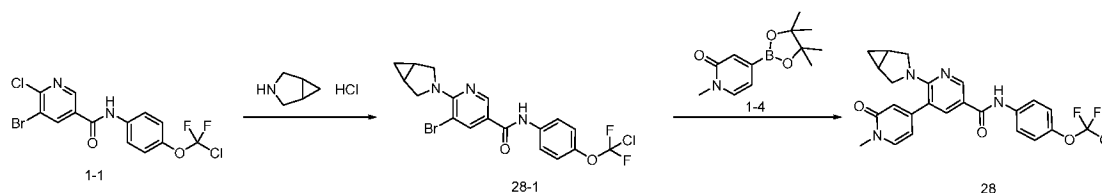
Стадия В. Получение соединения 27

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 27-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 27.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,23 (s, 1H), 8,83–8,70 (m, 1H), 8,14–8,04 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,28 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,49 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 4,98 (d, $J = 51,4$ Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,83 (dd, $J = 42,0, 13,4$ Гц, 1H), 3,62 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,54–3,39 (m, 4H), 3,18 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 509,1248.

Пример 28. Получение соединения 28



Стадия А. Получение соединения 28-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом 3-азабицикло[3.1.0]гексана с получением соединения 28-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 458,06.

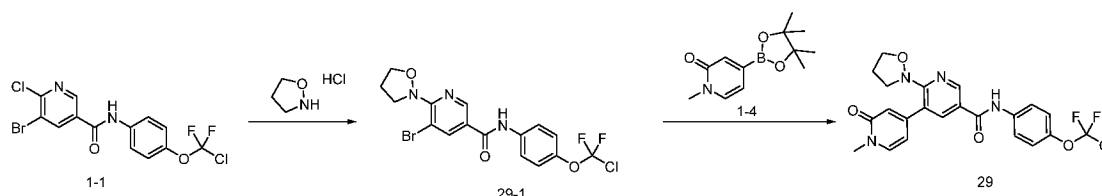
Стадия В. Получение соединения 28

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 28-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 28.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,43 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,25 (dd, $J = 6,9, 1,9$ Гц, 1H), 3,67 (d, $J = 10,9$ Гц, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 11,0$ Гц, 2H), 1,60–1,50 (m, 2H), 0,58 (td, $J = 7,6, 4,6$ Гц, 1H), 0,05 (q, $J = 4,0$ Гц, 1H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 487,1385.

Пример 29. Получение соединения 29



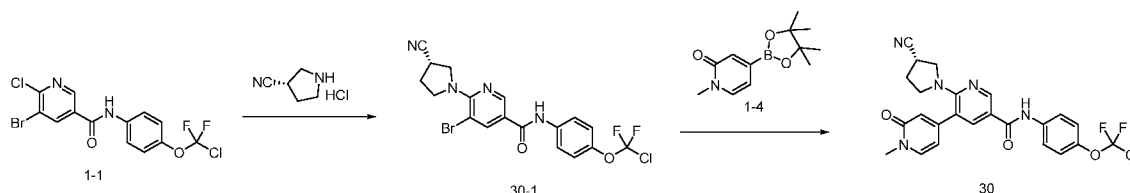
Стадия А. Получение соединения 29-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом изоксазолидина с получением соединения 29-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 448,03.

Стадия В. Получение соединения 29

В реакционный раствор соединения 1-4, полученного на стадии D из примера 1, последовательно добавляли соединение 29-1 (500 мг), полученное на стадии А выше, фосфат калия (710 мг), деионизированную воду (3 мл) и дихлор[1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфин)ферроцен палладия(II) (73 мг); после завершения добавления систему продували азотом и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 6 ч. Систему фильтровали, собирали исходный раствор, добавляли этилацетат (30 мл) и смесь перемешивали и промывали с последующим отделением жидкости с получением органической фазы; добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) и смесь перемешивали и промывали с последующим отделением жидкости и очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 280 мг соединения 29.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,54 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,42 (dd, $J = 7,0, 1,9$ Гц, 1H), 3,78–3,73 (m, 2H), 3,68 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,13 (p, $J = 7,3$ Гц, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 477,1177.

Пример 30. Получение соединения 30**Стадия А.** Получение соединения 30-1

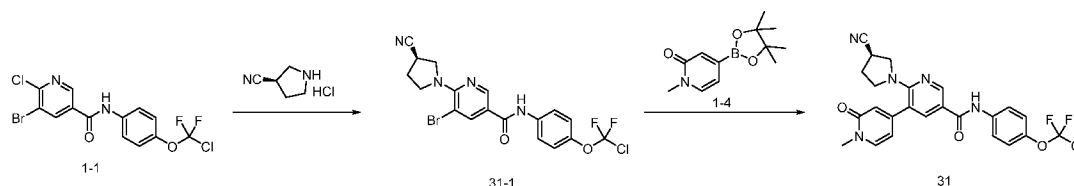
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (*S*)-пирролидин-3-карбонитрилом с получением соединения 30-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 471,1.

Стадия В. Получение соединения 30

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 30-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 30.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,25 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,16–8,03 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,30 (dd, $J = 6,9, 2,1$ Гц, 1H), 3,73–3,64 (m, 1H), 3,59–3,52 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,47–3,42 (m, 2H), 3,42–3,36 (m, 1H), 2,27–2,19 (m, 1H), 2,19–2,09 (m, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 500,1312.

Пример 31. Получение соединения 31



Стадия А. Получение соединения 31-1

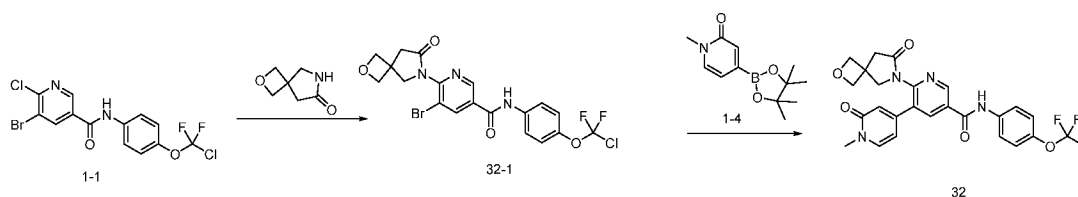
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (*R*)-3-фторпирролидина с получением соединения 31-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 471,1.

Стадия В. Получение соединения 31

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 31-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 31.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,25 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,44 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,30 (dd, $J = 6,9, 1,8$ Гц, 1H), 3,71–3,64 (m, 1H), 3,59–3,52 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,47–3,43 (m, 2H), 3,42–3,36 (m, 1H), 2,29–2,20 (m, 1H), 2,19–2,10 (m, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 500,1321.

Пример 32. Получение соединения 32



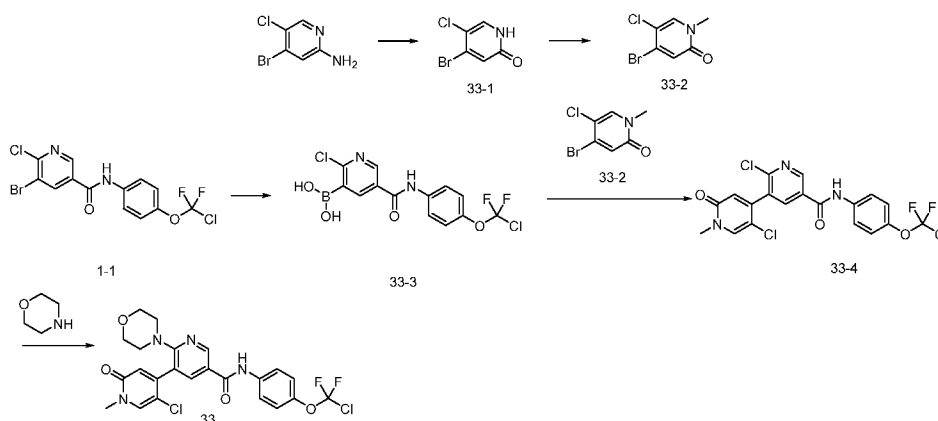
Стадия А. Получение соединения 32-1

В пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл последовательно добавляли диоксан (15 мл), соединение 1-1 (1 г), 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-7-он (0,309 г), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (0,140 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,111 г) и фосфат трикалия (1,030 г) и систему помещали в микроволновой реактор в атмосфере азота и нагревали до 140°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали, а исходный раствор собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 220 мг соединения 32-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 501,99.

Стадия В. Получение соединения 32

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 32-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 32.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,62 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,54 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,23 (dd, $J = 7,1, 2,1$ Гц, 1H), 4,71 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,57 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,74 (s, 2H). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 531,12415.

Пример 33. Получение соединения 33**Стадия А. Получение соединения 33-1**

В одnogорлую колбу объемом 25 мл последовательно добавляли очищенную воду (8 мл)

и 4-бром-5-хлорпиридин-2-амино (500 мг), систему перемешивали и охлаждали до 0-5°C и в систему медленно и по каплям добавляли 98% вес/вес концентрированный водный раствор серной кислоты (1 мл); после завершения добавления систему перемешивали в течение 5 мин., а затем в систему добавляли по каплям водный раствор нитрита натрия (1 мл, 319 мг/мл); температуру поддерживали для осуществления реакции в течение 30 мин. с последующим фильтрованием; осадок на фильтре ополаскивали с помощью очищенной воды (10 мл × 2), собирали и помещали в вакуумный сушильный шкаф для высушивания при 50°C до постоянной массы с получением 420 мг соединения 33-1. MS (ESI, [M-H]⁻) *масса/заряд*: 205,9.

Стадия В. Получение соединения 33-2

В однокорпусную колбу объемом 25 мл последовательно добавляли *N,N*-диметилформамид (5 мл), соединение 33-1 (200 мг), полученное на стадии А выше, и безводный карбонат калия (199 мг), систему перемешивали и охлаждали до 0-5°C и в систему медленно и по каплям добавляли йодметановый (1 мл, 136 мг) раствор безводного *N,N*-диметилформамида; после завершения добавления температуру поддерживали для осуществления реакции в течение 2 ч; в указанную выше систему добавляли дихлорметан (20 мл) и очищенную воду (10 мл) с последующим перемешиванием и отделением жидкости с получением органической фазы, которую высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 160 мг соединения 33-2. MS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 222,0.

Стадия С. Получение соединения 33-3

В пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл последовательно добавляли 1,4-диоксан (10 мл), соединение 1-1 (500 мг), бис(пинаколато)дибор (367 мг), ацетат калия (236 мг) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (88 мг), после завершения добавления систему продували азотом и нагревали до 140°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч, реакцию останавливали, систему охлаждали до комнатной температуры и полученный реакционный раствор непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия D. Получение соединения 33-4

В реакционный раствор, полученный на стадии С выше, последовательно добавляли

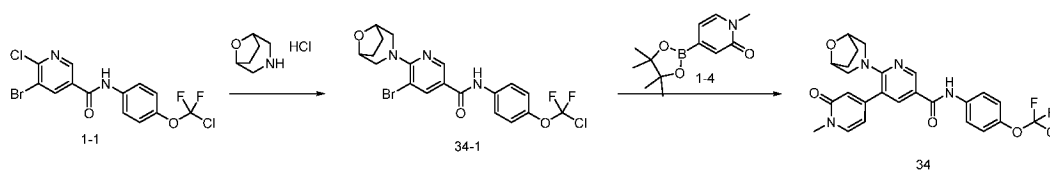
соединение 33-2 (282 мг), фосфат трикалия (639 мг), дихлор[1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфин)ферроцен палладий(II) (78 мг) и очищенную воду (2 мл) и после завершения добавления систему продували азотом и обеспечивали осуществление реакции при комнатной температуре в течение 4 ч; в систему добавляли этилацетат (20 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости, органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 300 мг соединения 33-4. MS (ESI, [M-H]⁻) *масса/заряд*: 472,0.

Стадия Е. Получение соединения 33

В пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл последовательно добавляли соединение 33-4 (200 мг), полученное на стадии D выше, морфолин (44,1 мг), *N,N*-диизопропилэтиламин (82 мг) и *N*-метилпирролидон (5 мл), уровень жидкости системы некоторое время продували азотом и затем пробирку герметично закрывали; пробирку нагревали до 160°C с применением микроволнового реактора и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч.; после охлаждения реакционного раствора в систему для разбавления добавляли этилацетат (10 мл), добавляли воду (10 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости, органический слой собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 20 мг соединения 33.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,90–7,81 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,66–3,53 (m, 4H), 3,46–3,36 (m, 4H), 3,48 (s, 3H). MS (ESI, [M-H]⁻) *масса/заряд*: 523,1.

Пример 34. Получение соединения 34



Стадия А. Получение соединения 4-1

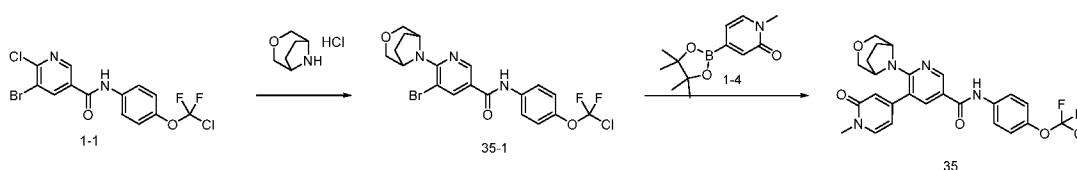
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидроклоридом 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана с получением промежуточного соединения 34-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 488,04.

Стадия В. Получение соединения 34

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 34-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 34.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,31 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,57 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,37 (m, $J = 6,9, 1,8$ Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,48 (d, $J = 10,9$ Гц, 5H), 3,04 (d, $J = 11,4$ Гц, 2H), 1,76 (m, $J = 11,0, 8,0$ Гц, 4H). HRMS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 517,1452.

Пример 35. Получение соединения 35



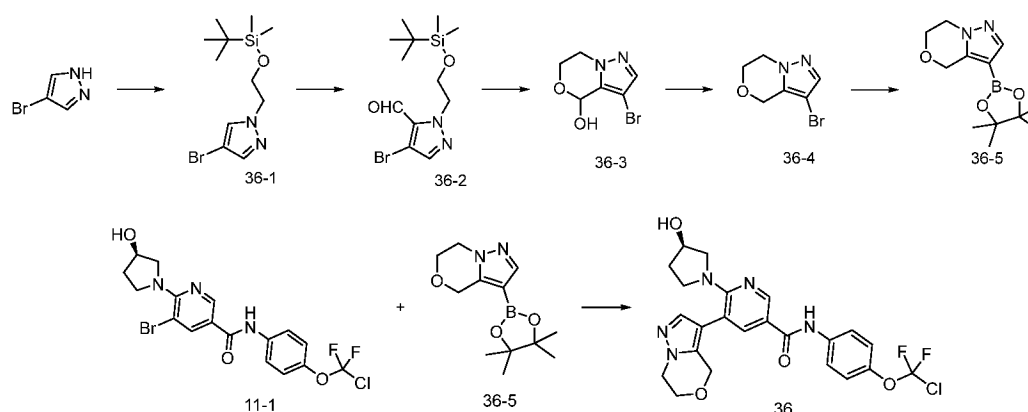
Стадия А. Получение соединения 35-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидроклоридом 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана с получением промежуточного соединения 35-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 488,1.

Стадия В. Получение соединения 35

Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 35-1, полученное на стадии А выше, добавляли в реакционный раствор соединения 1-4 для осуществления реакции с получением соединения 35.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,31 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,64 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,55–6,41 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,66 (d, $J = 10,6$ Гц, 2H), 3,55–3,41 (m, 5H), 1,98–1,64 (m, 4H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 517,1452.

Пример 36. Получение соединения 36**Стадия А. Получение соединения 36-1**

В трехгорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли ацетонитрил (80 мл), 4-бром-1*H*-пиразол (10 г) и карбонат цезия (44,3 г), реакционную систему переносили в ледяную соляную баню и охлаждали до 0°C в атмосфере азота и (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)диметилсилан (19,53 г) растворяли в ацетонитриле (40 мл); полученный раствор медленно и по каплям добавляли в реакционную систему и после завершения добавления реакционную систему естественным образом нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную систему добавляли этилацетат (50 мл) и воду (20 мл) с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и концентрировали при пониженном давлении; остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 13 г соединения 36-1.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,98 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,27 (t, *J* = 5,0 Гц, 2H), 3,96 (t, *J* = 5,0 Гц, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). MS (ESI, [M-(CH₃)₃C]⁺) масса/заряд: 247.

Стадия В. Получение соединения 36-2

В трехгорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли диизопропиламин (3,98 г) и безводный тетрагидрофуран (20 мл) в атмосфере азота. Реакционную систему переносили в низкотемпературный резервуар при -80°C и в реакционную систему добавляли по каплям 1,6 М *n*-гексановый раствор *n*-бутиллития (23 мл); после завершения добавления систему перемешивали при -80°C в течение 30 мин.

Соединение 36-1 (7,5 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (15 мл) и полученный раствор медленно и по каплям добавляли в вышеуказанную реакционную систему; после завершения добавления систему перемешивали при -80°C в течение 30 мин. *N,N*-диметилформаид (3,23 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (8 мл) и полученный раствор медленно и по каплям добавляли в вышеуказанную реакционную систему; после завершения добавления реакционную систему перемешивали при -80°C в течение 3 ч. В реакционную систему добавляли изопропанол (5 мл) для гашения реакции и реакционную систему при перемешивании переносили для достижения комнатной температуры. В реакционный раствор добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (40 мл) и этилацетат (100 мл) с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и концентрировали при пониженном давлении; остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 6 г соединения 36-2. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$) *масса/заряд*: 333,1.

Стадия С. Получение соединения 36-3

В одностороннюю колбу объемом 100 мл последовательно добавляли соединение 36-2 (4,8 г), 2-метилтетрагидрофуран (10 мл), воду (10 мл) и трифторуксусную кислоту (18 мл) и систему перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. pH системы доводили до нейтрального значения с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и при этом выделялось большое количество газа. В реакционную систему добавляли дихлорметан (100 мл) с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,8 г соединения 36-3. GCMS (EI, $[\text{M}-e]^{+}$) *масса/заряд*: 218.

Стадия D. Получение соединения 36-4

В трехгорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли дихлорметан (90 мл) и соединение 36-3 (3,8 г), реакционную систему охлаждали до 0°C на ледяной соляной бане, последовательно добавляли по каплям триэтилсилан (6,05 г) и трифторуксусную кислоту (11,87 г) через капельную воронку и реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. pH системы доводили до нейтрального значения с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. В

реакционную систему добавляли дихлорметан (100 мл) с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и концентрировали при пониженном давлении; остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,4 г соединения 36-4.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,57 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,08 (m, 4H). GCMS (EI, $[\text{M-e}]^+$) *масса/заряд*: 202.

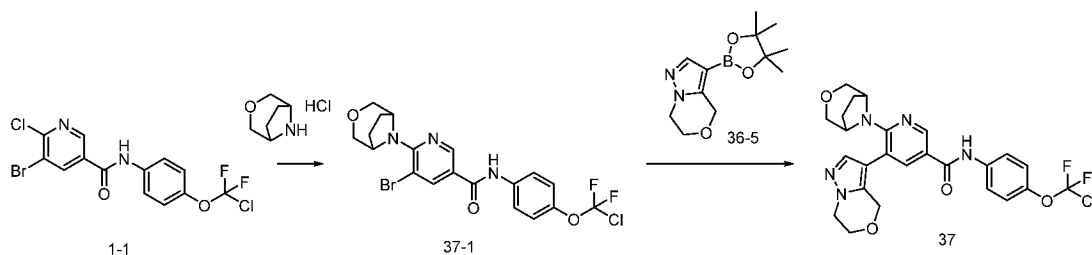
Стадия Е. Получение соединения 36-5

В одnogорлую колбу объемом 25 мл последовательно добавляли 1,4-диоксан (10 мл), соединение 36-4 (165 мг), бис(пинаколато)дибор (247 мг), ацетат калия (159 мг) и комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (40 мг); после завершения добавления систему продували азотом и затем нагревали до 90°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч., реакцию останавливали и систему охлаждали до комнатной температуры, которую непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия F. Получение соединения 36

Реакционный раствор, полученный на стадии Е выше, переносили в пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл, в пробирку для микроволновой обработки последовательно добавляли соединение 11-1 (250 мг), карбонат калия (224 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (62,4 мг) и воду (2,5 мл) и после завершения добавления пробирку для микроволновой обработки герметично закрывали и помещали в микроволновой реактор в атмосфере азота, где условия микроволновой реакции были следующими: 150°C и 1 ч. Реакционный раствор фильтровали через диатомит, фильтрат собирали и добавляли этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) в фильтрат для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 40 мг соединения 36.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,14 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,14 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 2,96 (s, 1H), 1,80 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M+H}]^+$) *масса/заряд*: 506,1413.

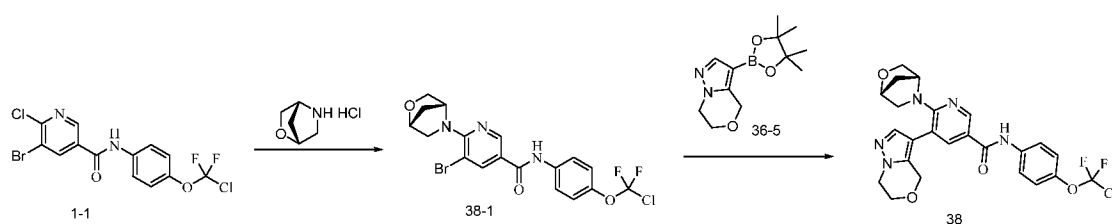
Пример 37. Получение соединения 37**Стадия А. Получение соединения 37-1**

Согласно способу со стадии В из примера 1 соединение 1-1 и гидрохлорид 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана применяли с получением соединения 37-1.

Стадия В. Получение соединения 37

Согласно способу со стадии Н из примера 1 соединение 37-1 и соединение 36-5 применяли для получения соединения 37.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,29 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 4,9$ Гц, 2H), 4,10 (dd, $J = 15,8, 9,5$ Гц, 4H), 3,62 (d, $J = 10,6$ Гц, 2H), 3,43 (d, $J = 10,4$ Гц, 2H), 1,88–1,81 (m, 2H), 1,80–1,71 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 532,15650.

Пример 38. Получение соединения 38**Стадия А. Получение соединения 38-1**

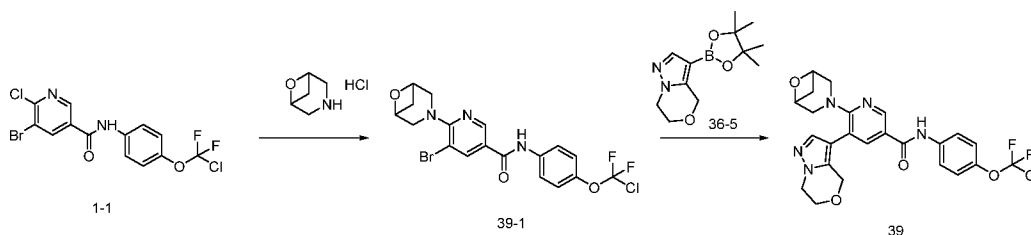
Согласно способу со стадии В из примера 1 соединение 1-1 и гидрохлорид (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана применяли для получения соединения 38-1.

Стадия В. Получение соединения 38

Согласно способу со стадии Н из примера 1 соединение 38-1 и соединение 36-5 применяли для получения соединения 38.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,89–7,84 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,37–7,31 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,68–4,62 (m, 1H), 4,60–4,53 (m, 1H), 4,47 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 4,20–4,14 (m, 2H), 4,12–4,05 (m, 2H), 3,83–3,78 (m, 1H), 3,78–3,72 (m, 1H), 2,93–2,86 (m, 1H), 2,64–2,59 (m, 1H), 1,88–1,82 (m, 1H), 1,81–1,74 (m, 1H). MS (ESI, $[\text{M-H}]^-$) *масса/заряд*: 516,1/518,1.

Пример 39. Получение соединения 39



Стадия А. Получение соединения 39-1

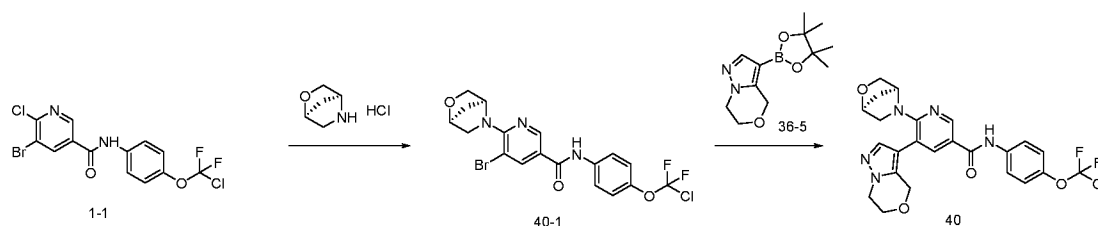
Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 и гидрохлорид 6-окса-3-аза-бицикло[3.1.1]гептана отбирали в качестве исходных материалов для получения соединения 39-1. MS (ESI, $[\text{M+H}]^+$) *масса/заряд*: 474,04/476,06.

Стадия В. Получение соединения 39

Согласно способу со стадии Н из примера 1 соединение 39-1 и соединение 36-5 применяли для получения соединения 39.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,25 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,18 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,09 (t, $J = 5,0$ Гц, 2H), 3,66 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,46 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,07–2,96 (m, 1H), 1,80 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M+H}]^+$) *масса/заряд*: 518,1400.

Пример 40. Получение соединения 40



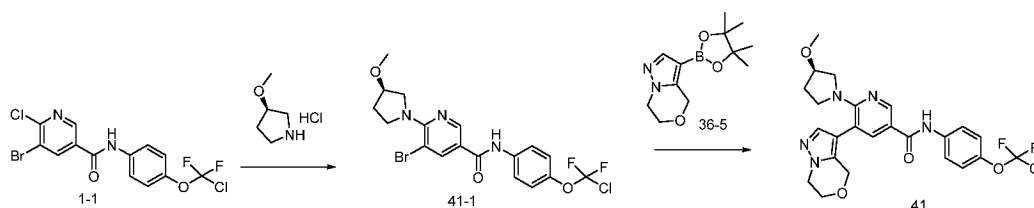
Стадия А. Получение соединения 40-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 и гидрохлорид (1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана отбирали в качестве исходных материалов для получения соединения 40-1. MS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 474,06/476,09.

Стадия В. Получение соединения 40

Согласно способу со стадии Н из примера 1 соединение 40-1 и соединение 36-5 применяли для получения соединения 40.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,1 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,9 Гц, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,70–4,61 (m, 1H), 4,61–4,53 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,17 (t, *J* = 4,9 Гц, 2H), 4,09 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,84–3,74 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 2,61 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 1,85 (d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 1,79 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H). HRMS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 518,1405.

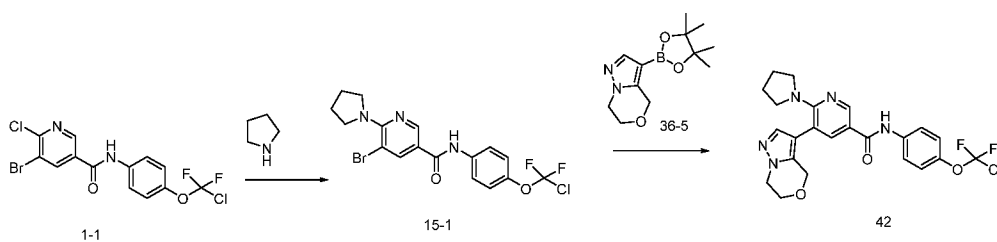
Пример 41. Получение соединения 41**Стадия А.** Получение соединения 41-1

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 и гидрохлорид (*R*)-3-метоксипирролидина применяли для получения соединения 41-1.

Стадия В. Получение соединения 41

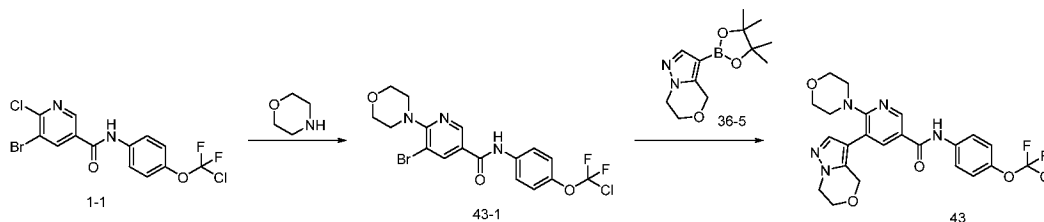
Согласно способу со стадии Н из примера 1 соединение 41-1 и соединение 36-5 применяли для получения соединения 41.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,16 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,90–7,82 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,69–4,53 (m, 2H), 4,21–4,15 (m, 2H), 4,11–4,05 (m, 2H), 3,95–3,91 (m, 1H), 3,31–3,24 (m, 2H), 3,22–3,13 (m, 5H), 2,01–1,83 (m, 2H). MS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 520,2.

Пример 42. Получение соединения 42**Стадия А. Получение соединения 42**

Согласно способу со стадии Н из примера 1 соединение 15-1 и соединение 36-5 применяли для получения соединения 42.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 10,14 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,89–7,82 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 5,1$ Гц, 2H), 4,09 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,23–3,11 (m, 4H), 1,85–1,71 (m, 4H). MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 490,1.

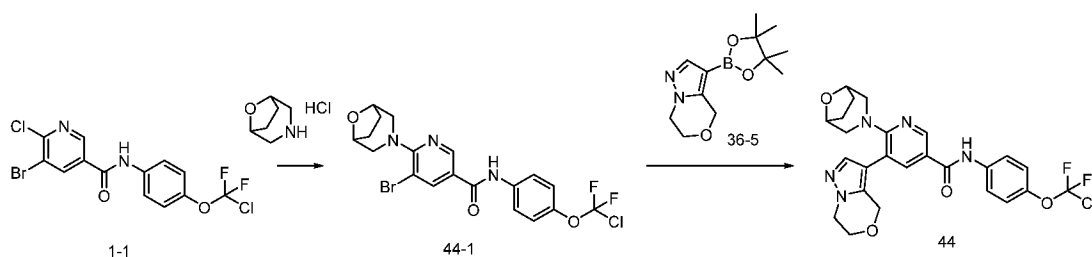
Пример 43. Получение соединения 43**Стадия А. Получение соединения 43-1**

Согласно способу получения со стадии В из примера 1 соединение 1-1 вводили в реакцию с морфолином с получением соединения 43-1.

Стадия В. Получение соединения 43

Согласно способу со стадии Н из примера 1 соединение 43-1 и соединение 36-5 применяли для получения соединения 43.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,31 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 10,0$ Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 10,0$ Гц, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,20-4,12 (m, 4H), 3,63 (t, $J = 5,0$ Гц, 4H), 3,14 (t, $J = 5,0$ Гц, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 506,1605.

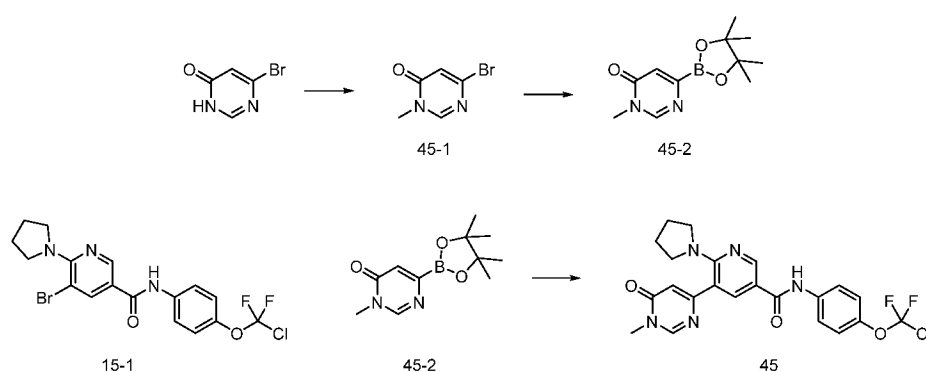
Пример 44. Получение соединения 44**Стадия А. Получение соединения 44-1**

Согласно способу со стадии В из примера 1 соединение 1-1 и гидрохлорид 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана применяли с получением соединения 44-1.

Стадия В. Получение соединения 44

Согласно способу со стадии Н из примера 1 соединение 44-1 и соединение 36-5 применяли для получения соединения 44.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,28 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,88–7,83 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 5,1$ Гц, 2H), 4,11 (t, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,37 (d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,95 (d, $J = 11,0$ Гц, 2H), 1,73 (s, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 532,15643.

Пример 45. Получение соединения 45**Стадия А. Получение соединения 45-1**

В однокорную колбу объемом 100 мл последовательно добавляли 6-бромпиридин-4(3H)-он (2,0 г), *N,N*-диметилформамид (20 мл), йодметан (3,24 г) и карбонат калия (4,74 г) и реакционную систему нагревали до 50°C и обеспечивали

осуществление реакции в течение 3 ч в атмосфере азота. В реакционный раствор добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (40 мл) для экстрагирования; органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали с помощью насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,4 г соединения 45-1. MS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 189,01.

Стадия В. Получение соединения 45-2

В одногорлую колбу объемом 25 мл последовательно добавляли 1,4-диоксан (10 мл), соединение 45-2 (127 мг), бис(пинаколато)дибор (205 мг), ацетат калия (132 мг) и комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (33 мг); после завершения добавления систему продували азотом и затем нагревали до 90°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч, реакцию останавливали, систему охлаждали до комнатной температуры и полученный реакционный раствор непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

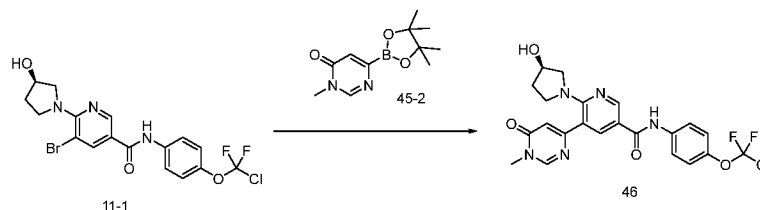
Стадия С. Получение соединения 45

Реакционный раствор, полученный на стадии В выше, переносили в пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл, в пробирку для микроволновой обработки последовательно добавляли соединение 15-1 (200 мг), карбонат цезия (146 мг), хлорид [2'-(амино)[1,1'-бифенил]-2-ил][[2',6'-бис(1-метилэтокси)[1,1'-бифенил]-2-ил]дициклогексилфосфин]палладия (35 мг), 2-дициклогексилфосфин-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (21 мг) и воду (2,5 мл) и после завершения добавления пробирку для микроволновой обработки герметично закрывали и помещали в микроволновой реактор в атмосфере азота, где условия микроволновой реакции были следующими: 140°C и 2 ч. Реакционный раствор фильтровали через диатомит, фильтрат собирали и добавляли этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) в фильтрат для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 15 мг соединения 45.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,21 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,17

(d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,5$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,32 (s, 4H), 1,83 (m, 4H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 476,13469.

Пример 46. Получение соединения 46

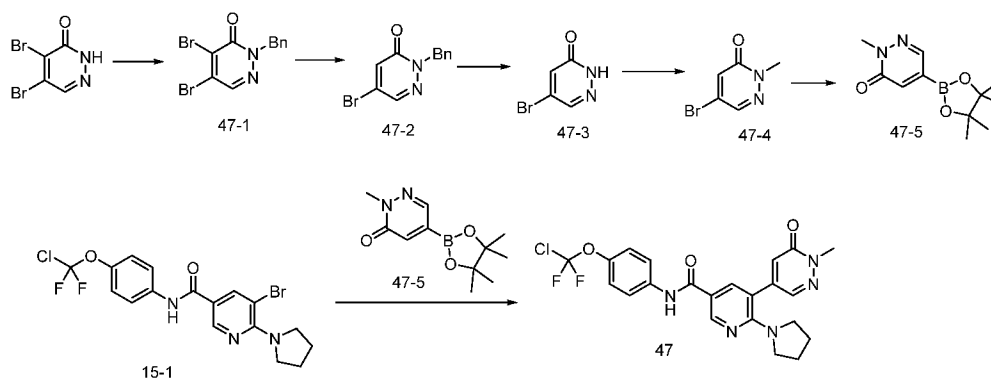


Стадия А. Получение соединения 46

Согласно способу получения со стадии С из примера 45 соединение 11-1 вводили в реакцию с соединением 45-2 с получением соединения 46.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,92–7,78 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,90 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 3,66–3,53 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,44 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 3,41–3,34 (m, 1H), 3,08 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,98–1,73 (m, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 492,1247.

Пример 47. Получение соединения 47



Стадия А. Получение соединения 47-1

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли *N*-метилпирролидон (30 мл), 4,5-дибромпиридазин-3-он (4,0 г) и карбонат цезия (7,62 г) с последующим перемешиванием и в систему при комнатной температуре медленно и по каплям добавляли бромбензил (2,72 г); после завершения добавления систему вводили в

реакцию в течение 4 ч и затем фильтровали, фильтрат собирали, этилацетат (30 мл) и очищенную воду (20 мл) добавляли в фильтрат с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости и органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4,7 г соединения 47-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 342,9.

Стадия В. Получение соединения 47-2

В однокорную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли безводный тетрагидрофуран (30 мл) и соединение 47-1 (4,7 г), полученное на стадии А выше, систему перемешивали и охлаждали до -20°C , а затем в систему медленно и по каплям добавляли 2 М тетрагидрофурановый раствор (6,9 мл) хлорида *n*-бутилмагния; после завершения добавления температуру контролировали и реакцию проводили в течение 5 мин; реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат для экстрагирования (20 мл \times 2); органические фазы объединяли, перемешивали и промывали с помощью насыщенного солевого раствора с последующим отделением жидкости с получением органической фазы и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,05 г соединения 47-2.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,14 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,37–7,30 (m, 2H), 7,31–7,25 (m, 3H), 5,22 (s, 2H). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 264,97.

Стадия С. Получение соединения 47-3

В однокорную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли толуол (20 мл), соединение 47-2 (800 мг), полученное на стадии В выше, и трихлорид алюминия (2028 мг) и систему перемешивали, продували азотом и нагревали до 70°C на масляной бане и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч; в систему добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат для экстрагирования (30 мл \times 2) с последующим отделением жидкости с получением органической фазы; в органическую фазу добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (20 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости с получением органической фазы и

органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 300 мг соединения 47-3. MS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 173,0.

Стадия D. Получение соединения 47-4

В однокорную колбу объемом 50 мл добавляли *N,N*-диметилформамид (10 мл), соединение 47-3 (300 мг), полученное на стадии C выше, и карбонат цезия (838 мг), систему перемешивали и при комнатной температуре в систему медленно и по каплям добавляли 2 мл йодметана (257 мг), разбавленного с помощью безводного *N,N*-диметилформамида; после завершения реакции систему вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 4 ч; в систему последовательно добавляли очищенную воду (10 мл) и этилацетат (30 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости и органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 250 мг соединения 47-4. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 189,0.

Стадия E. Получение соединения 47-5

В пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл последовательно добавляли 1,4-диоксан (15 мл), соединение 47-4 (93 мг), полученное на стадии D выше, бис(пинаколато)дибор (136 мг), ацетат калия (110 мг) и дихлорид $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (25 мг), после завершения добавления систему продували азотом и нагревали до 90°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч, реакцию останавливали, систему охлаждали до комнатной температуры и полученный реакционный раствор непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

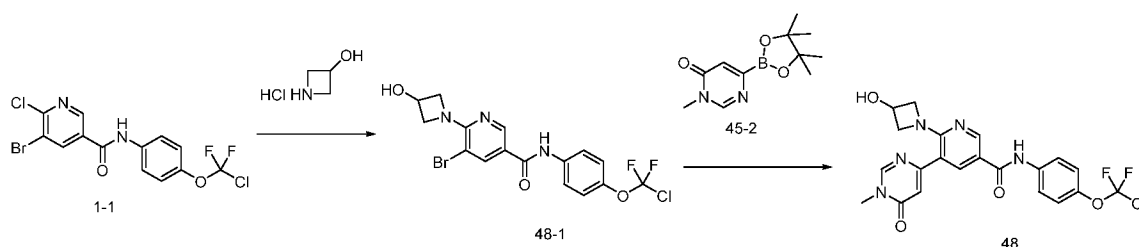
Стадия F. Получение соединения 47

В реакционный раствор, полученный на стадии E выше, последовательно добавляли соединение 15-1 (200 мг), карбонат калия (154 мг), деионизированную воду (1 мл) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий (30 мг), после завершения добавления систему продували азотом, затем пробирку для микроволновой обработки герметично закрывали и помещали в микроволновой реактор, а систему нагревали до 140°C и

обеспечивали осуществление реакции в течение 1,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали, а исходный раствор собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 170 мг соединения 47.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,17 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,89–7,83 (m, 2H), 7,38–7,31 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,30–3,25 (m, 4H), 1,88–1,79 (m, 4H). MS (ESI, $[\text{M-H}]^-$) масса/заряд: 474,09/475,99.

Пример 48. Получение соединения 48



Стадия А. Получение соединения 48-1

В пробирку объемом 35 мл последовательно добавляли изопропанол (10 мл), соединение 1-1 (1,0 г), гидрохлорид 3-гидроксиазетидина (0,32 г), *N,N*-диизопропилэтиламин (1,004 г) и якорь магнитной мешалки и после того, как пробирку герметично закрывали, герметично закрытую пробирку помещали в микроволновой реактор для обеспечения осуществления реакции при 140°C в течение 1,5 ч. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры в реакционный раствор добавляли этилацетат (15 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (15 мл) и перемешивали и промывали с последующим отделением жидкости, органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,8 г соединения 48-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 447,98.

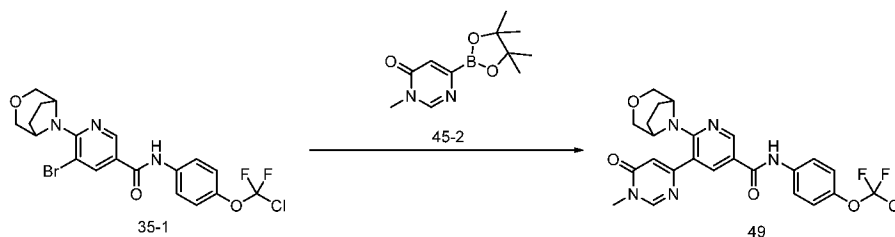
Стадия В. Получение соединения 48

В пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл последовательно добавляли соединение 45-2, соединение 48-1 (500 мг), карбонат калия (424 мг), хлорид

[2'-(амино)[1,1'-бифенил]-2-ил][[2',6'-бис(1-метилэтокси)[1,1'-бифенил]-2-ил]дициклогексилфосфин]палладия (80 мг), 2-дициклогексилфосфин-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (48 мг) и воду (2 мл) и после завершения добавления пробирку для микроволновой обработки помещали в микроволновой реактор в атмосфере азота, где условия микроволновой реакции были следующими: 140°C и 2 ч. Реакционный раствор фильтровали через диатомит, фильтрат собирали и добавляли этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) в фильтрат для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 100 мг соединения 48.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,1 Гц, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,63 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,46 (h, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,16–4,05 (m, 2H), 3,69 (dd, *J* = 9,7, 4,2 Гц, 2H), 3,47 (s, 3H). HRMS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 478,10934.

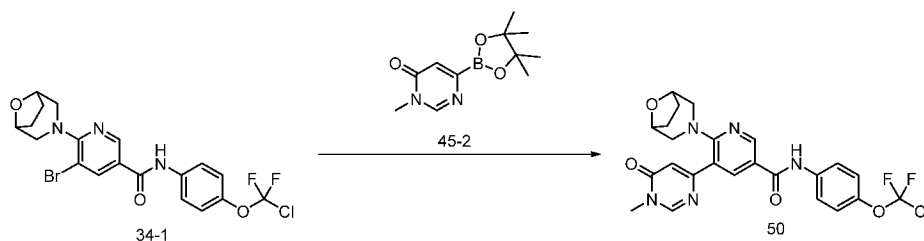
Пример 49. Получение соединения 49



Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 35-1 с получением соединения 49.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,65 (d, *J* = 10,7 Гц, 2H), 3,50 (d, *J* = 10,5 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,83 (dd, *J* = 45,3, 5,8 Гц, 4H). HRMS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 518,14078.

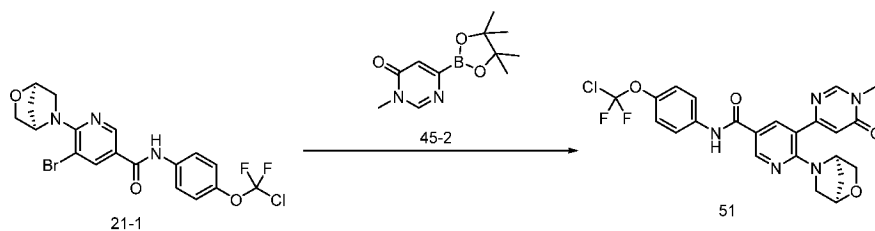
Пример 50. Получение соединения 50



Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 34-1 с получением соединения 50.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,32 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,58 (d, $J = 12,6$ Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,08 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 1,73 (s, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 518,14054.

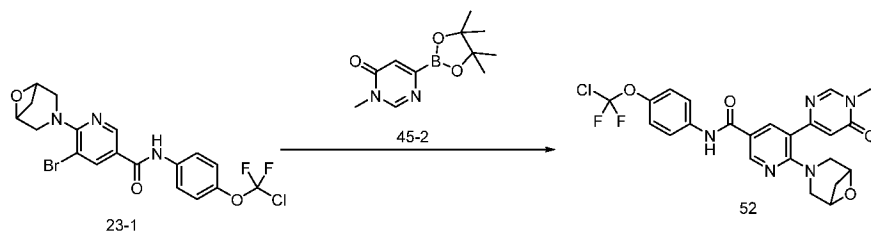
Пример 51. Получение соединения 51



Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 21-1 с получением соединения 51.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86-7,87 (m, 2H), 7,34-7,35 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,36 (s, 1H), 2,80-2,82 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 504,12678.

Пример 52. Получение соединения 52

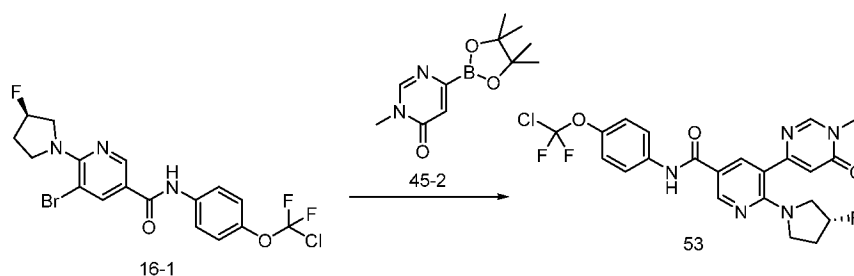


Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в

реакцию с соединением 23-1 с получением соединения 52.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,26 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,92–7,79 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,63 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,81 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,64 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,08–2,98 (m, 1H), 1,74 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 504,12424.

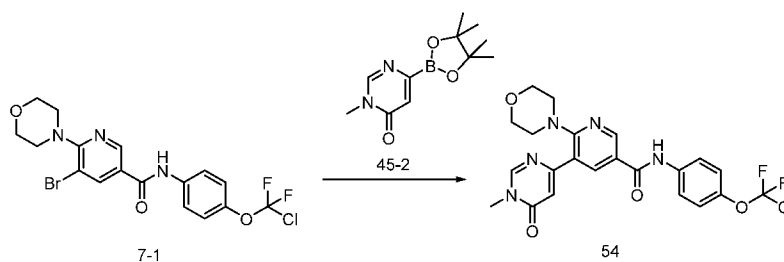
Пример 53. Получение соединения 53



Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 16-1 с получением соединения 53.

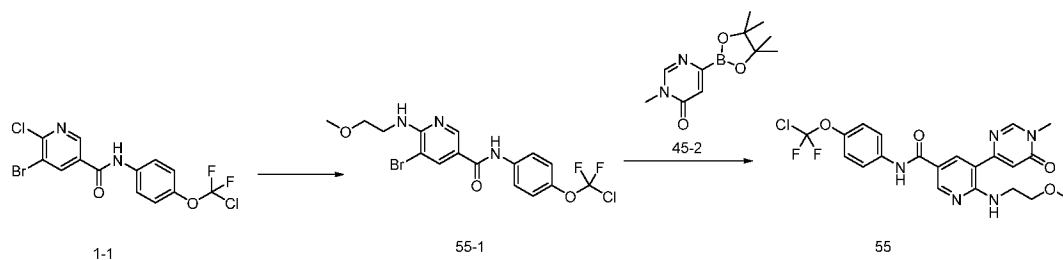
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,24 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,54–5,17 (m, 1H), 3,81–3,63 (m, 1H), 3,63–3,48 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,45–3,40 (m, 1H), 2,21–1,97 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 494,1202.

Пример 54. Получение соединения 54



Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 7-1 с получением соединения 54.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,36 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,67–3,59 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,40–3,33 (m, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 492,1249.

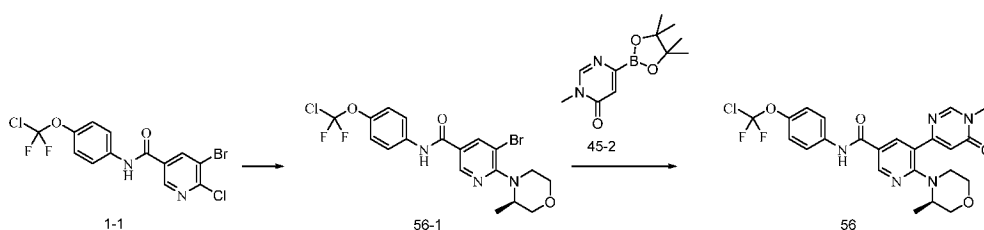
Пример 55. Получение соединения 55**Стадия А. Получение соединения 55-1**

Согласно способу получения со стадии А из примера 48 соединение 1-1 вводили в реакцию с 2-метоксиэтан-1-амином с получением соединения 55-1. MS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 448,01.

Стадия В. Получение соединения 55

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 55-1 с получением соединения 55.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94–7,79 (m, 2H), 7,43–7,29 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,76–3,60 (m, 2H), 3,60–3,51 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,30 (s, 3H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 480,12468.

Пример 56. Получение соединения 56**Стадия А. Получение соединения 56-1**

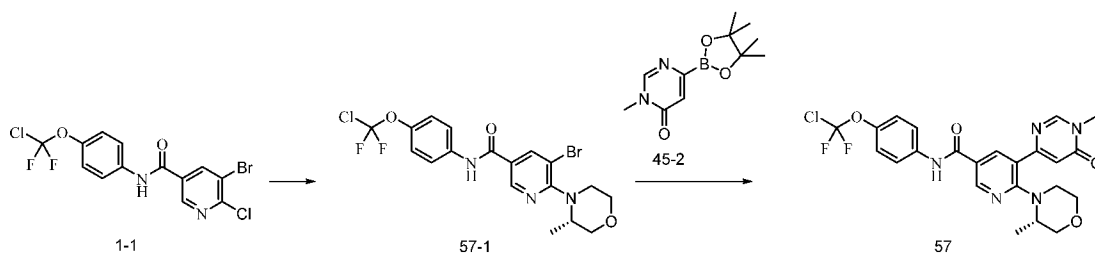
Согласно способу получения со стадии А из примера 48 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидроклоридом (*R*)-3-метилморфолина с получением соединения 56-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 476,04.

Стадия В. Получение соединения 56

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 56-1 с получением соединения 56.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,36 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,90–7,83 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,09 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,78 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,62–3,55 (m, 2H), 3,50–3,42 (m, 4H), 3,39–3,33 (m, 1H), 3,31–3,24 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 506,1398.

Пример 57. Получение соединения 57



Стадия А. Получение соединения 57-1

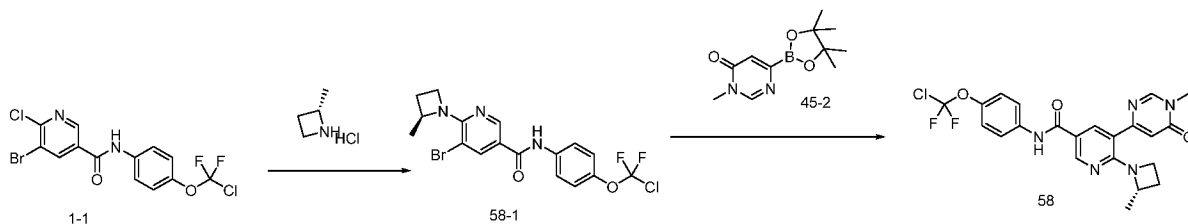
Согласно способу получения со стадии А из примера 48 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом (*S*)-3-метилморфолина с получением соединения 57-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 476,04.

Стадия В. Получение соединения 57

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 57-1 с получением соединения 57.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,36 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,09 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,78 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 3,63–3,53 (m, 2H), 3,52–3,40 (m, 4H), 3,31–3,24 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 506,1404.

Пример 58. Получение соединения 58



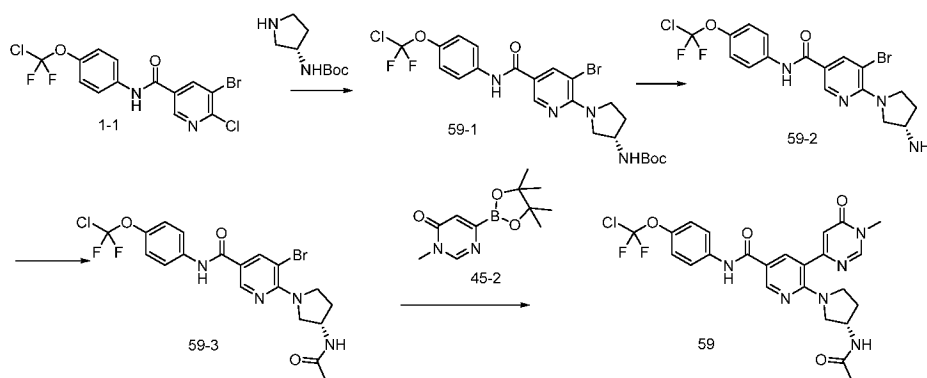
Стадия А. Получение соединения 58-1

Согласно способу со стадии А из примера 48 соединение 1-1 и гидрохлорид (*S*)-2-метилазетидина применяли для получения соединения 58-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 446,02.

Стадия В. Получение соединения 58

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 58-1 с получением соединения 58.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,78 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,25–8,09 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,66–4,56 (m, 1H), 4,16–4,02 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,45 (dd, $J = 15,3, 8,8$ Гц, 1H), 2,51–2,39 (m, 1H), 2,01–1,87 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 476,1314.

Пример 59. Получение соединения 59**Стадия А. Получение соединения 59-1**

Согласно способу получения со стадии А из примера 48 соединение 1-1 вводили в реакцию с *tert*-бутил-(*S*)-пирролидин-3-илкарбаматом с получением соединения 59-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 561,09.

Стадия В. Получение соединения 59-2

В грушевидную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 59-1 (1 г), дихлорметан (6 мл) и трифторуксусную кислоту (4,00 мл) и полученную смесь вводили в реакцию при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку

добавляли дихлорметан (10 мл), его pH доводили до 8 с применением 1 М водного раствора гидроксида натрия с последующим отделением жидкости, а органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 2) и органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 720 мг соединения 59-2. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 461,04.

Стадия С. Получение соединения 59-3

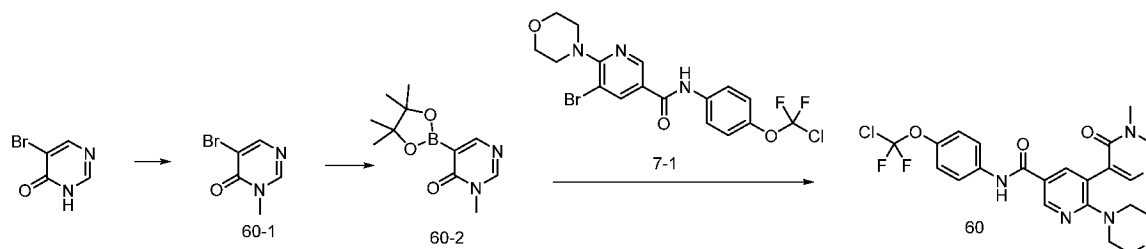
В грушевидную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 59-2 (0,7 г), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,588 г) и дихлорметан (6 мл), добавляли ацетилхлорид (0,238 г) в атмосфере азота и полученную смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 610 мг соединения 59-3. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 503,05.

Стадия D. Получение соединения 59

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 59-3 с получением соединения 59.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,43-3,53 (m, 6H), 3,11-3,13 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,78 (s, 4H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 533,15133.

Пример 60. Получение соединения 60



Стадия А. Получение соединения 60-1

В реакционной колбе объемом 50 мл 5-бромпиридин-4-он (1 г) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), систему охлаждали до 0°C и добавляли порциями гидрид

натрия (0,457 г). После завершения добавления систему продували азотом три раза и обеспечивали осуществление реакции в течение 1 ч. В реакционный раствор добавляли по каплям йодметан (1,622 г) с применением шприца на ледяной бане и после завершения добавления по каплям реакцию продолжали в течение ночи. В систему на ледяной бане добавляли по каплям воду (10 мл) для гашения реакции, добавляли этилацетат (15 мл) для отделения жидкости и добавляли этилацетат (10 мл) для экстрагирования дважды; органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и высушивали в центробежной сушилке с получением 0,8 г соединения 60-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 188,96.

Стадия В. Получение соединения 60-2

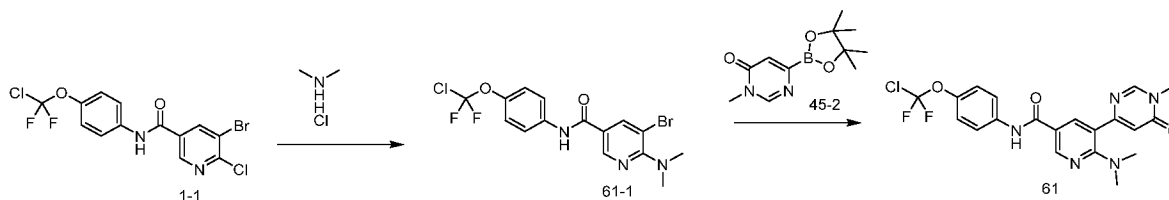
Согласно способу получения со стадии В из примера 45 соединение 60-1 вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением соединения 60-2, которое непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия D. Получение соединения 60

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 7-1 вводили в реакцию с соединением 60-2 с получением соединения 60.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,28 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,34-7,35 (m, 2H), 3,55-3,56 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,28-3,29 (m, 4H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 492,12730.

Пример 61. Получение соединения 61



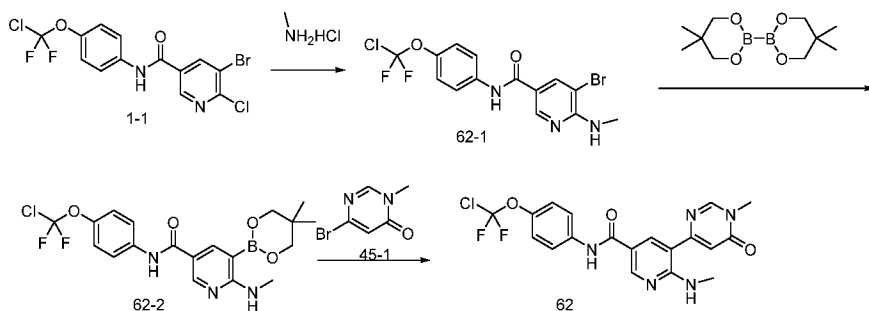
Стадия А. Получение соединения 61-1

Согласно способу получения со стадии А из примера 48 соединение 1-1 и гидрохлорид диметиламина применяли для получения соединения 61-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 420,00.

Стадия В. Получение соединения 61

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 61-1 с получением соединения 61.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,25 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,94 (s, 6H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 450,1141.

Пример 62. Получение соединения 62**Стадия А. Получение соединения 62-1**

Согласно способу со стадии А из примера 48 соединение 1-1 и гидрохлорид метиламина применяли для получения соединения 62-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 406,04.

Стадия В. Получение соединения 62-2

В пробирку для микроволновой обработки объемом 15 мл последовательно добавляли 1,4-диоксан (4 мл), соединение 62-1 (240 мг), бис(неопентилгликолато)дибор (200 мг), ацетат калия (174 мг) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (41,5 мг) и после завершения добавления систему вводили в реакцию при 120°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе в атмосфере азота; реакцию останавливали и систему охлаждали до комнатной температуры, которую непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

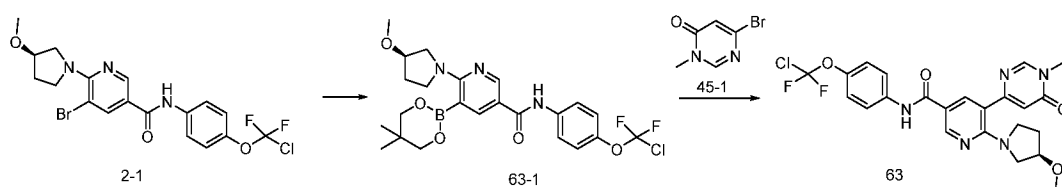
Стадия С. Получение соединения 62

В реакционный раствор, полученный на стадии В, последовательно добавляли соединение 45-1 (145 мг), безводный карбонат калия (245 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (68 мг) и воду (1 мл) после завершения

добавления пробирку герметично закрывали и помещали в микроволновой реактор в атмосфере азота, где условия микроволновой реакции были следующими: 140°C и 1,5 ч. Этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в фильтрат для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 60 мг соединения 62.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,18 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52–8,48 (m, 1H), 8,39 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 4,7$ Гц, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 436,1336.

Пример 63. Получение соединения 63



Стадия А. Получение соединения 63-1

Согласно способу со стадии В из примера 62 соединение 2-1 и бис(неопентилгликолат)дифтор применяли для получения соединения 63-1. Реакционную систему непосредственно применяли на следующей стадии без обработки.

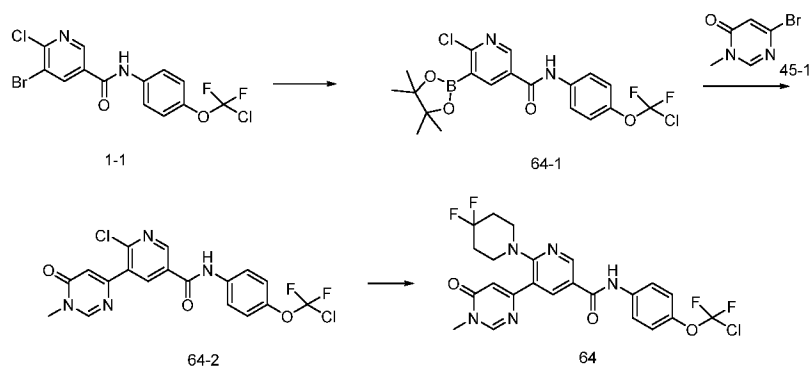
Стадия В. Получение соединения 63

Согласно способу со стадии С из примера 62 соединение 63-1 и соединение 45-1 применяли для получения соединения 63.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,89–7,83 (m, 2H), 7,38–7,30 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 4,00–3,94 (m, 1H), 3,55–3,44 (m, 5H), 3,37–3,33 (m, 1H), 3,27 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,94–1,86 (m, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 506,1471.

Пример 64. Получение соединения 64

101



Стадия А. Получение соединения 64-1

В пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл последовательно добавляли 1,4-диоксан (15 мл), соединение 1-1 (400 мг), бис(пинаcolato)дибор (370 мг), ацетат калия (191 мг) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (79 мг) и после завершения добавления систему вводили в реакцию при 140°C в течение 1,5 ч в микроволновом реакторе в атмосфере азота; реакцию останавливали и систему охлаждали до комнатной температуры, которую непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия В. Получение соединения 64-2

В реакционный раствор, полученный на стадии А выше, последовательно добавляли соединение 45-1 (150 мг), безводный карбонат калия (90 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (57 мг) и воду (2 мл) и после завершения добавления реакцию проводили при 70°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 150 мг соединения 64-2. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 441,02.

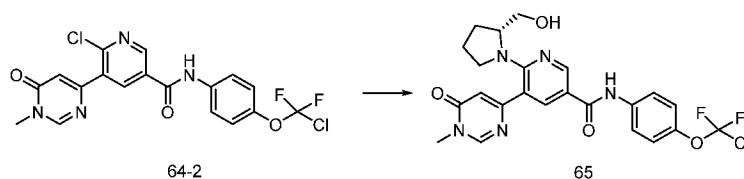
Стадия С. Получение соединения 64

В пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл последовательно добавляли соединение 64-2 (100 мг), 4,4-дифторпиперидин (30 мг), *N,N*-диизопропилэтиламин (64 мг) и *N*-метилпирролидон (10 мл) и реакцию проводили в микроволновом реакторе при 180°C в течение 2 ч. Этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением

жидкости и органическую фазу собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 75 мг соединения 64.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,38 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,91–7,84 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,53–3,43 (m, 7H), 2,03 (td, $J = 13,6, 6,4$ Гц, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 526,1279.

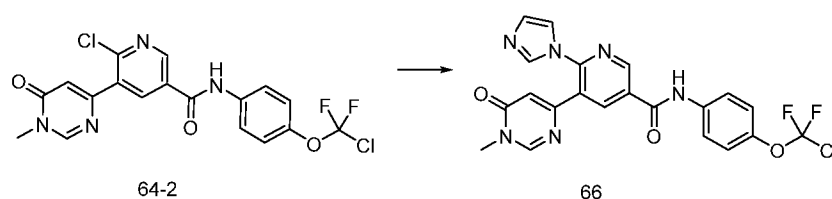
Пример 65. Получение соединения 65



Согласно способу со стадии С из примера 64 соединение 64-2 и *R*-пролинол применяли для получения соединения 65.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,26 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,91–7,83 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,42 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 4,74 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,47–4,39 (m, 1H), 3,69–3,62 (m, 1H), 3,61–3,51 (m, 1H), 3,30–3,21 (m, 1H), 2,85–2,74 (m, 1H), 2,03–1,95 (m, 1H), 1,94–1,84 (m, 2H), 1,71–1,55 (m, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 506,1407.

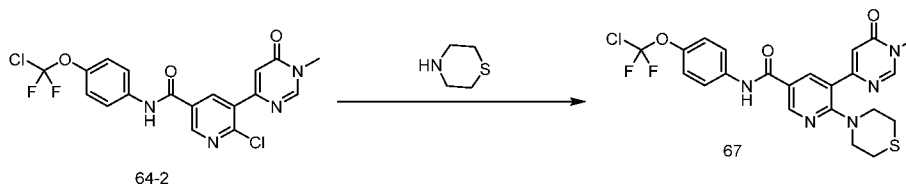
Пример 66. Получение соединения 66



В пробирку для микроволновой обработки объемом 15 мл добавляли соединение 64-2 (100 мг), имидазол (30,9 мг), *трет*-бутоксид калия (76 мг) и диметилсульфоксид (4 мл). Реакцию проводили в микроволновом реакторе при 120°C в течение 15 мин. в атмосфере азота. Этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционную систему для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 50 мг соединения 66.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,75 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J = 21,3$ Гц, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,45 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 473,09304.

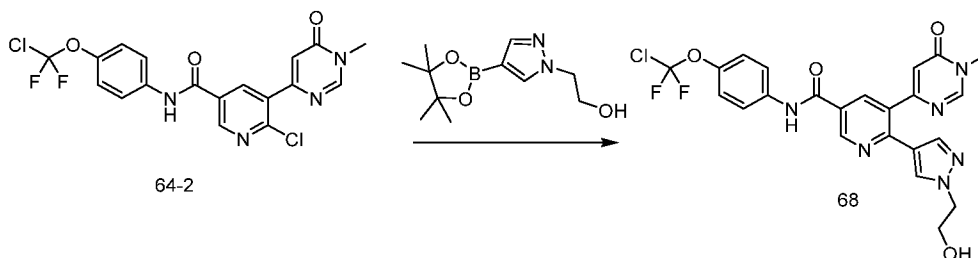
Пример 67. Получение соединения 67



Согласно способу со стадии С из примера 64 соединение 64-2 и тиоморфолин применяли для получения соединения 67.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,37 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,68–3,57 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 2,69–2,59 (m, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 508,1188.

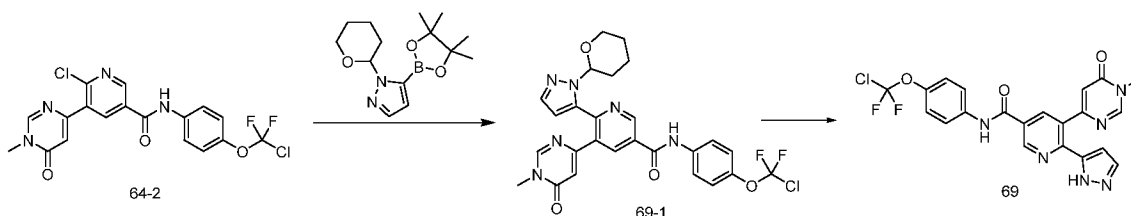
Пример 68. Получение соединения 68



В пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл последовательно добавляли соединение 64-2 (150 мг), диоксан (10 мл), 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол (97 мг), безводный карбонат калия (94 мг), тетракис(трифенилфосфин)палладий (59 мг) и воду (1 мл). После завершения добавления систему помещали в микроволновой реактор в атмосфере азота, где условия микроволновой реакции были следующими: 140°C и 1,5 ч. Этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 100 мг соединения 68.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,58 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93–7,86 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,90 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,15 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,72 (q, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,51 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 517,1368.

Пример 69. Получение соединения 69



Стадия А. Получение соединения 69-1

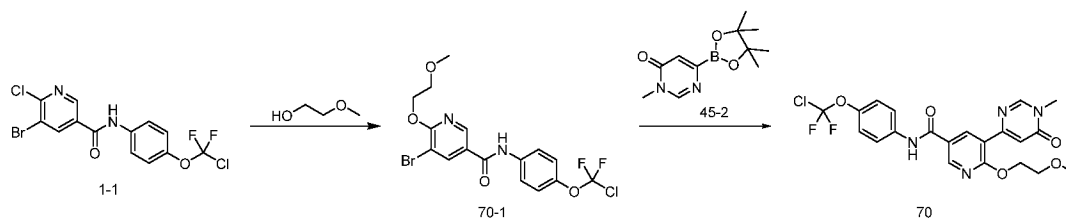
Согласно способу получения из примера 68 соединение 64-2 вводили в реакцию со сложным пинаколовым эфиром 1-(2-тетрагидропиранил)-1H-пиразол-5-бороновой кислоты с получением соединения 69-1. MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) *масса/заряд*: 555,14.

Стадия В. Получение соединения 69

В грушевидную колбу объемом 25 мл последовательно добавляли соединение 69-1 (330 мг) и дихлорметан (10 мл), в колбу добавляли медленно и по каплям трифторуксусную кислоту (3 мл) и после завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали с удалением растворителя и добавляли дихлорметан (10 мл) для растворения с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 30 мг соединения 69.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,19 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,58 (d, $J = 76,3$ Гц, 2H), 3,46 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 473,09353.

Пример 70. Получение соединения 70



Стадия А. Получение соединения 70-1

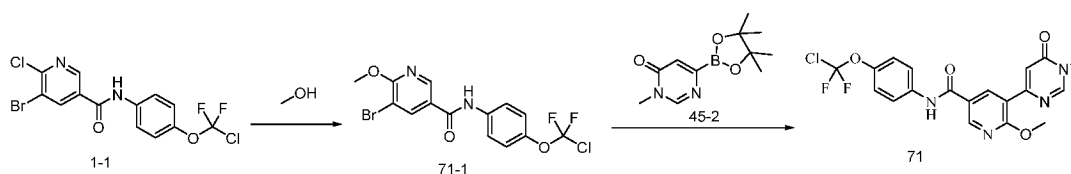
Согласно способу получения со стадии А из примера 48 соединение 1-1 вводили в реакцию с метиловым эфиром этиленгликоля с получением соединения 70-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 450,98.

Стадия В. Получение соединения 70

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 70-1 с получением соединения 70.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,59 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,85 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,66–4,61 (m, 2H), 3,80–3,73 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,34 (s, 3H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 481,10819.

Пример 71. Получение соединения 71



Стадия А. Получение соединения 71-1

В реакционную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 1-1 (0,6 г), гидроксид калия (245 мг) и метанол (20 мл) и систему продували азотом 3 раза и затем обеспечивали осуществление реакции в микроволновом реакторе при 60°C в течение 6 ч. Реакционный раствор концентрировали и экстрагировали с помощью этилацетата (60 мл); органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (40 мл \times 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток

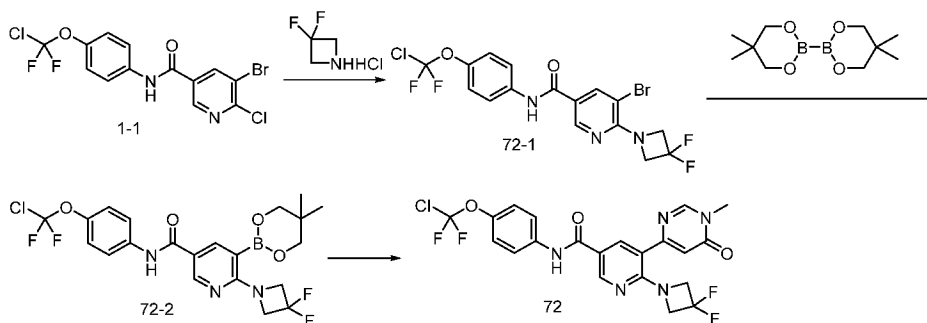
очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,5 г соединения 71-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 406,9.

Стадия В. Получение соединения 71

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 1-4 вводили в реакцию с соединением 25-1 с получением соединения 71.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,60 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,88 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,46 (s, 3H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 437,08180.

Пример 72. Получение соединения 72



Стадия А. Получение соединения 72-1

Согласно способу получения со стадии А из примера 48 соединение 1-1 вводили в реакцию с гидрохлоридом 3,3-дифторазетидина с получением соединения 72-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 467,91.

Стадия В. Получение соединения 72-2

Согласно способу получения со стадии В из примера 62 соединение 72-1 вводили в реакцию с бис(неопентилгликолато)дибором с получением реакционного раствора соединения 72-2, который непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

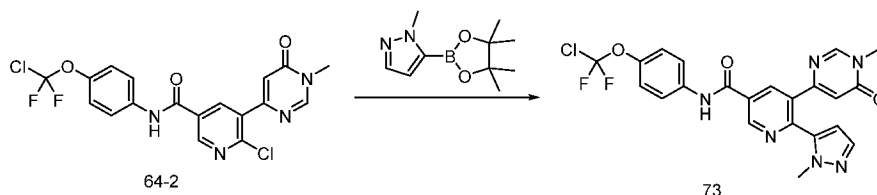
Стадия С. Получение соединения 72

Согласно способу получения со стадии С из примера 62 реакционный раствор соединения 72-2, полученный на стадии В, и соединение 45-1 применяли для получения

соединения 72.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,36 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,35 (t, $J = 12,4$ Гц, 4H), 3,47 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 498,0951.

Пример 73. Получение соединения 73

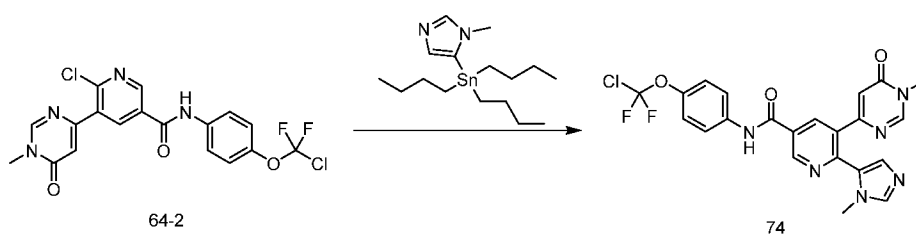


В грушевидную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 64-2 (330 мг), 1,4-диоксан (20 мл), сложный пинаколовый эфир 1-метил-1*H*-пиразол-5-бороновой кислоты (171 мг), карбонат калия (310 мг), деионизированную воду (2 мл) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (53 мг) и систему продували азотом три раза, помещали на масляную баню и нагревали до 100°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 8 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали, исходный раствор собирали, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка и добавляли этилацетат (50 мл) и воду (30 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости с получением органической фазы; в органическую фазу добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 43 мг соединения 73.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,78 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,45–7,37 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 487,10835.

Пример 74. Получение соединения 74

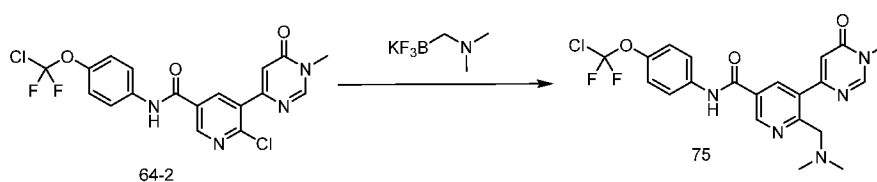
108



В пробирку объемом 30 мл последовательно добавляли соединение 64-2 (250 мг), *N,N*-диметилформаид (10 мл), 1-метил-5-(три-*n*-бутилолово)имидазол (275 мг) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (45 мг) и после того, как пробирку герметично закрывали, герметично закрытую пробирку помещали в микроволновой реактор при 135°C и обеспечивали осуществление реакции в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали, исходный раствор собирали, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка и добавляли этилацетат (50 мл) и воду (30 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости с получением органической фазы; к органической фазе добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 160 мг соединения 74.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,70 (s, 1H), 9,23 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 487,1080.

Пример 75. Получение соединения 75

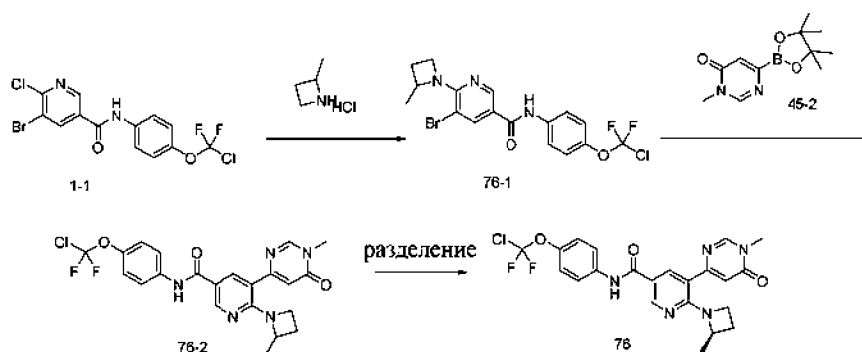


В пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл последовательно добавляли соединение 64-2 (400 мг), карбонат цезия (591 мг), калиевую соль *N,N*-диметил-1-(трифтор- λ^4 -борил)метиламина (194 мг), соль метансульфоновой кислоты и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (76 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил

(85 мг), диоксан (10 мг) и воду (1 мл). После завершения добавления реакционную систему продували азотом в течение 30 с и помещали в микроволновой реактор, где условия микроволновой обработки были следующими: 120°C и 90 мин. После завершения реакции систему фильтровали через диатомит под вакуумом и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 50 мг соединения 75.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,68 (s, 1H), 9,09 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,13 (s, 6H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 464,1294.

Пример 76. Получение соединения 76



Стадия А. Получение соединения 76-1

Согласно способу со стадии А из примера 48 соединение 1-1 и гидрохлорид 2-метилазетидина применяли с получением соединения 76-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 446,02.

Стадия В. Получение соединения 76-2

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 76-1 с получением соединения 76-2. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 476,15.

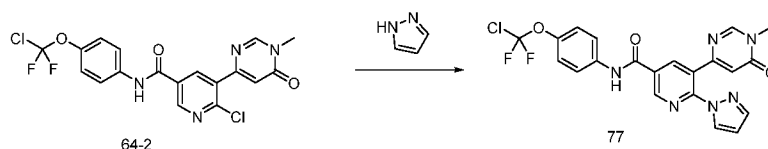
Стадия С. Получение соединения 76

Соединение 76-2 подвергали хиральному разделению и очищали посредством препаративной хроматографии высокого давления YMC (CHIRALART, колонка Cellulose-SC, скорость потока: 40 мл/мин, подвижная фаза: этанол/*n*-гексан = 2:3) с

получением соединения 76.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,28 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,57–4,44 (m, 1H), 4,01–3,87 (m, 1H), 3,50–3,47 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,45–2,36 (m, 1H), 1,93–1,84 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 476,13008.

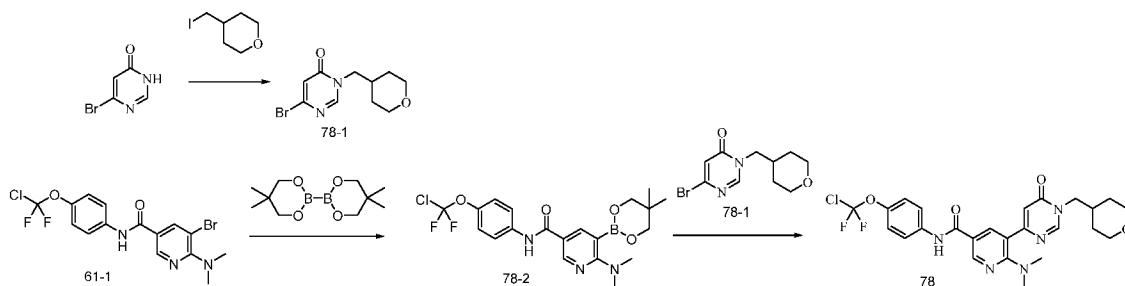
Пример 77. Получение соединения 77



В пробирку для микроволновой обработки объемом 10 мл последовательно добавляли соединение 64-2 (150 мг), диметилсульфоксид (5 мл), *трет*-бутоксид калия (114 мг) и пиразол (35 мг) и после завершения добавления систему помещали в микроволновой реактор при 120°C и вводили в реакцию в течение 0,5 ч в атмосфере азота; этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 70 мг соединения 77.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,73 (s, 1H), 9,10 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,51–8,43 (m, 2H), 7,96–7,88 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,59–6,50 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,44 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 473,09397.

Пример 78. Получение соединения 78



Стадия А. Получение соединения 78-1

Согласно способу получения со стадии А из примера 45 6-бромпиридин-4(3*H*)-он вводили в реакцию с 4-йодметилтетрагидропираном с получением соединения 78-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 273,04.

Стадия В. Получение соединения 78-2

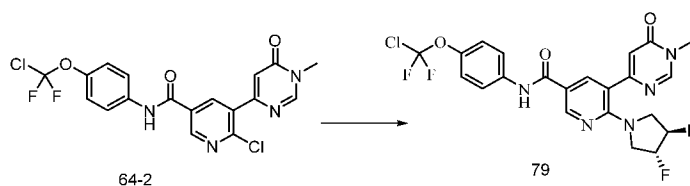
Согласно способу получения со стадии В из примера 62 соединение 61-1 вводили в реакцию с бис(неопентилгликолято)дибором с получением реакционного раствора соединения 78-2, который непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия С. Получение соединения 78

Согласно способу получения со стадии С из примера 62 реакционный раствор соединения 78-2, полученного на стадии В выше, вводили в реакцию с соединением 78-1, полученным на стадии А, с получением соединения 78.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,27 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 30,3$ Гц, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,27 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,88 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,06 (s, 1H), 1,67 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 1,46–1,23 (m, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 534,17145.

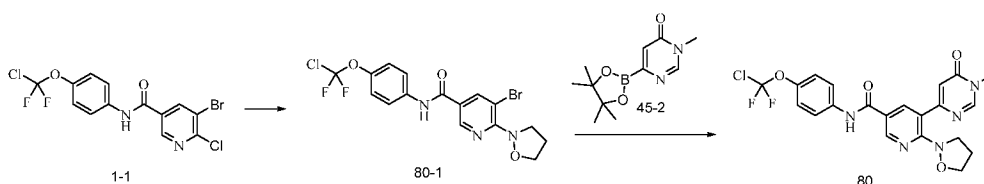
Пример 79. Получение соединения 79



Согласно способу со стадии С из примера 64 соединение 64-2 и гидрохлорид (3*R*,4*R*)-3,4-дифторпирролидина применяли с получением соединения 79.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,29 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,51–5,39 (m, 1H), 5,38–5,27 (m, 1H), 3,96–3,84 (m, 1H), 3,83–3,73 (m, 1H), 3,61 (dd, $J = 26,2, 14,1$ Гц, 2H), 3,47 (s, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 512,11122.

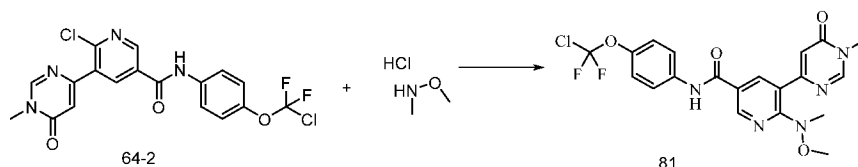
Пример 80. Получение соединения 80**Стадия А. Получение соединения 80-1**

Согласно способу со стадии А из примера 48 соединение 1-1 и гидрохлорид изоксазолидина применяли с получением соединения 80-1.

Стадия В. Получение соединения 80

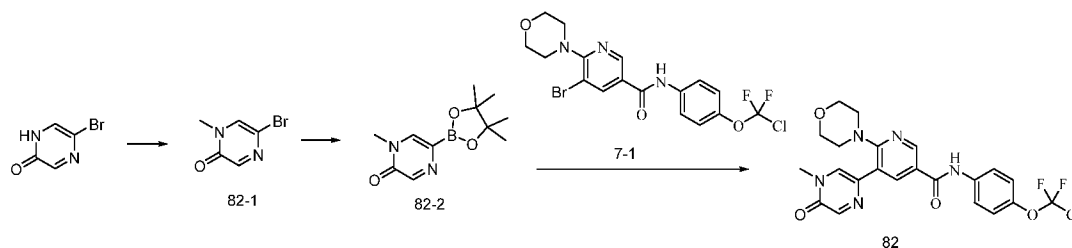
Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 45-2 вводили в реакцию с соединением 80-1 с получением соединения 80.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,49 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,80-3,83 (m, 2H), 3,68-3,70 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,13-2,18 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 478,10924.

Пример 81. Получение соединения 81

В пробирку для микроволновой обработки объемом 10 мл последовательно добавляли соединение 64-2 (150 мг), 1,4-диоксан (4 мл) и гидрохлорид диметилгидроксиламина (663 мг). Уровень жидкости системы продували азотом некоторое время и затем пробирку герметично закрывали; герметично закрытую пробирку вводили в реакцию в микроволновом реакторе при 140°C в течение 6 ч с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 81.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,45 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,19 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 466,1083.

Пример 82. Получение соединения 82**Стадия А. Получение соединения 82-1**

В одногорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли *N,N*-диметилформаид (10 мл), 5-бромпиразин-2(1*H*)-он (500 мг) и карбонат цезия (1369 мг) и после завершения добавления систему перемешивали; йодметан (419 мг/2 мл), разбавленный *N,N*-диметилформаидом, добавляли медленно и по каплям в систему при комнатной температуре и после завершения добавления систему вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 4 ч; очищенную воду (10 мл) и этилацетат (30 мл) добавляли в систему с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости; водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл × 1) и органические фазы объединяли, и перемешивали, и промывали очищенной водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл) дважды с последующим отделением жидкости с получением органической фазы; органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением 120 мг соединения 82-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 188,97.

Стадия В. Получение соединения 82-2

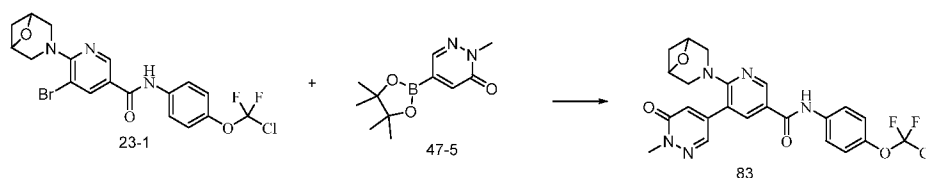
Согласно способу со стадии D из примера 1 соединение 82-1 вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением реакционного раствора, содержащего соединение 82-2, который охлаждали до комнатной температуры и непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия С. Получение соединения 82

Согласно способу со стадии В из примера 48 соединение 7-1 вводили в реакцию с соединением 82-2 с получением соединения 82.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,39 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,92–7,83 (m, 2H), 7,41–7,29 (m, 2H), 3,64 (t, $J = 4,5$ Гц, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,27 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 492,12502.

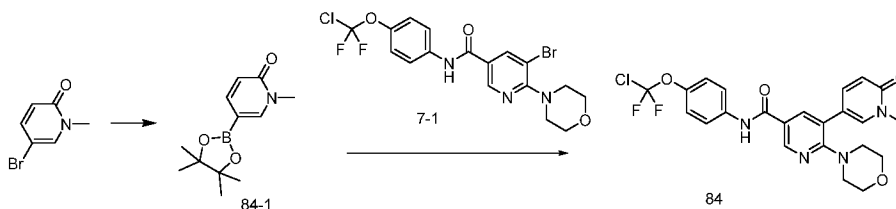
Пример 83. Получение соединения 83



Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 23-1 вводили в реакцию с соединением 47-5 с получением соединения 83.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,89–7,82 (m, 2H), 7,40–7,30 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,78 (d, $J = 12,7$ Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,64–3,56 (m, 2H), 3,08–2,99 (m, 1H), 1,78 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 504,12506.

Пример 84. Получение соединения 84



Стадия А. Получение соединения 84-1

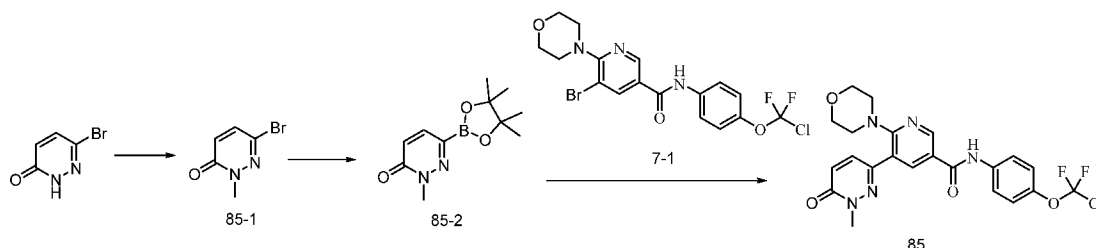
Согласно способу получения со стадии D из примера 1 5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-он вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением реакционного раствора соединения 84-1, который непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия В. Получение соединения 84

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 реакционный раствор соединения 84-1 вводили в реакцию с соединением 7-1 с получением соединения 84.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,36 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 14,7$ Гц, 2H), 7,88 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,50 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,21 (s, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 491,1295.

Пример 85. Получение соединения 85



Стадия А. Получение соединения 85-1

Согласно способу со стадии А из примера 82 6-бромпиридазин-3(2H)-он вводили в реакцию с йодметаном с получением соединения 85-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 189,0.

Стадия В. Получение соединения 85-2

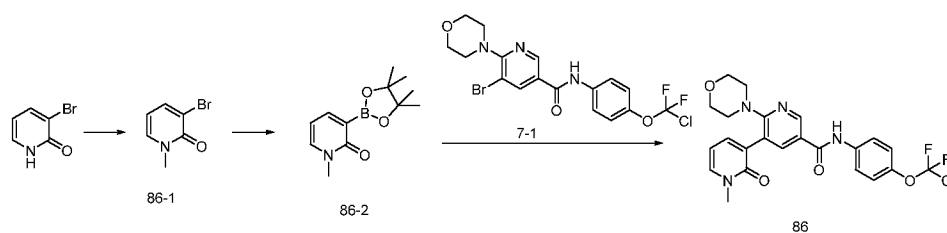
Согласно способу получения со стадии D из примера 1 соединение 85-1 вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением реакционного раствора соединения 85-2, который непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия С. Получение соединения 85

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 реакционный раствор соединения 85-2 вводили в реакцию с соединением 7-1 с получением соединения 85.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,43 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,91–7,84 (m, 3H), 7,42–7,32 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67–3,60 (m, 4H), 3,26–3,20 (m, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 492,12480.

Пример 86. Получение соединения 86



Стадия А. Получение соединения 86-1

Согласно способу со стадии С из примера 1 3-бромпиридин-2(1H)-он вводили в реакцию с йодметаном с получением соединения 86-1.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,90 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J = 6,7, 1,8$ Гц, 1H), 6,17 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,50 (s, 3H). MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 187,99.

Стадия В. Получение соединения 86-2

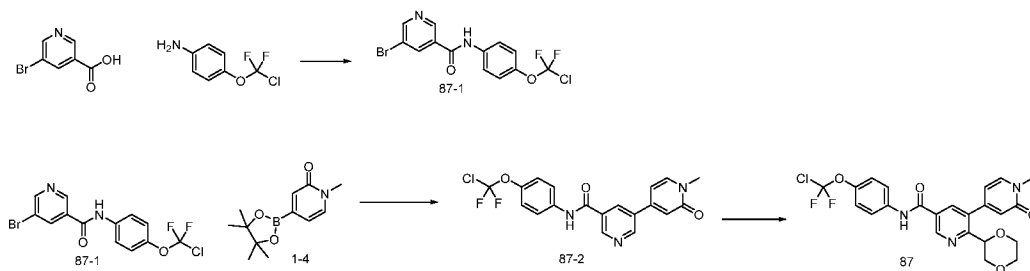
Согласно способу получения со стадии D из примера 1 соединение 86-1 вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением реакционного раствора, содержащего соединение 86-2, который непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия С. Получение соединения 86

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 реакционный раствор, содержащий соединение 86-2, вводили в реакцию с соединением 7-1 с получением соединения 86.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,28 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,79 (dd, $J = 6,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 6,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,35 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,59–3,54 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,29–3,23 (m, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 491,1307.

Пример 87. Получение соединения 87



Стадия А. Получение соединения 87-1

Согласно способу получения со стадии А из примера 1 5-бромникотиновую кислоту вводили в реакцию с 4-(хлордифторметокси)анилином с получением соединения 87-1. MS (ESI, [M+H]⁺) масса/заряд: 377,0.

Стадия В. Получение соединения 87-2

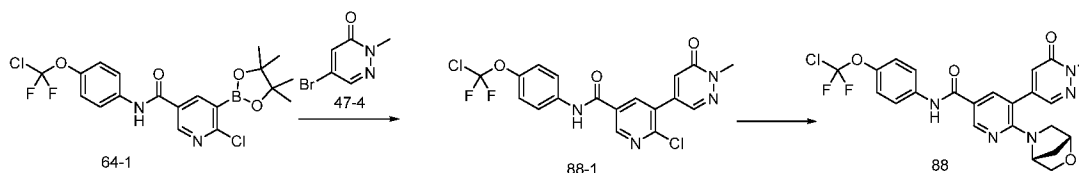
Согласно способу получения со стадии Е из примера 1 соединение 87-1 вводили в реакцию с соединением 1-4 с получением соединения 87-2. MS (ESI, [M+H]⁺) масса/заряд: 406,17.

Стадия С. Получение соединения 87

В пробирку для микроволновой обработки последовательно добавляли соединение 87-2 (100 мг), дибензоилпероксид (103 мг), трифторуксусную кислоту (36 мг) и диоксан (8 мл) и после завершения добавления пробирку герметично закрывали и помещали в микроволновой реактор в атмосфере азота, где условия микроволновой реакции были следующими: 100°C и 2 ч. Реакционный раствор фильтровали через диатомит, фильтрат собирали и к фильтрату добавляли этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 26 мг соединения 87.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,81 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,20 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,60 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 3,97–3,82 (m, 1H), 3,76–3,63 (m, 1H), 3,56–3,53 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,47–3,40 (m, 1H), 3,37–3,20 (m, 2H). HRMS (ESI, [M+H]⁺) масса/заряд: 492,11330.

Пример 88. Получение соединения 88



Стадия А. Получение соединения 88-1

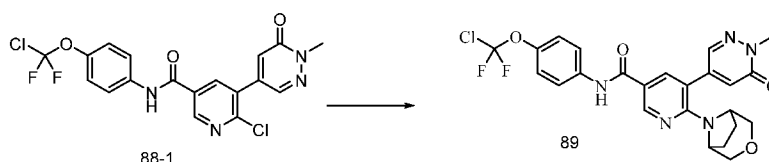
Согласно способу получения со стадии В из примера 64 соединение 64-1 вводили в реакцию с соединением 47-4 с получением соединения 88-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 441,05.

Стадия В. Получение соединения 88

Согласно способу со стадии С из примера 64 соединение 88-1 и гидрохлорид (1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана применяли с получением соединения 88.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,24 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,07–7,99 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,81 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 1,90 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 1,82 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 504,12449.

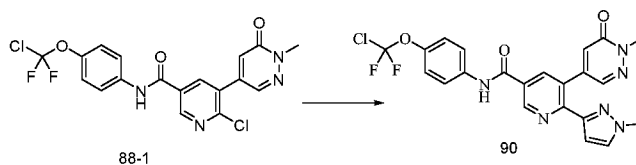
Пример 89. Получение соединения 89



Согласно способу со стадии С из примера 64 соединение 88-1 и гидрохлорид 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана применяли с получением соединения 89.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,32 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 10,7$, 2,1 Гц, 2H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (d, $J = 10,7$ Гц, 2H), 3,50 (d, $J = 10,4$ Гц, 2H), 1,89–1,82 (m, 2H), 1,79 (dd, $J = 13,8$, 8,8 Гц, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 518,14261.

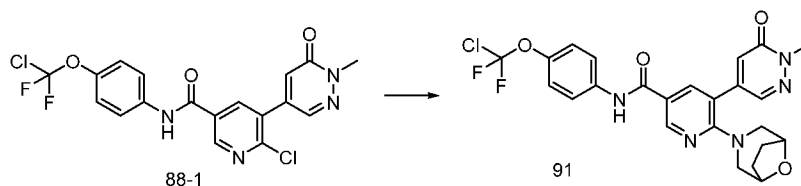
Пример 90. Получение соединения 90



В пробирку для микроволновой обработки объемом 35 мл последовательно добавляли соединение **88-1** (200 мг), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (113 мг), карбонат калия (63 мг), тетраис(трифенилфосфин)палладий (20 мл) и диоксан (15 мл) и после завершения добавления пробирку герметично закрывали и помещали в микроволновой реактор в атмосфере азота, где условия микроволновой реакции были следующими: 140°C и 2 ч. Реакционный раствор фильтровали через диатомит, фильтрат собирали и к фильтрату добавляли этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 100 мг соединения **90**.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,06 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,57 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 487,10909.

Пример 91. Получение соединения 91

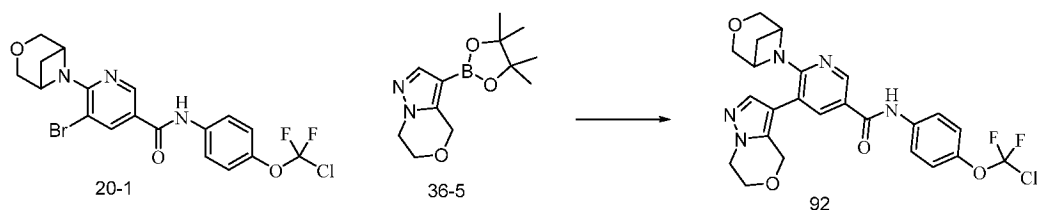


Согласно способу со стадии С из примера 64 соединение **88-1** и гидрохлорид 8-оксо-3-азабицикло[3.2.1]октана применяли с получением соединения **91**.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,31 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,45 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,08 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 1,74 (s, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 518,1404.

Пример 92. Получение соединения 92

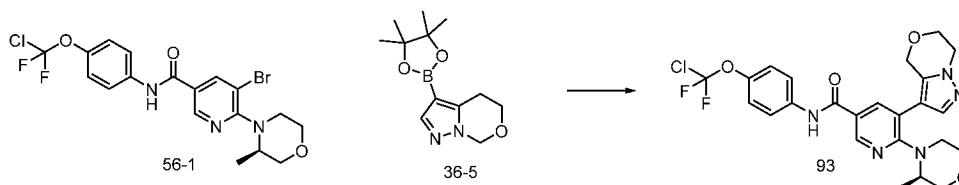
120



Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 20-1 вводили в реакцию с соединением 36-5 с получением соединения 92.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,26 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,90–7,82 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39–7,26 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,21–4,14 (m, 2H), 4,13–4,06 (m, 2H), 4,03–3,85 (m, 4H), 3,61–3,51 (m, 2H), 2,70–2,60 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 518,14062.

Пример 93. Получение соединения 93

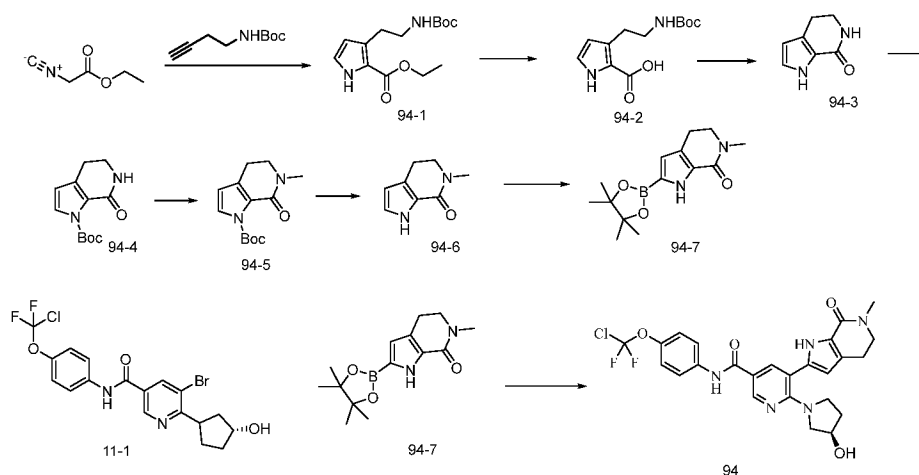


Стадия А. Получение соединения 93

Согласно способу получения со стадии В из примера 48 соединение 56-1 вводили в реакцию с соединением 36-5 с получением соединения 93.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,35 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 5,01 (d, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,23–4,06 (m, 4H), 3,77–3,64 (m, 2H), 3,62 (dd, $J = 11,2, 2,8$ Гц, 1H), 3,58–3,50 (m, 1H), 3,46 (dd, $J = 11,3, 3,4$ Гц, 1H), 3,21 (ddd, $J = 12,7, 9,6, 3,0$ Гц, 1H), 3,10 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H), 0,99 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 520,15643.

Пример 94. Получение соединения 94



Стадия А. Получение соединения 94-1

В одnogорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли этил-2-изоцианатоацетат (1 г), безводный диоксан (10 мл), *N*-Boc-3-бутин-1-амин (2,24 г) и карбонат серебра (0,25 г) и полученную смесь нагревали до 80°C в масляной бане в атмосфере азота и вводили в реакцию в течение ночи. После завершения реакции этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1 г соединения 94-1. MS (ESI, $[M+Na]^+$) *масса/заряд*: 305,14.

Стадия В. Получение соединения 94-2

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 94-1 (1,2 г), метанол (10 мл) и 2 М водный раствор гидроксида лития (5 мл) и систему вводили в реакцию в масляной бане при 50°C в течение ночи. После завершения реакции pH доводили до 3-4 с применением 2 М разбавленной хлористоводородной кислоты и этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости; органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 0,6 г соединения 94-2. MS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 253,13.

Стадия С. Получение соединения 94-3

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 94-2

(0,47 г) и дихлорметан (10 мл), медленно и по каплям добавляли тионилхлорид (0,27 г) и после завершения добавления систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции pH доводили до щелочного с применением насыщенного водного раствора карбоната натрия и систему экстрагировали этилацетатом (100 мл × 5); органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 0,25 г соединения 94-3. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 137,1.

Стадия D. Получение соединения 94-4

В одnogорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли соединение 94-3 (0,22 г), дихлорметан (10 мл), триэтиламин (0,33 г), ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,36 г) и 4-диметиламинопиридин (10 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,13 г соединения 94-4. MS (ESI, $[M+H-C(CH_3)_3]^+$) *масса/заряд*: 181,10.

Стадия E. Получение соединения 94-5

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 94-4 (0,1 г), ацетонитрил (10 мл), йодметан (0,1 г) и карбонат цезия (0,28 г) и полученную смесь вводили в реакцию в масляной бане при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. После завершения реакции этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 69 мг соединения 94-5. MS (ESI, $[M+H-C(CH_3)_3]^+$) *масса/заряд*: 195,10.

Стадия F. Получение соединения 94-6

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 94-5 (1 г) и 2 М раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (10 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции триэтиламин (5 мл) добавляли в реакционную систему, чтобы

довести значение pH до щелочного и добавляли этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости; органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,5 г соединения 94-6. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 151,06.

Стадия G. Получение соединения 94-7

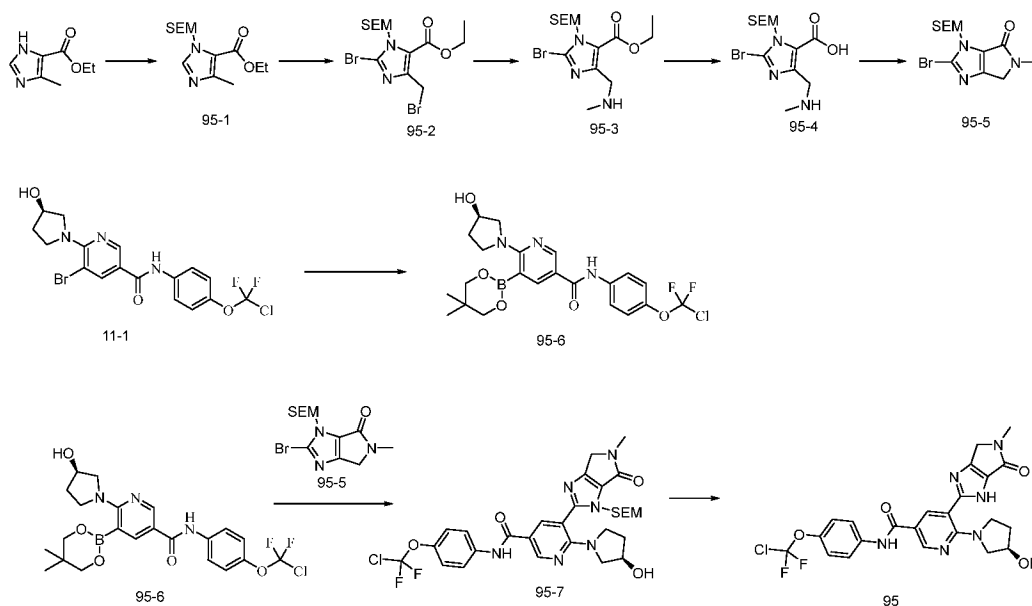
В одностороннюю колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 94-6 (0,1 г), безводный тетрагидрофуран (10 мл), бис(пинаколато)дибор (0,25 г), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин (10 мг) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (25 мг) и полученную смесь нагревали в масляной бане до 70°C в атмосфере азота и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя, ее непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 277,18.

Стадия H. Получение соединения 94

В одностороннюю колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 11-1 (100 мг), диоксан (10 мл), соединение 94-7 (72 мг), безводный карбонат калия (30 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (30 мг) и воду (1 мл). После завершения добавления систему нагревали в масляной бане до 100°C и вводили в реакцию в течение ночи в атмосфере азота. Этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 30 мг соединения 94.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,80 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,93–7,84 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,01 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,87 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,58–3,49 (m, 2H), 3,49–3,41 (m, 1H), 3,30 (dd, $J = 6,9, 4,5$ Гц, 2H), 2,99 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,84 (ddd, $J = 12,6, 8,6, 4,3$ Гц, 1H), 1,78–1,70 (m, 1H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 532,15638.

Пример 95. Получение соединения 95



Стадия А. Получение соединения 95-1

В одnogорлую колбу объемом 250 мл добавляли безводный *N,N*-диметилформамид (150 мл), систему перемешивали и затем в систему добавляли 4-метил-5-имидазол-этилформиат (10,0 г); систему охлаждали до 0°C, гидрид натрия (3,11 г по содержанию 60 % вес./вес.) добавляли в систему порциями и после завершения добавления систему перемешивали при постоянной температуре в течение 30 мин и затем 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (12,98 г) добавляли по каплям в систему; после завершения добавления систему нагревали до комнатной температуры и вводили в реакцию в течение 4 ч. Этилацетат (100 мл) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) добавляли в систему с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости и водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл × 1); органические фазы объединяли и насыщенный водный раствор хлорида натрия (150 мл) добавляли в систему с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости; органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 13,18 г соединения 95-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) масса/заряд: 285,20.

Стадия В. Получение соединения 95-2

В одnogорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли 1,2-дихлорэтан (100 мл), соединение 95-1 (4,98 г), *N*-бромсукцинимид (6,48 г) и

азобисизобутиронитрил (0,257 г) и после завершения добавления систему продували азотом, и нагревали до 70-80°C, и вводили в реакцию в течение 6 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,20 г соединения 95-2. MS (ESI, $[M+Na]^+$) *масса/заряд*: 463,03.

Стадия С. Получение соединения 95-3

В одnogорлую колбу объемом 100 мл последовательно добавляли безводный этанол (50 мл), гидрохлорид метиламина (1,527 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (5,85 г) и после завершения добавления систему перемешивали в течение 30 мин, и затем соединение 95-2 (2,0 г), полученное на стадии В выше, добавляли в систему; после завершения добавления реакционный раствор вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением 570 мг соединения 95-3. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 392,05.

Стадия D. Получение соединения 95-4

В одnogорлую колбу объемом 100 мл добавляли метанол (30 мл), систему перемешивали, затем соединение 95-3 (570 мг), полученное на стадии С выше, гидроксид лития (0,311 г) и очищенную воду (10 мл) последовательно добавляли в систему и после завершения добавления систему вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч; систему концентрировали при пониженном давлении, этилацетат (20 мл) и очищенную воду (10 мл) добавляли к полученному осадку и затем 1 М водный раствор хлористоводородной кислоты добавляли по каплям в систему, чтобы довести значение рН до 6-7; система стала непрозрачной и твердое вещество осаждалось; твердое вещество фильтровали и осадок на фильтре последовательно ополаскивали очищенной водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл), собирали, помещали в вакуумный сушильный шкаф и высушивали под вакуумом при 50°C до постоянного веса с получением 390 мг соединения 95-4. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 364,2.

Стадия E. Получение соединения 95-5

В одnogорлую колбу объемом 25 мл добавляли *N,N*-диметилформамид (10 мл), систему

перемешивали и гексафторфосфат 2-(7-азобензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилмочевины (488 мг) и *N,N*-диизопропилэтиламин (415 мг) последовательно добавляли в систему с последующим перемешиванием в течение 5 мин; *N,N*-диметилформаид (5 мл) в виде раствора соединения 95-4 (390 мг) в *N,N*-диметилформамиде, полученного на стадии D выше, добавляли по каплям в систему; после завершения добавления систему вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч; этилацетат (30 мл) и очищенную воду (10 мл) добавляли в систему с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости, органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2); органические фазы объединяли, очищенную воду (15 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (15 мл) соответственно добавляли для перемешивания и промывания дважды с последующим отделением жидкости, органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением 200 мг соединения 95-5. MS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 346,1.

Стадия F. Получение соединения 95-6

Согласно способу со стадии B из примера 62 соединение 11-1 вводили в реакцию с бис(неопентилгликолято)дибором с получением соединения 95-6. Продукт реакции непосредственно применяли на следующей стадии без обработки.

Стадия G. Получение соединения 95-7

Согласно способу получения со стадии C из примера 62 соединение 95-6 вводили в реакцию с соединением 95-5 с получением соединения 95-7. MS (ESI, [M-H]⁻) *масса/заряд*: 647,3.

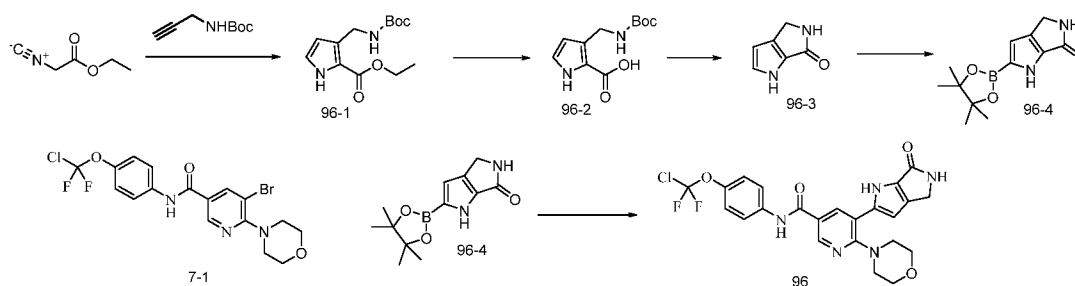
Стадия H. Получение соединения 95

В одnogорлую колбу объемом 25 мл добавляли дихлорметан (10 мл), систему перемешивали, соединение 95-7 (90 мг), полученное на стадии G выше, и трифторуксусную кислоту (4467 мг) последовательно добавляли в систему и после завершения добавления систему вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч; реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, этилацетат (15 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл)

добавляли к полученному осадку с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости с получением органической фазы; затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости, органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением концентрата, который очищали посредством хроматографии с обратной фазой с получением соединения 95 (20 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,09 (d, $J = 115,1$ Гц, 1H), 10,23 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,98–8,68 (m, 1H), 8,19 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,89 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,33 (t, $J = 49,6$ Гц, 3H), 3,50–3,39 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,03 (d, $J = 11,5$ Гц, 3H), 2,92 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 1,95–1,68 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 519,13584.

Пример 96. Получение соединения 96



Стадия А. Получение соединения 96-1

Согласно способу со стадии А из примера 94 2-изоцианатоэтилацетат вводили в реакцию с *N*-Вос-аминопропином с получением соединения 96-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{Na}-\text{Boc}]^+$) *масса/заряд*: 191,1.

Стадия В. Получение соединения 96-2

Согласно способу со стадии В из примера 94 соединение 96-1 применяли в щелочных условиях с получением соединения 96-2. MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) *масса/заряд*: 239,214.

Стадия С. Получение соединения 96-3

Согласно способу со стадии С из примера 94 соединение 96-2 вводили в реакцию с тионилхлоридом с получением соединения 96-3. MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 123,06.

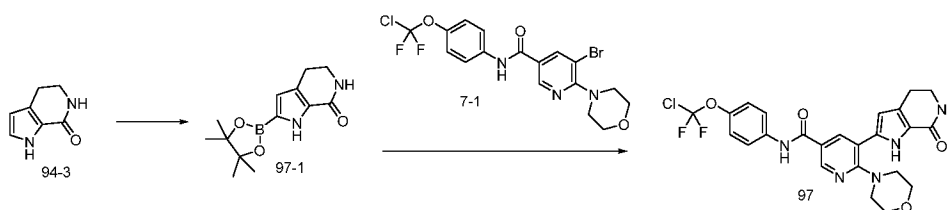
Стадия D. Получение соединения 96-4

Согласно способу со стадии G из примера 94 соединение 96-3 вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением 96-4. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 249,23.

Стадия E. Получение соединения 96

Согласно способу со стадии H из примера 94 соединение 7-1 вводили в реакцию с соединением 96-4 с получением соединения 96.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,99 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,06–7,74 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,65 (s, 4H), 3,17 (s, 4H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 504,12491.

Пример 97. Получение соединения 97**Стадия A. Получение соединения 97-1**

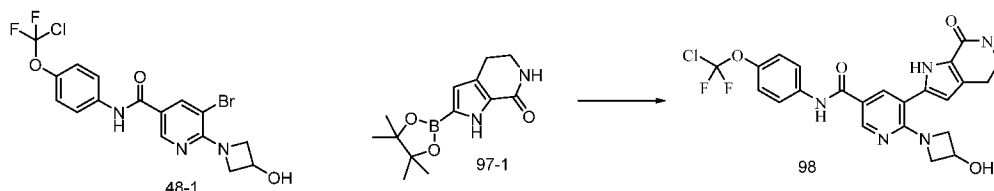
Согласно способу со стадии G из примера 94 соединение 94-3 вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением соединения 97-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 263,23.

Стадия B. Получение соединения 97

Согласно способу со стадии H из примера 94 соединение 7-1 вводили в реакцию с соединением 97-1 с получением соединения 97.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,82 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,44 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 3,90–3,55 (m, 4H), 3,43–3,35 (m, 2H), 3,21–3,13 (m, 4H), 2,71 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 518,14061.

Пример 98. Получение соединения 98

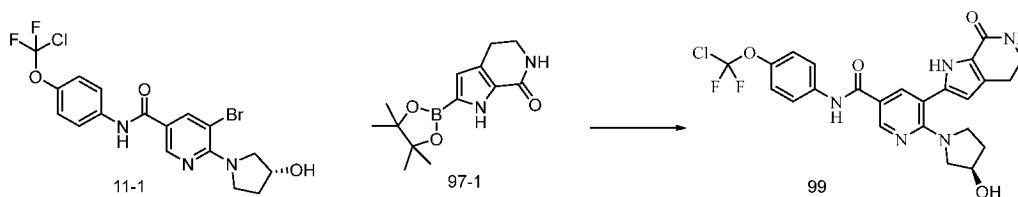


Стадия А. Получение соединения 98

Согласно способу со стадии Н из примера 94 соединение 48-1 вводили в реакцию с соединением 97-1 с получением соединения 98.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,82 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,07 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,42 (dd, $J = 10,7, 5,1$ Гц, 1H), 4,01–3,89 (m, 2H), 3,57 (dd, $J = 9,6, 4,4$ Гц, 2H), 3,39 (dd, $J = 6,5, 4,7$ Гц, 2H), 2,70 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 504,12481.

Пример 99. Получение соединения 99

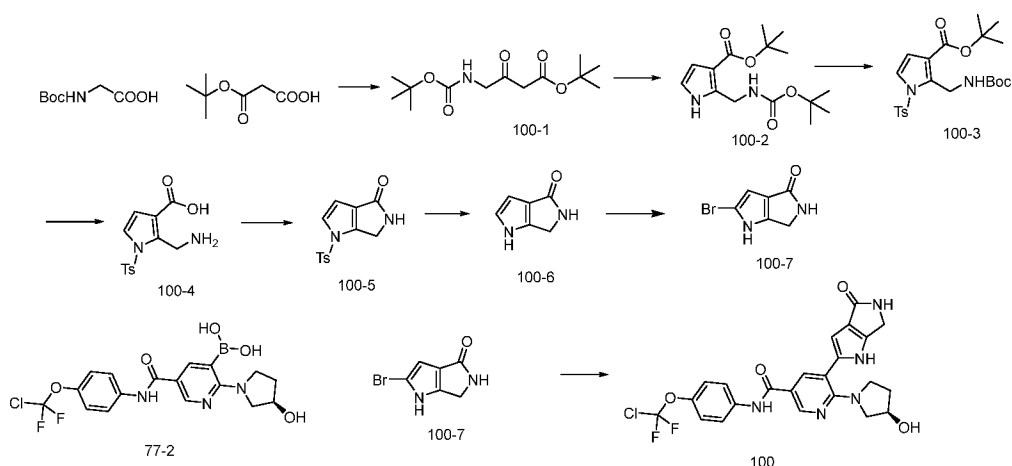


Стадия А. Получение соединения 99

Согласно способу со стадии Н из примера 94 соединение 11-1 вводили в реакцию с соединением 97-1 с получением соединения 99.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,80 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,88 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,47 (dd, $J = 17,5, 9,7$ Гц, 1H), 3,39 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,31 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,99 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,70 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,89–1,79 (m, 1H), 1,76 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 518,14020.

Пример 100. Получение соединения 100



Стадия А. Получение соединения 100-1

Реакция система А: *tert*-бутоксид калия (3,50 г) медленно добавляли к перемешиваемому раствору 3-(*tert*-бутокси)-3-оксопропановой кислоты (5 г) и хлорида магния (2,97 г) в тетрагидрофуране (200 мл) при -30°C в атмосфере азота и после добавления по каплям, которое проводили в течение 30 мин и завершали, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционная система В: *N,N*-карбонилдиимидазол (4,56 г) добавляли к перемешиваемому раствору (*tert*-бутоксикарбонил)глицина (4,37 г) в тетрагидрофуране (200 мл) при -30°C в атмосфере азота и после завершения добавления по каплям полученную смесь перемешивали при комнатной температуре и вводили в реакцию в течение 3 ч. Реакционную систему В добавляли по каплям в реакционную систему А при 0°C и после завершения добавления по каплям реакционную систему переносили для достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Этилацетат (500 мл) добавляли в реакционную систему для экстракции и органическую фазу последовательно промывали с помощью 1 М хлористоводородной кислоты (200 мл), насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (200 мл) и воды (200 мл). После высушивания органической фазы над безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением 8 г соединения 100-1. MS (ESI, $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$) масса/заряд: 296,21.

Стадия В. Получение соединения 100-2

В одногорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 100-1 (7 г), метанол (6 мл), гидроксид аммония (4,36 г), ацетат аммония (19,74 г) и 2-хлорацетальдегид (20,10 г) и полученную смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч в

атмосфере азота. Перемешивание останавливали и реакционный раствор очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 6,5 г соединения 100-2. MS (ESI, $[M+Na]^+$) *масса/заряд*: 319,25.

Стадия С. Получение соединения 100-3

Трет-бутоксид натрия (4,22 г) добавляли медленно к перемешиваемому раствору соединения 100-2 (6,5 г) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C в атмосфере азота и после завершения добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор 4-*n*-толуолсульфонилхлорида (5,02 г) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли медленно и по каплям при 0°C и после завершения добавления по каплям, которое проводили в течение 10 мин, смесь нагревали до комнатной температуры, и перемешивали, и вводили в реакцию в течение ночи. Перемешивание останавливали, затем в реакционный раствор добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) для гашения реакции и добавляли этилацетат (200 мл) и воду (200 мл) для экстракции; органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2); органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 8,5 г соединения 100-3. MS (ESI, $[M+Na]^+$) *масса/заряд*: 473,3.

Стадия D. Получение соединения 100-4

В грушевидную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 100-3 (8,5 г) и дихлорметан (10 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) в атмосфере азота и полученную смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Перемешивание останавливали и растворитель отгоняли из реакционной системы при пониженном давлении с получением 5,6 г соединения 100-4. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 295,11.

Стадия E. Получение соединения 100-5

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (5 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (4,61 г) и соединение 100-4 (3,5 г), затем по каплям добавляли 1-пропилфосфорный ангидрид (4,54 г) при 0°C и полученную смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота, полученное

очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3 г соединения 100-5. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 277,13.

Стадия F. Получение соединения 100-6

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли метанол (5 мл), соединение 100-5 (1 г) и карбонат калия (1,501 г) и полученную смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества, который разбавляли этилацетатом (50 мл) и затем промывали водой (30 мл); органическую фазу промывали насыщенным хлоридом натрия с получением 300 мг соединения 100-6. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 123,04.

Стадия G. Получение соединения 100-7

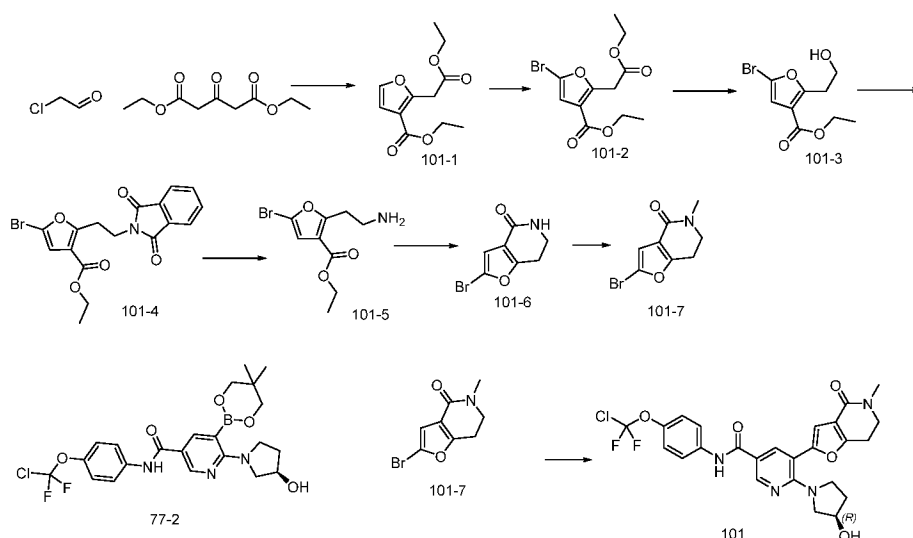
В одnogорлую колбу объемом 25 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (100 мл) и соединение 100-6 (200 мг) и после завершения добавления систему перемешивали, продували азотом и затем охлаждали до -80°C ; добавляли *N*-бромсукцинимид (357 мг) и систему перемешивали в течение 0,5 ч. После завершения реакции 1 каплю воды добавляли по каплям в реакционную систему, добавляли этанол (5 мл) и реакционную систему очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 200 мг соединения 100-7. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 201,06.

Стадия H. Получение соединения 100

Согласно способу получения со стадии C из примера 62 соединение 95-6 вводили в реакцию с соединением 100-7 с получением соединения 100.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,73 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,30-3,31 (m, 2H), 3,01-3,04 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 504,12477.

Пример 101. Получение соединения 101



Стадия А. Получение соединения 101-1

2-Хлорацетальдегид (24,53 г) добавляли медленно к перемешиваемому раствору диэтил-1,3-ацетондикарбоксилата (31,6 г) в ацетонитриле (80 мл) при 0°C в атмосфере азота и после завершения добавления полученную смесь перемешивали при 50°C и вводили в реакцию в течение 3 ч. Перемешивание останавливали, затем насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) добавляли в реакционный раствор для гашения реакции и добавляли этилацетат (200 мл) и воду (200 мл) для экстракции; органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2); органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 22,6 г соединения 101-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 227,2.

Стадия В. Получение соединения 101-2

В одногорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли ацетонитрил (400 мл) и соединение 101-1 (22 г). После завершения добавления систему охлаждали до 0°C, затем добавляли *N*-бромсукцинимид (21,19 г) и систему продували азотом и затем нагревали до комнатной температуры и вводили в реакцию с последующей фильтрацией; исходный раствор собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 25 г соединения 101-2. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 305,1.

Стадия С. Получение соединения 101-3

В одногорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 101-2 (24 г) и этанол (20 мл), систему затем охлаждали в ледяной бане, добавляли боргидрид натрия (8,93 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) добавляли в реакционную систему для гашения реакции и затем добавляли этилацетат (50 мл) для экстракции; органическую фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и органические фазы объединяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 7 г соединения 101-3. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 263,02.

Стадия D. Получение соединения 101-4

В трехгорлую колбу объемом 50 мл добавляли соединение 101-3 (6,5 г), фталимид (4,36 г), трифенилфосфин (9,72 г) и тетрагидрофуран (10 мл) последовательно, по каплям в систему при 0°C в атмосфере азота добавляли диизопропилазодикарбоксилат (7,49 г) и после завершения добавления полученную смесь переносили для достижения комнатной температуры и перемешивали, и вводили в реакцию в течение ночи. Воду и этилацетат добавляли в реакционный раствор для экстракции и разделения жидкости. Органическую фазу соответственно промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 8,5 г соединения 101-4. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 392,14.

Стадия E. Получение соединения 101-5

В трехгорлую колбу объемом 200 мл последовательно добавляли соединение 101-4 (8 г) и этанол (600 мл), добавляли гидрат гидразина (2,403 г) при 0°C и после завершения добавления полученную смесь нагревали до 50°C и вводили в реакцию в течение ночи и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5 г соединения 101-5. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 262,09.

Стадия F. Получение соединения 101-6

В реакционную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 101-5 (1 г), 1,5,7-триазабицикло(4,4,0)дек-5-ен (0,159 г) и тетрагидрофуран (5 мл) и полученную смесь перемешивали при 75°C, и вводили в реакцию в течение 30 мин, и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 600 мг

соединения 101-6. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 216,03.

Стадия G. Получение соединения 101-7

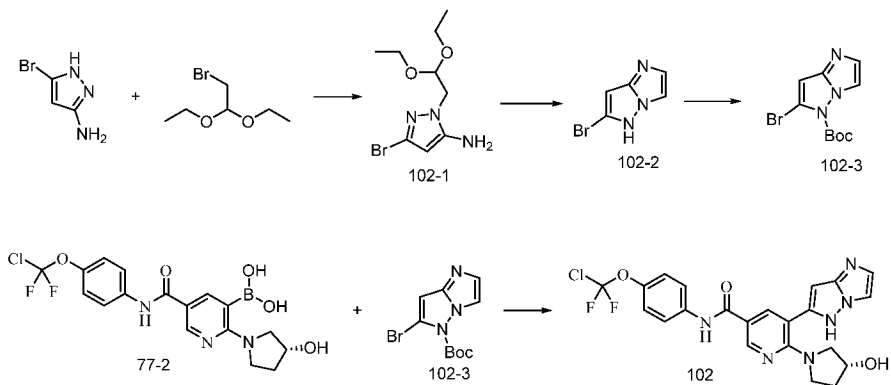
Согласно способу получения со стадии А из примера 60 соединение 101-6 вводили в реакцию с йодметаном с получением соединения 101-7. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 230,0.

Стадия H. Получение соединения 101

Согласно способу получения со стадии С из примера 62 соединение 95-6 вводили в реакцию с соединением 101-7 с получением соединения 101.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,73 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,30-3,31 (m, 2H), 3,01-3,04 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 533,14074.

Пример 102. Получение соединения 102



Стадия A. Получение соединения 102-1

В одностороннюю колбу объемом 100 мл добавляли *N,N*-диметилформамид (50 мл), 3-бром-1*H*-пиразол-5-амин (3,0 г), карбонат цезия (9,05 г) и бромацетальдегид диэтилацеталь (4,01 г); после завершения добавления систему нагревали до 100°C в атмосфере азота и вводили в реакцию в течение ночи. После охлаждения системы до комнатной температуры в систему добавляли этилацетат (50 мл) и очищенную воду (50 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости; органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2);

органические фазы объединяли и добавляли очищенную воду (50 мл) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (50 мл) для перемешивания и промывания дважды соответственно с последующим отделением жидкости; органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3,15 г соединения 102-1. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 278,1.

Стадия В. Получение соединения 102-2

В одnogорлую колбу объемом 100 мл добавляли безводный этанол (50 мл), соединение 102-1 (3,0 г) и 1 М водный раствор серной кислоты (7,5 мл); после завершения добавления систему нагревали до 80°C в атмосфере азота и вводили в реакцию в течение 4 ч. Систему охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении, к полученному осадку добавляли дихлорметан (20 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости с получением органической фазы; насыщенный раствор хлорида натрия (10 мл) добавляли к органической фазе с последующим перемешиванием, промыванием и отделением жидкости и органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 500 мг соединения 102-2. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 186,0.

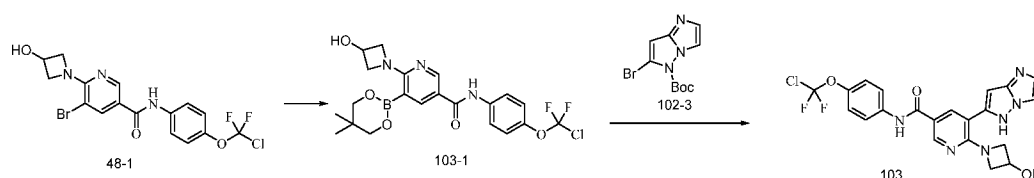
Стадия С. Получение соединения 102-3

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли дихлорметан (10 мл), соединение 102-3 (200 мг), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (258 мг), *N,N*-диизопропилэтиламин (208 мг) и 4-диметиламинопиридин (15 мг) и после завершения добавления систему вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч; 1-моль/л водный раствор хлористоводородной кислоты (10 мл) добавляли в систему для перемешивания и промывания дважды и насыщенный водный раствор хлорида натрия добавляли в систему для перемешивания и промывания один раз с последующим отделением жидкости; органическую фазу собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 200 мг соединения 102-3. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 285,9.

Стадия D. Получение соединения 102

Согласно способу получения со стадии С из примера 62 соединение 95-6 вводили в реакцию с соединением 102-3 с получением соединения 102.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,09 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,97–7,81 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,81 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 4,25–4,11 (m, 1H), 3,56–3,45 (m, 1H), 3,08–2,97 (m, 1H), 1,88–1,77 (m, 1H), 1,77–1,64 (m, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 489,12628.

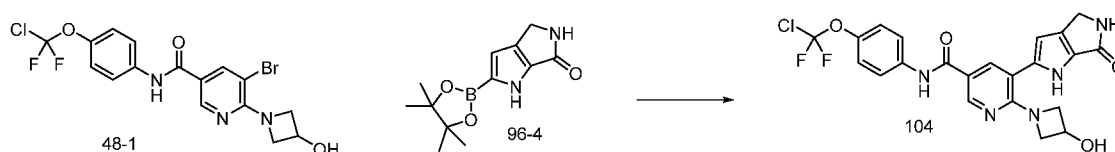
Пример 103. Получение соединения 103**Стадия А. Получение соединения 103-1**

Согласно способу получения со стадии В из примера 62 соединение 48-1 вводили в реакцию с бис(неопентил гликолято)дибором с получением соединения 103-1.

Стадия В. Получение соединения 103

Согласно способу получения со стадии С из примера 62 соединение 103-1 вводили в реакцию с соединением 102-3 с получением соединения 103.

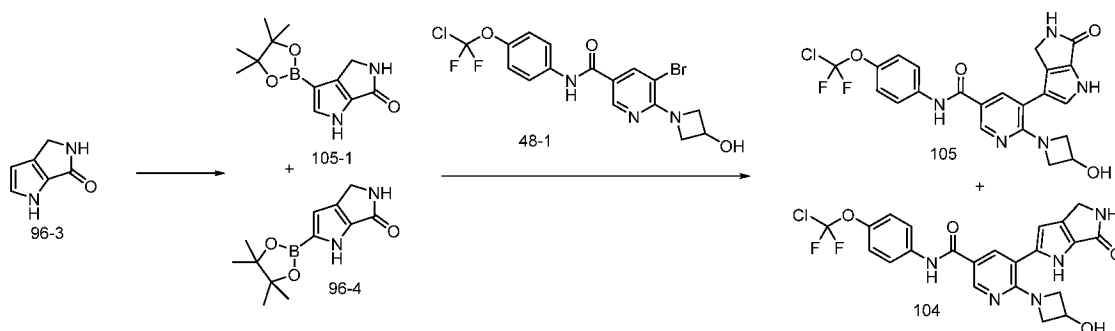
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,92–7,84 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,36–7,29 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,48 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,41–4,34 (m, 1H), 4,04–3,97 (m, 2H), 3,63–3,55 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 475,10915.

Пример 104. Получение соединения 104

Согласно способу получения со стадии Н из примера 94 соединение 48-1 вводили в реакцию с соединением 96-4 с получением соединения 104.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,94 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,55 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,48–4,34 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,02–3,88 (m, 2H), 3,57 (dd, $J = 9,4, 4,3$ Гц, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M-H}]^-$) масса/заряд: 488,09439.

Пример 105. Получение соединения 105



Стадия А. Получение соединения 105-1

В пробирку объемом 35 мл для микроволновой обработки последовательно добавляли соединение 96-3 (0,1 г), безводный тетрагидрофуран (10 мл), бис(пинаколато)дибор (0,25 г), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин (10 мг) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (25 мг) и полученную смесь помещали в микроволновой реактор в атмосфере азота, где условия микроволновой обработки были следующими: 100°C и 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Соединение 96-4 и соединение 105-1 одновременно получали в реакции. Полученную смесь непосредственно применяли на следующей стадии без разделения и очистки.

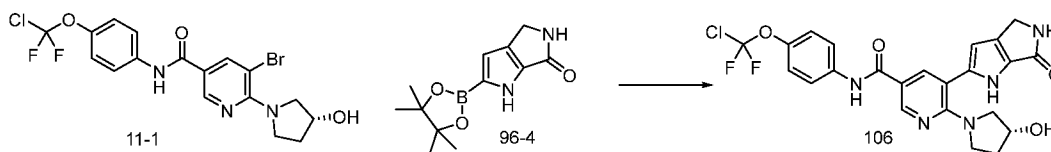
Стадия В. Получение соединения 105

Согласно способу получения со стадии Н из примера 94 соединение 48-1 вводили в реакцию со смесью, содержащей соединение 105-1, полученное на стадии А выше, с получением смеси соединения 104 и соединения 105, которую разделяли с применением препаративной хроматографии высокого давления УМС (колонка Ultimate ХВ-Phenyl, скорость потока: 40 мл/мин, подвижная фаза: очищенная вода/ацетонитрил

= 13:7), чтобы в итоге получить соединение 105.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,89 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94–7,82 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,50 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,97–3,74 (m, 2H), 3,50 (d, $J = 4,7$ Гц, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M-H}]^-$) *масса/заряд*: 488,09448.

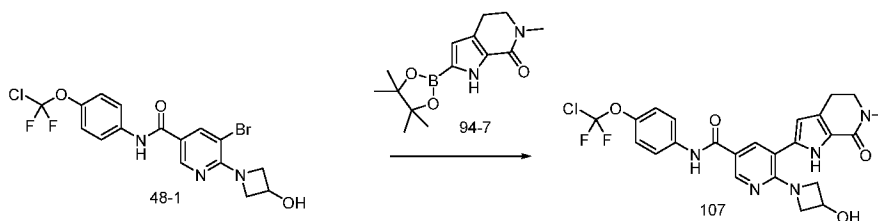
Пример 106. Получение соединения 106



Согласно способу получения со стадии Н в примере 94 соединение 11-1 вводили в реакцию с соединением 96-4 с получением соединения 106.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,90 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,90–7,85 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,16 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,88 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,47 (dt, $J = 9,4, 7,3$ Гц, 1H), 3,32–3,26 (m, 2H), 3,05–2,94 (m, 1H), 1,85 (ddd, $J = 12,7, 11,9, 7,7$ Гц, 1H), 1,80–1,71 (m, 1H). HRMS (ESI, $[\text{M+H}]^+$) *масса/заряд*: 504,12506

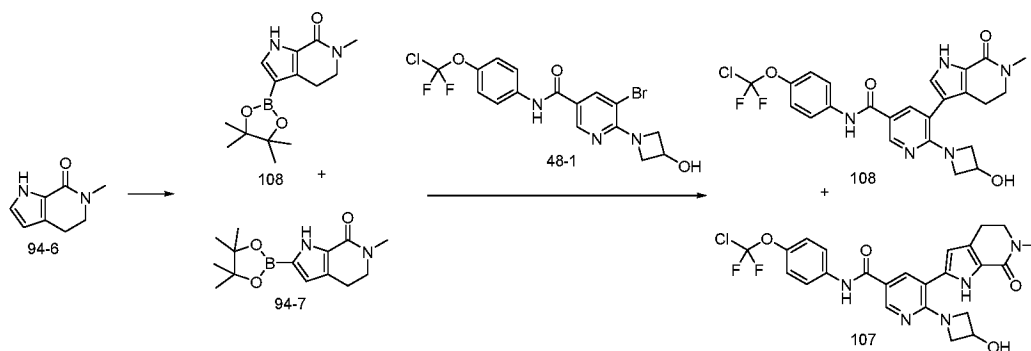
Пример 107. Получение соединения 107



Согласно способу получения со стадии Н из примера 94 соединение 48-1 вводили в реакцию с соединением 94-7 с получением соединения 107.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,82 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,54 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,47–4,35 (m, 1H), 4,01–3,90 (m, 2H), 3,62–3,49 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M+H}]^+$) *масса/заряд*: 518,1399.

Пример 108. Получение соединения 108



Стадия А. Получение соединения 108-1

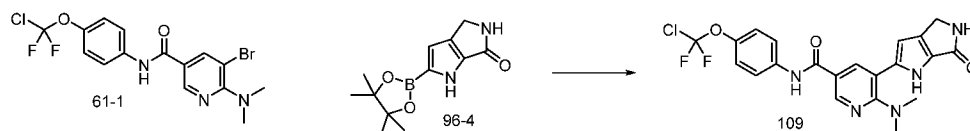
Согласно способу получения со стадии А из примера 105 соединение 94-6 вводили в реакцию с бис(пинаколато)дибором с получением неочищенного продукта, содержащего соединение 108-1, которое применяли непосредственно на следующей стадии без разделения и очистки.

Стадия В. Получение соединения 108

Согласно способу получения со стадии Н в примере 94 соединение 48-1 вводили в реакцию с неочищенным продуктом, содержащим соединение 108-1, полученное на стадии А выше, с получением смеси соединения 107 и соединения 108, которую разделяли с применением препаративной хроматографии высокого давления УМС (колонка Ultimate XB-Phenyl, скорость потока: 40 мл/мин, подвижная фаза: очищенная вода/ацетонитрил = 13:7), чтобы в итоге получить соединение 108.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,80 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,73–8,59 (m, 1H), 7,95–7,89 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,00 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,49 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,37 (h, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,97–3,86 (m, 2H), 3,58–3,46 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,63 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 518,1408.

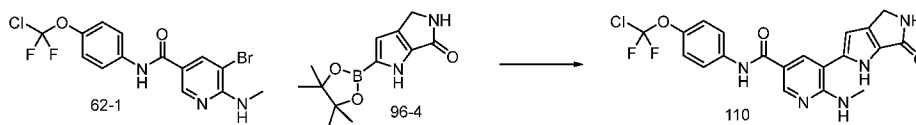
Пример 109. Получение соединения 109



Согласно способу получения со стадии Н из примера 94 соединение 61-1 вводили в реакцию с соединением 96-4 с получением соединения 109.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,90 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,82 (s, 6H). HRMS (ESI, $[\text{M-H}]^-$) масса/заряд: 460,10014.

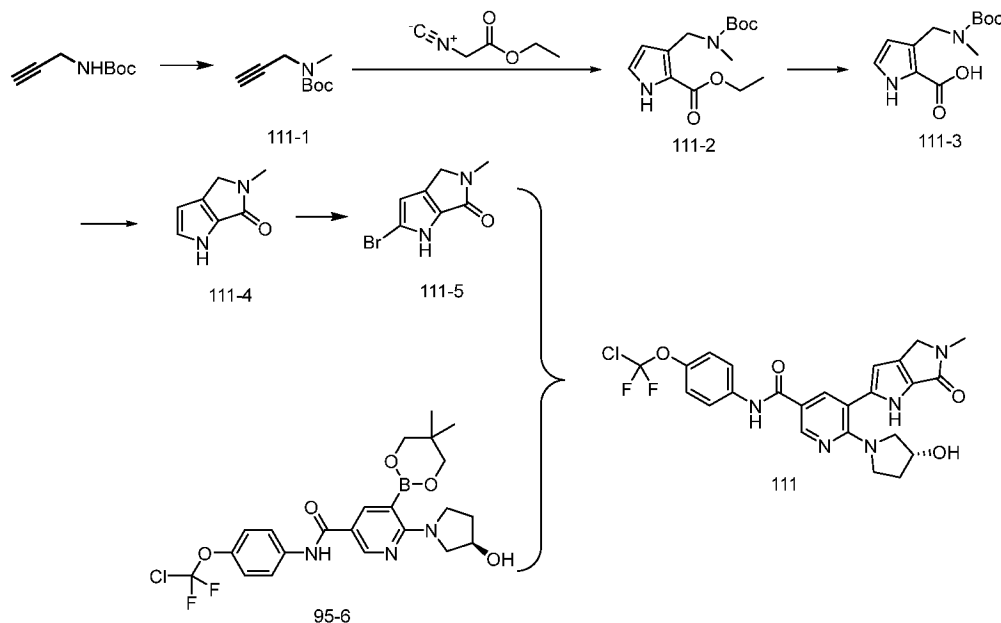
Пример 110. Получение соединения 110



Согласно способу получения со стадии Н из примера 94 соединение 62-1 вводили в реакцию с соединением 96-4 с получением соединения 110.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,96 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94–7,65 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,65 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,92 (d, $J = 4,3$ Гц, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M-H}]^-$) масса/заряд: 446,08408.

Пример 111. Получение соединения 111



Стадия А. Получение соединения 111-1

В одnogорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли *N*-Boc-аминопропин (10 г) и безводный *N,N*-диметилформамид (150 мл), в ледяную баню порциями добавляли гидрид натрия (1,5 г) и затем добавляли йодметан (8 г); после завершения реакции медленно добавляли воду для гашения реакции, этилацетат добавляли для

экстракции (200 мл × 3) и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 9 г соединения 111-1. GC-MS (EI, [M-e]⁺) *масса/заряд*: 169,0.

Стадия В. Получение соединения 111-2

Согласно способу со стадии А из примера 94 соединение 111-1 применяли с добавлением карбоната серебра с получением соединения 111-2. MS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 283,10.

Стадия С. Получение соединения 111-3

Согласно способу со стадии В из примера 94 соединение 111-2 подвергали гидролизу с добавлением гидроксида лития с получением соединения 111-3. MS (ESI, [M-H]⁻) *масса/заряд*: 253,17.

Стадия D. Получение соединения 111-4

Согласно способу со стадии С из примера 94 соединение 111-3 применяли с добавлением тионилхлорида с получением соединения 111-4. MS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 137,0.

Стадия Е. Получение соединения 111-5

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 111-4 (0,5 г) и безводный тетрагидрофуран (30 мл), в ледяную баню порциями добавляли *N*-бромсукцинимид (0,6 г) и после завершения реакции систему очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,2 г соединения 111-5. MS (ESI, [M+H]⁺) *масса/заряд*: 215,01

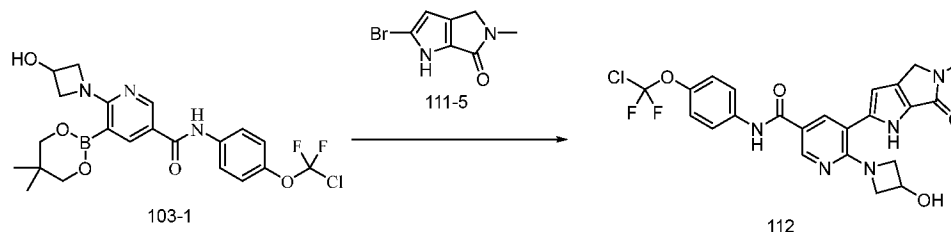
Стадия F. Получение соединения 111

Согласно способу со стадии G из примера 95 соединение 111-5 и соединение 95-6 вводили в реакцию с добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия с получением соединения 111.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,95 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,46 (q, *J*

= 9,0 Гц, 1H), 3,00 (d, $J = 12,0$ Гц, 4H), 1,95–1,66 (m, 2H), 1,45–1,16 (m, 1H), 0,84 (s, 1H). HRMS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 516,1256.

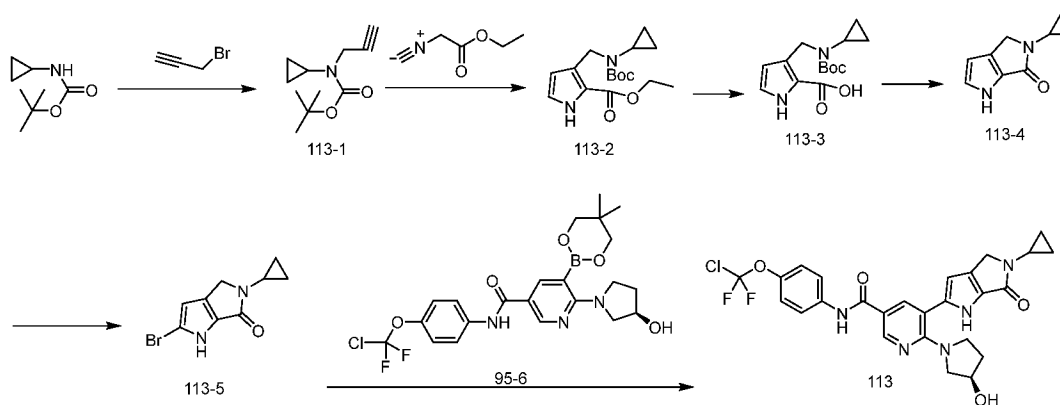
Пример 112. Получение соединения 112



Согласно способу со стадии G из примера 95 соединение 103-1 и соединение 111-5 вводили в реакцию с добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия с получением соединения 112.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,99 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,92–7,84 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,20 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,54 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,41 (q, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,95 (dd, $J = 9,6, 6,6$ Гц, 2H), 3,56 (dd, $J = 9,8, 4,5$ Гц, 2H), 3,01 (s, 3H). HRMS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 502,1112.

Пример 113. Получение соединения 113



Стадия А. Получение соединения 113-1

N-Вос-циклопропиламин (5 г) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) в трехгорлой колбе объемом 100 мл, систему продували азотом три раза и гидрид натрия (1,908 г) добавляли в ледяную баню порциями; после завершения добавления систему продували азотом один раз и перемешивали в течение 30 мин и дополнительно по

каплям добавляли 3-бромпропин (4,54 г). После завершения добавления по каплям реакцию продолжали в течение 3 ч и затем реакцию завершали. Воду (50 мл) добавляли по каплям для гашения реакции, систему экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3) и органическую фазу промывали насыщенным хлоридом натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и высушивали в центробежной сушилке с получением соединения 20-1 (6 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В. Получение соединения 113-2

В одnogорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли соединение 113-1 (6 г), диоксан (60 мл), этилизоцианат (3,13 г) и карбонат серебра (1,695 г) и после завершения добавления систему продували азотом три раза и затем нагревали до 100°C и вводили в реакцию в течение ночи; после завершения реакции твердое вещество отфильтровывали с добавлением диатомита и фильтрат непосредственно высушивали в центробежной сушилке и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 113-2 (6 г). MS (ESI, $[M+Na]^+$) *масса/заряд*: 331,2.

Стадия С. Получение соединения 113-3

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 113-2 (1 г), метанол (8 мл), воду (4 мл) и гидроксид натрия (0,259 г) и после завершения добавления систему нагревали до 55°C и вводили в реакцию в течение ночи; после завершения реакции систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли по каплям 2 М разбавленную хлористоводородную кислоту на ледяной бане, чтобы довести значение pH до 6, и систему непосредственно высушивали в центробежной сушилке с получением неочищенного продукта (1,2 г), который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 279,1.

Стадия D. Получение соединения 113-4

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 113-3 (630 мг), диоксан (8 мл) и тионилхлорид (2673 мг) и систему нагревали до 60°C и вводили в реакцию в течение 3 ч; после завершения реакции систему охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли посредством ротационного выпаривания

и полученный осадок повторно растворяли дихлорметаном и *N,N*-диметилформамидом; в систему на ледяной бане по каплям добавляли диизопропилэтиламин (1452 мг) и после завершения добавления по каплям реакцию проводили при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции растворитель непосредственно удаляли посредством ротационного выпаривания и полученный осадок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 113-4 (250 мг). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 163,0.

Стадия Е. Получение соединения 113-5

В однокорпусную колбу объемом 100 мл последовательно добавляли соединение 113-4 (310 мг) и тетрагидрофуран (40 мл), систему охлаждали до -60°C и по каплям добавляли раствор *N*-бромсукцинимид (306 мг) в тетрагидрофуране (10 мл); после завершения добавления по каплям температуру поддерживали в течение 1 ч и обеспечивали естественное повышение температуры до комнатной температуры и реакцию проводили в течение ночи; после завершения реакции реакционную систему непосредственно высушивали в центробежной сушилке при комнатной температуре, растворяли в дихлорметане (2 мл) и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 113-5 (160 мг). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 241,1.

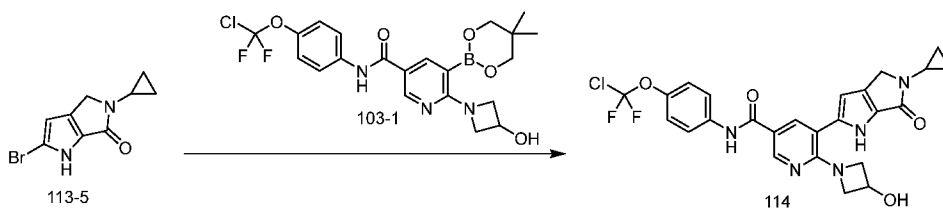
Стадия F. Получение соединения 113

Согласно способу со стадии G из примера 95 соединение 113-5 и соединение 95-6 вводили в реакцию с добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия с получением соединения 113.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,94 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 28,5$ Гц, 3H), 3,46 (dd, $J = 17,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,30–3,25 (m, 1H), 2,99 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,86–2,72 (m, 1H), 1,82 (ddd, $J = 39,1, 19,5, 3,8$ Гц, 2H), 0,81–0,68 (m, 4H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 544,1556.

Пример 114. Получение соединения 114

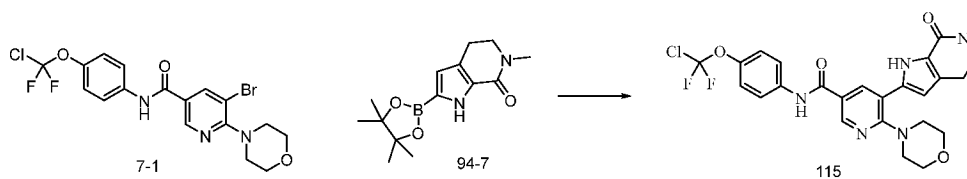
146



Согласно способу со стадии G из примера 95 соединение 113-5 и соединение 103-1 вводили в реакцию с добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия и карбоната цезия с получением соединения 114.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,99 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,40 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,04–3,88 (m, 2H), 3,56 (dd, $J = 9,4, 4,3$ Гц, 2H), 2,80 (dd, $J = 8,6, 4,6$ Гц, 1H), 0,82–0,68 (m, 4H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 530,1397.

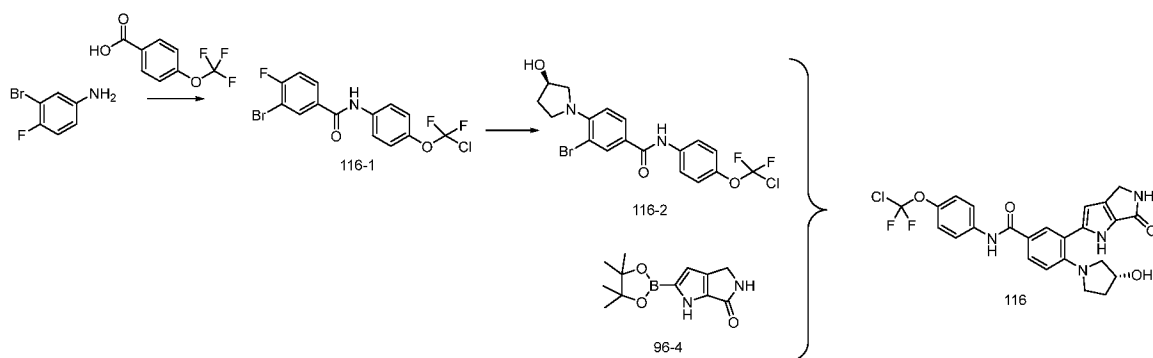
Пример 115. Получение соединения 115



В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 7-1 (100 мг), диоксан (10 мл), соединение 94-7 (72 мг), безводный карбонат калия (30 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (30 мг) и воду (1 мл). После завершения добавления систему нагревали в масляной бане до 100°C и вводили в реакцию в течение ночи в атмосфере азота. Этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 30 мг соединения 115.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 10,32 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32–7,97 (m, 1H), 7,92–7,53 (m, 2H), 7,29–7,20 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,02–3,67 (m, 4H), 3,66–3,43 (m, 2H), 3,23–2,94 (m, 7H), 2,94–2,69 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) масса/заряд: 532,15640.

Пример 116. Получение соединения 116



Стадия А. Получение соединения 116-1

В однокорную колбу объемом 100 мл последовательно добавляли 4-трифторметоксibenзойную кислоту (0,29 г), безводный толуол (20 мл) и тионилхлорид (0,35 г) при комнатной температуре и полученную смесь нагревали в масляной бане до 80°C и вводили в реакцию в течение ночи в атмосфере азота. После завершения реакции растворитель удаляли посредством концентрирования, затем добавляли дихлорметан (20 мл) и в систему последовательно по каплям добавляли 3-бром-4-фторанилин (0,3 г) и диизопропилэтиламин (0,3 г) при перемешивании; после завершения добавления и завершения реакции, этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор для промывания с последующим отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,5 г соединения 116-1. MS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 392,053/394,06.

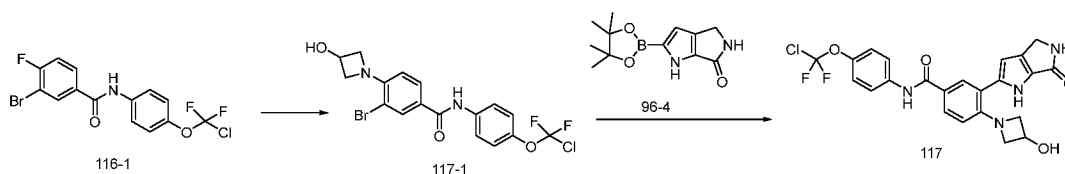
Стадия В. Получение соединения 116-2

В пробирку для микроволновой обработки объемом 30 мл последовательно добавляли соединение 116-1 (0,8 г), карбонат калия (560 мг) и (*R*)-3-пирролидинол (2 г) и систему продували азотом 3 раза и обеспечивали осуществление реакции в микроволновом реакторе при 160°C в течение 2 ч. Воду (50 мл) добавляли в реакционный раствор для гашения реакции и этилацетат (60 мл) добавляли для экстракции; органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным хлоридом натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 116-2 (0,7 г). MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 461,1/463,0.

Стадия С. Получение соединения 116

В однокорпусную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 116-2 (100 мг), диметиловый эфир этиленгликоля (10 мл), соединение 96-4 (60 мг), безводный карбонат калия (30 мг), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (30 мг) и воду (0,2 мл). После завершения добавления систему нагревали в масляной бане до 100°C и вводили в реакцию в течение ночи в атмосфере азота. Этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор с последующим промыванием и отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 30 мг соединения 116.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,77 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 7,97–7,83 (m, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,91–4,82 (m, 1H), 4,27–4,18 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,30–3,25 (m, 1H), 3,19–3,07 (m, 2H), 2,84–2,74 (m, 1H), 1,94–1,69 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 503,1295.

Пример 117. Получение соединения 117**Стадия А. Получение соединения 117-1**

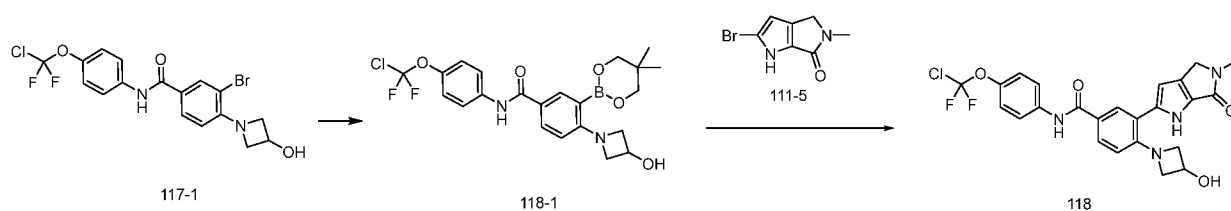
В пробирку для микроволновой обработки объемом 30 мл последовательно добавляли соединение 116-1 (0,8 г), карбонат калия (560 мг) и азетидин-3-ол (2 г) и систему продували азотом 3 раза и затем вводили в реакцию в микроволновом реакторе при 160°C в течение 2 ч. Воду (50 мл) добавляли в реакционный раствор для гашения реакции и добавляли этилацетат (60 мл) для экстракции; органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (40 мл \times 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным хлоридом натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 117-1 (0,7 г). MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 447,1/449,0.

Стадия В. Получение соединения 117

В однокорпусную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 117-1 (100 мг), диметилэфир этиленгликоля (10 мл), соединение 96-4 (60 мг), безводный карбонат калия (30 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (30 мг) и воду (0,2 мл). После завершения добавления систему нагревали в масляной бане до 100°C и вводили в реакцию в течение ночи в атмосфере азота. Этилацетат (50 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли в реакционный раствор с последующим промыванием и отделением жидкости и органическую фазу собирали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 30 мг соединения 117.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,81 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,3$ Гц, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,60 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,40 (q, $J = 6,0, 5,6$ Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,81 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,39 (dd, $J = 8,7, 4,8$ Гц, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) *масса/заряд*: 489,1143.

Пример 118. Получение соединения 118



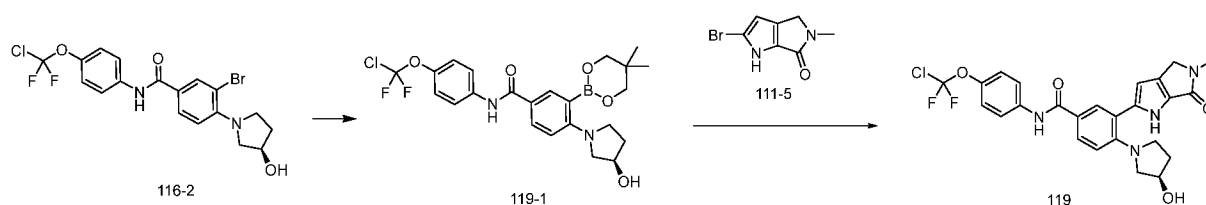
Стадия А. Получение соединения 118-1

Согласно способу со стадии F из примера 95 соединение 117-1 вводили в реакцию с бис(неопентилгликолято)дифтором с получением соединения 118-1.

Стадия В. Получение соединения 118

Согласно способу со стадии G из примера 95 соединение 118-1 и соединение 111-5 вводили в реакцию с добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия с получением соединения 118.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,85 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,97–7,79 (m, 4H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,60 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,49 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,38 (p, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,80 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,38 (dd, $J = 8,7, 4,8$ Гц, 2H), 3,01 (s, 3H). HRMS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) *масса/заряд*: 501,1147.

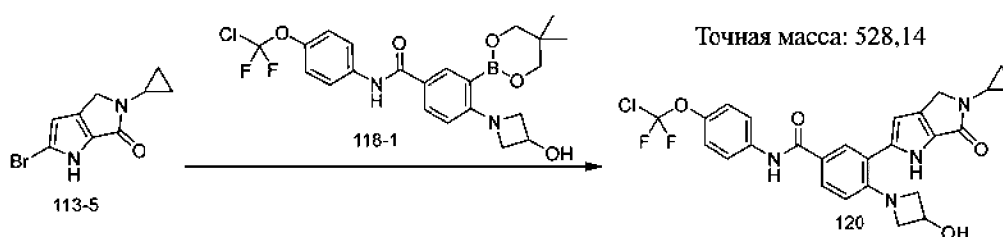
Пример 119. Получение соединения 119**Стадия А. Получение соединения 119-1**

Согласно способу со стадии F из примера 95 соединение 116-2 вводили в реакцию с бис(неопентилгликолято)дибором с получением соединения 119-1.

Стадия В. Получение соединения 119

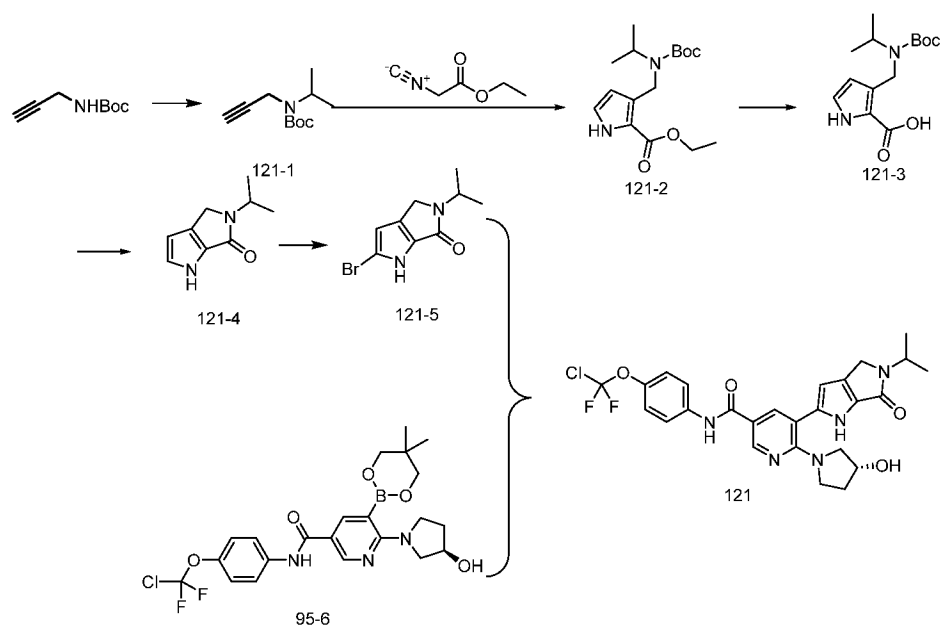
Согласно способу со стадии G из примера 95 соединение 119-1 и соединение 111-5 вводили в реакцию с добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия с получением соединения 119.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,81 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 7,88 (q, $J = 4,8, 4,4$ Гц, 4H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,30–3,24 (m, 1H), 3,12 (ddt, $J = 21,1, 8,6, 4,0$ Гц, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,79 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 1,93–1,71 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M-H}]^-$) 515,1302.

Пример 120. Получение соединения 120

Согласно способу получения со стадии G из примера 95 соединение 113-5 и соединение 118-1 вводили в реакцию с добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия с получением соединения 120.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,20–12,76 (m, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,93–7,85 (m, 2H), 7,83–7,51 (m, 2H), 7,49–7,28 (m, 3H), 6,54 (d, $J = 18,6$ Гц, 1H), 4,68–4,41 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,44–3,32 (m, 4H), 2,91–2,69 (m, 2H). HRMS (ESI, $[\text{M+H}]^+$) масса/заряд: 529,1446.

Пример 121. Получение соединения 121**Стадия А. Получение соединения 121-1**

Согласно способу со стадии А из примера 111, *N*-Boc-аминопропин вводили в реакцию с йодизoproпаном с получением соединения 121-1.

Стадия В. Получение соединения 121-2

Согласно способу со стадии А из примера 94 соединение 121-1 применяли с добавлением карбоната серебра с получением соединения 121-2. MS (ESI, $[M+H-Boc]^+$) *масса/заряд*: 211,0.

Стадия С. Получение соединения 121-3

Согласно способу со стадии В из примера 94 соединение 121-2 подвергали гидролизу с добавлением гидроксида лития с получением соединения 121-3. MS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 281,13.

Стадия D. Получение соединения 121-4

Согласно способу со стадии С из примера 94 соединение 121-3 применяли с добавлением тионилхлорида с получением соединения 121-4. MS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 165,11.

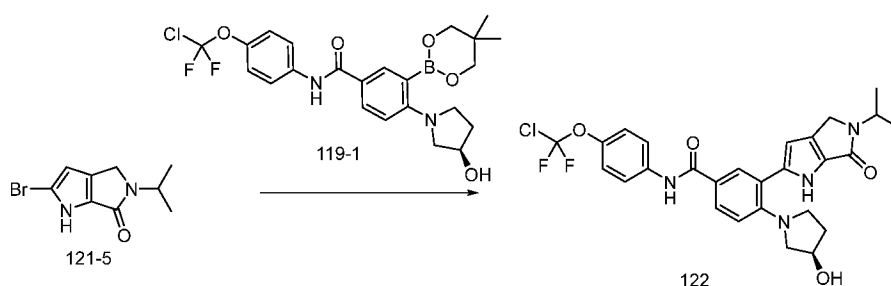
Стадия Е. Получение соединения 121-5

Согласно способу со стадии Е из примера 111 соединение 121-4 вводили в реакцию с *N*-бромсукцинимидом с получением соединения 121-5. MS (ESI, $[M+H+2]^+$) *масса/заряд*: 245,05.

Стадия F. Получение соединения 121

Согласно способу со стадии G из примера 95 соединение 121-5 и соединение 77-2 вводили в реакцию с добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия с получением соединения 121.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,94 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,29-4,32 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,22-3,34 (m, 3H), 3,00-3,02 (m, 1H), 1,77-1,78 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H). HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *масса/заряд*: 546,1715.

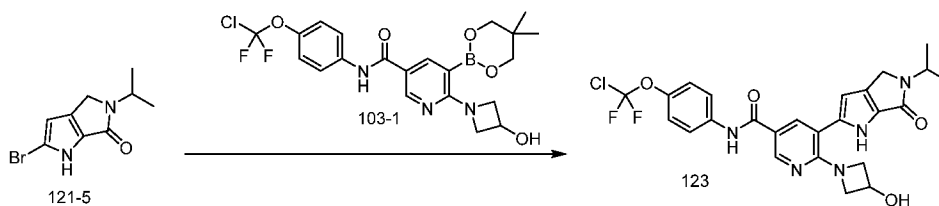
Пример 122. Получение соединения 122**Стадия А. Получение соединения 122**

Согласно способу со стадии G из примера 95 соединение 119-1 и соединение 121-5 вводили в реакцию с добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия с получением соединения 122.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,80 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,87-7,89 (m, 4H), 7,31-7,33 (m, 2H), 6,84-6,85 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,28-4,33 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 2H), 2,79-2,81 (m, 1H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H). HRMS (ESI, $[M-H]^-$) *масса/заряд*: 545,1762.

Пример 123. Получение соединения 123

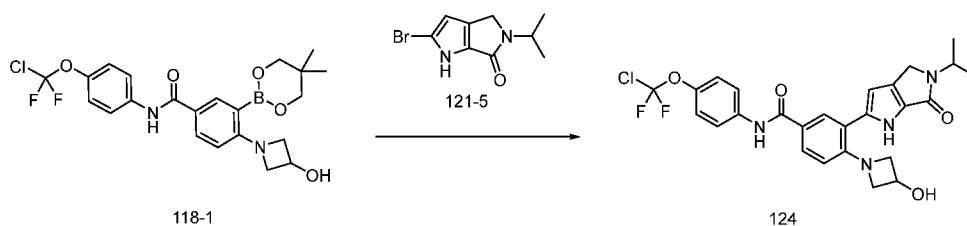
153



Согласно способу со стадии G из примера 95 соединение 121-5 и соединение 103-1 вводили в реакцию с добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия с получением соединения 123.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,97 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,40-4,43 (m, 1H), 4,30-4,32 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H). HRMS (ESI, $[\text{M-H}]^-$) *масса/заряд*: 532,1564.

Пример 124. Получение соединения 124



Стадия А. Получение соединения 124

Согласно способу со стадии G из примера 95 соединение 118-1 и соединение 121-5 вводили в реакцию с добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия и карбоната калия с получением соединения 124.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,84 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 4H), 7,32 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,61 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,29-4,32 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,80-3,83 (m, 2H), 3,38-3,40 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H). HRMS (ESI, $[\text{M-H}]^-$) *масса/заряд*: 531,1602.

Экспериментальный пример 1. Ингибирующий эффект соединений в отношении пролиферации клеток K562

Клетки K562 в логарифмической фазе роста и в надлежащем состоянии клеток добавляли в пробирку для центрифугирования и центрифугировали при 1000 об/мин в

течение 5 мин в низкоскоростной центрифуге. Надосадочную жидкость удаляли и добавляли 5 мл полной среды (основная среда RPMI 1640 + 10% FBS) с использованием пипетки для ресуспендирования клеток. Клетки подсчитывали с использованием цитометра, разбавляли с помощью полной среды до плотности клеток, составляющей 6×10^4 клеток/мл, и добавляли эквивалентное количество основной среды RPMI 1640 с доведением концентрации сыворотки до 5% и плотности клеток до 3×10^4 клеток/мл для посева на планшет. Клетки высевали в 96-луночный планшет в количестве 100 мкл/лунка с использованием многоканальной пипетки и культивировали в инкубаторе для клеток при 37°C, 5% CO₂ и влажности насыщения. После инкубации в течение 24 ч соединения загружали с использованием нанолитровой пипетки, при этом в случае каждого соединения использовали 8 концентраций (1000 нМ, 250 нМ, 63 нМ, 16 нМ, 3,9 нМ, 0,98 нМ, 0,24 нМ, 0,061 нМ) и в случае каждой концентрации использовали по 2 дублирующих лунки; клетки, не содержащие добавленных соединений, использовали в качестве отрицательного контроля и среду для посева, не содержащую добавленных клеток, использовали в качестве холостого контроля. Через 72 ч добавляли ССК-8 в количестве 10 мкл/лунка для инкубации в течение 2 ч, затем измеряли оптическую плотность при 450 нм с использованием ридера для планшета Envision и рассчитывали степень ингибирования. Степень ингибирования (%) = (среднее значение по группе отрицательного контроля - среднее значение по экспериментальной группе) / (среднее значение по группе отрицательного контроля - среднее значение по холостой группе) × 100%. Осуществляли аппроксимацию кривой доза-ответ посредством четырехпараметрического анализа, при этом логарифм концентрации соединения выступал в качестве абсциссы, а степень ингибирования выступала в качестве ординаты, таким образом рассчитывали IC₅₀. Результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1

Пример	IC ₅₀ (нМ) K562	Пример	IC ₅₀ (нМ) K562
1	9,3	55	26
2	4,8	56	18
3	3,8	57	59
4	16	60	6,3
5	16	61	5,6
6	4,1	62	18
7	11	63	5,2

8	52	64	9,1
9	9,3	66	31
10	9	67	12
11	12	69	47
14	3,8	70	95
15	3,1	71	43
16	2,1	72	9,2
17	13	73	14
18	4,9	74	23
19	3,7	76	2,2
20	31	77	13
21	17	78	46
22	57	79	17
23	10	80	14
24	6,3	81	10
25	9	82	57
26	26	83	3,2
27	18	84	45
28	6,5	86	24
29	6,8	88	10
30	10	89	17
31	12	90	14
33	4,9	91	6,6
34	20	92	15
35	16	93	12
36	1,7	94	0,71
37	7,8	95	39
38	7,2	96	4,7
39	5,9	97	5,7
40	14	98	4,7
41	2,1	99	3,2
42	2,3	101	10
43	2,2	104	1,2
44	4,5	106	1,1
45	4,2	109	0,95
46	26	110	3,1
47	2,6	111	0,5
48	13	112	0,54
49	10	113	0,62
50	10	114	0,56
51	13	115	5,5
52	6,1	116	0,82
53	3	117	1
54	8,5	120	0,21

Экспериментальный пример 2. Ингибирующий эффект соединений в отношении пролиферации клеток Ва/Ф3, трансфицированных BCR-ABL T315I

Клетки Ва/Ф3-BCR-ABL1-T315I-C3 в логарифмической фазе роста и в надлежащем состоянии клеток добавляли в пробирку для центрифугирования и центрифугировали

при 1000 об/мин в течение 5 мин в низкоскоростной центрифуге. Надосадочную жидкость удаляли и добавляли 5 мл полной среды (основная среда RPMI 1640 + 10% FBS) с использованием пипетки для ресуспендирования клеток. Клетки подсчитывали с использованием цитометра, разбавляли с помощью полной среды до плотности клеток, составляющей 6×10^4 клеток/мл, и добавляли эквивалентное количество основной среды RPMI 1640 с доведением концентрации сыворотки до 5% и плотности клеток до 3×10^4 клеток/мл для посева на планшет. Клетки высевали в 96-луночный планшет в количестве 100 мкл/лунка с использованием многоканальной пипетки и культивировали в инкубаторе для клеток при 37°C, 5% CO₂ и влажности насыщения. После инкубации в течение 24 ч соединения загружали с использованием нанолитровой пипетки, при этом в случае каждого соединения использовали 8 концентраций (1000 нМ, 250 нМ, 63 нМ, 16 нМ, 3,9 нМ, 0,98 нМ, 0,24 нМ, 0,061 нМ) и в случае каждой концентрации использовали по 2 дублирующих лунки; клетки, не содержащие добавленных соединений, использовали в качестве отрицательного контроля и среду для посева, не содержащую добавленных клеток, использовали в качестве холостого контроля. Через 72 ч к клеткам Ba/F3-BCR-ABL1 T315I добавляли ССК-8 в количестве 10 мкл/лунка, клетки выдерживали при 37°C в течение 1 ч, затем измеряли значение оптической плотности при 450 нм с использованием ридера для планшета Envision и рассчитывали степень ингибирования. Степень ингибирования (%) = (среднее значение по группе отрицательного контроля - среднее значение по экспериментальной группе) / (среднее значение по группе отрицательного контроля - среднее значение по холостой группе) × 100%. Осуществляли аппроксимацию кривой доза-ответ посредством четырехпараметрического анализа, при этом логарифм концентрации соединения выступал в качестве абсциссы, а степень ингибирования выступала в качестве ординаты, таким образом рассчитывали IC₅₀. Результаты показаны в таблице 2.

Таблица 2

Пример	IC ₅₀ (нМ)		Пример	IC ₅₀ (нМ)	
	Ba/F3-BCR-ABL1 T315I			Ba/F3-BCR-ABL1 T315I	
1	19		44	2,4	
2	9,6		45	8,1	
3	7,5		46	26	
4	21		47	1,8	
5	28		53	2,7	
6	13		54	6,4	

7	16	56	12
8	23	60	4,0
10	20	61	3,0
11	54	63	6,0
14	14	64	8,1
15	9,6	67	6,1
16	4,7	72	6,3
17	33	76	2,2
18	8,1	83	4,1
19	8,4	86	14
20	38	89	9,5
21	20	90	18
22	35	91	4,1
23	18	94	0,88
24	12	96	0,59
25	20	97	2,3
26	53	98	3,8
27	67	99	1,4
28	11	102	76
29	12	104	0,86
30	18	106	0,54
31	21	107	1,1
33	9,1	109	0,27
34	7,8	110	0,44
35	13	111	0,16
36	4,3	112	0,29
37	16	113	0,18
38	5,7	114	0,21
39	2,4	115	3,0
40	7,4	116	0,12
41	3,4	117	0,15
42	3,5	120	0,084
43	4,0		

Экспериментальный пример 3. Оценивание фармакокинетики у мышей

Мышей ICR (приобретенных у Shanghai Sippe-Bk Lab Animal Co., Ltd.) весом 18-22 г рандомизировали на группы из 9 особей через 3-5 дней акклиматизации и вводили соединения в дозе 10 мг/кг путем внутрижелудочного введения. Животных, подлежащих испытанию (мыши ICR), подвергали голоданию в течение ночи перед введением и предоставляли пищу через 4 ч. после введения, а воду для питья обеспечивали в свободном доступе до и после эксперимента и в ходе эксперимента. После внутрижелудочного введения собирали приблизительно 0,1 мл крови из глазницы через 0,25 (15 мин), 0,5 (30 мин), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 24 ч (каждую мышь подвергали забору крови в 3-4 временных точках, при этом в каждой временной точке использовали трех мышей). Образцы крови смешивали с антикоагулянтом EDTA-K2,

переносили в центрифугу не позднее чем через 30 мин и затем центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин при 4°C с отделением плазмы крови. Все образцы плазмы крови собирали и немедленно помещали для хранения при -20°C для тестирования.

Добавляли 300 мкл ацетонитрильного раствора, содержащего внутренний стандарт (20 нг/мл диазепам), к 30 мкл образца плазмы крови и образца стандартной кривой. Смесь встряхивали и тщательно перемешивали в течение 5 мин и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 10 мин. Отбирали 70 мкл надосадочной жидкости и разбавляли с помощью 70 мкл сверхчистой воды. После тщательного смешивания 1 мкл полученного образца подвергали LC/MS/MS и регистрировали хроматограмму.

Пероральное воздействие соединений оценивали посредством фармакокинетических экспериментов на мышах *in vivo*. Осуществляли аппроксимацию соответствующих фармакокинетических параметров с применением программного обеспечения DAS3.2.5, где абсолютная биологическая доступность $F_{abs}(\%) = (AUC \text{ при внутрижелудочном введении} \times \text{внутривенная доза}) / (AUC \text{ при внутривенном введении} \times \text{внутрижелудочная доза}) \times 100\%$. Результаты показаны в таблице 3.

Таблица 3

Соединение		Пример 7	Пример 15	Пример 16	Пример 61
Путь введения		внутрижелудочный	внутрижелудочный	внутрижелудочный	внутрижелудочный
Доза (мг/кг)		10	10	10	10
AUC(0-24)	ч•нг/мл	2847	12300	9693	24056
MRT(0-24)	ч	3,03	3,64	3,33	4,83
t _{1/2}	ч	1,05	2,12	1,46	10,41
T _{max}	ч	3	2	3	2
C _{max}	нг/мл	772	2333	1878	3197
F _{abs} (%)	/	74,14%	106,36%	93,20%	95,12%

Экспериментальный пример 4. Оценивание кардиологической безопасности соединений

Штаммы клеток получали из клеток НЕК-293, сверхэкспрессирующих калиевый канал hERG. Клетки культивировали в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂. Когда плотность клеток достигала 80% от площади чашки для культивирования, клетки предварительно промывали с помощью фосфатно-солевого буферного раствора (PBS) и затем осуществляли диссоциацию клеток с помощью трипсина/EDTA в течение 2-3 мин; добавляли среду для культивирования клеток и диссоциацию прекращали; клетки

осторожно продували и переносили в пробирку для центрифугирования и затем осуществляли центрифугирование при 1000 об/мин в течение 3 мин; супернатант удаляли, добавляли среду для культивирования клеток и клетки осторожно отбирали пипеткой и равномерно перемешивали, а затем переносили в чашку для культивирования для субкультуры или клетки добавляли по каплям на круглое предметное стекло и помещали в чашку для культивирования для проведения экспериментов после их прилипания к стенке.

Среда для культивирования клеток состояла из DMEM, 15% фетальной бычьей сыворотки и 1% 100× пенициллина-стрептомицина.

Стабильно трансформированные клетки высевали на предметное стекло при плотности клеток, составляющей менее 50%, и культивировали в течение ночи. Экспериментальные клетки переносили в кювету вместимостью примерно 1 мл, встроенную в предметный столик инвертированного микроскопа и осуществляли перфузию с использованием внеклеточной жидкости при скорости 2,7 мл/мин. Эксперимент проводили после стабилизации в течение 5 мин. Мембранные токи регистрировали с применением усилителя фиксации потенциала НЕКА EPC-10 и системы сбора данных PATCHMASTER (НЕКА Instruments Inc., D - 67466 Lambrecht, Пфальц, Германия), и анализировали, и подсчитывали с использованием программного обеспечения Origin 8.5 (OriginLab Corporation, Нортгемптон, Массачусетс) и Microsoft Excel (результаты в таблице 4). Все эксперименты проводили при комнатной температуре (22-24°C). Применяли пуллер микропипеток P-97 (Sutter Instrument Company, One Digital Drive, Novato, CA 94949) для выпрямления электродов (BF150-110-10) во время экспериментов. Внутренний диаметр электродов составлял 1-1,5 мм, и сопротивление воды на входе после заполнения электродов внутриклеточной жидкостью составляло 2-4 МОм.

Протокол электрофизиологической стимуляции калиевого канала hERG заключался в том, что сначала напряжение на мембране фиксировалось на уровне -80 мВ, при этом клетки подвергались стимуляции напряжением, составляющим +20 мВ, в течение 2 с, калиевый канал hERG активировался с последующей реполяризацией до -50 мВ в течение 5 с и генерировался выходящий следовой ток, при этом частота стимула составляла один раз каждые 15 с. Значение тока представляло собой пиковое значение следового тока.

Канальные токи в экспериментах регистрировали с применением режима цельноклеточной записи. Сначала осуществляли перфузию внеклеточной жидкости (примерно 2 мл/мин), при этом процесс непрерывно регистрировали и ожидали стабилизацию тока (затухание тока (Run-Down) составляло менее 5% за 5 мин); в данный момент значение пикового следового тока являлось значением контрольного тока. Затем осуществляли перфузию внеклеточной жидкости, содержащей тестируемое лекарственное средство, и процесс непрерывно регистрировали, пока ингибирующее действие лекарственного средства на ток hERG не достигало устойчивого состояния; в данный момент значение пикового следового тока являлось значением тока после введения дозы. Критерием стабильного состояния является определение совпадения ближайших 3 последовательных записей токов. После достижения устойчивого состояния, если токи hERG после промывания клеток посредством осуществления перфузии с помощью внеклеточной жидкости возвращаются к уровню или достигают уровня, наблюдавшегося до введения дозы, перфузионное испытание может непрерывно проводиться для других концентраций или лекарственных средств. В эксперименте использовали 30 мкМ хинидин в качестве положительного контроля, чтобы убедиться, что используемый клеточный ответ был нормальным.

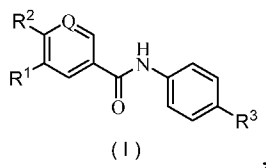
Таблица 4

Пример	hERG IC ₅₀ (мкМ)
104	> 30
106	> 30

Специалисты в данной области будут учитывать то, что объем настоящего изобретения не ограничивается описанными выше различными вариантами осуществления и примерами. Напротив, различные модификации, замещения или рекомбинации могут осуществляться без отступления от сущности и концепции настоящего изобретения, все они находятся в пределах объема правовой охраны настоящего изобретения.

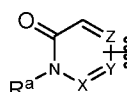
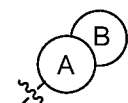
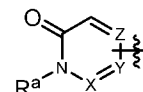
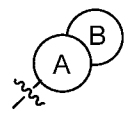
Формула изобретения

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



где

Q выбран из группы, состоящей из N и CH;

R^1 выбран из группы, состоящей из  и , где  или  необязательно замещен одним или более R^a ;


каждый из X, Y и Z независимо выбран из группы, состоящей из CH и N, и по меньшей мере один из X, Y и Z выбран из CH;

кольцо A выбрано из 5-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из 5-10-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S, и 5-8-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, amino, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, amino- C_{1-6} алкил-, 3-10-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила, где amino, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, amino- C_{1-6} алкил-, 3-10-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^b ;

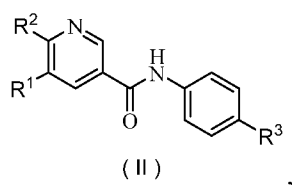
R^3 выбран из $-OCF_2H$, где $-OCF_2H$ необязательно замещен галогеном;

каждый из R^a и R^a независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, amino, циано, галогена, , C_{1-6} алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного

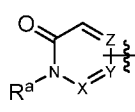
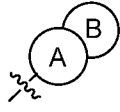
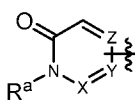
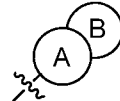
гетероциклоалкила, 3-8-членного циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-8-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- и C_{1-6} алкила, замещенных одним или более из гидроксидов или галогенов;

R^b выбран из группы, состоящей из гидроксидов, аминов, циано-, галогенов, $\text{S}=\text{O}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил-, C_{1-6} алкил- $C(O)-NH-$ и C_{1-6} алкила, замещенных одним или более из гидроксидов или галогенов.

2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранные из группы, состоящей из соединения формулы (II) и его фармацевтически приемлемой соли,



где

R^1 выбран из группы, состоящей из  и , где  или  необязательно замещен одним или более $R^{a'}$;

каждый из X, Y и Z независимо выбран из группы, состоящей из CH и N, и по меньшей мере один из X, Y и Z выбран из CH;

кольцо A выбрано из 5-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из 5-10-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S, и 5-8-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N, O и S;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, аминов, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-,

амино- C_{1-6} алкил-, 3-10-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила, где амино, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, амино- C_{1-6} алкил-, 3-10-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^b ;

R^3 выбран из $-OCF_2H$, где $-OCF_2H$ необязательно замещен галогеном;

каждый из R^a и R^a независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, цианогруппы, галогена, $\begin{matrix} \xi \\ \parallel \\ \text{O} \\ \xi \end{matrix}$, C_{1-6} алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-8-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил- и C_{1-6} алкила, замещенных одним или более из гидроксигруппы или галогена;

R^b выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, цианогруппы, галогена, $\begin{matrix} \xi \\ \parallel \\ \text{O} \\ \xi \end{matrix}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил-, C_{1-6} алкил- $C(O)-NH-$ и C_{1-6} алкила, замещенных одним или более из гидроксигруппы или галогена.

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где Q выбран из CH.

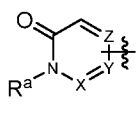
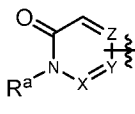
4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где все X, Y и Z выбраны из CH; или один из X, Y и Z выбран из N, а другие выбраны из CH; или X выбран из N, а Y и Z выбраны из CH; или Y выбран из N, а X и Z выбраны из CH; или Z выбран из N, а X и Y выбраны из CH; или один из X, Y и Z выбран из CH, а другие выбраны из N.

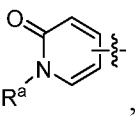
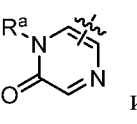
5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где кольцо A выбрано из 5-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O; или кольцо A выбрано из группы, состоящей из пирролила, пиразолила, имидазолила, фуранила, тиенила, тиазолила, оксазолила и изоксазолила; или кольцо A выбрано из группы, состоящей из пирролила, пиразолила, имидазолила и фуранила.

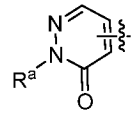
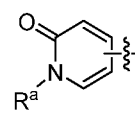
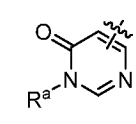
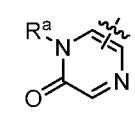
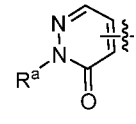
6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, где кольцо B выбрано из группы, состоящей из 5-8-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O, и 5-8-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из

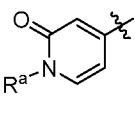
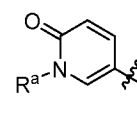
группы, состоящей из атомов N и O; или кольцо В выбрано из группы, состоящей из 5- или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов N и O, и 5-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 атома N; или кольцо В выбрано из группы, состоящей из тетрагидропирролила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, имидазолила и пиразолила; или кольцо В выбрано из группы, состоящей из тетрагидропирролила, пиперидинила, морфолинила и имидазолила.

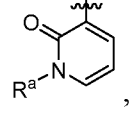
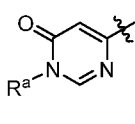
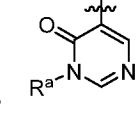
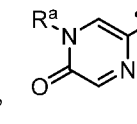
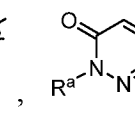
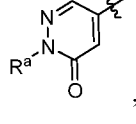
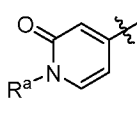
7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из

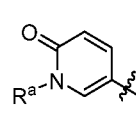
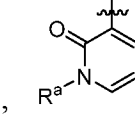
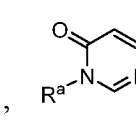
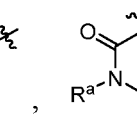
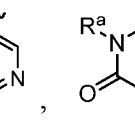
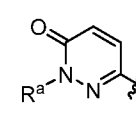
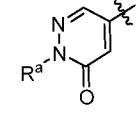
пп. 1-6, где R¹ выбран из , где  обязательно замещен одним или

более R^{a'}; или R¹ выбран из группы, состоящей из , ,  и

, где , ,  или  обязательно замещен

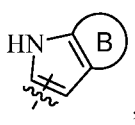
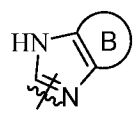
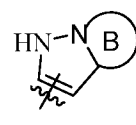
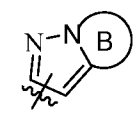
одним или более R^{a'}; или R¹ выбран из группы, состоящей из , ,

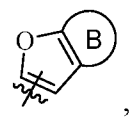
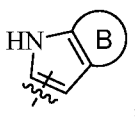
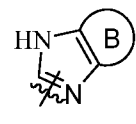
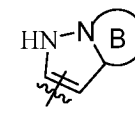
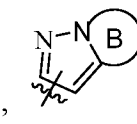
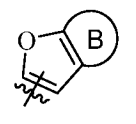
, , , ,  и , где ,

, , , , ,  или 

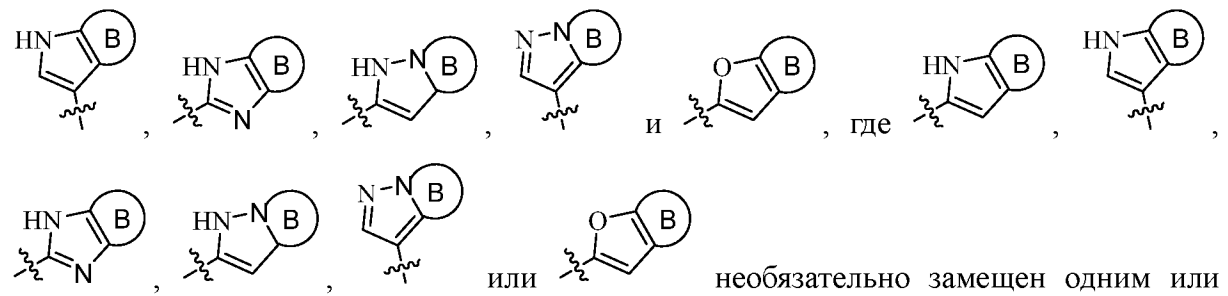
необязательно замещен одним или более R^{a'};

или R¹ выбран из , где  обязательно замещен одним или более R^{a'};

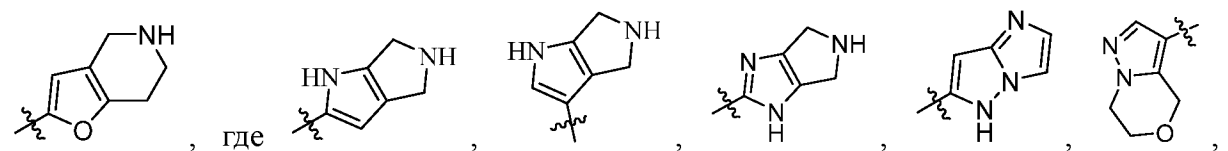
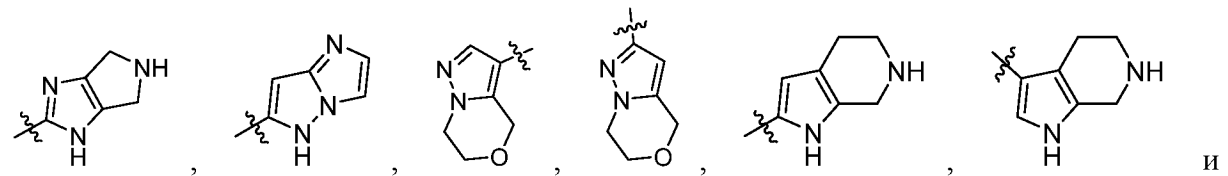
или R¹ выбран из группы, состоящей из , , ,  и

, где , , ,  или  обязательно

замещен одним или более R^{a'}; или R¹ выбран из группы, состоящей из ,



более $R^{a'}$, или R^1 выбран из группы, состоящей из
 ,
 ,



,
 ,
 или
 обязательно замещен одним или более $R^{a'}$.

8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена,
 , C_{1-6} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} -алкил- и C_{1-6} -алкила, замещенных 1, 2 или 3 гидроксигруппами; или каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо

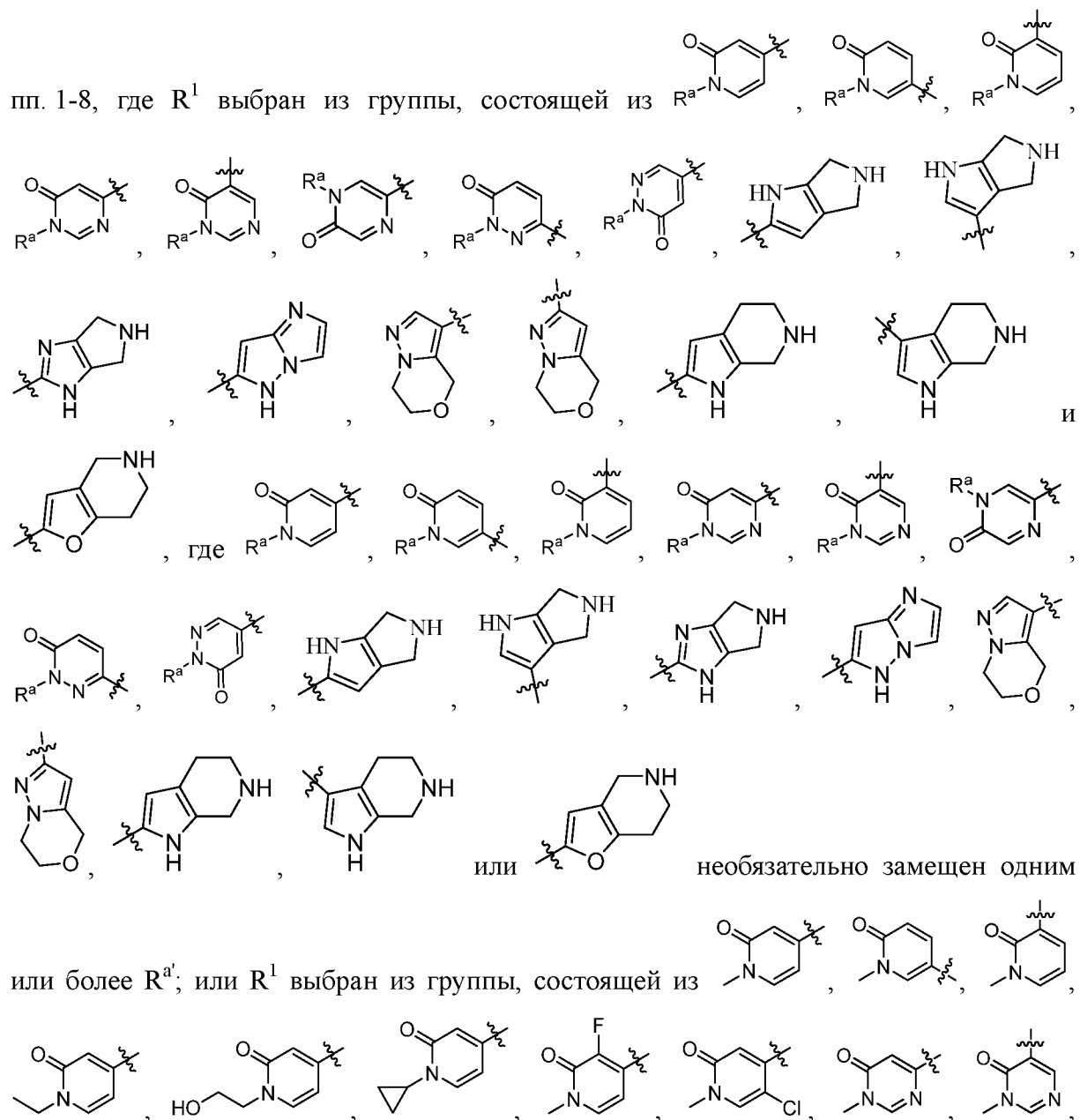
выбран из группы, состоящей из галогена,
 , C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} -алкил- и C_{1-4} -алкила, замещенных 1, 2 или 3 гидроксигруппами;

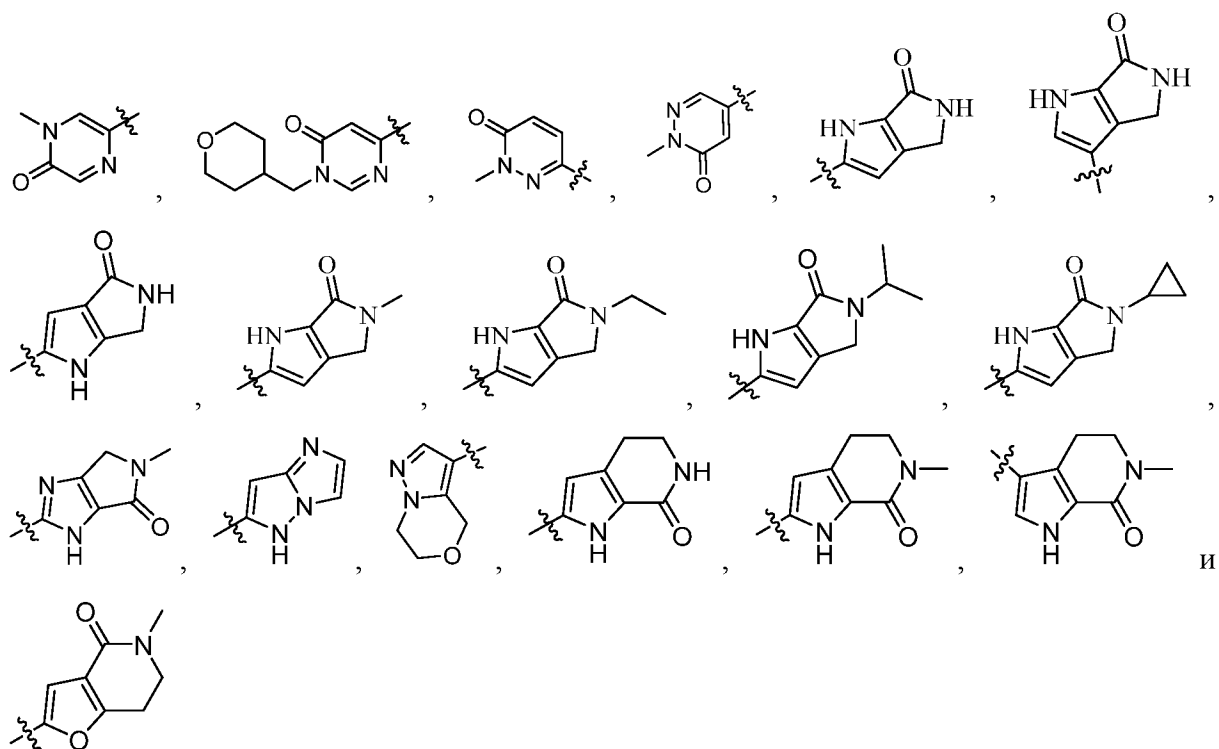
или R^a выбран из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} -алкил- и C_{1-4} -алкила, замещенных 1, 2 или 3 гидроксигруппами; или R^a выбран из группы, состоящей из метила, этила, циклопропила,

2-гидроксиэтила и
 ;

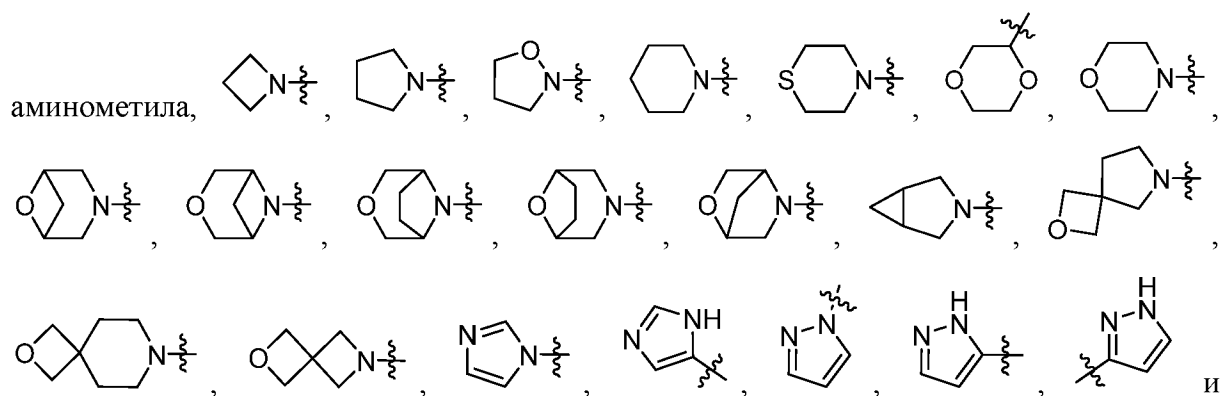
или R^a выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила и 3-6-членного циклоалкила; или R^a выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, C_{1-4} алкила, метила, этила, изопропила и циклопропила; или R^a выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, C_{1-4} алкила, метила, этила и циклопропила.

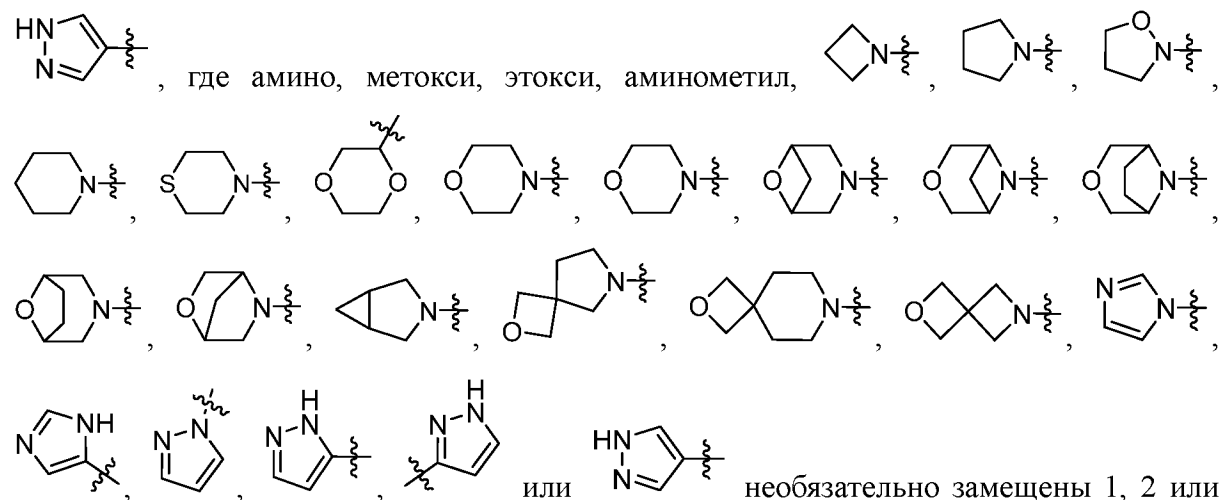
9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из



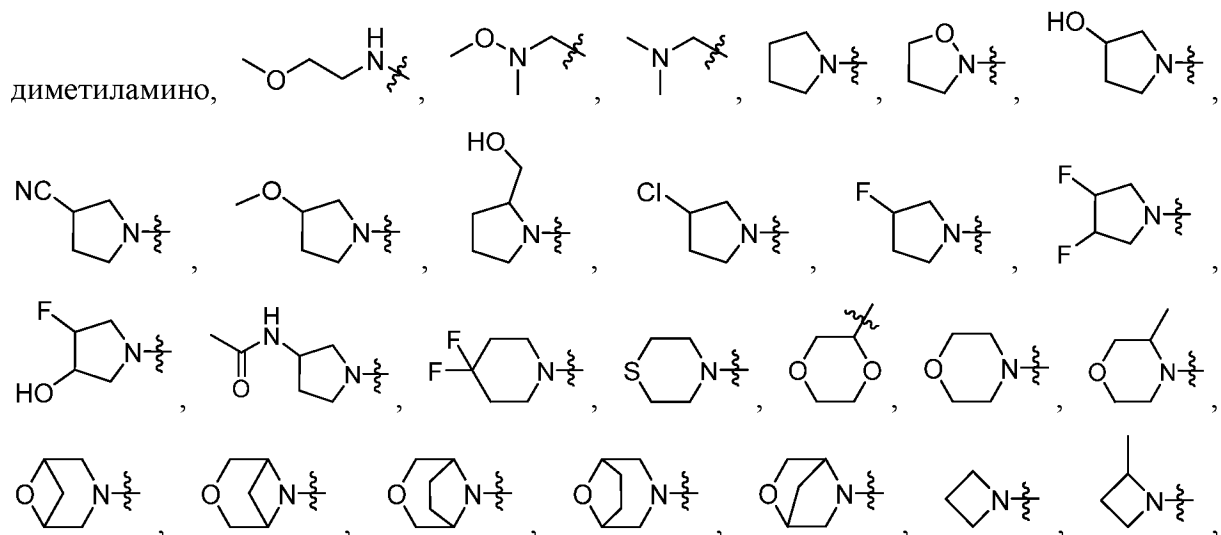


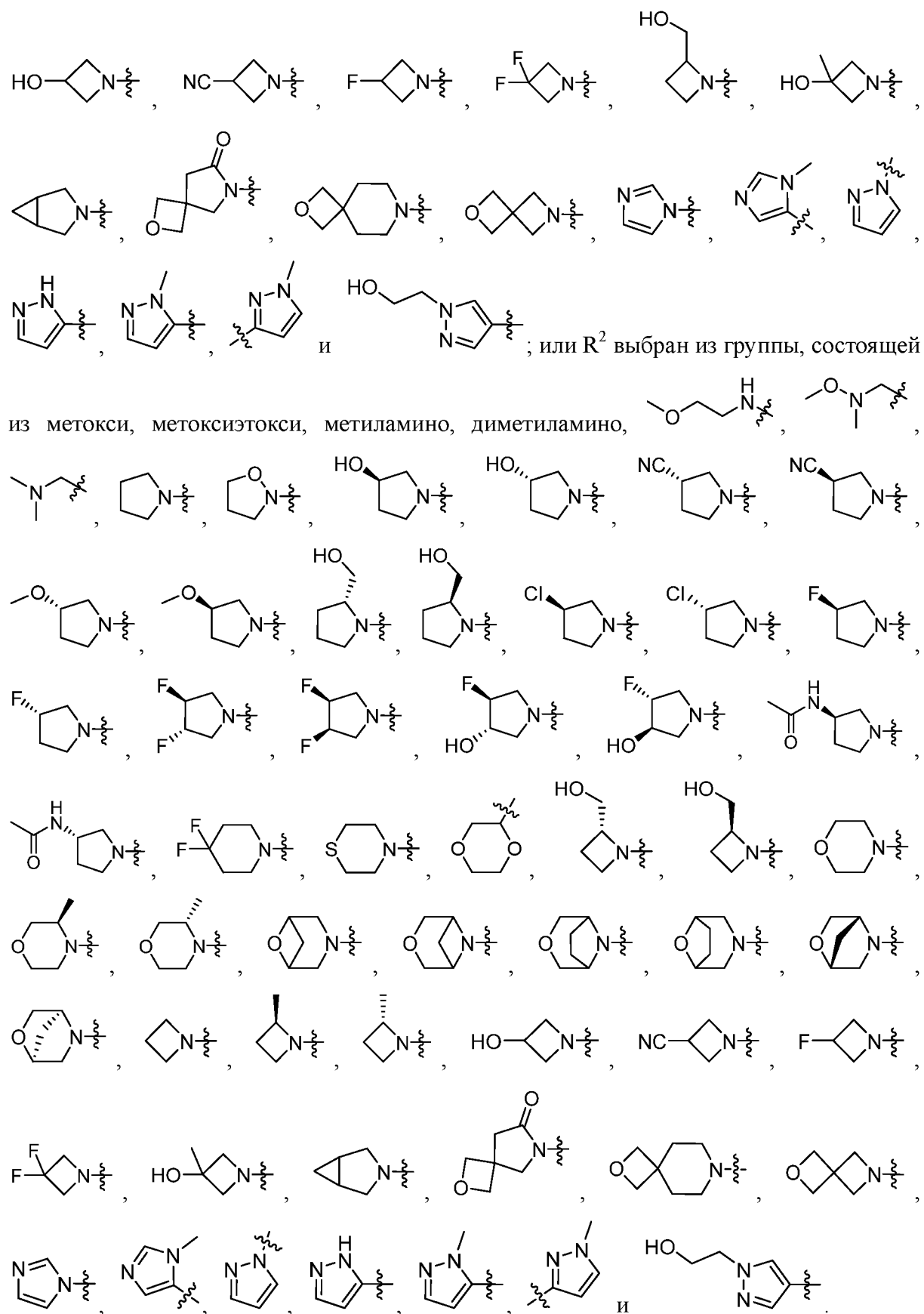
10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, amino, C_{1-4} алкокси, amino- C_{1-4} алкил-, 3-10-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где amino, C_{1-4} алкокси, amino- C_{1-4} алкил-, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^b ; или R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, amino, C_{1-4} алкокси, amino- C_{1-4} алкил-, 4-6-членного моногетероциклоалкила, 6-9-членного соединенного мостиковой связью гетероциклоалкила, 7-9-членного спирогетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где amino, C_{1-4} алкокси, amino- C_{1-4} алкил-, 4-6-членный моногетероциклоалкил, 6-9-членный соединенный мостиковой связью гетероциклоалкил, 7-9-членный спирогетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более R^b ; или R^2 выбран из группы, состоящей из amino, метокси, этокси,





3 R^b; или R² выбран из группы, состоящей из amino, метокси, этокси, аминометила, пирролидинила, изоксазолидинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,4-диоксанила, азетидинила, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанила, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила, пиразолила и имидазолила, где amino необязательно замещен 1 или 2 из метила или метоксиэтила, где этокси необязательно замещен 1 метокси, где аминометил необязательно замещен 1 или 2 из метила или метокси, где пирролидинил необязательно замещен 1 или 2 из гидрокси, циано, фтора, хлора, метокси, гидроксиметила или ацетиламино, где азетидинил необязательно замещен 1 или 2 из гидрокси, циано, фтора, метила или гидроксиметила, и где 2-окса-6-азаспиро[3.4]октил необязательно замещен одним ; или R² выбран из группы, состоящей из метокси, метоксиэтокси, метиламино,

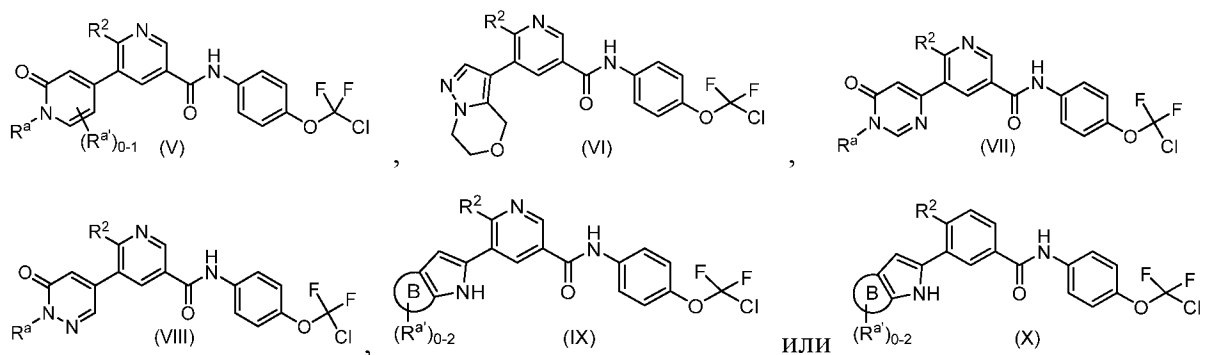
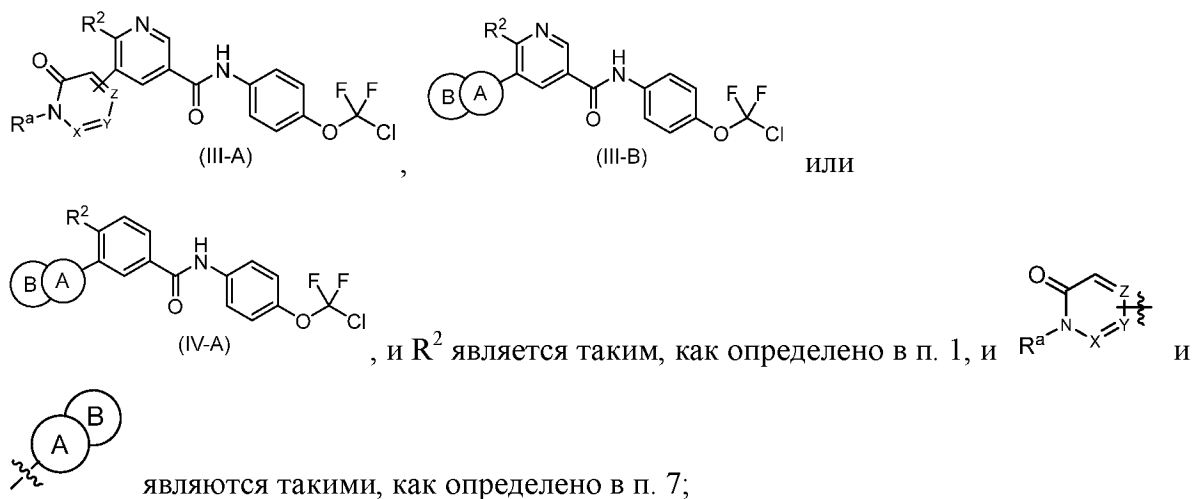




11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из

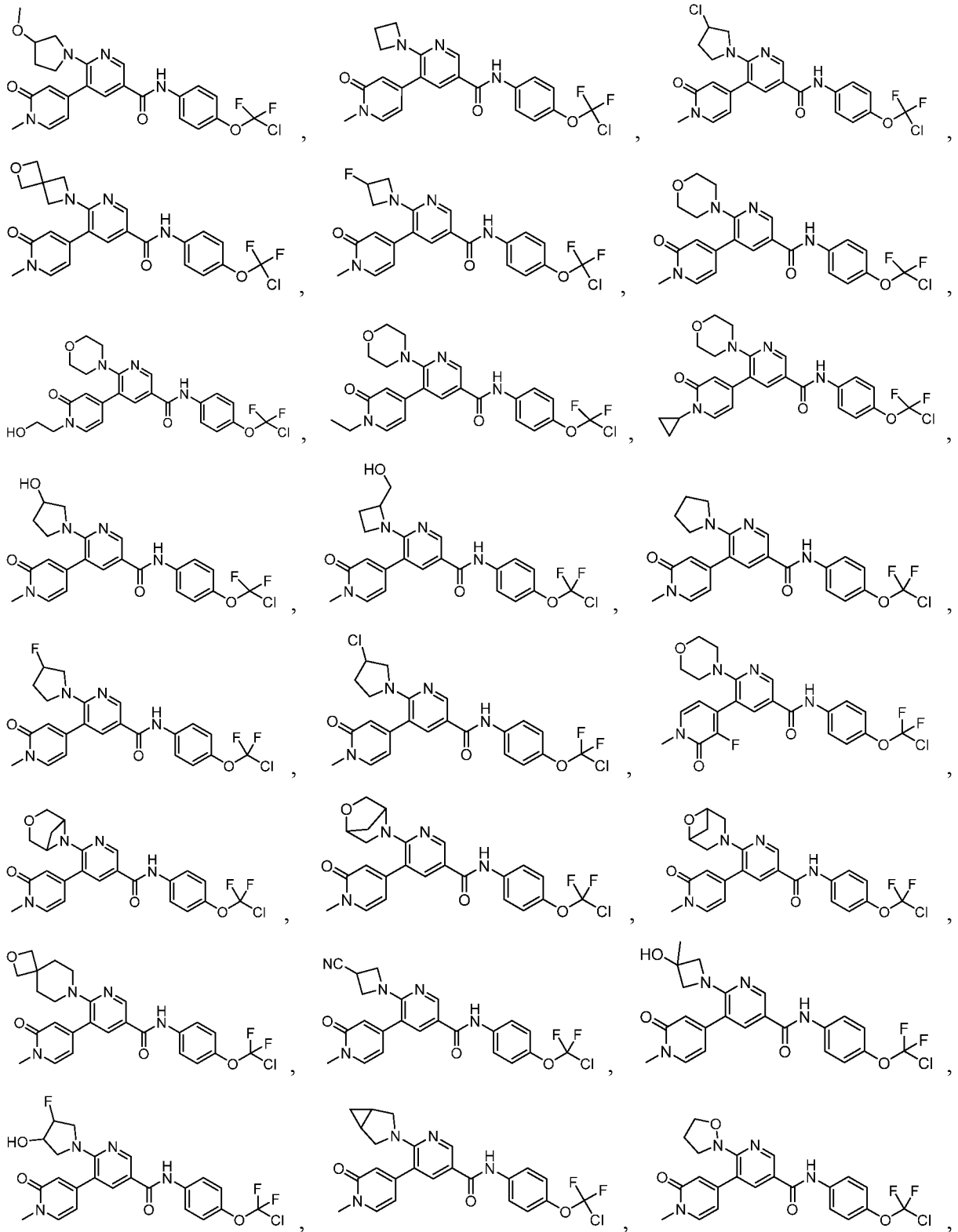
пп. 1-10, где R^b выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, циано, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{-NH-}$ и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, замещенных одним или более из гидроксигруппы или галогена; или R^b выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, циано, фтора, хлора, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, метила, метокси, гидроксиметила, метоксиэтила и ацетиламино.

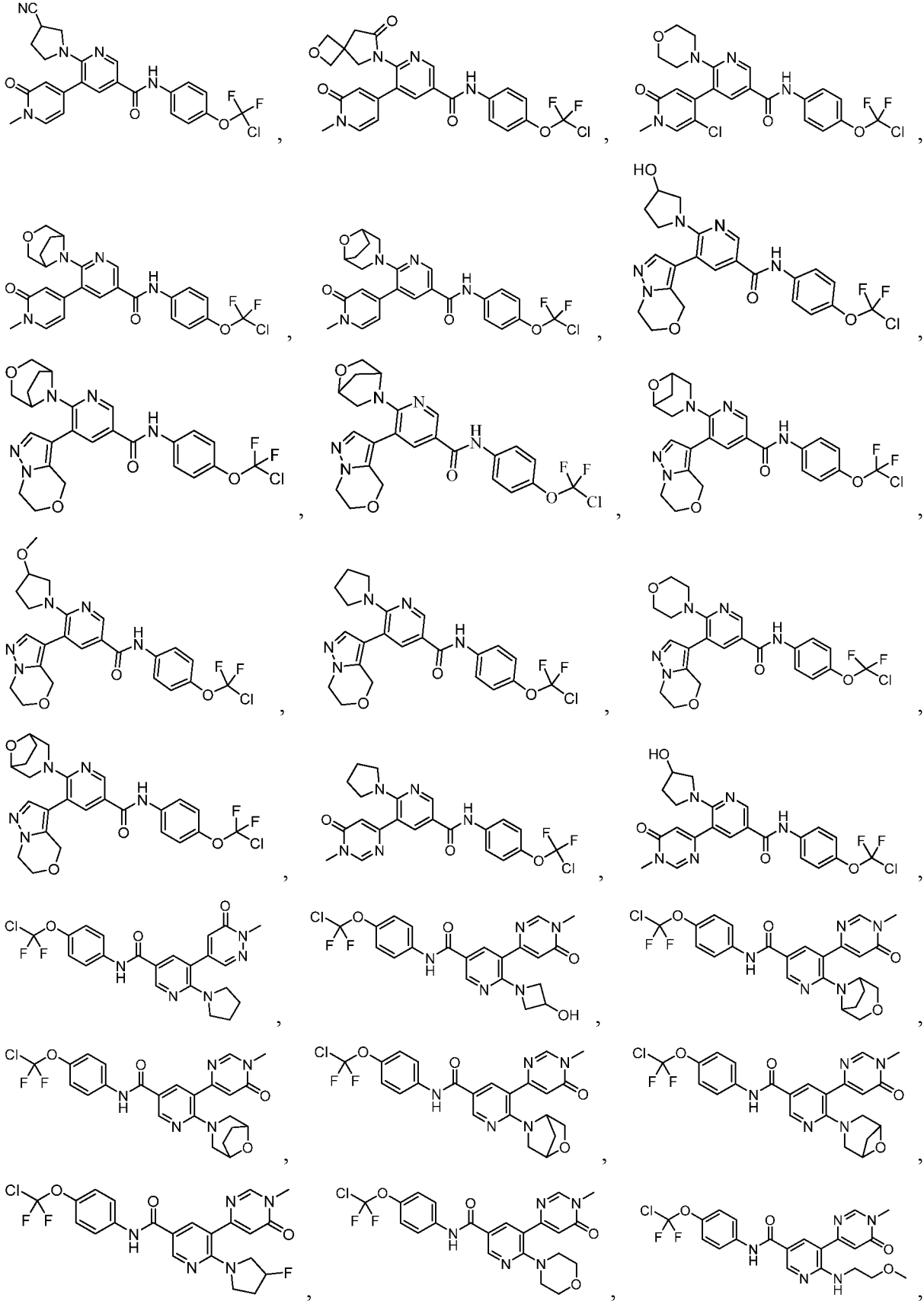
12. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III-A), соединение формулы (III-B), соединение формулы (IV-A), соединение формулы (V), соединение формулы (VI), соединение формулы (VII), соединение формулы (VIII), соединение формулы (IX) или соединение формулы (X),

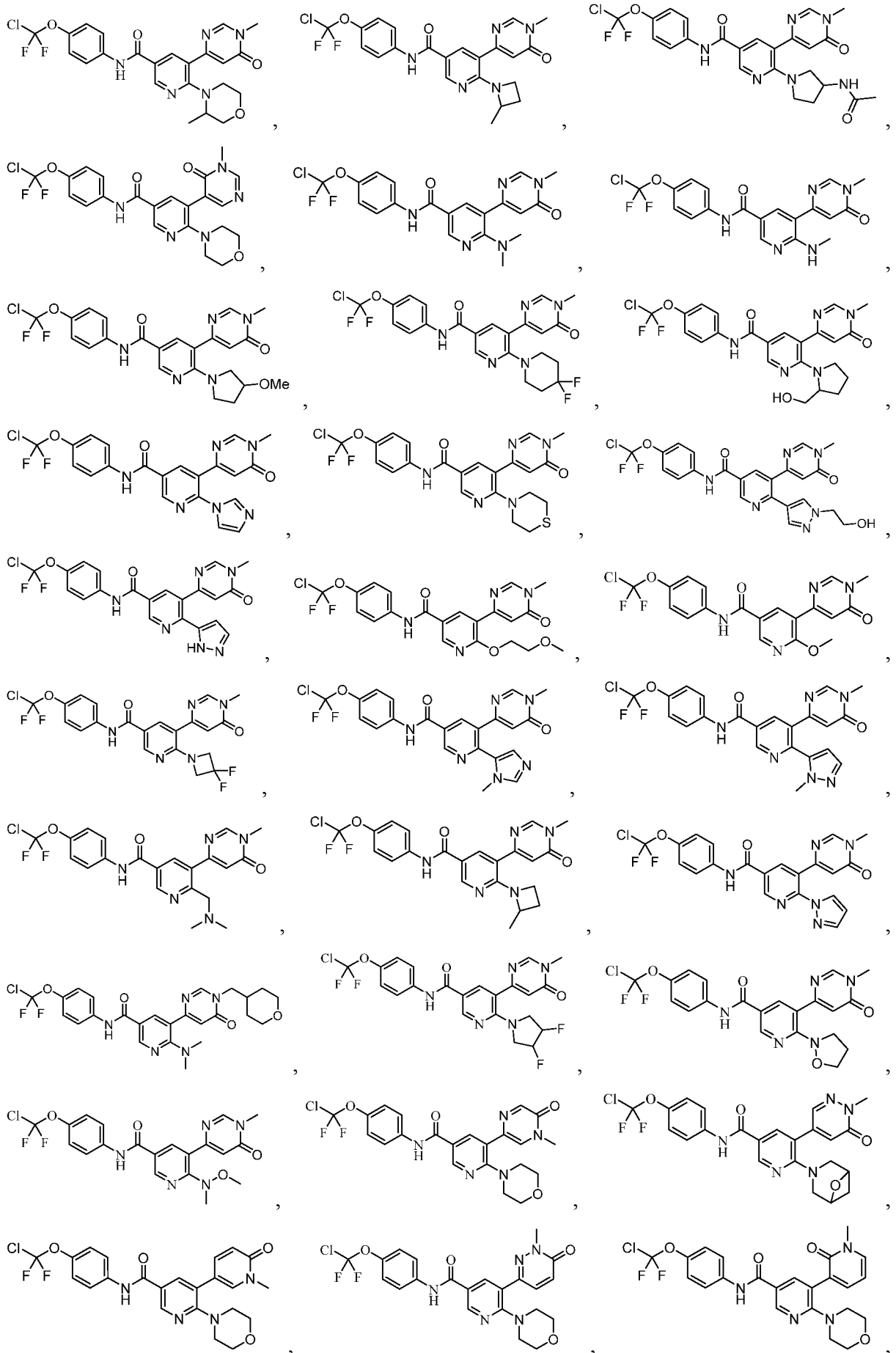


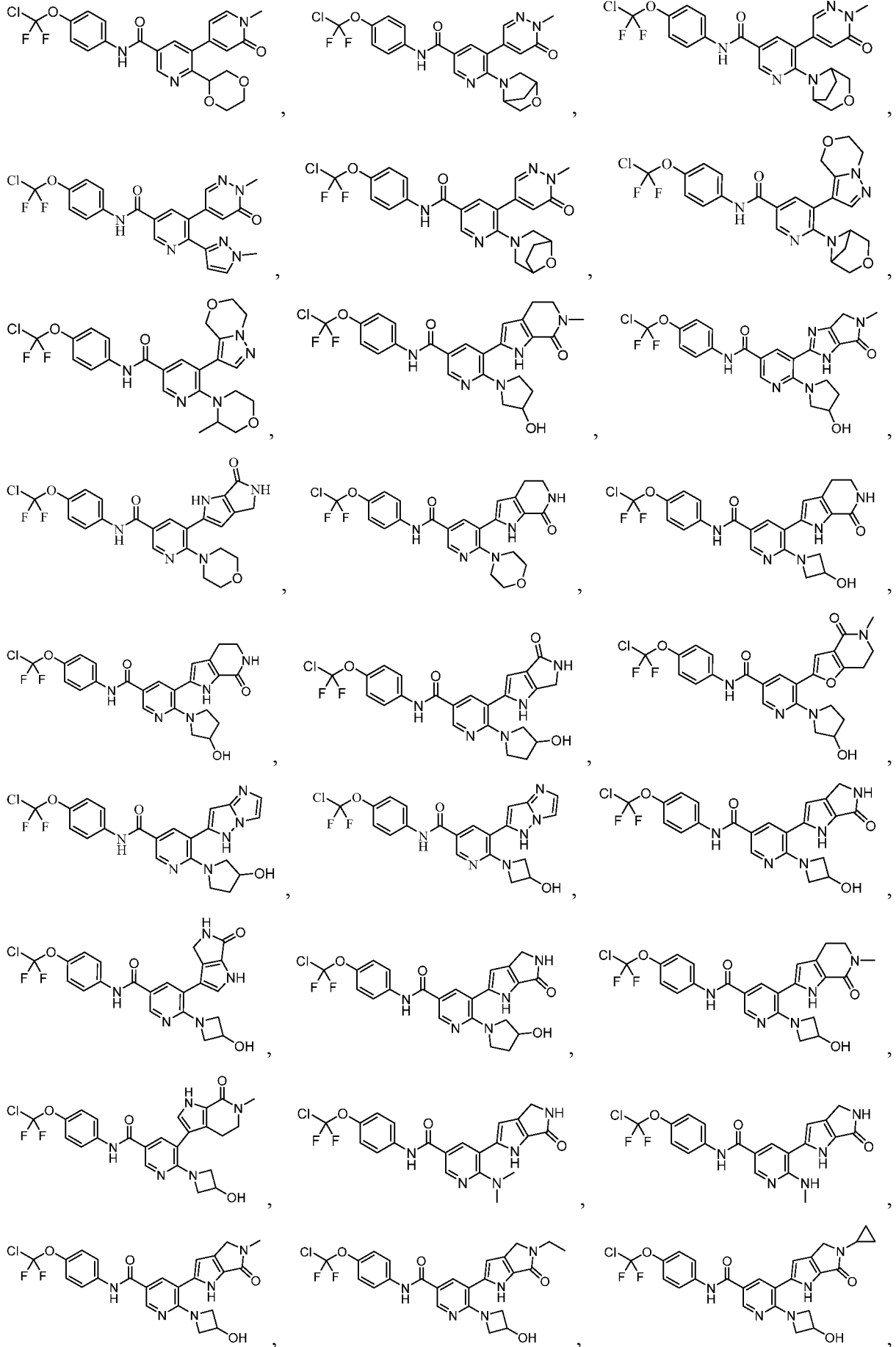
13. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой следующие соединения или его фармацевтически приемлемую

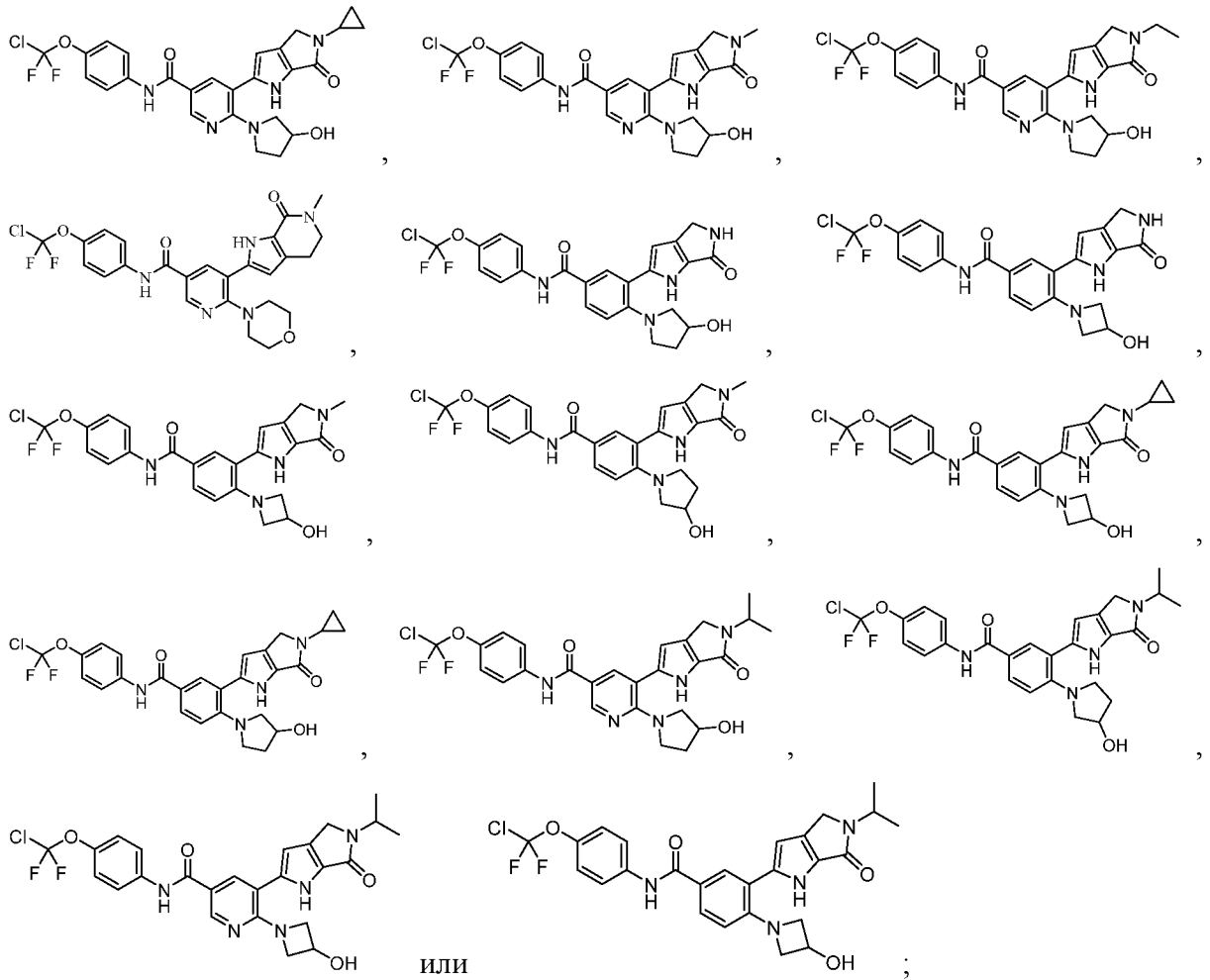
СОЛЬ:



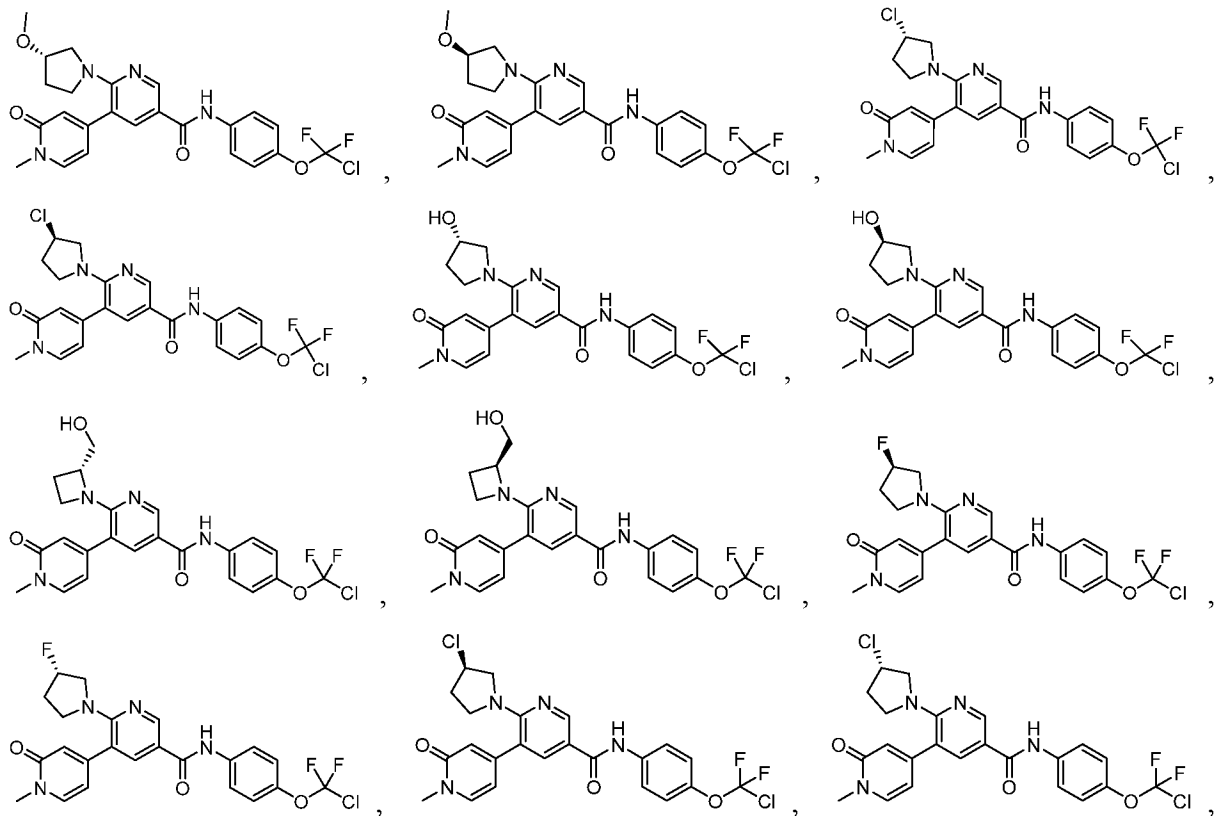


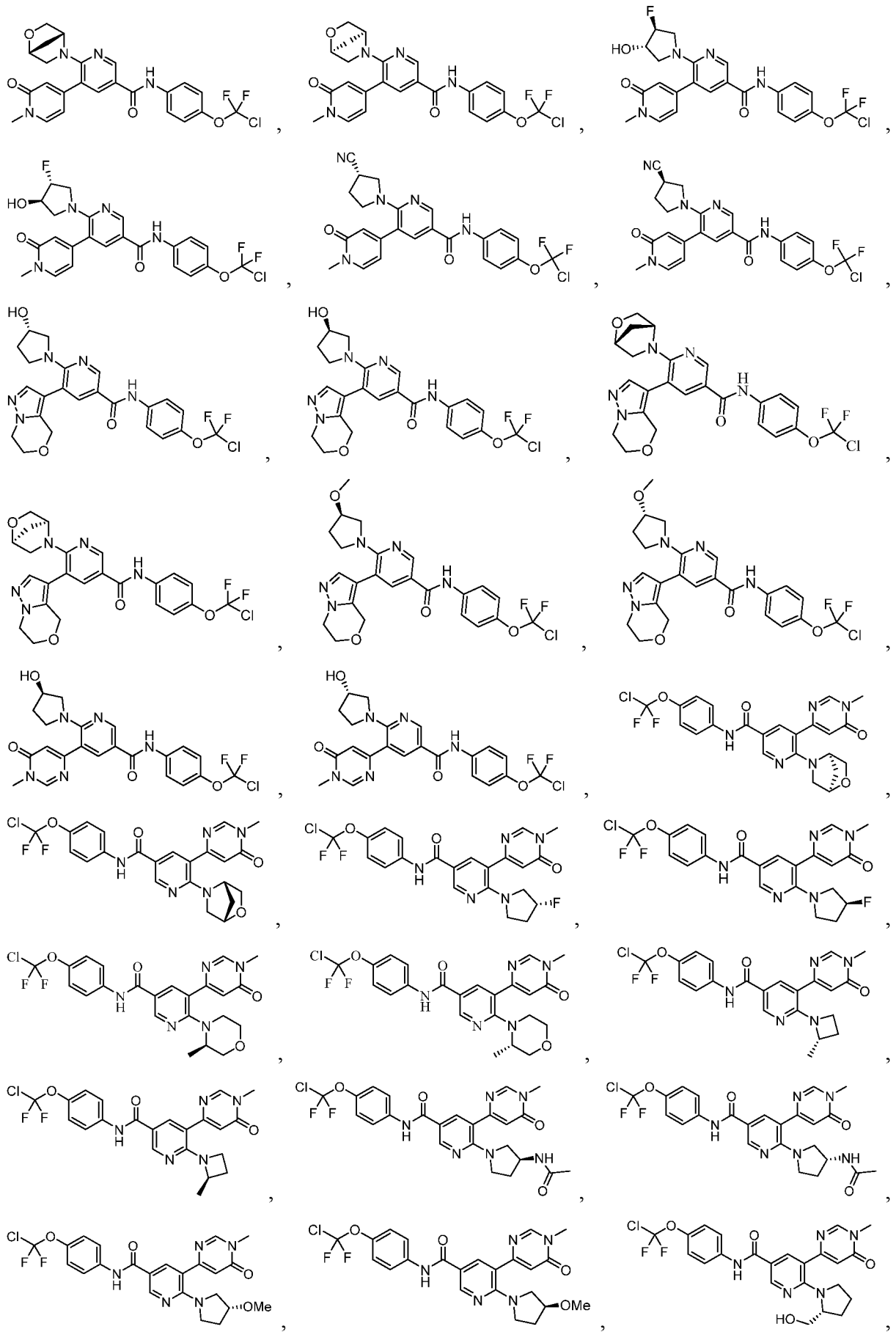


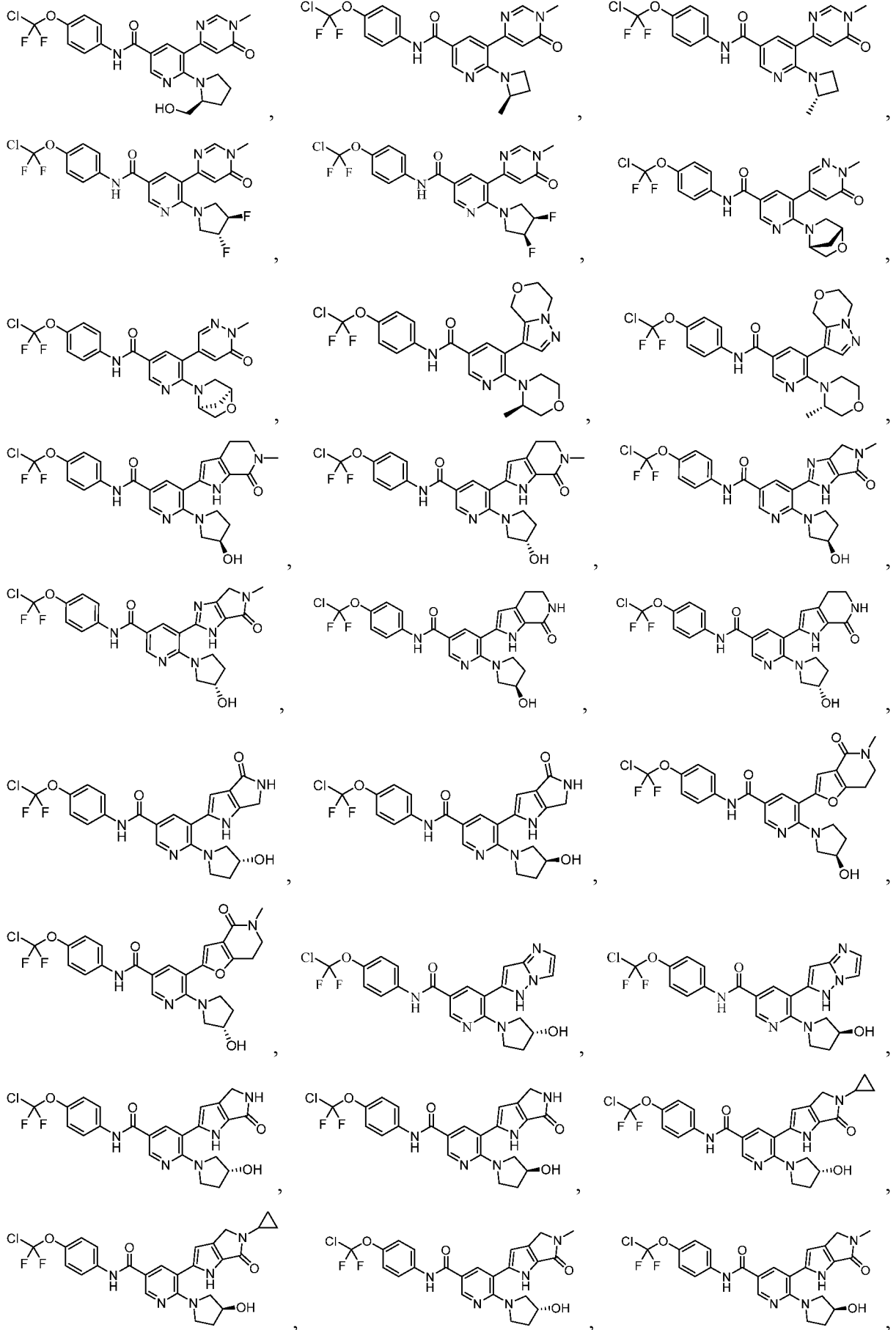


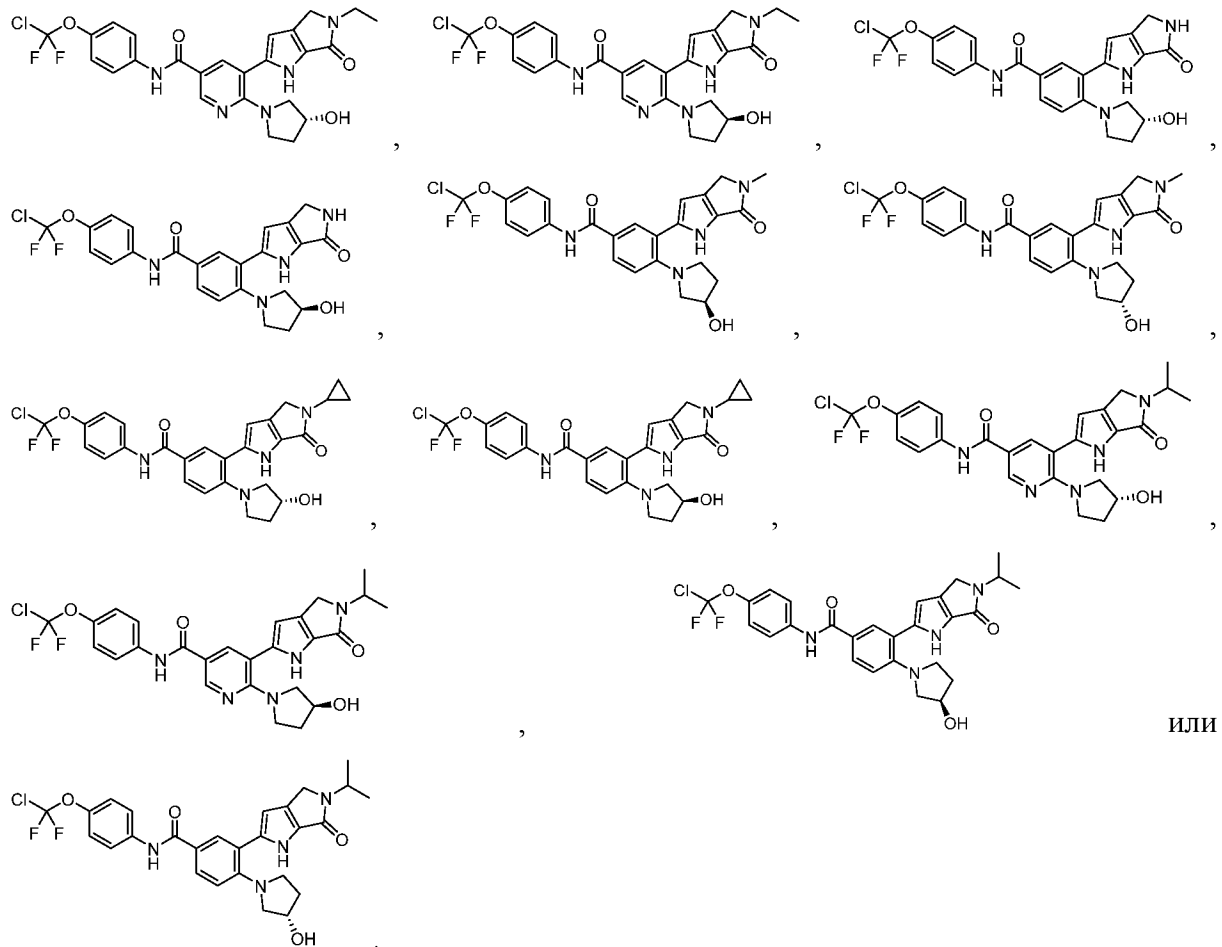


ИЛИ









14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-13.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13 или фармацевтическая композиция по п. 14 для применения в лечении и/или предупреждении заболевания, связанного с BCR-ABL; где предпочтительно заболевание выбрано из рака или заболевание выбрано из хронического миелоидного лейкоза.