

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393423 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.18

(22) Дата подачи заявки
2022.06.22

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 411/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) СУЛЬФОКСИМИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110694497.1; 202210002094.0;
202210665753.9

(32) 2021.06.22; 2022.01.04; 2022.06.13

(33) CN

(86) PCT/CN2022/100435

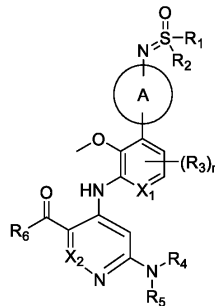
(87) WO 2022/268119 2022.12.29

(71) Заявитель:
МЕДШАЙН ДИСКАВЕРИ ИНК. (CN)

(72) Изобретатель:
Киан Венюань, Ян Чуньдао (CN)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Сульфоксиминовое соединение и его применение. Описано соединение, имеющее приведенную ниже формулу, или его фармацевтически приемлемая соль.



(III)

202393423

A1

A1

202393423

СУЛЬФОКСИМИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

В настоящей заявке истребуется приоритет, заявленный в заявках:

CN202110694497.1, подана 22 июня 2021 г.;

CN202210002094.0, подана 14 января 2022 г.;

CN202210665753.9, подана 13 июня 2022 г.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается класса сульфоксиминовых соединений и их применения, в частности соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли

Предшествующий уровень техники

Семейство Янус-киназ (JAK) представляет собой класс внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, которые отвечают главным образом за регулировку сигнальных путей, в работе которых участвуют цитокиновые рецепторы. Эти сигнальные пути могут активироваться различными цитокинами, факторами роста и рецепторами, и они участвуют в важных физиологических процессах, таких как пролиферация, дифференциация, апоптоз, ангиогенез и иммунная регуляция различных типов клеток. Семейство Янус-киназ включает четыре разных изоформы у млекопитающих: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (тирозинкиназа 2).

Как и остальные киназы в этом семействе, TYK2 также имеет 4 структурно консервативных домена, состоящих из 7 гомологичных участков (JAK-гомологичный домен, JH), включая C-терминальный псевдокиназный домен (JH2) и киназный домен (JH1), а также N-терминальный FERM домен (белок 4.1, эзрин, радиксин, моззин) и SH2 домен (домен Src гомологии 2).

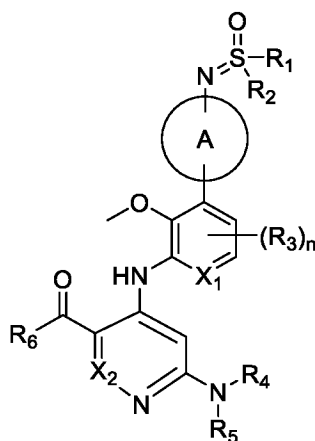
В клетках TYK2 образует димер с JAK2 для передачи сигналов IL-23 и IL-12, и может также образовывать димер с JAK1 для передачи ответа на интерферон I типа. Эти цитокины участвуют в патогенезе различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, воспалительная болезнь кишечника (IBD) и системная красная волчанка (SLE). Путем блокирования TYK2 можно блокировать сигнальные пути

некоторых воспалительных цитокинов с целью лечения соответствующих заболеваний.

Известные ингибиторы ТУК2 включают в основном ортостерические ингибиторы, которые ингибируют киназный домен (JH1), и аллостерические ингибиторы, которые ингибируют псевдокиназный домен (JH2). Ортостерические ингибиторы представлены PF-06826647 от Pfizer, который используется для лечения заболеваний, таких как чума и язвенный колит, и в настоящее время находится на стадии II клинических испытаний. Аллостерические ингибиторы представлены BMS-986165. Клинические испытания BMS-986165 для лечения тяжелого псориаза продвинулись на стадию III, при этом была показана выдающаяся клиническая эффективность и хорошие показатели безопасности. В то же время BMS-986165 проходит также клинические испытания против различных аутоиммунных заболеваний, включая болезнь Крона, псориатический артрит и системную красную волчанку. Помимо BMS-986165, у Nimbus есть также несколько аллостерических ингибиторов ТУК2 на предклиническом скрининге, и аллостерический ингибитор ТУК2 FTP-637 от Fronthera, который был приобретен компанией Hisco (недавно сообщалось), готовится к началу стадии I клинических испытаний.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описано соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль



(II)

где

кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил;

X₁ и X₂ каждый независимо выбраны из N и CH;

R_1 и R_2 независимо выбраны из C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил опционально имеет 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a ;

альтернативно, R_1 и R_2 объединены с атомом S , к которому они присоединены, образуя 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил опционально имеет 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a ;

каждый R_3 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

R_4 выбран из атома водорода, $-C(=O)R_{41}$, $-C(=O)NR_{42}R_{43}$, 5-10-членного гетероарила и фенила, где 5-10-членный гетероарил и фенил необязательно имеют 1, 2 или 3 заместителя R_b ;

R_{41} выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-3} алкил, C_{3-8} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, фенил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c ;
 R_{42} выбран из атома водорода и C_{1-3} алкила;

R_{43} выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-3} алкил, C_{3-8} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c ;

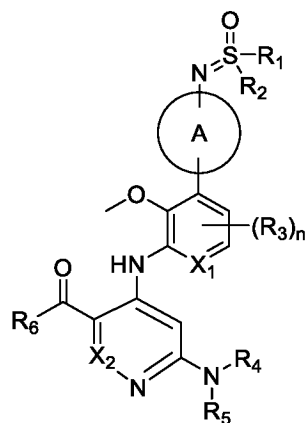
R_5 выбран из атома водорода и C_{1-3} алкила;

R_6 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-3}$ алкила и $-NH-C_{3-6}$ циклоалкила, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, $-NH-C_{1-3}$ алкил и $-NH-C_{3-6}$ циклоалкил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_d ;

R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбраны из H , дейтерия, фтора, хлора, брома, иода, CN , NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

n выбран из 0, 1, 2 и 3.

В настоящем изобретении описано соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль



(II)

где

кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил;

X_1 и X_2 независимо выбраны из N и CH;

R_1 и R_2 независимо выбраны из C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил опционально имеет 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a ;

альтернативно, R_1 и R_2 объединены с атомом S, к которому они присоединены, образуя 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил опционально имеет 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a ;

каждый R_3 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

R_4 выбран из атома водорода, $-C(=O)R_{41}$ и 5-6-членного гетероарила, где 5-6-членный гетероарил необязательно имеет 1, 2 или 3 заместителя R_b ;

R_{41} выбран из C_{1-3} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-3} алкил и C_{3-6} циклоалкил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c ;



R_5 выбран из атома водорода и C_{1-3} алкила;

R_6 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-3}$ алкила и $-NH-C_{3-6}$ циклоалкила, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, $-NH-C_{1-3}$ алкил и $-NH-C_{3-6}$ циклоалкил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_d ;

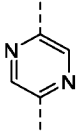
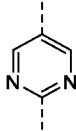
R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбраны из H, дейтерия, фтора, хлора, брома, иода, CN, NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

n равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутое выше

кольцо А выбрано из  и , и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутое выше



кольцо А выбрано из  и , и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.









В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутые выше R₁ и R₂ независимо выбраны из метила, этила и пропила, где метил, этил и пропил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутые выше R₁ и R₂ независимо выбраны из метила и этила, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

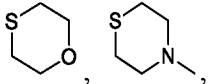
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутые выше R₁ и R₂ независимо выбраны из метила, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

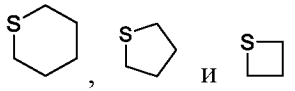
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутые выше R₁ и R₂ объединены с атомом S, к которому они присоединены, образуя 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил опционально имеет 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутые выше R₁ и R₂ объединены с атомом S, к которому они присоединены, образуя , ,

,  или , где , , ,  и  необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.


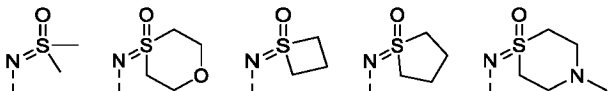
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутые выше


R_1 и R_2 объединены с атомом S, к которому они присоединены, образуя ,

, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.


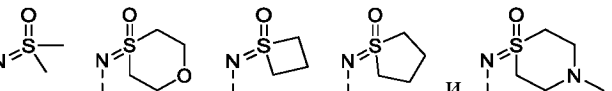
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_a выбран из атома водорода, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше

структурный фрагмент  выбран из ,

, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше

структурный фрагмент  выбран из ,

и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый упомянутый выше X_1 выбран из N, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый упомянутый выше X_1 выбран из CH, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

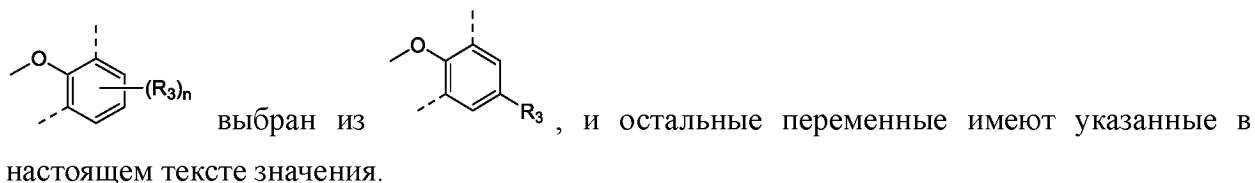
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый упомянутый выше R_3 независимо выбран из атома водорода и фтора, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше

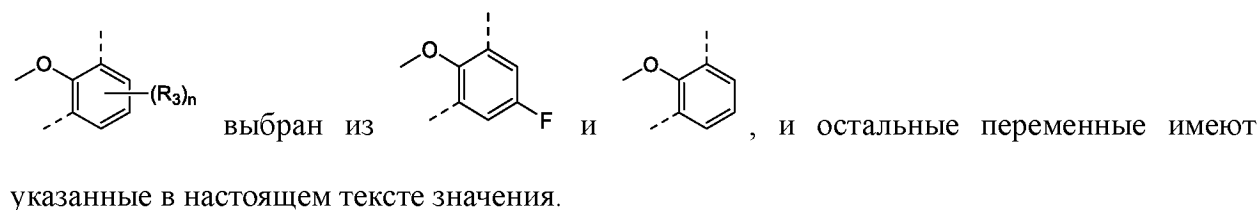
структурный фрагмент  выбран из ,

остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

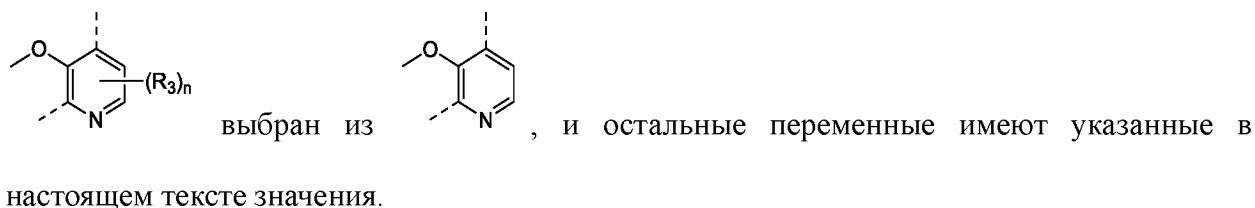
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше



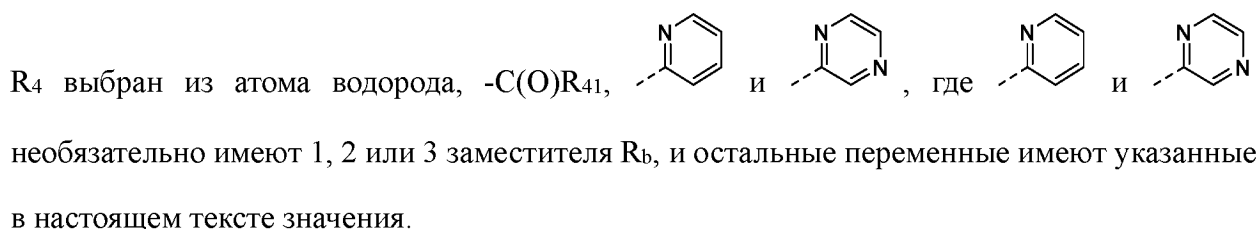
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше

R_b выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, CN, NH_2 , метила, этила, метокси и этокси, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_b выбран из атома водорода, фтора, CN и метила, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_b выбран из атома водорода, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_b выбран из фтора, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_b выбран из CN, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_b выбран из метила, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.


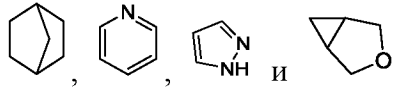

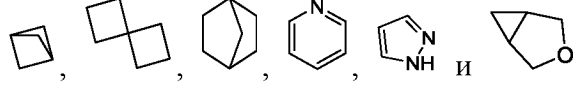
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_b выбран из метокси, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_{41} выбран из метила, этила, пропила, C_{3-8} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где метил, этил, пропил, C_{3-8} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c , и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_{41} выбран из метила, этила, пропила и C_{3-4} циклоалкила, где метил, этил, пропил и C_{3-4} циклоалкил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c , и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.


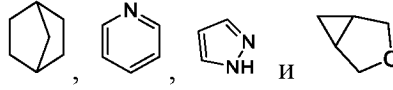
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше C_{3-4} циклоалкил выбран из циклопропила и циклобутила, где циклопропил и циклобутил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c , и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше

R_{41} выбран из метила, этила, пропила, циклопропила, циклобутила, , , где метил, этил, пропил, циклопропил, циклобутил, ,  необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c , и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_{41} выбран из циклопропила и циклобутила, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_c представляет собой атом водорода, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

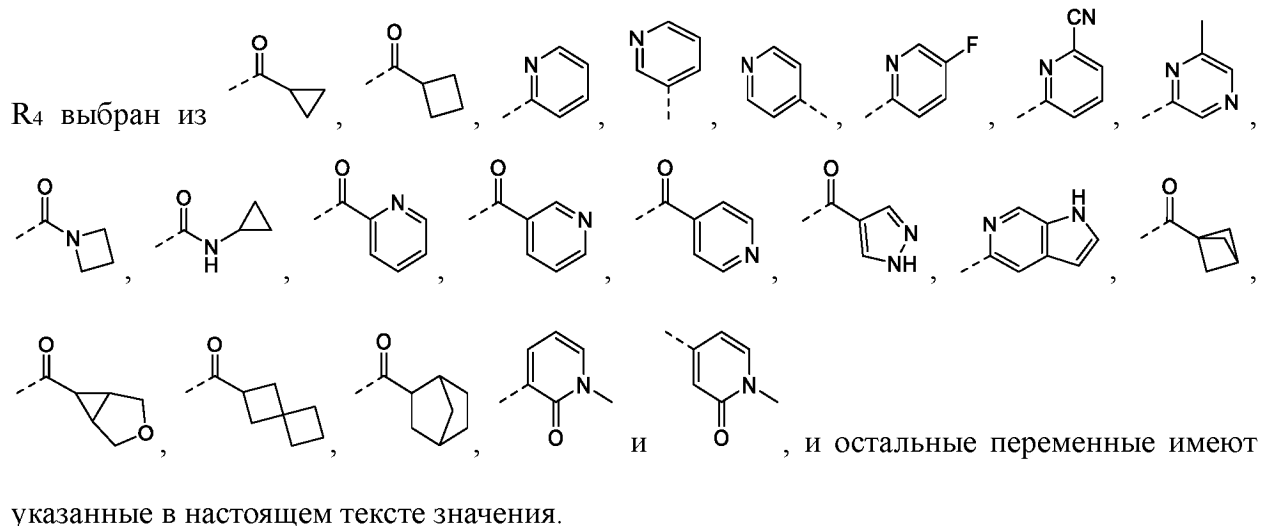
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_{41} выбран из метила, этила, пропила, циклопропила, циклобутила, , , и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_{42} выбран из атома водорода, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_{43} выбран из метила, этила, пропила, циклопропила и циклобутила, где метил, этил, пропил, циклопропил и циклобутил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c , и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_{43} выбран из циклопропила, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше

R₅ выбран из атома водорода, метила и этила, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше

R₅ выбран из атома водорода, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше

R₅ выбран из метила, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше

R₆ выбран из метила, этила, пропила, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH-циклопропила и -NH-циклобутила, где метил, этил, пропил, метокси, этокси, циклопропил, циклобутил, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH-циклопропил и -NH-циклобутил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_d, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше

R_6 выбран из метила, этила, $-NHCH_3$ и циклопропила, где метил, этил, $-NHCH_3$ и циклопропил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_d , и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_6 выбран из метила, этила и $-NHCH_3$, где метил, этил и $-NHCH_3$ необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_d , и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_d выбран из атома водорода, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

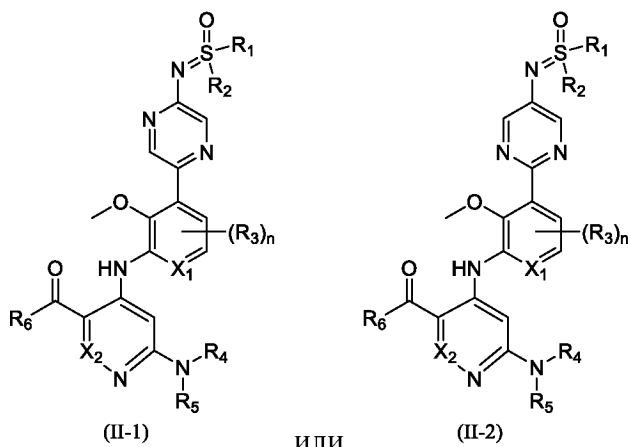
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_d выбран из дейтерия, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_d выбран из метокси, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_6 выбран из $-CH_2CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-NHCD_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_3$ и циклопропила, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

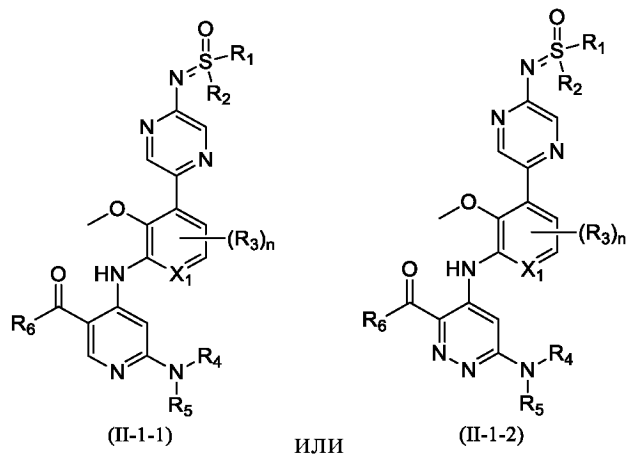
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутый выше R_6 выбран из $-CH_2CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-NHCD_3$ и $-CH_2OCH_3$, и остальные переменные имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение имеет формулу (II-1) или (II-2):



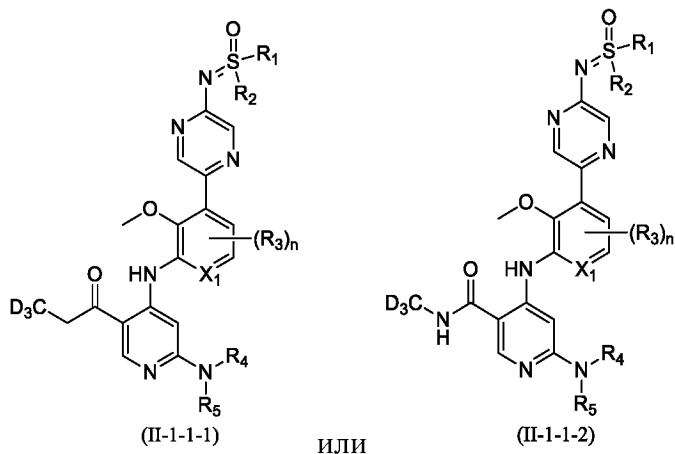
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X_1 , X_2 и n имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение имеет формулу (II-1-1) или (II-1-2):



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X_1 и n имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение имеет формулу (II-1-1-1) или (II-1-1-2):

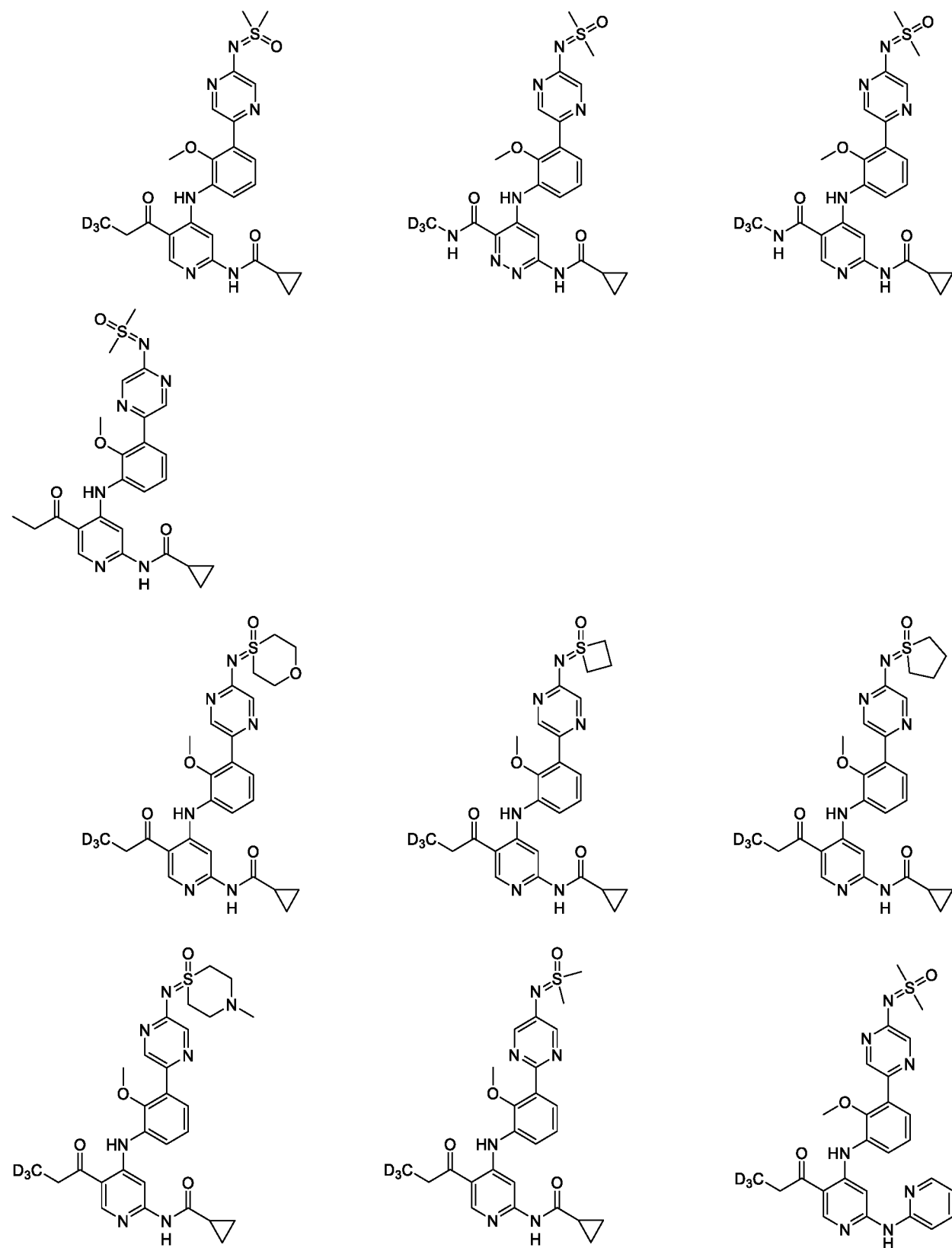


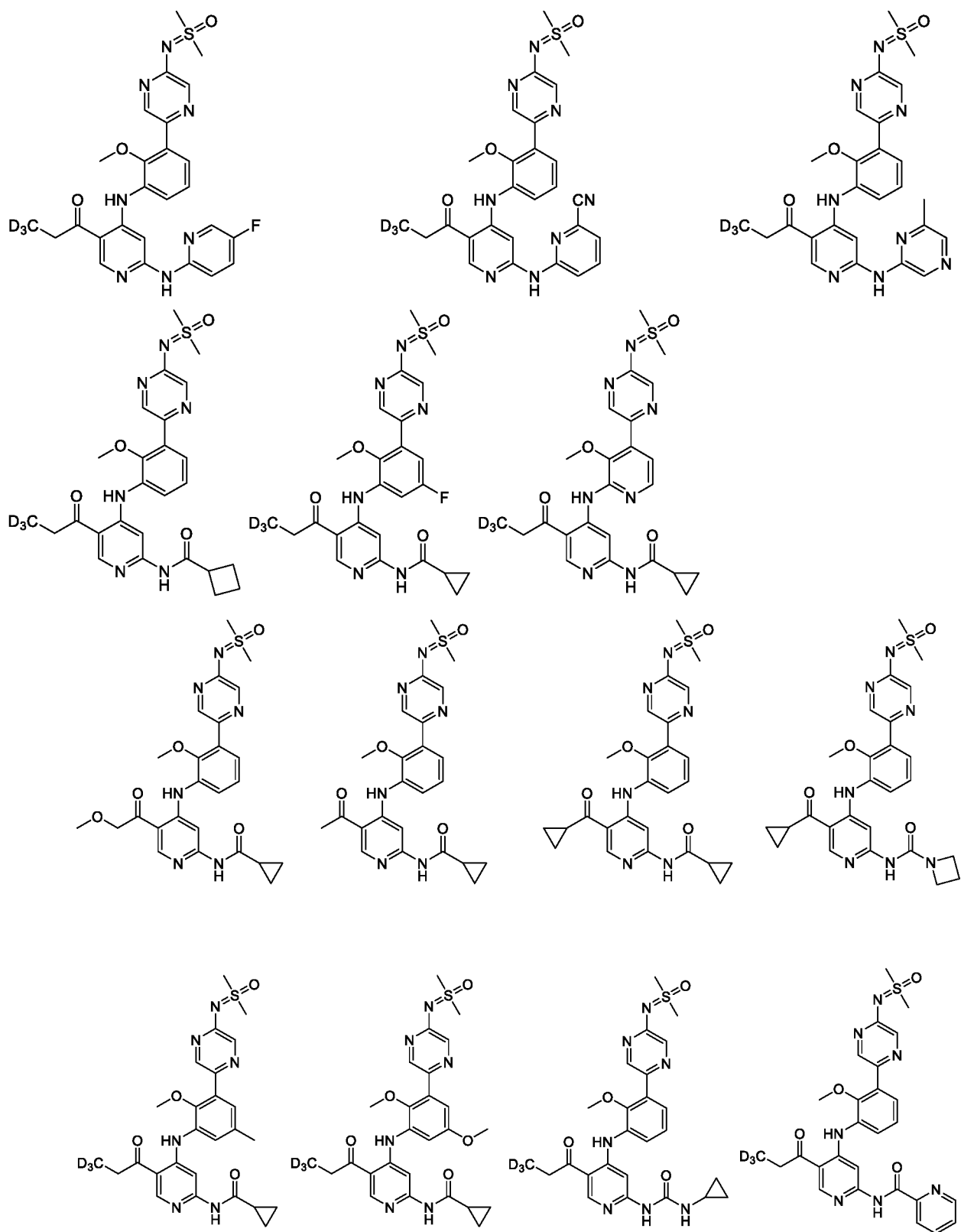
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X_1 и n имеют указанные в настоящем тексте значения.

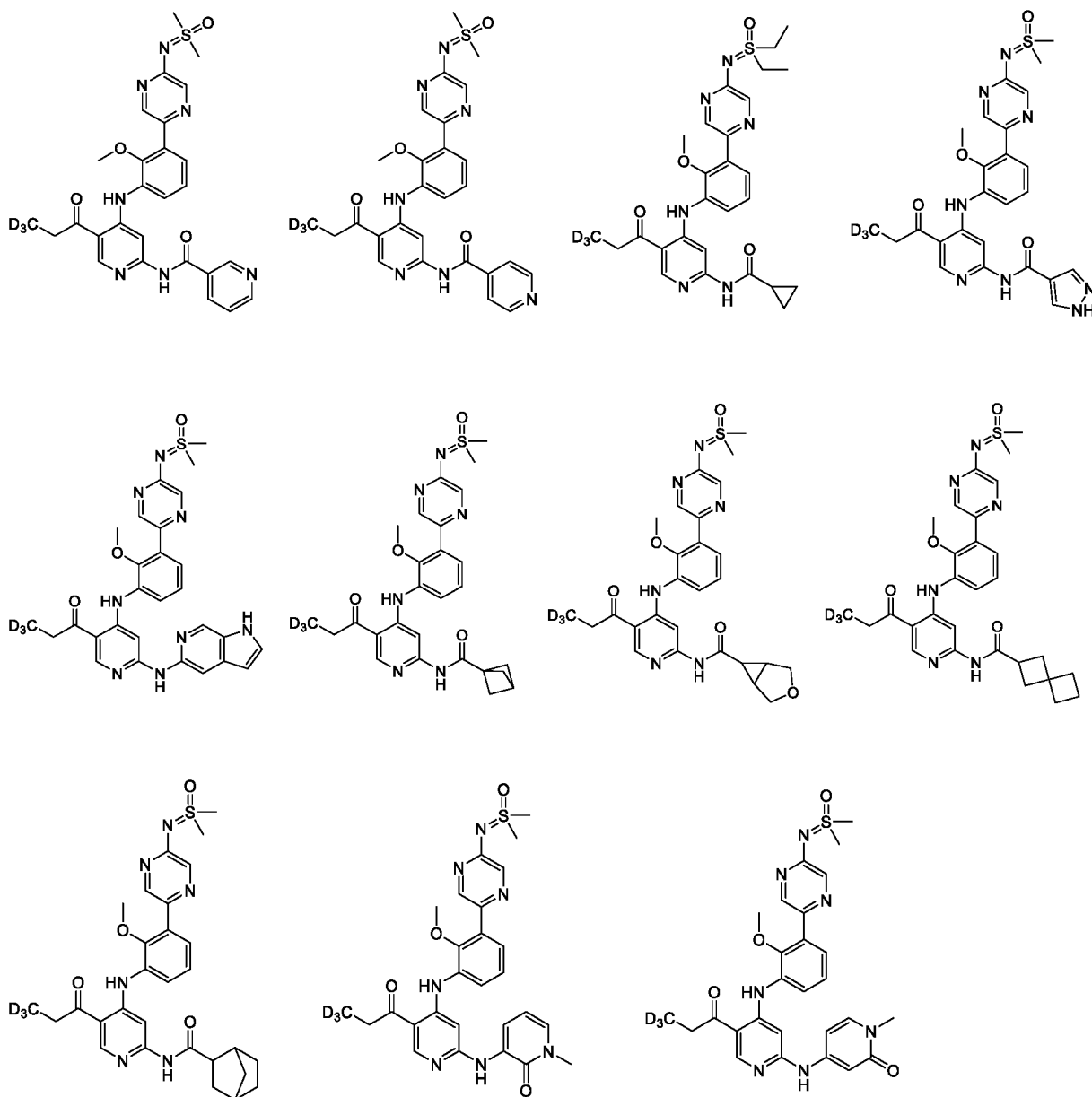
Настоящее изобретение включает также варианты осуществления, полученные

любой комбинацией описанных выше переменных.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, упомянутое выше соединение выбрано из







В настоящем изобретении описано также применение описанных выше соединений или их фармацевтически приемлемых солей в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с Tук2 JH2.

В настоящем изобретении описан также способ лечения заболеваний, связанных с Tук2 JH2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективной дозы соединения, описанного в любом из упомянутых выше технических решений, или его фармацевтически приемлемой соли.

Технический эффект

Соединения по настоящему изобретению имеют высокую ингибирующую

активность в отношении псевдокиназного домена Tyc2 (Tyc2 JH2).

Определения

Если не указано иное, перечисленные ниже термины и обороты имеют указанные далее значения. В отсутствие специального определения, термин или оборот не считается неопределенным или неясным, а должен пониматься в его общеизвестном значении. При использовании торгового наименования имеется в виду его активный ингредиент.

Термин "фармацевтически приемлемый" в настоящем тексте используется в отношении тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые подходят для применения в контакте с тканями животных или человека в рамках квалифицированного медицинского суждения, не вызывая нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, обладая при этом приемлемым соотношением польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединения по настоящему изобретению, полученную путем реакции соединения, имеющего определенный раскрытый в настоящем тексте заместитель, с относительно нетоксичной кислотой или основанием. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислую функциональную группу, можно получить соль с основанием путем контакта соединения с достаточным количеством основания в чистом виде или в подходящем инертном растворителе. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основную функциональную группу, можно получить соль с кислотой путем контакта соединения с достаточным количеством кислоты в чистом виде или в подходящем инертном растворителе. Некоторые частные соединения по настоящему изобретению содержат и основную, и кислотную функциональные группы, и могут быть превращены в любую соль с основанием или кислотой.

Фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению можно получить из материнского соединения, которое содержит кислотный или основной фрагмент, общеизвестными химическими методами. В целом, такую соль можно получить реакцией соединения в форме свободной кислоты или свободного основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в их смеси.











Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в определенной геометрической или стереоизомерной форме. Настоящая заявка охватывает все такие соединения, включая цис и транс изомеры, (-) и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереомер, (*D*)-изомер, (*L*)-изомер, а также рацемическую смесь и другие смеси, например, смесь, обогащенную энантиомером или диастереомером, и все они входят в заявленный объем притязаний настоящего изобретения. Заместитель, такой как алкил, может содержать дополнительный асимметрический атом углерода. Все эти изомеры и их смеси охватываются настоящим изобретением.

Если не указано иное, термин "энантиомер" или "оптический изомер" означает стереоизомеры, которые являются зеркальными отражениями друг друга.

Если не указано иное, термин "цис-транс-изомеры" или "геометрические изомеры" возникают вследствие неспособности двойной связи или простой связи между образующими кольцо атомами к свободному вращению.

Если не указано иное, термин "диастереомер" означает стереоизомеры, в молекуле которых содержатся два или больше хиральных центров и которые не являются зеркальным отображением друг друга.

Если не указано иное, "(+)" означает декстроизомер, "(-)" означает левоизомер, и "(±)" означает рацемат.

Если не указано иное, клиновидная сплошная связь () и клиновидная пунктирная связь () означают абсолютную конфигурацию стереоцентра; линейная сплошная связь () и линейная пунктирная связь () означают относительную конфигурацию стереоцентра; волнистая линия () означает клиновидную сплошную связь () или клиновидную пунктирную связь (); или волнистая линия () означает линейную сплошную связь () и линейную пунктирную связь ().

Если не указано иное, термины "таутомер" или "таутомерная форма" означают, что разные функциональные группы в изомерах находятся в динамическом равновесии и могут быстро превращаться друг в друга при комнатной температуре. Если возможно наличие таутомеров (например, в растворе), может достигаться химическое равновесие таутомеров. Например, прототропные таутомеры включают взаимопревращение посредством перескока протона, такое как кето-енольная изомеризация и имин-енаминовая изомеризация.

Валентные таутомеры включают взаимопревращение посредством перекомбинации некоторых связывающих электронов. Частным примером кето-енольной таутомерии является взаимопревращение между двумя таутомерами: пентан-2,4-дионом и 4-гидроксипент-3-ен-2-оном.

Если не указано иное, термин "обогащенный одним изомером", "изомерно обогащенный", "обогащенный одним энантиомером" или "энантиомерно обогащенный" означает, что содержание одного изомера или энантиомера составляет менее 100%, и содержание данного изомера или энантиомера составляет 60% или больше, или 70% или больше, или 80% или больше, или 90% или больше, или 95% или больше, или 96% или больше, или 97% или больше, или 98% или больше, или 99% или больше, или 99.5% или больше, или 99.6% или больше, или 99.7% или больше, или 99.8% или больше, или 99.9% или больше.

Если не указано иное, термин "изомерный избыток" или "энантиомерный избыток" означает разницу между относительным процентным содержанием двух изомеров или двух энантиомеров. Например, если один изомер или энантиомер присутствует в количестве 90%, а второй изомер или энантиомер присутствует в количестве 10%, то изомерный или энантиомерный избыток (значение ее) составляет 80%.

Оптически активный (*R*)- и (*S*)-изомер, или *D* и *L* изомер можно получить с применением хирального синтеза или хиральных реагентов или других общеизвестных методик. Если необходимо получить один энантиомер определенного соединения по настоящему изобретению, то целевой чистый энантиомер можно получить асимметрическим синтезом или получением производных с хиральным вспомогательным реагентом, с последующим разделением полученной смеси диастереомеров и отщеплением вспомогательной группы. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как аминогруппа) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная группа), соединение реагирует с подходящей оптически активной кислотой или основанием, образуя соль, являющуюся смесью диастереоизомеров, которую затем расщепляют на два диастереомера известными в данной области методами, получая впоследствии чистый энантиомер. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер можно выделить методом хроматографии с применением хиральной неподвижной фазы,

при необходимости комбинируя этот метод с методом химической дериватизации (например, получая карбамат из амина).

Соединения по настоящему изобретению могут содержать неприродное соотношение изотопов атомов по одному или больше атомам, составляющим данные соединения. Например, соединение может быть помечено радиоизотопом, таким как тритий (^3H), иод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). Как еще один пример, водород может быть заменен на более тяжелый изотоп водорода, образуя дейтерированное лекарство. Связь между дейтерием и углеродом прочнее, чем между обычным атомом водорода и углеродом. По сравнению с недейтерированным лекарством, дейтерированные лекарства имеют преимущества, заключающиеся в уменьшенных побочных эффектах токсичности, повышенной устойчивости лекарства, повышенной эффективности и увеличенном времени полужизни лекарств. Все изменения изотопного состава в соединениях по настоящему изобретению, вне зависимости от радиоактивности, включены в объем притязаний, заявленный в настоящем изобретении.

Если не указано иное, термин "D" или " ^2H " означает дейтерий, вторую стабильную изотопную форму водорода, известную также как тяжелый водород.

Термин "опционально" или "необязательно" означает, что описанное далее событие или условие может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда данное событие или условие происходят, и случаи, когда они не происходят.

Термин "замещенный" означает, что один или больше атомов водорода у определенного атома заменены на заместитель, включая дейтериевые и водородные варианты, при условии, что валентность у данного определенного атома остается нормальной, и замещенное соединение устойчиво. Когда заместителем является оксо-группа (т.е., $=\text{O}$), это означает что замещены два атома водорода. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены оксо-группой.

Термин "необязательно замещенный" означает, что атом может быть замещен на заместитель или нет, если не указано иное, при этом тип и число заместителей может быть любым, при условии, что они химически допустимы.

Когда любая переменная (такая как R) содержится в структуре соединения более одного раза, значение переменной в каждом случае является независимым. Так, например,

если группа замещена 0-2 заместителями R, данная группа может опционально иметь от 0 до 2 заместителей R, где значение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его варианта допускается только тогда, когда эта комбинация дает устойчивое соединение.

Когда число линкерных групп равно 0, например $-(CRR)_0-$, это означает, что линкерная группа представляет собой простую связь.

Когда одна из переменных представляет собой простую связь, это означает, что две группы, соединенные простой связью, соединены между собой напрямую. Например, когда L в A-L-Z представляет собой простую связь, структура A-L-Z в действительности представляет собой A-Z.

Когда заместитель является вакантным, это означает, что данного заместителя нет. Например, когда X является вакантным в A-X, структура A-X в действительности представляет собой A. Когда для пронумерованного заместителя не указано через какой атом он связан с замещенной группой, такой заместитель может быть связан через любой из своих атомов. Например, пиридинная группа в качестве заместителя может быть связана с замещенной группой через любой из атомов углерода в пиридиновом кольце.

Если не указано иное, термины "6-членное гетероароматическое кольцо" и "6-членный гетероарил" могут применяться взаимозаменяемо. Термин "6-членный гетероарил" означает моноциклическую группу, содержащую сопряженную пи-электронную систему и состоящую из 6 атомов в кольце, в которой 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода, где атом азота опционально кватернизован, и гетероатомы азота и серы могут быть опционально окислены (т.е., NO и S(O)_p, где p равен 1 или 2). 6-членный гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через гетероатом или через атом углерода. Примеры 6-членного гетероарила включают (но не ограничиваются только ими) пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил и т.д.), пирозинил или пиримидинил (включая 2-пиримидинил и 4-пиримидинил и т.д.).

Если не указано иное, термин "C₁₋₃ алкил" означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода. C₁₋₃

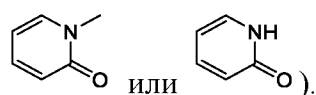
алкильная группа включает C₁₋₂ алкильную, C₂₋₃ алкильную группу и т.д. Она может быть одновалентной (например, метил), двухвалентной (например, метилен) или многовалентной (например, метенил). Примеры C₁₋₃ алкильных групп включают (но не ограничиваются только ими) метил (Me), этил (Et), пропил (включая н-пропил и изопропил) и т.п.

Если не указано иное, термин "C₁₋₃ алкокси" означает алкильную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода и присоединенную к остальной части молекулы через атом кислорода. C₁₋₃ алкокси-группа включает C₁₋₂, C₂₋₃, C₃ и C₂ алкокси-группы, и т.п. Примеры C₁₋₃ алкокси-групп включают (но не ограничиваются только ими) метокси, этокси, пропокси (включая н-пропокси и изопропокси) и т.п.

Если не указано иное, термин "4-6-членный гетероциклоалкил" в отдельности или в комбинации с другими терминами соответственно означает насыщенную циклическую группу, состоящую из 4 - 6 атомов в кольце, из которых 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные атомы представляют собой атомы углерода, где атом азота опционально кватернизован и гетероатомы азота и серы могут быть опционально окислены (т.е., NO и S(O)_p, где p равен 1 или 2). 4-6-членный гетероциклоалкил включает моноциклическую систему и бициклическую систему, где бициклическая система включает спиро-цикл, конденсированный цикл и мостиковый цикл. Кроме того, в "4-6-членном гетероциклоалкиле" гетероатом может находиться в положении присоединения гетероциклоалкильной группы к остальной части молекулы. 4-6-членная гетероциклоалкильная группа включает 5-6-членные, 4-членные, 5-членные и 6-членные гетероциклоалкильные группы и т.п. Примеры 4-6-членного гетероциклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиен-2-ил и тетрагидротиен-3-ил и т.п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т.п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т.п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т.п.), морфолинил (включая 3-морфолинил и 4-морфолинил и т.п.), диоксанил, дитианил, изоксалидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил,

гомопиперазинил или гомопиперидинил и т.п.

Если не указано иное, термины "5-10-членное гетероароматическое кольцо" и "5-10-членный гетероарил" могут использоваться взаимозаменяемо. Термин "5-10-членный гетероарил" означает циклическую группу, имеющую сопряженную пи-электронную систему и содержащую от 5 до 10 атомов в цикле, где 1, 2, 3 или 4 атомов в цикле представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные представляют собой атомы углерода. Она может представлять собой моноциклическую, сопряженную бициклическую или сопряженную трициклическую систему, где каждое кольцо является ароматическим, и где атом азота опционально кватернизован и гетероатомы азота и серы опционально окислены (т.е., NO и S(O)_p, p равен 1 или 2). 5-10-членный гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через гетероатом или атом углерода. 5-10-членная гетероарильная группа включает 5-8-членные, 5-7-членные, 5-6-членные, 5-членные и 6-членные гетероарильные группы, и т.п. Примеры 5-10-членного гетероарила включают (но не ограничиваются только ими) пирролил (включая N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил и т.п.), пиразолил (включая 2-пиразолил и 3-пиразолил и т.п.), имидазолил (включая N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и 5-имидазолил и т.п.), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил и 5-оксазолил и т.п.), триазолил (1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил и 4H-1,2,4-триазолил и т.п.), тетразолил, изоксазолил (3-изоксазолил, 4-изоксазолил и 5-изоксазолил и т.п.), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил и т.п.), фурил (включая 2-фурил и 3-фурил и т.п.), тиенил (включая 2-тиенил и 3-тиенил и т.п.), пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил и т.п.), пиперазинил или пиримидинил (включая 2-пиримидинил и 4-пиримидинил и т.п.), бензотиазолил (включая 5-бензотиазолил и т.п.), пуринил, бензимидазолил (включая 2-бензимидазолил и т.п.), бензоксазолил, индолил (включая 5-индолил и т.п.), изохинолил (включая 1-изохинолил, 5-изохинолил и т.п.), хиноксалинил (включая 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил и т.п.) или хинолил (включая 3-хинолил, 6-хинолил и т.п.), замещенный или незамещенный пиридонил (такой как



Если не указано иное, термины "5-6-членное гетероароматическое кольцо" и

"5-6-членный гетероарил" могут использоваться взаимозаменяемо. Термин "5-6-членный гетероарил" означает моноциклическую группу, имеющую сопряженную пи-электронную систему и содержащую от 5 до 6 атомов в цикле, где 1, 2, 3 или 4 атома в цикле представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные атомы представляют собой атомы углерода, где атом азота опционально кватернизован и гетероатомы азота и серы опционально окислены (т.е., NO и S(O)_p, p равен 1 или 2). 5-6-членный гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через гетероатом или атом углерода. 5-6-членная гетероарильная группа включает 5-членные и 6-членные гетероарильные группы. Примеры 5-6-членной гетероарильной группы включают (но не ограничиваются только ими) пирролил (включая N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил и т.п.), пиразолил (включая 2-пиразолил, 3-пиразолил и т.п.), имидазолил (включая N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил и т.п.), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил и т.п.), триазолил (1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил, 4H-1,2,4-триазолил и т.п.), тетразолил, изоксазолил (3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил и т.п.), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил и т.п.), фурил (включая 2-фурил, 3-фурил и т.п.), тиенил (включая 2-тиенил, 3-тиенил и т.п.), пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил и т.п.), пиазинил или пиримидинил (включая 2-пиримидинил и 4-пиримидинил и т.п.).

Если не указано иное, "C₃₋₈ циклоалкил" означает насыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, которая включает моноциклические и бициклические системы, где бициклическая система включает спиро-циклы, конденсированные циклы и мостиковые циклы. C₃₋₈ циклоалкильная группа включает C₃₋₆, C₃₋₅, C₄₋₈, C₄₋₆, C₄₋₅, C₅₋₈ или C₅₋₆ циклоалкильные группы и т.д.; они могут быть моновалентными, двухвалентными или поливалентными. Примеры C₃₋₈ циклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

Если не указано иное, "C₃₋₆ циклоалкил" означает насыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 6 атомов углерода, которая представляет собой моноциклическую или бициклическую систему. C₃₋₆ циклоалкил включает C₃₋₅, C₄₋₅ и C₅₋₆ циклоалкил и т.д.; они могут быть моновалентными, двухвалентными или

поливалентными. Примеры C₃₋₆ циклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

Если не указано иное, "C₃₋₄ циклоалкил" означает насыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 4 атомов углерода, которая представляет собой моноциклическую систему. C₃₋₅ циклоалкил включает C₃ и C₄ циклоалкил и т.д.; они могут быть моновалентными, двухвалентными или поливалентными. Примеры C₃₋₄ циклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) циклопропил и циклобутил. Термин "уходящая группа" означает функциональную группу или атом, которые могут заменяться на другую функциональную группу или атом в ходе реакции замещения (такой как реакция нуклеофильного замещения). Например, репрезентативные уходящие группы включают трифлат; хлор, бром и иод; сульфонатные группы, такие как мезилат, тозилат, п-бромбензолсульфонат, п-толуолсульфонат и т.п.; ацилокси, такая как ацетокси, трифторацетокси и т.п.

Термин "защитная группа" включает (но не ограничивается только ими) "амино-защитную группу", "гидрокси-защитную группу" или "тио-защитную группу". Термин "амино-защитная группа" означает защитную группу, которая подходит для блокирования побочных реакций по атому азоту амино-группы. Репрезентативные амино-защитные группы включают (но не ограничиваются только ими) формил; ацил, такой как алканоил (например, ацетил, трихлорацетил или трифторацетил); алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc); арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-бис-(4'-метоксифенил)метил; силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т.п. Термин "гидрокси-защитная группа" означает защитную группу, которая подходит для блокирования побочных реакций по гидроксигруппе. Репрезентативные гидрокси-защитные группы включают (но не ограничиваются только ими) алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, такой как алканоил (например, ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (бензгидрил, DPM); силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т.п.

Соединения по настоящему изобретению можно получить различными методами

синтеза, хорошо известными квалифицированным специалистам в данной области, включая перечисленные ниже варианты осуществления, а также варианты осуществления, полученные комбинацией перечисленных ниже вариантов осуществления с другими методами химического синтеза, и эквивалентные замены, хорошо известные квалифицированным специалистам в данной области. Альтернативные варианты осуществления включают (но не ограничиваются только ими) раскрытые в настоящей заявке примеры.

Структуру соединений по настоящему изобретению можно подтвердить общепринятыми методами, хорошо известными квалифицированным специалистам в данной области. Если в настоящей заявке обсуждается абсолютная конфигурация соединения, то абсолютная конфигурация может быть подтверждена известными методами, такими как рентгеноструктурный анализ монокристаллов (SXRД). При исследовании методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов (SXRД) регистрируют интенсивность дифракции на выращенном монокристалле с помощью дифрактометра Bruker D8 venture, оснащенного источником $\text{CuK}\alpha$ излучения в режиме сканирования φ/ω ; после регистрации данных проводят анализ кристаллической структуры прямым методом (Shelxs97) для установления абсолютной конфигурации.

Названия соединений сгенерированы согласно общеизвестным в данной области принципам или с применением программы ChemDraw®, а коммерчески доступные соединения имеют названия, используемые их поставщиками.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение подробно описано ниже с помощью примеров. Однако настоящее изобретение не ограничивается только приведенными примерами. Настоящее изобретение и варианты его осуществления подробно описаны в данной заявке. Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что в описанные в настоящем тексте варианты осуществления могут быть внесены различные изменения и модификации без выхода за рамки сути и объема изобретения.

Пример 1

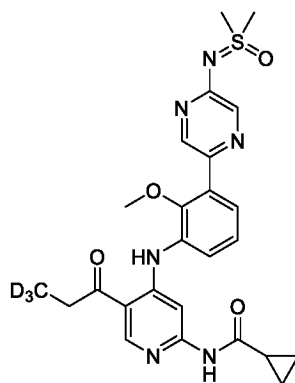
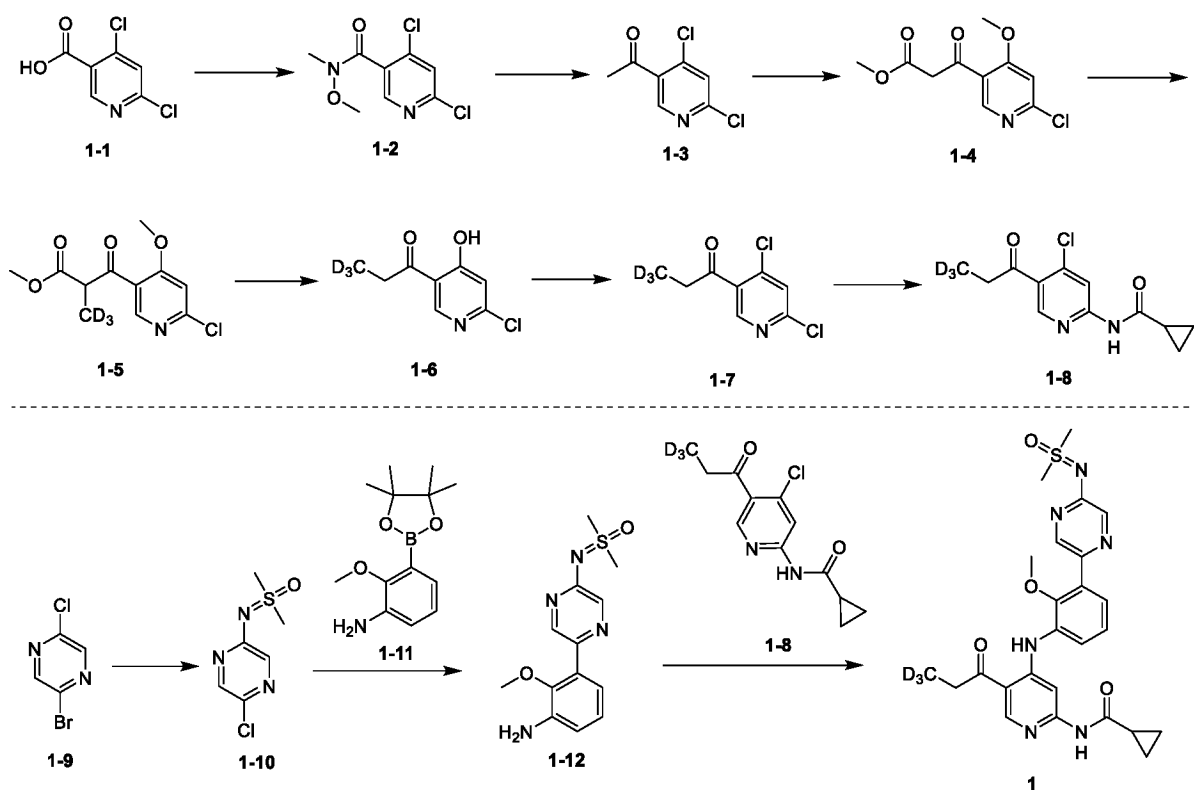


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 1-2

В раствор соединения **1-1** (13 г, 67.71 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (43.75 г, 338.54 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилуроний гексафторфосфат (30.89 г, 81.25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0.5 часа. Добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (7.93 г, 81.25 ммоль). После перемешивания при 20 °C в течение 15.5 часов, реакционный раствор упаривали, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат =

10/1 ~ 3/1), получая соединение **1-2**.

MS m/z : 235 [M + H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **1-3**

В раствор соединения **1-2** (13 г, 55.30 ммоль) в тетрагидрофуране (130 мл) добавляли метилмагний бромид (3М, раствор в диэтиловом эфире, 36.87 мл) в атмосфере азота при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (60 мл), разводили водой (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1 ~ 15/1), получая соединение **1-3**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.59 (с, 1H), 7.44 (с, 1H), 2.66 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез соединения **1-4**

В раствор **1-3** (8 г, 42.10 ммоль) и диметил карбоната (42.80 г, 475.15 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) медленно добавляли 60% гидрид натрия (5.05 г, 126.30 ммоль) порциями при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разводили этилацетатом (100 мл), гасили водным раствором соляной кислоты (50 мл, 2М) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 3/1), получая соединение **1-4**.

MS m/z : 244 [M + H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения **1-5**

В раствор **1-4** (8.2 г, 32.65 ммоль) и карбоната калия (4.96 г, 35.91 ммоль) в N,N-диметилформамиде (80 мл) добавляли дейтерированный иодметан (4.97 г, 34.28 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 6 часов. Реакционный раствор разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100

мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1 ~ 4/1), получая соединение **1-5**.

MS m/z : 261 [M + H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения **1-6**

В раствор **1-5** (5.8 г, 18.02 ммоль, 81%) в уксусной кислоте (30 мл) добавляли 35%-ную концентрированную соляную кислоту (61.20 г, 587.48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 30/1 ~ 1/1), получая соединение **1-6**.

MS m/z : 189 [M + H]⁺.

Стадия 6: Синтез соединения **1-7**

В раствор **1-6** (2.5 г, 12.33 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) добавляли оксихлорид фосфора (7.56 г, 49.30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали и разводили этилацетатом (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 ~ 50/1), получая соединение **1-7**.

MS m/z : 207 [M + H]⁺.

Стадия 7: Синтез соединения **1-8**

Раствор соединения **1-7** (50 мг, 241.46 мкмоль), циклопропилкарбоксамид (20.55 мг, 241.46 мкмоль), карбоната калия (66.75 мг, 482.92 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (27.94 мг, 48.29 мкмоль) и комплекса трис(добензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (22.11 мг, 24.15 мкмоль) в диоксане (2 мл) продували три раза азотом. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1 ~ 10/1),

получая соединение **1-8**.

MS m/z : 256 [M + H]⁺.

Стадия 8: Синтез соединения **1-10**

Соединение **1-9** (2 г, 10.34 ммоль) растворяли в диоксане (40 мл). Добавляли диметилсульфоксид (1.01 г, 10.86 ммоль), карбонат цезия (6.74 г, 20.68 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (946.85 мг, 1.03 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (1.20 г, 2.07 ммоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот, реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционный раствор напрямую упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 1/4). Нужную фракцию упаривали при пониженном давлении и перемешивали со смесью петролейный эфир/этилацетат = 5/1 (12 мл) при 20°C в течение 1 часа. Полученную смесь фильтровали, и осадок на фильтре собирали и сушили, получая соединение **1-10**.

MS m/z : 206 [M + H]⁺.

Стадия 9: Синтез соединения **1-12**

Соединение **1-10** (400 мг, 1.94 ммоль) растворяли в диоксане (8 мл) и воде (2 мл). Добавляли соединение **1-11** (532.95 мг, 2.14 ммоль), фосфат калия (825.68 мг, 3.89 ммоль) и 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий хлорид (142.31 мг, 194.49 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот, реакционную смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционный раствор напрямую упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 5/1 ~ 0/1). Нужную фракцию упаривали при пониженном давлении, и перемешивали со смесью петролейный эфир/этилацетат = 1/1 (4 мл) при 20°C в течение 1 часа. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре собирали и сушили, получая соединение **1-12**.

MS m/z : 293 [M + H]⁺

Стадия 10: Синтез соединения **1**;

Раствор соединения **1-8** (70 мг, 273.74 мкмоль), соединения **1-12** (88.03 мг, 301.12 мкмоль), карбоната цезия (178.38 мг, 547.48 мкмоль),

2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (34.09 мг, 54.75 мкмоль) и комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (25.07 мг, 27.37 мкмоль) в диоксане (4 мл) продували азотом три раза, и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 3/1 ~ 1/3) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150* 25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 34%-64%, 8 мин), получая соединение **1**.

MS m/z : 512 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.03 (с, 1H), 10.92 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.59 (д, *J* = 1.3 Гц, 1H), 8.14 (д, *J* = 1.5 Гц, 1H), 8.03 (с, 1H), 7.53 (дд, *J* = 1.4, 7.8 Гц, 1H), 7.48 (дд, *J* = 1.3, 7.8 Гц, 1H), 7.32 - 7.25 (м, 1H), 3.52 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.11 (с, 2H), 2.06 - 1.96 (м, 1H), 0.79 (д, *J* = 6.1 Гц, 4H).

Пример 2

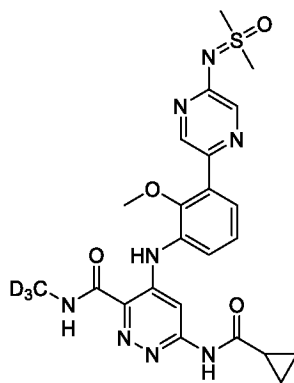
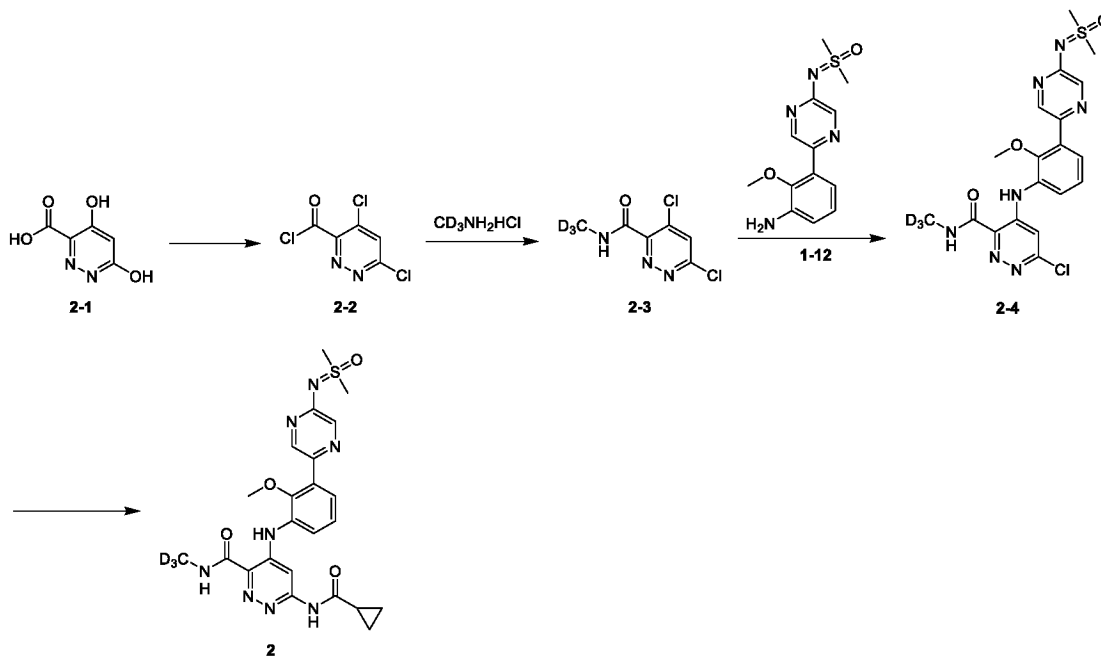


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **2-2**

Соединение **2-1** (1 г, 6.41 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (5 мл) при 20°C и добавляли триэтиламин (648.25 мг, 6.41 ммоль, 891.68 мкл). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 120 минут. Реакционный раствор напрямую упаривали при пониженном давлении, затем разводили добавлением 1,2-дихлорэтана (40 мл) и снова упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт **2-2**, который использовали в следующей стадии без дополнительной обработки.

Стадия 2: Синтез соединения **2-3**

Соединение **2-2** (1.35 г, 6.38 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) при 20°C и добавляли дейтерированный метиламин гидрохлорид (225.19 мг, 3.19 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2.48 г, 19.15 ммоль, 3.34 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разводили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и затем очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 5/1), получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge C18 150*50мм*10мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат

аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 3%-33%, 11 мин), получая соединение **2-3**.

MS m/z : 209 [M + H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.90 (ушир.с, 1H), 8.48 (с, 1H).

Стадия 3: Синтез соединения **2-4**

Соединение **2-3** (55.06 мг, 263.38 мкмоль) и соединение **1-12** (70 мг, 239.43 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) при 0°C в атмосфере азота и добавляли по каплям метилдисилазид лития (1 M, 718.30 мкл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением водного раствора хлорида аммония (10 мл) при 0°C, разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом тонкослойной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/5), получая соединение **2-4**.

MS m/z : 465 [M + H]⁺

Стадия 4: Синтез соединения **2**

Соединение **2-4** (75 мг, 161.31 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл). Добавляли циклопропилформамид (41.18 мг, 483.93 мкмоль), карбонат цезия (157.67 мг, 483.93 мкмоль) и (2-дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) мезилат (14.62 мг, 16.13 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот, затем реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в атмосфере азота 3 часа. Реакционный раствор напрямую упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/1 ~ 1/3.5), получая соединение **2**.

MS m/z : 514 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11.06 (с, 1H), 9.02 (ушир.с, 1H), 8.74 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H), 8.27 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 8.24 (с, 1H), 8.12 (с, 1H), 7.59 (дд, $J = 1.5, 7.8$ Гц, 1H), 7.47 (дд, $J = 1.2, 7.8$ Гц, 1H), 7.29 (с, 1H), 3.60 (с, 3H), 3.44 (с, 6H), 1.75 - 1.70 (м, 1H), 1.15 - 1.10 (м, 2H), 0.96 - 0.90 (м, 2H).

Пример 3

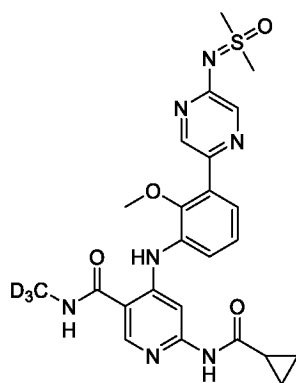
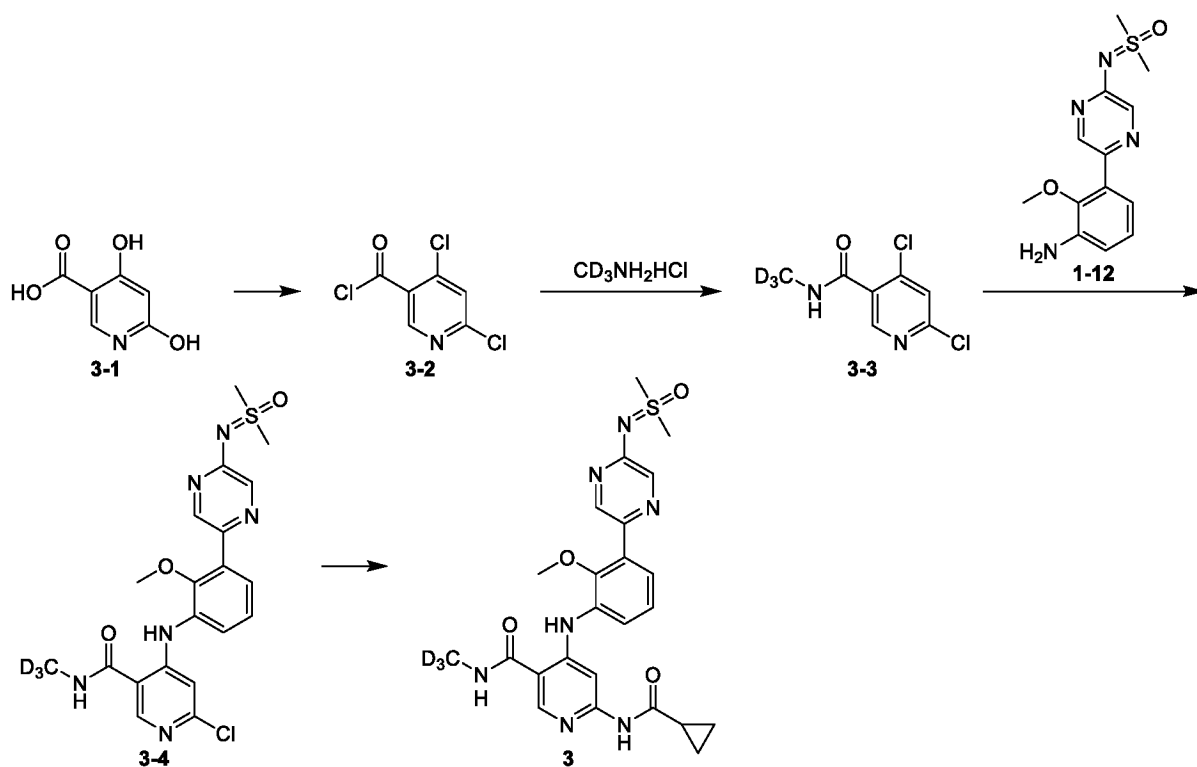


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 3-2

Соединение **3-1** (2 г, 10.42 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) при 0°C и добавляли оксалилхлорид (1.98 г, 15.63 ммоль, 1.37 мл) и N,N -диметилформаимд (19.00 мг, 259.94 мкмоль, 20 мкл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ТСХ анализ показал, что исходное вещество полностью прореагировало. Реакционный раствор напрямую упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт **3-2**, который использовали в следующей стадии без дополнительной обработки.

Стадия 2: Синтез соединения 3-3

Соединение **3-2** (804.43 мг, 11.40 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) при 0°C и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (27.53 г, 213.04 ммоль, 37.11 мл) и дейтерированный

метиламин гидрохлорид (2 г, 9.50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Реакционный раствор разводили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт суспендировали в смеси петролейный эфир/этилацетат = 3/1 (10 мл) при 15°C в течение 1 часа, фильтровали и сушили, получая соединение **3-3**.

MS m/z : 208 [M + H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.59 (ушир.с, 1H), 8.48 (с, 1H), 7.90 (с, 1H).

Стадия 3: Синтез соединения **3-4**

Соединение **3-3** (55.00 мг, 264.35 мкмоль) и соединение **1-12** (70.26 мг, 240.32 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл). Добавляли в смесь гексаметилдисилазид лития (1 М, 720.95 мкл) по каплям в атмосфере азота при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) при охлаждении на ледяной бане, разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт перемешивали этилацетатом (2 мл) при 20°C в течение 0.5 часа, фильтровали и сушили, получая соединение **3-4**.

MS m/z : 464 [M + H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения **3**

Соединение **3-4** (80 мг, 172.43 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл). Добавляли циклопропилкарбоксамид (44.02 мг, 517.29 мкмоль), карбонат цезия (168.54 мг, 517.29 мкмоль) и (2-дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) мезилат (15.63 мг, 17.24 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот, и затем реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционный раствор разводили дихлорметаном (50 мл) и экстрагировали водой (5 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 3), сушили над безводным

сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом тонкослойной хроматографии (силикагель, этилацетат/этанол = 10/1), получая соединение **3**.

MS m/z : 513 $[M + H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.77 (с, 1H), 10.66 (с, 1H), 8.66 - 8.56 (м, 2H), 8.52 (с, 1H), 8.14 (д, $J = 1.1$ Гц, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.45 (ушир.д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.31 - 7.19 (м, 1H), 3.53 (с, 3H), 3.46 (с, 6H), 1.05 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 0.77 (ушир.д, $J = 5.0$ Гц, 4H).

Пример 4

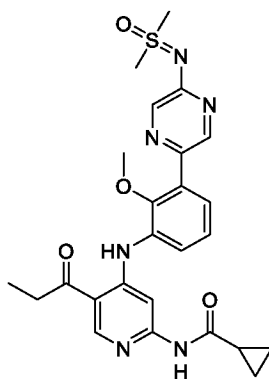
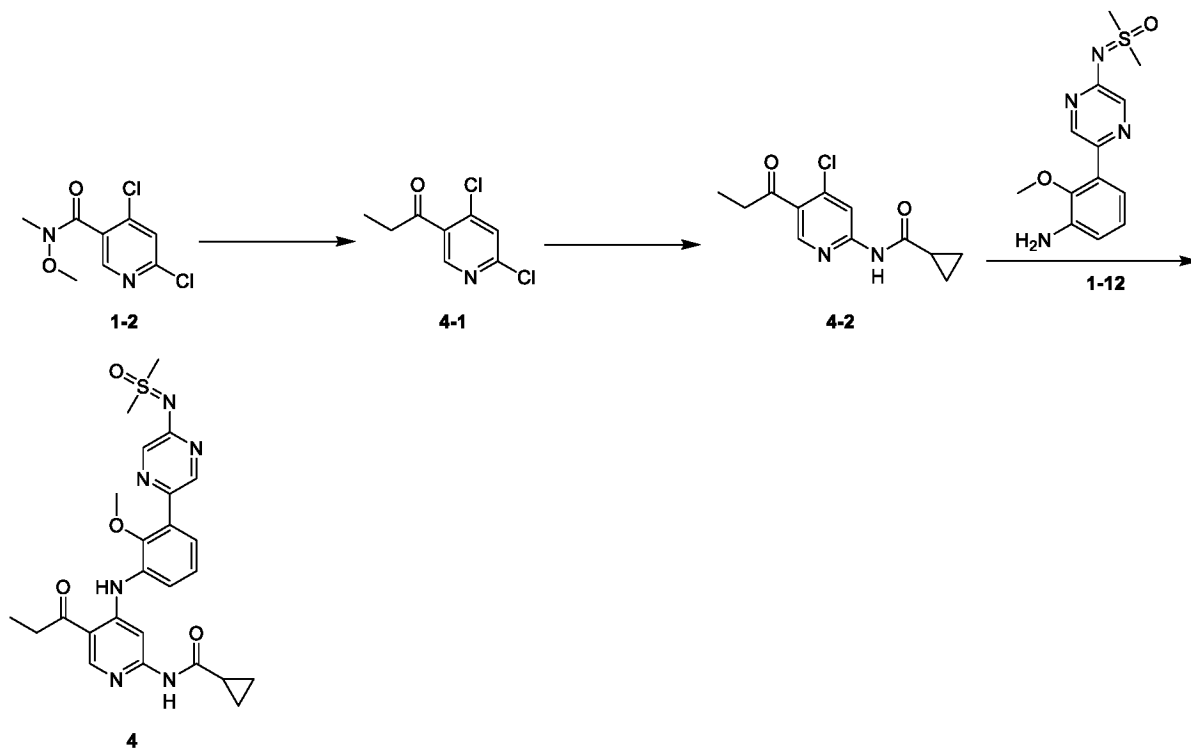


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **4-1**

Этилмагний бромид (3М раствор в диэтиловом эфире, 4.25 мл) добавляли по каплям в раствор соединения **1-2** (1 г, 4.25 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) в атмосфере азота при

0°C, и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 30/1 ~ 15/1), получая соединение **4-1**.

MS *m/z*: 204 [M + H]⁺

Стадия 2: Синтез соединения **4-2**

Раствор соединения **4-1** (390 мг, 1.74 ммоль), циклопропилкарбоксамид (133.07 мг, 1.56 ммоль), карбонат калия (480.24 мг, 3.47 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (201.05 мг, 347.47 мкмоль) и комплекс трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (159.09 мг, 173.73 мкмоль) в диоксане (10 мл) продували азотом три раза, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 5/1), получая соединение **4-2**.

MS *m/z*: 253 [M + H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения **4**

Раствор соединения **4-2** (70 мг, 277.01 мкмоль), **1-12** (80.99 мг, 277.01 мкмоль), карбоната цезия (180.51 мг, 554.02 мкмоль), (±)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (34.50 мг, 55.40 мкмоль) и комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (25.37 мг, 27.70 мкмоль) в диоксане (5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 2/1 ~ 1/3) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 34%-64%, 9 мин), получая соединение **4**.

MS *m/z*: 509 [M + H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.02 (с, 1H), 10.91 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.59 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 8.14 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.52 (дд, $J = 1.5, 7.8$ Гц, 1H), 7.47 (дд, $J = 1.3, 7.9$ Гц, 1H), 7.33 - 7.24 (м, 1H), 3.52 (с, 3H), 3.46 (с, 6H), 3.13 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.01 (квинт, $J = 6.1$ Гц, 1H), 1.12 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H), 0.78 (д, $J = 6.2$ Гц, 4H).

Пример 5

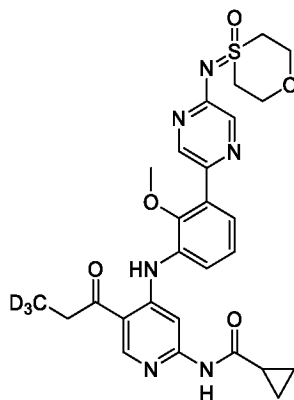
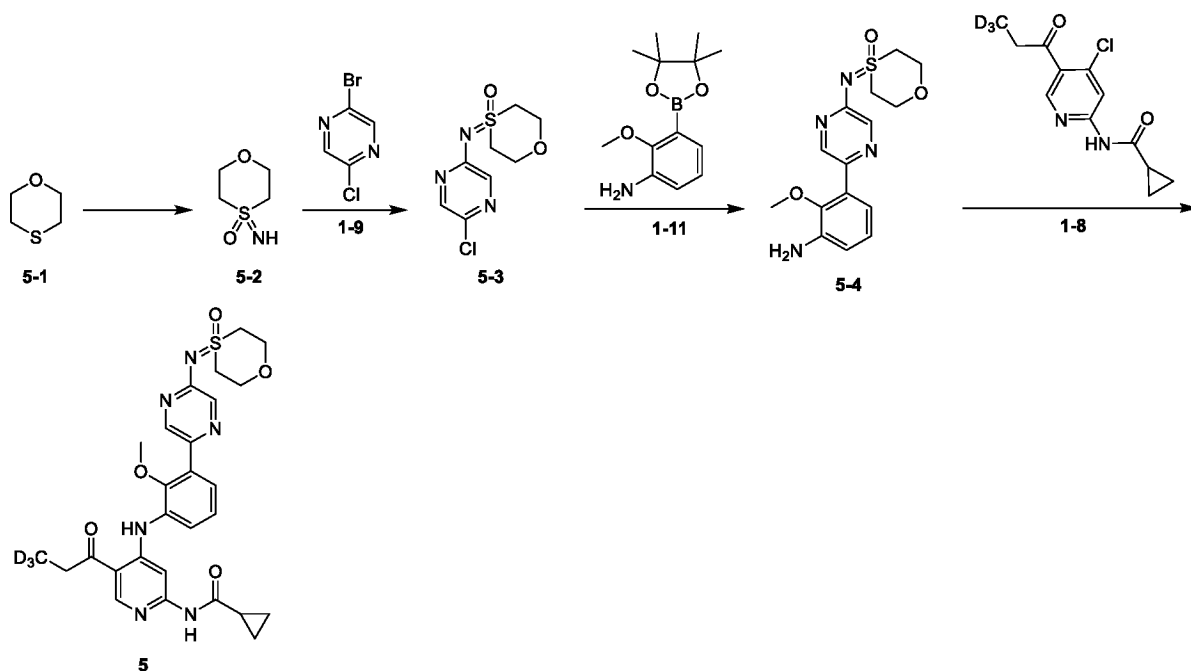


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 5-2

В раствор соединения **5-1** (400 мг, 3.84 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли иодбензол диацетат (3.09 г, 9.60 ммоль) и карбамат аммония (599.56 мг, 7.68 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии

(силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 4/1 ~ 1/2), получая соединение **5-2**.

MS m/z : 136 [M + H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **5-3**

Раствор соединения **5-2** (220.15 мг, 1.63 ммоль), **1-9** (300 мг, 1.55 ммоль), карбоната цезия (1.01 г, 3.1 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (179.48 мг, 310.19 мкмоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладия (142.02 мг, 155.10 мкмоль) в диоксане (10 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 4/1), получая соединение **5-3**.

MS m/z : 248 [M + H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения **5-4**

Раствор соединения **5-3** (240 мг, 968.91 мкмоль), **1-11** (253.44 мг, 1.02 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий хлорида (70.90 мг, 96.89 мкмоль) и фосфата калия (411.34 мг, 1.94 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 2/1 ~ 1/3), получая соединение **5-4**.

MS m/z : 335 [M + H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения **5**

Раствор соединения **5-4** (104.61 мг, 312.85 мкмоль), **1-8** (80 мг, 312.85 мкмоль), карбоната цезия (203.86 мг, 625.70 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (38.96 мг, 62.57 мкмоль) и комплекса трис(добензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (28.65 мг, 31.28 мкмоль) в диоксане (5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/3 ~ 1/3) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%:

37%-67%, 9 мин), получая соединение **5**.

MS m/z : 554 $[M + H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.02 (с, 1H), 10.91 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.58 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 8.24 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 8.03 (с, 1H), 7.53 (дд, $J = 1.3, 7.8$ Гц, 1H), 7.48 (с, 1H), 7.32 - 7.25 (м, 1H), 4.12 (ддд, $J = 3.0, 5.7, 12.6$ Гц, 2H), 4.05 - 3.93 (м, 2H), 3.84 (тд, $J = 2.7, 14.4$ Гц, 2H), 3.71 - 3.58 (м, 2H), 3.53 (с, 3H), 3.11 (с, 2H), 2.08 - 1.96 (м, 1H), 0.78 (д, $J = 5.9$ Гц, 4H).

Пример 6

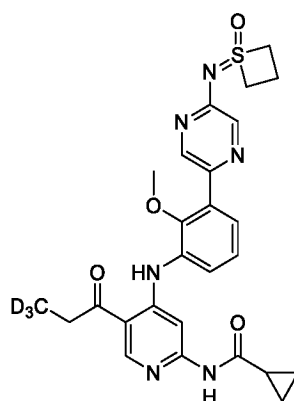
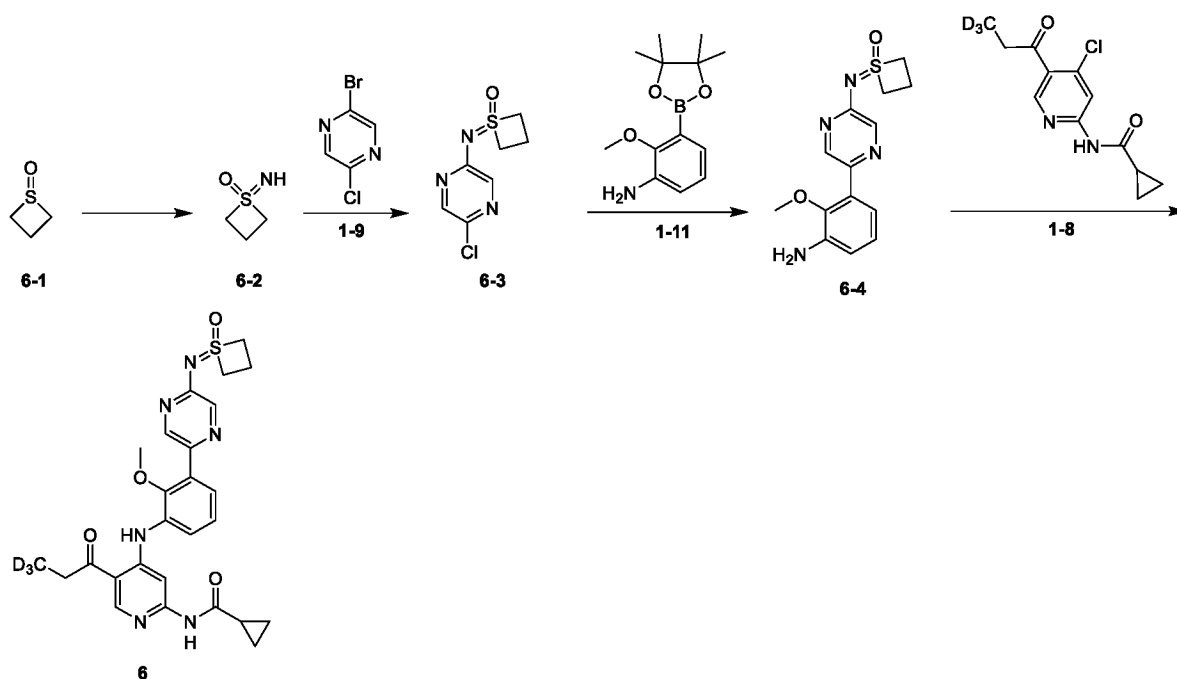


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **6-2**

Соединение **6-1** (500 мг, 6.74 ммоль) растворяли в безводном метаноле (10 мл) и затем добавляли иодбензол диацетат (5.43 г, 16.86 ммоль) и карбамат аммония (1.05 г,

13.49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 4/1 ~ 1/2), получая соединение **6-2**.

MS m/z : 106 [M + H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **6-3**

Соединения **1-9** (600.00 мг, 3.10 ммоль) и **6-2** (600 мг, 5.71 ммоль) растворяли в безводном диоксане (10 мл) и затем добавляли карбонат цезия (2.02 г, 6.20 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (358.97 мг, 620.38 мкмоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (284.05 мг, 310.19 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 4/1), получая соединение **6-3**.

MS m/z : 218 [M + H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения **6-4**

Соединения **1-11** (50.35 мг, 202.14 мкмоль) и **6-3** (40 мг, 183.76 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл), и добавляли раствор фосфата калия (78.01 мг, 367.52 мкмоль) в воде (0.5 мл). Затем добавляли 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий хлорид (13.45 мг, 18.38 мкмоль). Воздух в системе заменяли на азот и перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционный раствор упаривали, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/3 ~ 1/3), получая соединение **6-4**.

MS m/z : 305 [M + H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения **6**

Соединение **6-4** (80 мг, 262.84 мкмоль) и соединение **1-8** (67.21 мг, 262.84 мкмоль) растворяли в безводном диоксане (2 мл) и добавляли карбонат цезия (171.28 мг, 525.68 мкмоль). Затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (36.10 мг, 39.43 мкмоль) и (±)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил (32.73 мг, 52.57 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 часов. Реакционный раствор упаривали,

получая сырой продукт, который очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1), получая соединение **6**.

MS m/z : 524 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11.11 (с, 1 H), 8.57 - 8.70 (м, 2 H), 8.23 (д, $J = 1.38$ Гц, 1 H), 7.91 - 8.08 (м, 2 H), 7.49 (дд, $J = 7.82, 1.56$ Гц, 1 H), 7.46 (дд, $J = 7.88, 1.63$ Гц, 1 H), 7.21 (с, 1 H), 4.41 (ушир.д, $J = 6.63$ Гц, 2 H), 4.20 - 4.33 (м, 2 H), 3.42 (с, 3 H), 2.95 (с, 2 H), 2.34 - 2.46 (м, 2 H), 1.01 (ушир. дд, $J = 4.25, 3.00$ Гц, 1 H), 0.78 - 0.84 (м, 4 H).

Пример 7

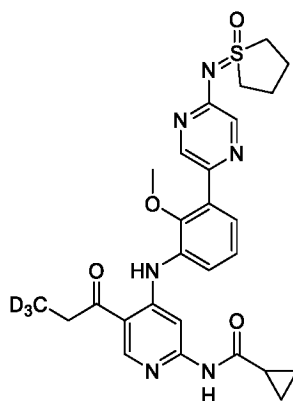
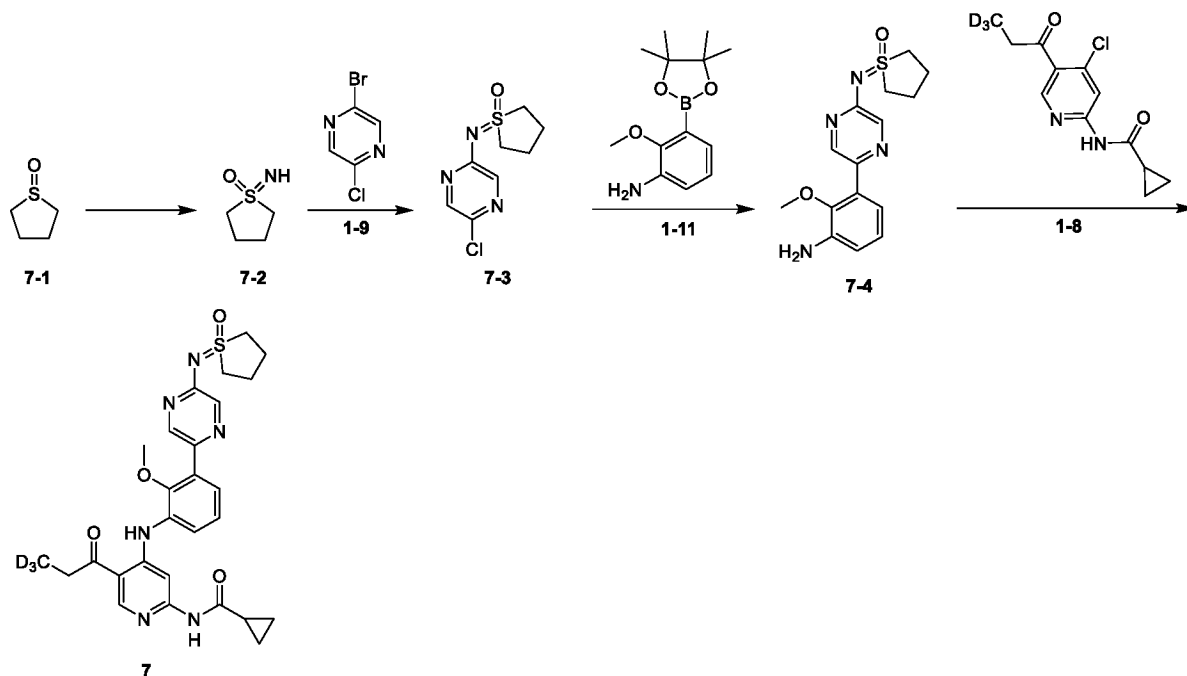


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **7-2**

Соединение **7-1** (500 мг, 4.80 ммоль) растворяли в безводном метаноле (10 мл) и добавляли иодбензол диацетат (3.87 г, 12.00 ммоль) и карбамат аммония (749.45 мг, 9.60

ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 4/1 ~ 1/2), получая соединение **7-2**.

MS m/z : 120 [M + H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **7-3**

Соединения **1-9** (973.76 мг, 5.03 ммоль) и **7-2** (600 мг, 5.03 ммоль) растворяли в безводном диоксане (15 мл) и затем добавляли карбонат цезия (3.28 г, 10.07 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (582.58 мг, 1.01 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (460.99 мг, 503.42 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 4/1), получая соединение **7-3**.

MS m/z : 232 [M + H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения **7-4**

Соединения **1-11** (236.53 мг, 949.50 мкмоль) и **7-3** (200 мг, 863.18 мкмоль) растворяли в диоксане (3 мл) и добавляли раствор фосфата калия (366.45 мг, 1.73 ммоль) в воде (0.5 мл). Затем добавляли 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий хлорид (63.16 мг, 86.32 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе заменяли азотом, и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривали, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/3 ~ 1/3), получая соединение **7-4**.

MS m/z : 319 [M + H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения **7**

Соединение **7-4** (100 мг, 314.08 мкмоль) и соединение **1-8** (80.31 мг, 314.08 мкмоль) растворяли в безводном диоксане (2 мл) и затем добавляли карбонат цезия (204.66 мг, 628.15 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе заменяли азотом. Затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (43.14 мг, 47.11 мкмоль) и (±)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил (39.11 мг, 62.82 мкмоль). Атмосферу в

реакционной колбе снова заменяли азотом, и смесь перемешивали при 90°C в течение 6 часов. Реакционный раствор упаривали, и полученный сырой продукт очищали методом препаративной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 39%-69%, 10 мин), получая соединение 7.

MS m/z : 538 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11.11 (с, 1 H), 8.63 - 8.69 (м, 2 H), 8.23 (д, $J = 1.50$ Гц, 2 H), 8.01 (с, 1 H), 7.47 (ддд, $J = 13.60, 7.91, 1.50$ Гц, 2 H), 7.20 - 7.23 (м, 1 H), 3.61 (дт, $J = 13.41, 6.86$ Гц, 2 H), 3.52 (с, 3 H), 3.34 (дт, $J = 13.45, 6.79$ Гц, 2 H), 2.95 (с, 2 H), 2.27 - 2.38 (м, 2 H), 2.16 - 2.26 (м, 2 H), 1.42 - 1.51 (м, 1 H), 1.02 (ушир. дд, $J = 4.38, 3.00$ Гц, 2 H), 0.81 (дд, $J = 7.75, 3.13$ Гц, 2 H).

Пример 8

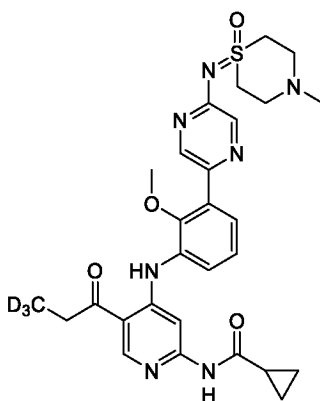
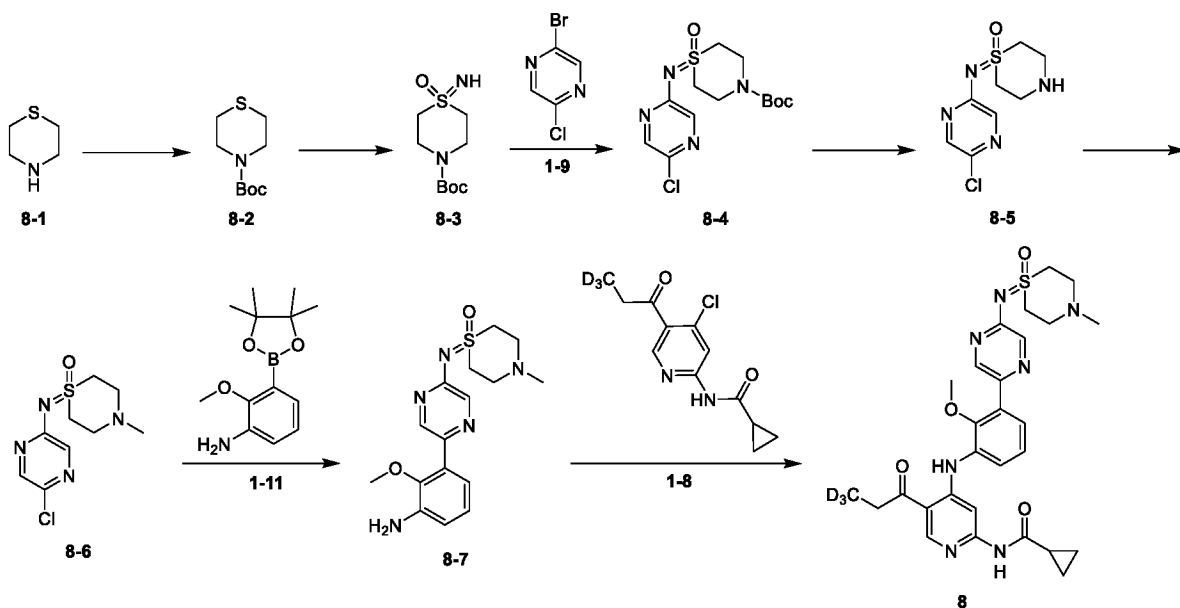


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **8-2**

В раствор соединения **8-1** (5 г, 48.46 ммоль) в воде (50 мл) и тетрагидрофуране (50 мл) добавляли карбонат натрия (10.27 г, 96.91 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (11.10 г, 50.88 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 часов. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 1). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **8-2**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.66 - 3.57 (м, 4H), 2.50 (ушир.с, 4H), 1.39 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез соединения **8-3**

В раствор соединения **8-2** (2 г, 9.84 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли иодбензол диацетат (6.65 г, 20.66 ммоль) и карбамат аммония (1.23 г, 15.74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 5/1~1/1, затем этилацетат/метанол = 40/0~40/1), получая соединение **8-3**.

MS *m/z*: 235 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.03 - 3.92 (м, 2H), 3.92 - 3.78 (м, 2H), 3.06 (ушир.с, 4H), 1.49 (с, 9H).

Стадия 3: Синтез соединения **8-4**

Соединение **8-3** (1.62 г, 6.91 ммоль) растворяли в диоксане (22 мл) и добавляли соединение **1-9** (1.41 г, 6.91 ммоль), карбонат калия (1.91 г, 13.83 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (316.55 мг, 345.69 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (400.04 мг, 691.38 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционный раствор фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 2/1), получая соединение **8-4**.

MS *m/z*: 347 [M + H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения **8-5**

Соединение **8-4** (500 мг, 1.44 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли раствор хлороводорода в метаноле (4 М, 4 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционный раствор упаривали, получая соединение **8-5**.

MS *m/z*: 247 [M + H]⁺

Стадия 5: Синтез соединения **8-6**

В раствор соединения **8-5** (500 мг, 2.03 ммоль) в дихлорэтаноле (5 мл) добавляли 37%-ный водный раствор формальдегида (608.51 мг, 7.50 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (859.05 мг, 4.05 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Тонкослойная хроматография показала, что исходное вещество полностью прореагировало. В полученную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл), реакцию смесь перемешивали 10 минут и затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 3/1 ~ 0/1), получая соединение **8-6**.

MS *m/z*: 261 [M + H]⁺.

Стадия 6: Синтез соединения **8-7**

В раствор соединения **8-6** (290 мг, 1.16 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли соединение **1-11** (318.72 мг, 1.22 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Полученную смесь перемешивали до гомогенности и затем добавляли раствор фосфата калия (494.21 мг, 2.33 ммоль) в воде (2 мл) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (85.18 мг, 116.41 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 8/1 ~ 0/1), получая соединение **8-7**.

S *m/z*: 348 [M + H]⁺.

Стадия 7: Синтез соединения **8**

В раствор соединения **8-7** (100 мг, 287.82 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли последовательно соединение **1-8** (82.24 мг, 316.60 мкмоль), карбонат цезия (187.55 мг,

575.64 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил (35.84 мг, 57.56 мкмоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (26.36 мг, 28.78 мкмоль) в атмосфере азота при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 4/1 ~ 0/1) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (аммиак, 0.05% об/об)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 28%-58%), получая соединение **8**.

MS m/z : 567 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11.27 (ушир.с, 1H), 9.46 - 9.11 (м, 1H), 8.60 (д, $J = 1.2$ Гц, 2H), 8.22 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 8.03 (с, 1H), 7.54 (ушир.д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.42 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.26 - 7.21 (м, 1H), 3.73 - 3.67 (м, 2H), 3.49 - 3.42 (м, 2H), 3.10 - 2.71 (м, 8H), 2.24 - 2.01 (м, 3H), 1.58 (ушир.с, 1H), 0.84 (ушир.д, $J = 4.4$ Гц, 4H).

Пример 9

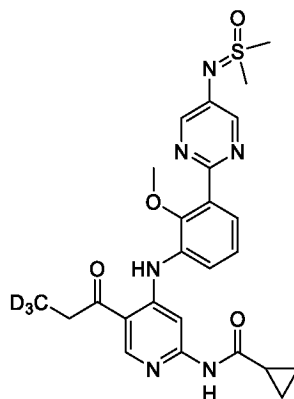
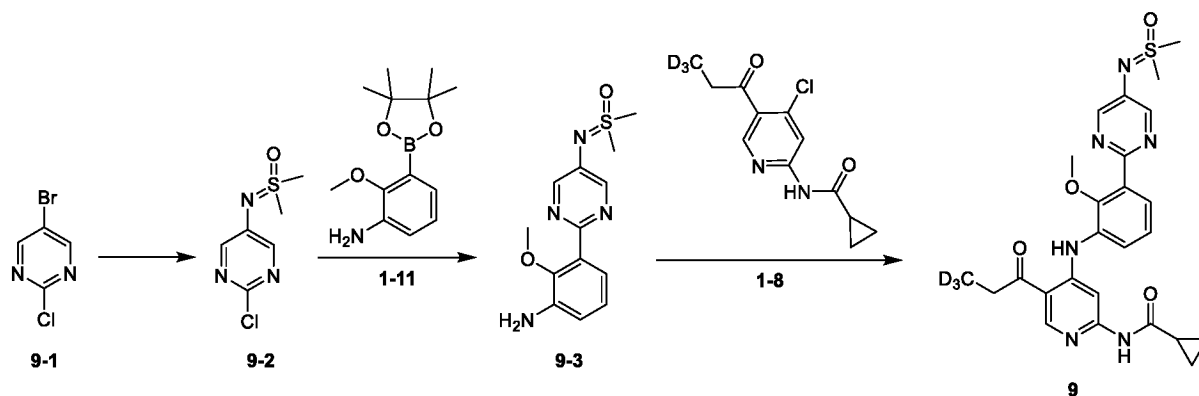


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **9-2**

Раствор соединения **9-1** (500 мг, 2.58 ммоль), диметил сульфоксимин (264.86 мг, 14.85 ммоль), карбонат цезия (1.68 г, 5.17 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (299.14 мг, 516.99 мкмоль) и комплекс трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (236.71 мг, 258.49 мкмоль) в диоксане (10 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 5/1 ~ 1/2), получая соединение **9-2**.

MS m/z : 206 [M + H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **9-3**

Раствор соединения **9-2** (100 мг, 496.23 мкмоль), **1-11** (133.24 мг, 534.85 мкмоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий хлорида (35.58 мг, 48.62 мкмоль) и фосфата калия (206.42 мг, 972.46 мкмоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 3/1 ~ 1/4), получая соединение **9-3**.

MS m/z : 293 [M + H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения **9**

Раствор соединения **9-3** (95 мг, 324.95 мкмоль), **1-8** (91.40 мг, 357.44 мкмоль), карбонат цезия (211.75 мг, 649.89 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил (40.47 мг, 64.99 мкмоль) и комплекс трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (29.76 мг, 32.49 мкмоль) в диоксане (5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/3 ~ 1/3) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 30%-60%, 9 мин.), получая соединение **9**.

MS m/z : 512 [M + H]⁺;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.07 - 10.97 (м, 1H), 10.93 - 10.85 (м, 1H), 8.97 - 8.82 (м, 1H), 8.50 (с, 2H), 8.02 (с, 1H), 7.57 - 7.47 (м, 2H), 7.33 - 7.18 (м, 1H), 3.71 - 3.61 (м, 3H), 3.39 (с, 6H), 3.10 (с, 2H), 2.01 (квинт, $J = 6.1$ Гц, 1H), 0.78 (д, $J = 6.1$ Гц, 4H).

Пример 10

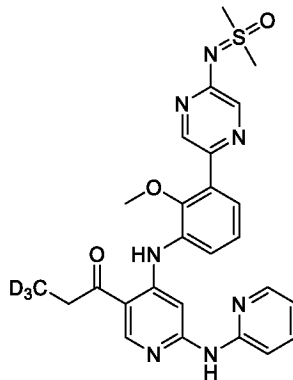
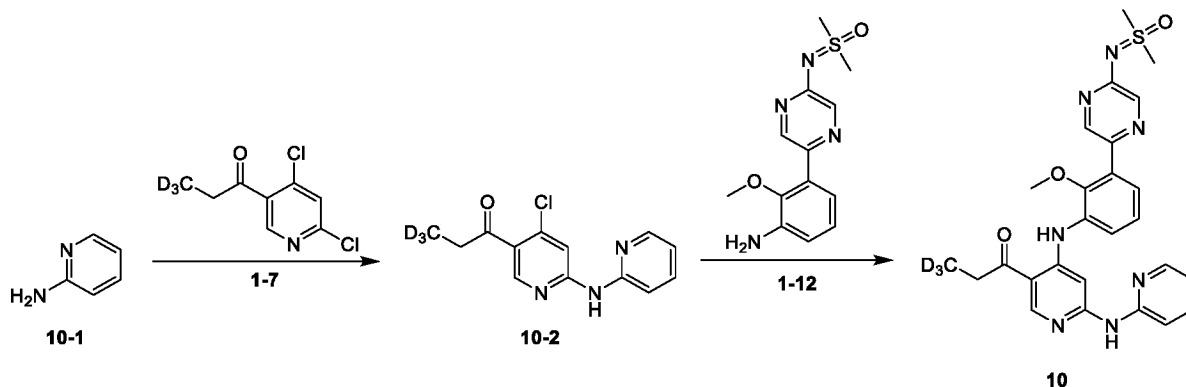


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 10-2

Раствор соединения **10-1** (0.2 г, 965.85 мкмоль), **1-7** (90.90 мг, 965.85 мкмоль), карбонат калия (266.97 мг, 1.93 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (111.77 мг, 193.17 мкмоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (88.44 мг, 96.58 мкмоль) в диоксане (5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Воду (20 мл) и этилацетат (20 мл) добавляли в реакционный раствор. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл \times 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1 \sim 10/1), получая соединение **10-2**.

MS m/z : 265 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.53 (с, 1H), 8.27 (ушир.д, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.00 - 7.92 (м, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.67 - 7.52 (м, 1H), 7.27 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.89 (дд, $J = 5.4, 6.8$ Гц, 1H), 2.91 (с, 2H).

Стадия 2: Синтез соединения **10**

Раствор соединения **10-2** (0.08 г, 302.20 мкмоль), **1-12** (88.35 мг, 302.20 мкмоль), карбоната цезия (196.93 мг, 604.40 мкмоль), (±)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (37.63 мг, 60.44 мкмоль) и комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (27.67 мг, 30.22 мкмоль) в диоксане (5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 6 часов. 20 мл воды и 20 мл этилацетата добавляли в реакционный раствор. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 3/1 ~ 1/3) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 38%-68%, 8 мин), получая соединение **10**.

MS m/z : 521 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11.00 (с, 1H), 8.75 - 8.64 (м, 2H), 8.20 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H), 8.14 (дд, $J = 1.2, 4.9$ Гц, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.55 - 7.48 (м, 3H), 7.45 (ушир.с, 1H), 7.25 - 7.21 (м, 1H), 7.17 (с, 1H), 6.79 (ддд, $J = 0.8, 5.6, 6.7$ Гц, 1H), 3.55 (с, 3H), 3.36 (с, 6H), 2.94 (с, 2H).

Пример 11

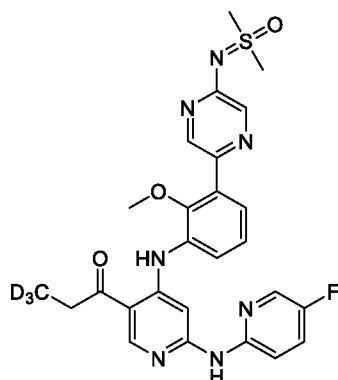
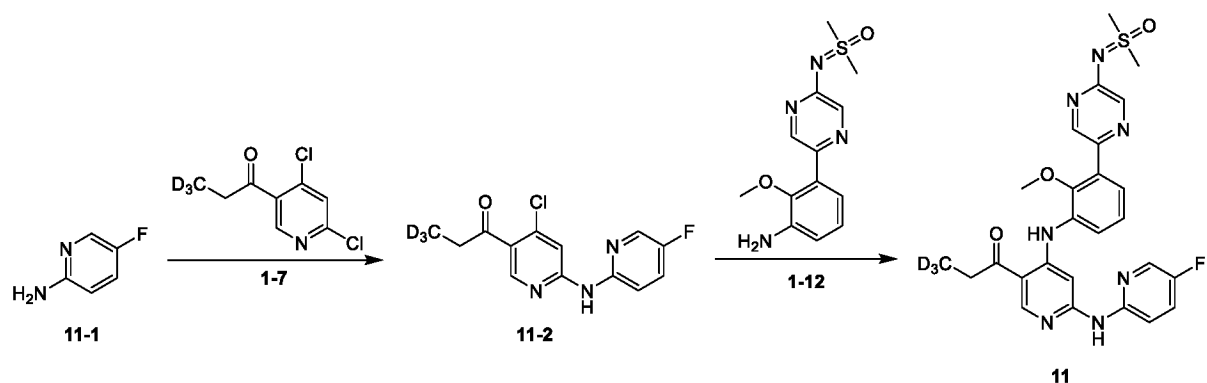


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 11-2

Раствор соединения 11-1 (0.2 г, 965.85 мкмоль), 1-7 (108.28 мг, 965.85 мкмоль), карбоната калия (266.97 мг, 1.93 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (111.77 мг, 193.17 мкмоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (88.44 мг, 96.58 мкмоль) в диоксане (40 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. 20 мл воды и 20 мл этилацетата добавляли в реакционный раствор. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1 ~ 10/1), получая соединение 11-2.

MS m/z : 283 [M + H]⁺

Стадия 2: Синтез соединения 11

Раствор соединения 11-2 (0.14 г, 495.20 мкмоль), 1-12 (144.77 мг, 495.20 мкмоль), карбоната цезия (322.69 мг, 990.40 мкмоль), (±)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (61.67 мг, 99.04 мкмоль) и комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (45.35 мг, 49.52 мкмоль) в диоксане (5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 6 часов. 20 мл воды и 20 мл этилацетата добавляли в реакционный раствор. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/1 ~ 1/3)

и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 40%-70%, 8 мин), получая соединение **11**.

MS m/z : 539 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11.00 - 10.93 (м, 1H), 8.72 - 8.65 (м, 2H), 8.20 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.99 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H), 7.53 (дд, $J = 1.6, 7.8$ Гц, 1H), 7.40 - 7.35 (м, 1H), 7.34 - 7.32 (м, 1H), 7.29 - 7.25 (м, 1H), 7.19 (с, 3H), 3.55 (с, 3H), 3.36 (с, 6H), 2.94 (с, 2H).

Пример 12

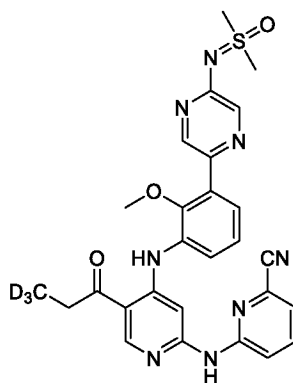
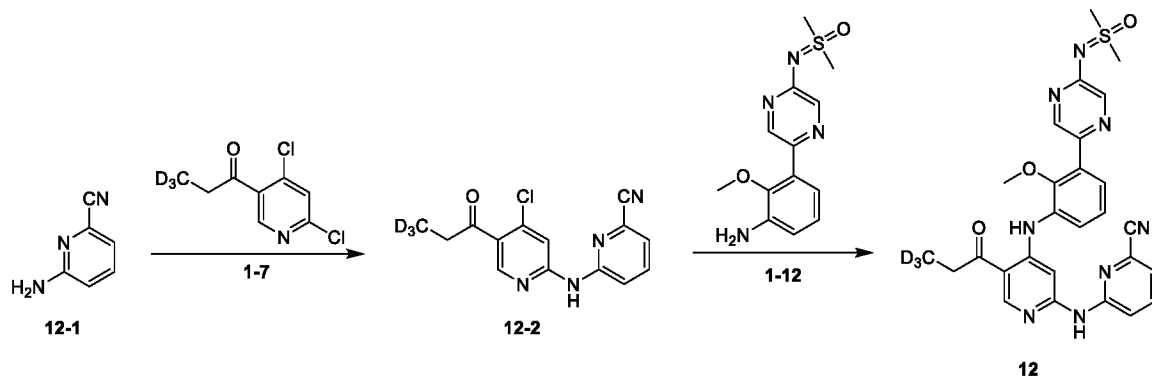


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **12-2**

Раствор соединения **12-1** (0.25 г, 1.21 ммоль), **1-7** (144.14 мг, 1.21 ммоль), карбоната калия (334.47 мг, 2.42 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (140.03 мг, 242.00 мкмоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладия (110.80 мг, 121.00 мкмоль) в диоксане (5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Воду (10 мл) и этилацетат (10 мл) добавляли в реакционный раствор. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном

давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 15/1 ~ 8/1), получая соединение **12-2**.

MS m/z : 290 [M + H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **12**

Раствор соединения **12-2** (0.03 г, 103.54 мкмоль), **1-12** (27.24 мг, 93.19 мкмоль), карбоната цезия (67.47 мг, 207.09 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (12.89 мг, 20.71 мкмоль) и комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (9.48 мг, 10.35 мкмоль) в диоксане (5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 6 часов. 5 мл воды и 5 мл этилацетата добавляли в реакционный раствор. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 2:1) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 38%-68%, 8 мин), получая соединение **12**.

MS m/z : 546 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.26 (с, 1H), 10.42 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.61 (д, J = 1.4 Гц, 1H), 8.15 (д, J = 1.4 Гц, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.92 - 7.85 (м, 1H), 7.83 - 7.77 (м, 1H), 7.70 (дд, J = 1.4, 7.9 Гц, 1H), 7.57 - 7.48 (м, 2H), 7.45 - 7.36 (м, 1H), 3.56 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 2.17 - 2.05 (м, 1H), 2.08 (с, 1H).

Пример 13

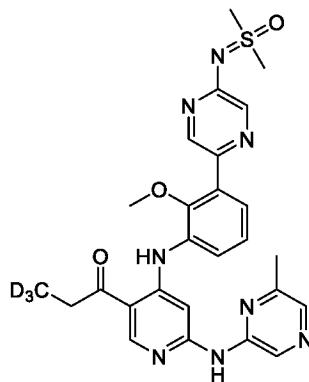
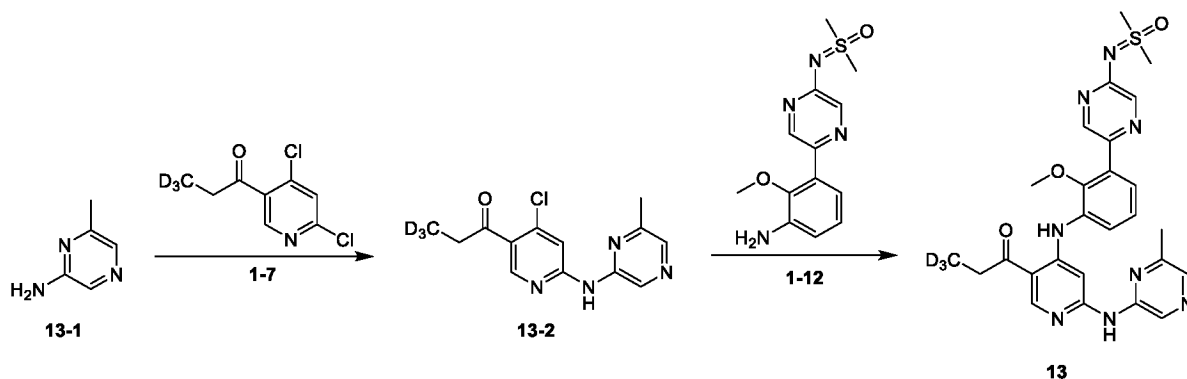


Схема синтеза:

Стадия 1: Синтез соединения **13-2**

В раствор **1-7** (0.1 г, 482.92 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли **13-1** (47.43 мг, 434.63 мкмоль), карбонат калия (133.49 мг, 965.85 мкмоль), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (55.89 мг, 96.59 мкмоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (44.22 мг, 48.29 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционный раствор разводили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 ~ 1/1) и затем методом препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 2/1), получая соединение **13-2**.

MS m/z : 280 [M + H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **13**

В раствор **13-2** (30 мг, 107.24 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли **1-12** (31.35 мг,

107.24 мкмоль), карбонат цезия (69.88 мг, 214.49 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил (13.36 мг, 21.45 мкмоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладий (9.82 мг, 10.72 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 6 часов. Реакционный раствор фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 0/1) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 30%-60%, 8 мин), получая соединение **13**.

MS m/z : 536 $[M + H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.11 (с, 1H), 10.24 (с, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.63 - 8.54 (м, 2H), 8.14 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 8.03 (с, 1H), 7.98 (с, 1H), 7.63 (дд, $J = 1.4, 8.0$ Гц, 1H), 7.54 (дд, $J = 1.5, 7.8$ Гц, 1H), 7.33 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.55 (с, 3H), 3.46 (с, 6H), 3.08 (с, 3H), 2.30 (с, 2H).

Пример 14

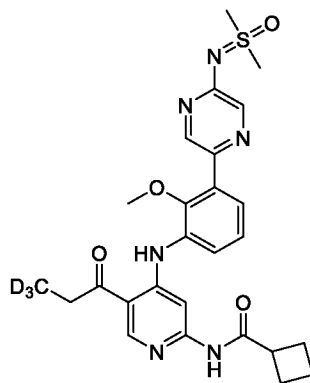
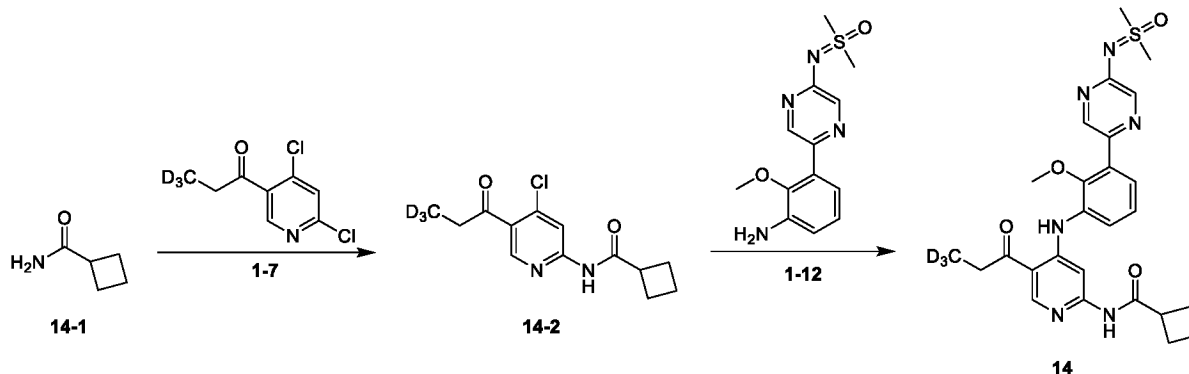


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **14-2**

Соединение **14-1** (515.03 мг, 2.49 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и добавляли

1-7 (246.56 мг, 2.49 ммоль), карбонат калия (687.49 мг, 4.97 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (227.76 мг, 248.72 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (287.83 мг, 497.44 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали 16 часов. Реакционный раствор фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 15/1 ~ 3/1), получая соединение **14-2**.

MS m/z : 270 [M + H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **14**

Соединение **14-2** (100 мг, 370.73 мкмоль) растворяли в диоксане (4 мл) и добавляли **11-4** (90.32 мг, 308.94 мкмоль), карбонат цезия (201.32 мг, 617.88 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (28.29 мг, 30.89 мкмоль) и (R)-(+)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил (38.47 мг, 61.79 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь нагревали до 110°C и перемешивали 16 часов. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонокка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 40%-70%, 9 мин), получая соединение **14**.

MS m/z : 526 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11.60 (с, 1H), 8.64 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H), 8.49 (с, 1H), 8.22 - 8.18 (м, 2H), 8.14 (с, 1H), 7.68 (дд, $J = 1.6, 7.8$ Гц, 1H), 7.42 - 7.37 (м, 1H), 7.33 - 7.28 (м, 1H), 3.51 (с, 3H), 2.91 (с, 2H), 2.34 - 2.18 (м, 6H), 2.02 - 1.76 (м, 7H).

Пример 15

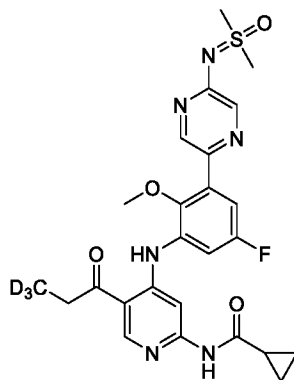
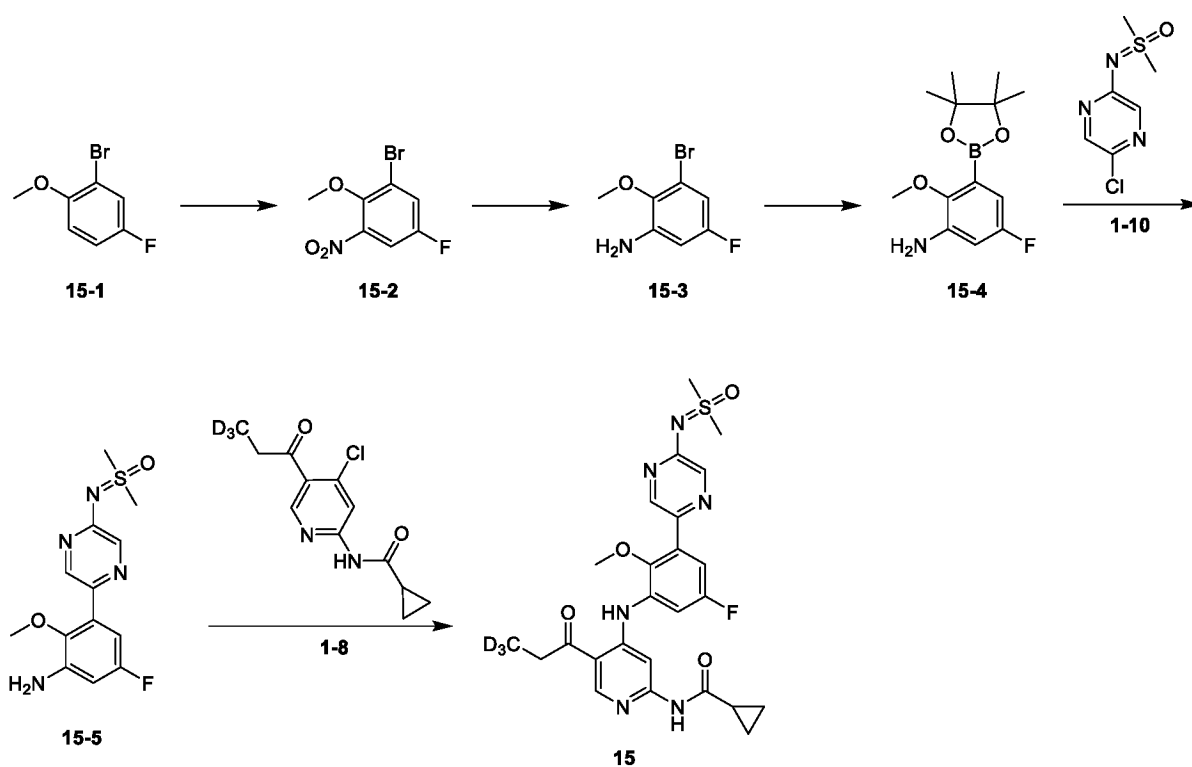


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 15-2

Соединение **15-1** (5 г, 24.39 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (20 мл). При -10°C добавляли по каплям концентрированную азотную кислоту (2.21 г, 34.99 ммоль, 1.58 мл), и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 0.5 часа. Тонкослойная хроматография показала, что исходные вещества полностью прореагировали. Реакцию гасили, выливая смесь на дробленый лед, и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 ~ 0/1),

получая соединение **15-2**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.58 (дд, $J = 3.1, 7.1$ Гц, 1H), 7.54 (дд, $J = 3.1, 7.3$ Гц, 1H), 4.01 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез соединения **15-3**

Соединение **15-2** (3 г, 12.00 ммоль) растворяли в воде (30 мл) и этаноле (10 мл), и добавляли порошок железа (3.35 г, 59.99 ммоль) и хлорид аммония (6.42 г, 119.99 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов, и ТСХ-анализ показал, что исходные вещества полностью прореагировали. Реакционный раствор фильтровали через диатомит, чтобы удалить порошок железа. Фильтрат разводили этилацетатом (150 мл) и промывали водой (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 100/1 \sim 40/1), получая соединение **15-3**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6.63 (дд, $J = 2.9, 8.1$ Гц, 1H), 6.41 (дд, $J = 2.9, 9.8$ Гц, 1H), 3.80 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез соединения **15-4**

Соединение **15-3** (1 г, 4.54 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл). Добавляли бис(пинаколато)диборон (1.73 г, 6.82 ммоль), ацетат калия (1.34 г, 13.63 ммоль) и комплекс [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорида с дихлорметаном (185.57 мг, 227.23 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот, реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционный раствор разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 40/1 \sim 8/1), получая соединение **15-4**.

MS m/z : 268 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения **15-5**

Раствор соединения **15-4** (100.00 мг, 374.40 мкмоль), **1-10** (70 мг, 340.36 мкмоль),

фосфата калия (144.49 мг, 680.72 мкмоль) и 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий хлорида (24.90 мг, 34.04 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воду (0.5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор разводили этилацетатом (60 мл) и экстрагировали водой (5 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 2/1 ~ 1/2), получая соединение **15-5**.

MS m/z : 311 [M + H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения **15**

Соединение **15-5** (90 мг, 290.00 мкмоль) растворяли в диоксане (4 мл) и добавляли соединение **1-8** (83 мг, 324.58 мкмоль), карбонат цезия (211.51 мг, 649.16 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (29.72 мг, 32.46 мкмоль) и (R)-(+)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил (40.42 мг, 64.92 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 37%-67%, 9 мин), получая соединение **15**.

MS m/z : 530 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.15 (с, 1H), 10.98 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.67 (д, $J = 1.0$ Гц, 1H), 8.15 (д, $J = 1.1$ Гц, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.34 (ддд, $J = 3.0, 9.5, 18.1$ Гц, 2H), 3.53 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.11 (с, 2H), 2.07 - 1.98 (м, 1H), 0.87 - 0.75 (м, 4H).

Пример 16

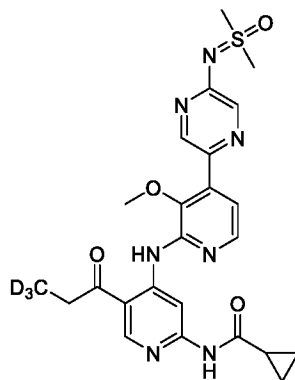
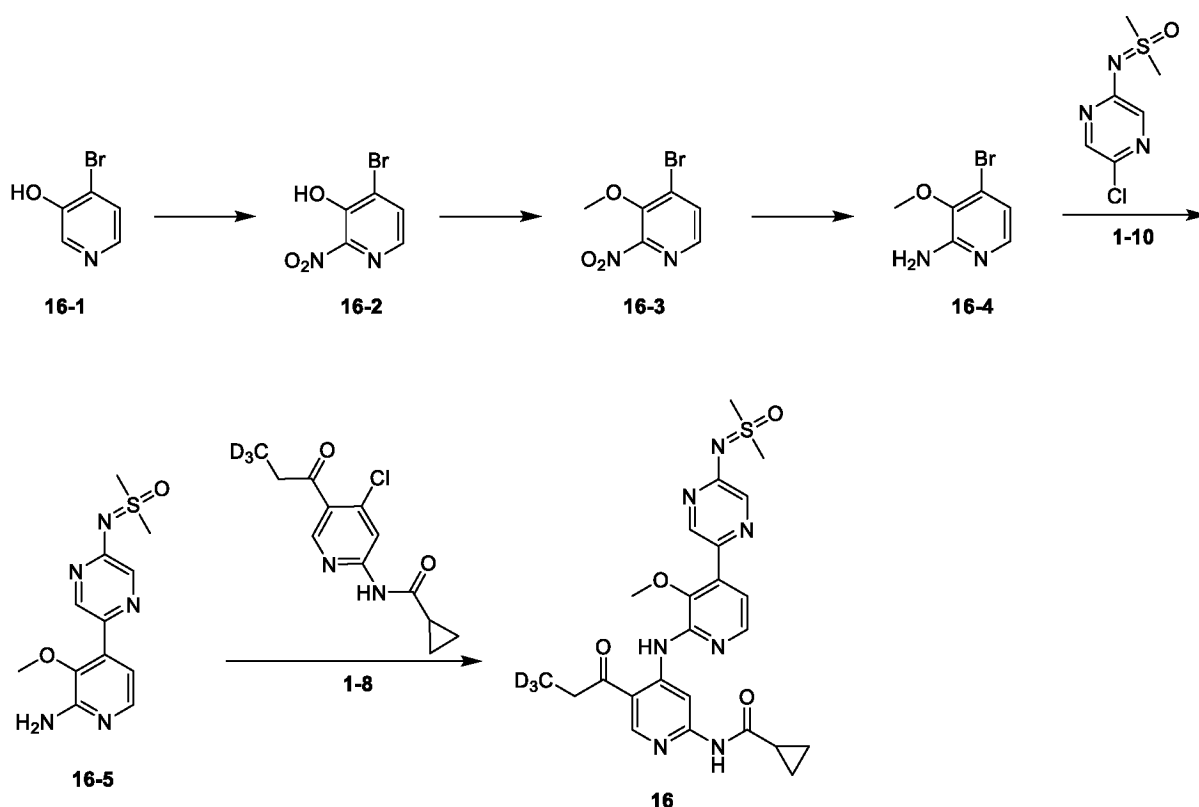


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **16-2**

Соединение **16-1** (5 г, 28.74 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (15 мл), раствор охлаждали до 0 °С и перемешивали 10 минут. Затем добавляли по каплям азотную кислоту (4.2 г, 66.65 ммоль) в реакционный раствор. Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 16 часов. Реакционный раствор выливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырое соединение

16-2, которое использовали в следующей стадии без дополнительной обработки.

MS m/z : 219 [M + H]⁺, 221 [M + 2+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **16-3**

Соединение **16-2** (4.6 г, 16.80 ммоль, 80% чистота) растворяли в N,N-диметилформамиде (50 мл). Добавляли карбонат калия (4.64 г, 33.61 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 минут. Добавляли в раствор метилиодид (4.77 г, 33.61 ммоль) по каплям. Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 ~ 20/1), получая соединение **16-3**.

MS m/z : 233 [M + H]⁺, 235 [M + 2+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.25 - 8.23 (м, 1H), 8.21 - 8.18 (м, 1H), 3.97 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез соединения **16-4**

Соединение **16-3** (1.48 г, 6.35 ммоль) растворяли в этаноле (4 мл) и воде (2 мл). Добавляли уксусную кислоту (4 мл) и порошок железа (1.77 г, 31.76 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1.5 часов. Реакционный раствор фильтровали. Фильтрат последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт перемешивали с петролейным эфиром и этилацетатом (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали, получая соединение **16-4**.

MS m/z : 203 [M + H]⁺, 205 [M + 2+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.54 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H), 6.72 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H), 6.22 (с, 2H), 3.69 (с, 3H).

Стадия 4: Синтез соединения **16-5**

Раствор соединения **16-4** (0.5 г, 2.46 ммоль), бис(пинаколато)диборона (1.25 г, 4.93 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий хлорида, трис(добензилиденацетон)дипалладия (180.19 мг, 246.26 мкмоль) и ацетата калия в диоксане (25 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. В реакционный раствор добавляли соединение **1-10** (1.52 г, 7.39 ммоль), фосфат калия (1.05 г, 4.93 ммоль) и воду (6 мл). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот, реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 2/1 ~ 0/1, затем этилацетат/этанол = 10/1) и затем очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, этилацетат/этанол = 10/1), получая соединение **16-5**.

MS m/z : 294 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.69 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H), 8.14 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.75 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 6.90 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 5.97 (с, 2H), 3.55 (с, 3H), 3.47 (с, 6H).

Стадия 5: Синтез соединения **16**

Раствор соединения **16-5** (25.70 мг, 87.60 мкмоль), соединения **1-8** (0.028 г, 109.50 мкмоль), карбоната цезия (71.35 мг, 218.99 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (12.89 мг, 20.71 мкмоль) и комплекса трис(добензилиденацетон) дипалладия с хлороформом (10.03 мг, 10.95 мкмоль) в диоксане (2 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 6 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 2/1 ~ 0/1) и затем очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 31%-61%, 8 мин), получая соединение **16**.

MS m/z : 513 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.33 (с, 1H), 10.93 (с, 1H), 9.69 (с, 1H), 8.97 (с, 1H), 8.78 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 8.28 - 8.11 (м, 2H), 7.41 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 3.71 (с, 3H), 3.50 (с, 6H), 3.15 (с, 2H), 2.08 (с, 1H), 0.92 - 0.80 (м, 4H).

Пример 17

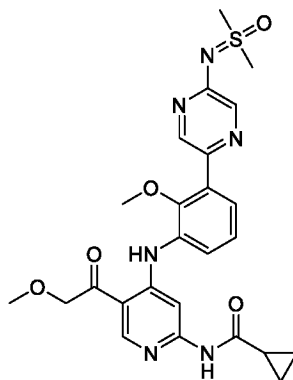
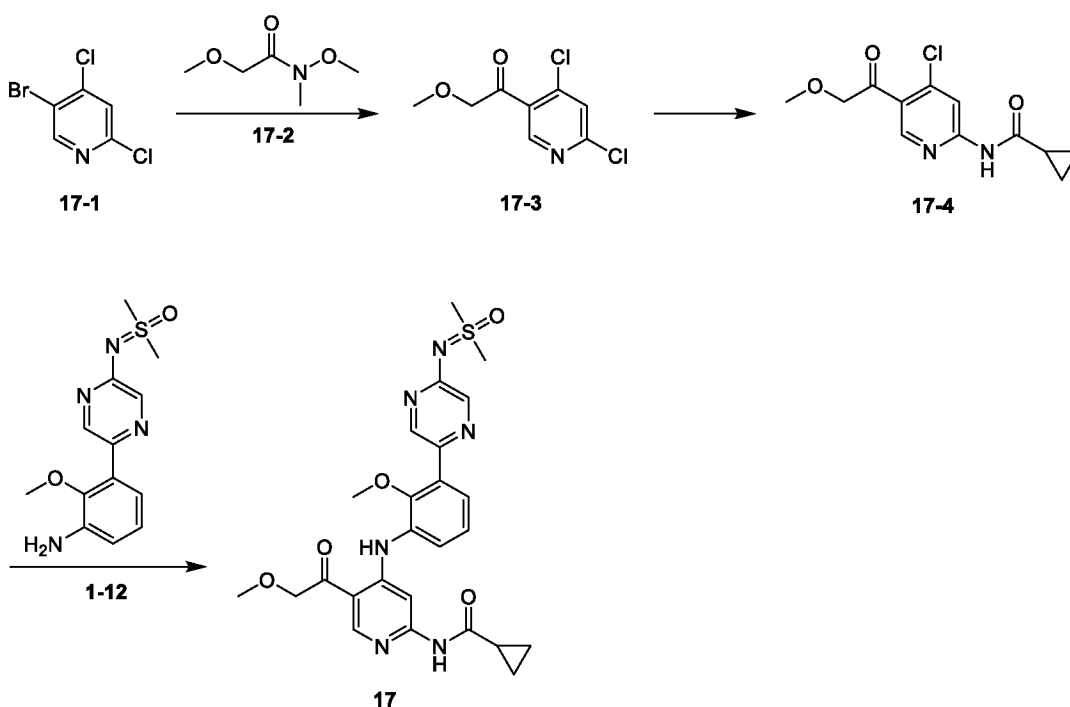


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 17-3

При -65°C добавляли изопропилмагний хлорид (2 М, 8.81 мл) по каплям в раствор соединения 17-1 (2 г, 8.81 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 1 часа. Раствор соединения 17-2 (1.6 г, 12.02 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Тонкослойная хроматография показала, что исходные вещества полностью прореагировали. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном

давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 ~ 30/1), получая соединение **17-3**.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.57 (с, 1H), 7.46 (с, 1H), 4.53 (с, 2H), 3.46 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез соединения **17-4**

Соединение **17-3** (200 мг, 908.87 мкмоль) растворяли в диоксане (5 мл) и добавляли циклопропилкарбоксамид (81.22 мг, 954.32 мкмоль), карбонат калия (376.85 мг, 2.73 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (83.23 мг, 90.89 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (105.18 мг, 181.77 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Реакционный раствор разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 5/1 ~ 3/1), получая соединение **17-4**.

MS m/z : 269 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.57 (с, 1H), 8.44 (ушир.с, 1H), 8.37 (с, 1H), 4.59 (с, 2H), 3.48 (с, 3H), 1.59 (дт, $J = 3.9, 8.1$ Гц, 1H), 1.18 - 1.13 (м, 2H), 1.00 - 0.95 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез соединения **17**

Соединение **17-4** (90 мг, 334.95 мкмоль) растворяли в диоксане (4 мл) и добавляли соединение **1-12** (88.13 мг, 301.46 мкмоль), карбонат калия (92.58 мг, 669.90 мкмоль), ацетат палладия (7.52 мг, 33.50 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (38.76 мг, 66.99 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот, реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционный раствор разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM

бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 29%-59%, 10 мин), получая соединение 17.

MS m/z : 525 $[M + H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.94 (с, 1H), 10.84 (с, 1H), 8.76 (с, 1H), 8.59 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 8.14 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.54 (дд, $J = 1.4, 7.8$ Гц, 1H), 7.49 (дд, $J = 1.3, 7.9$ Гц, 1H), 7.33 - 7.26 (м, 1H), 4.80 (с, 2H), 3.53 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.39 (с, 3H), 2.02 (квинт., $J = 6.1$ Гц, 1H), 0.79 (д, $J = 6.1$ Гц, 4H).

Пример 18

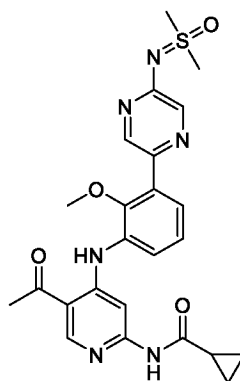
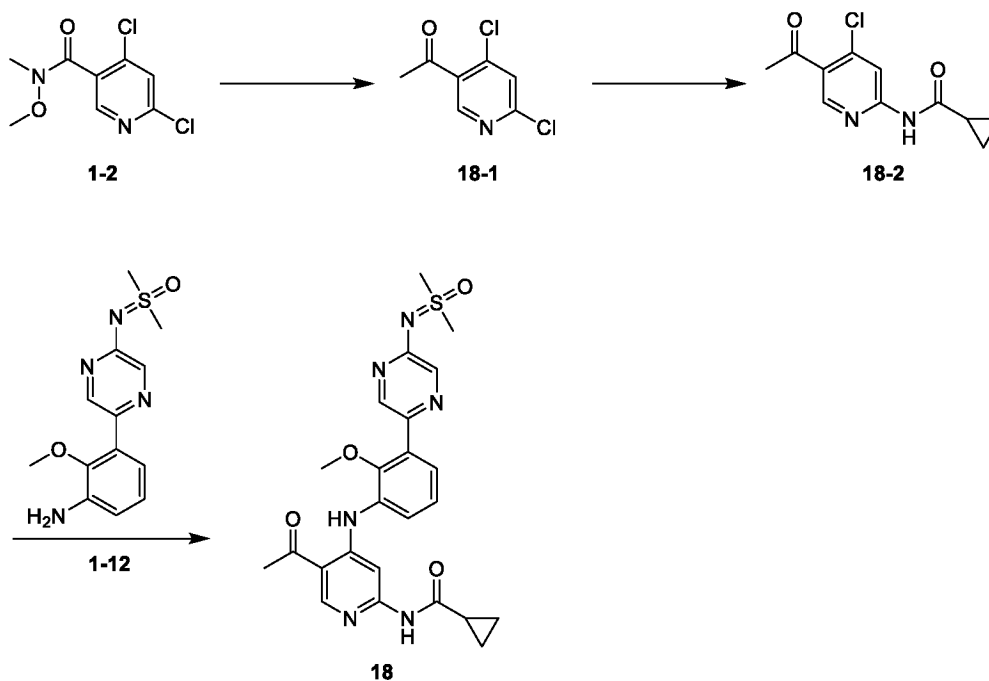


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 18-1

В раствор соединения **1-2** (1 г, 4.25 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли метилмагний бромид (3М в диэтиловом эфире, 2.13 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали, и полученный сырой продукт очищали

методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 ~ 3/1), получая соединение **18-1**.

MS m/z : 190 [M + H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **18-2**

В раствор соединения **18-1** (200 мг, 1.05 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли циклопропилкарбоксамид (98.53 мг, 1.16 ммоль), карбонат калия (290.92 мг, 2.10 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (48.19 мг, 52.62 мкмоль) и 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (60.90 мг, 105.25 мкмоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1 ~ 3/1), получая соединение **18-2**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.36 (ушир.с, 1H), 8.79 (с, 1H), 8.24 (с, 1H), 2.61 (с, 3H), 2.09 - 1.99 (м, 1H), 0.89 - 0.84 (м, 4H).

Стадия 3: Синтез соединения **18**

В раствор соединения **18-2** (117.56 мг, 492.55 мкмоль) в диоксане (2 мл) медленно добавляли порциями соединение **1-12** (120 мг, 410.46 мкмоль), карбонат цезия (267.47 мг, 820.922 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (48.19 мг, 52.62 мкмоль) и (R)-(+)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил (25.56 мг, 41.05 мкмоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1 ~ 3/1) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (аммиак, 0.05%об/об)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 22%-52%, 9 мин), получая соединение **18**.

MS m/z : 495 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.52 (с, 1H), 11.44 (с, 1H), 9.34 (с, 1H), 9.09 (с, 1H), 8.64 (с, 1H), 8.53 (с, 1H), 8.01 (ушир. дд, $J = 7.6, 19.6$ Гц, 2H), 7.85 - 7.72 (м, 1H), 4.01 (с, 3H), 3.97 (с, 6H), 3.15 (с, 3H), 2.57 - 2.48 (м, 1H), 1.29 (ушир.д, $J = 5.9$ Гц, 4H).

Пример 19

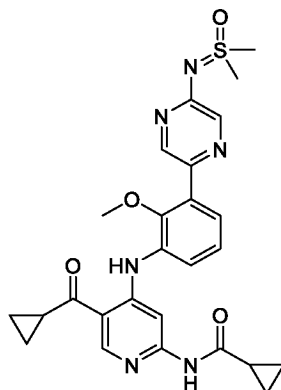
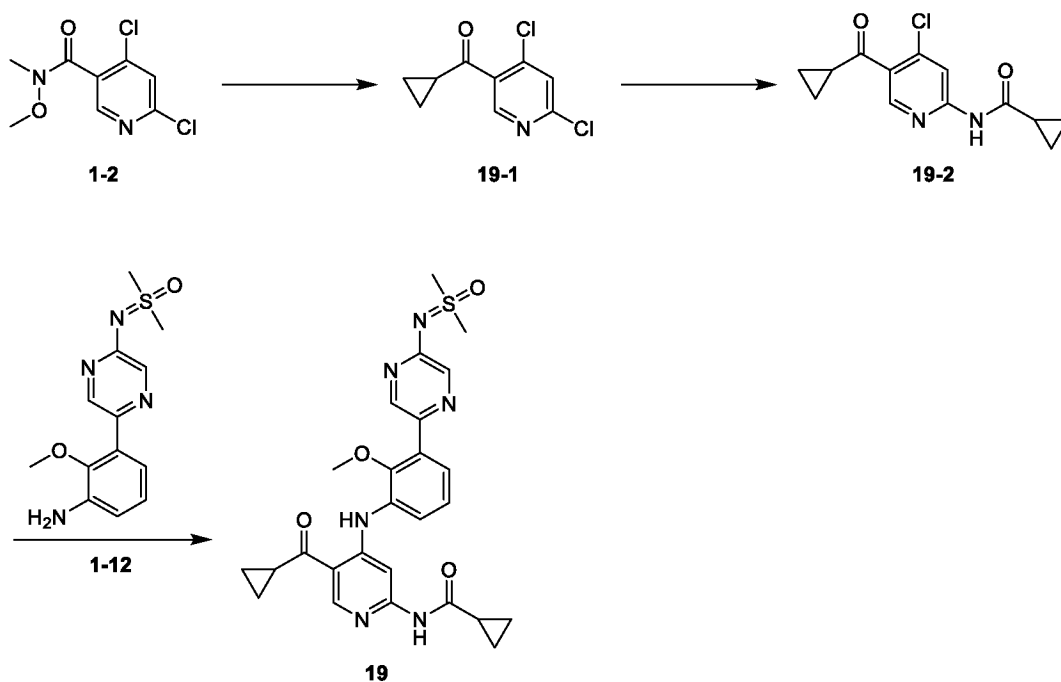


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **19-1**

В раствор соединения **1-2** (1 г, 4.25 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли циклопропилмагний бромид (0.5 М в тетрагидрофуране, 25.52 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 ~ 1/1), получая соединение **19-1**.

MS m/z : 216 [M + H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения **19-2**

В раствор соединения **19-1** (200 мг, 925.65 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли циклопропилкарбоксамид (86.65 мг, 1.02 ммоль), карбонат калия (255.86 мг, 1.85 ммоль),

трис(дибензилиденацетон)дипалладий (42.38 мг, 46.28 мкмоль) и 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (53.56 мг, 92.57 мкмоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 1/1), получая соединение **19-2**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.36 (с, 1H), 8.69 (с, 1H), 8.26 (с, 1H), 2.66 - 2.61 (м, 1H), 2.09 - 1.99 (м, 1H), 1.16 - 1.11 (м, 2H), 1.11 - 1.07 (м, 2H), 0.88 (д, $J = 2.3$ Гц, 2H), 0.86 (с, 2H).

Стадия 3: Синтез соединения **19**

В раствор соединения **19-2** (95.07 мг, 359.15 мкмоль) в диоксане (2 мл) медленно добавляли порциями соединение **1-12** (100 мг, 342.05 мкмоль), карбонат цезия (222.89 мг, 684.10 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (15.66 мг, 17.10 мкмоль) и (R)-(+)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил (21.30 мг, 34.20 мкмоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1 ~ 3/1) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (аммиак, 0.05% об/об)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 27%-57%, 9 мин), получая соединение **19**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.00 (с, 1H), 10.93 (с, 1H), 9.13 (с, 1H), 8.58 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 8.14 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 8.03 (с, 1H), 7.50 (ддд, $J = 1.3, 7.8, 18.3$ Гц, 2H), 7.31 - 7.25 (м, 1H), 3.50 (с, 3H), 3.46 (с, 6H), 3.07 - 2.94 (м, 1H), 2.09 - 1.96 (м, 1H), 1.13 - 1.01 (м, 4H), 0.79 (д, $J = 6.1$ Гц, 4H).

Пример 20

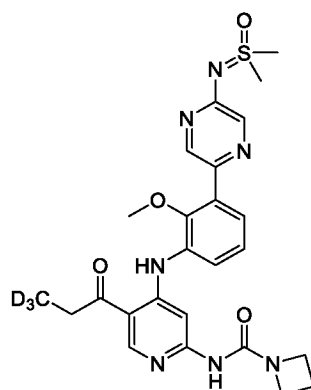
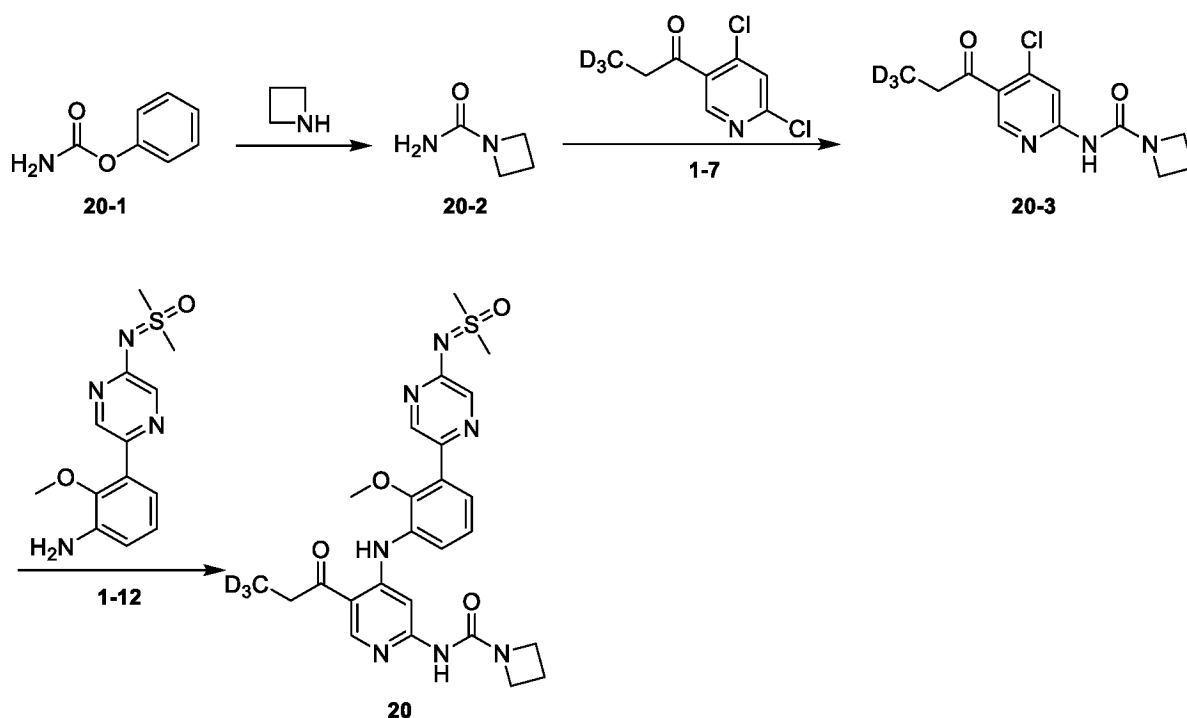


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **20-2**

В раствор соединения **20-1** (0.8 г, 5.83 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли циклобутиламин (999.20 мг, 17.50 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали, суспендируя в дихлорметане и получая соединение **20-2**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 5.73 (ушир.с, 2H), 3.75 (т, $J = 7.5$ Гц, 4H), 2.08 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез соединения **20-3**

Раствор соединения **20-2** (100 мг, 482.92 мкмоль), соединения **1-7** (53.18 мг, 531.22 мкмоль), карбоната калия (200.24 мг, 1.45 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия

(22.11 мг, 24.15 мкмоль) и 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантена (27.94 мг, 48.29 мкмоль) в диоксане (2 мл) продували азотом три раза, и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 30/1 ~ 1/1), получая соединение **20-3**.

MS m/z: 271 [M + H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения **20**

Раствор соединения **1-12** (100 мг, 342.05 мкмоль), **20-3** (111.12 мг, 410.46 мкмоль), карбоната цезия (222.89 мг, 684.10 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (21.30 мг, 34.20 мкмоль) и комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (15.66 мг, 17.10 мкмоль) в диоксане (2 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 0/1 и дихлорметан/метанол = 5/1) и затем очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (аммиак, 0.05% об/об)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 23%-53%, 9 мин), получая соединение **20**.

MS m/z: 527 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.01 (ушир.с, 1H), 9.17 (ушир.с, 1H), 8.80 (ушир.с, 1H), 8.60 (ушир.с, 1H), 8.14 (ушир.с, 1H), 7.89 (ушир.с, 1H), 7.49 (ушир.т, J = 8.0 Гц, 2H), 7.28 (ушир.т, J = 7.4 Гц, 1H), 3.96 (ушир.с, 4H), 3.53 (ушир.с, 3H), 3.46 (ушир.с, 6H), 3.07 (ушир.с, 2H), 2.18 - 2.08 (м, 2H).

Пример 21

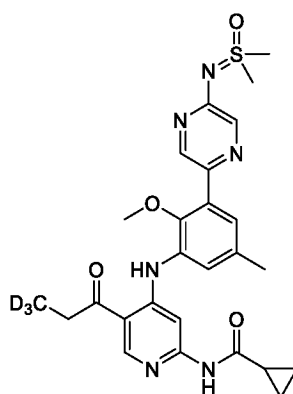
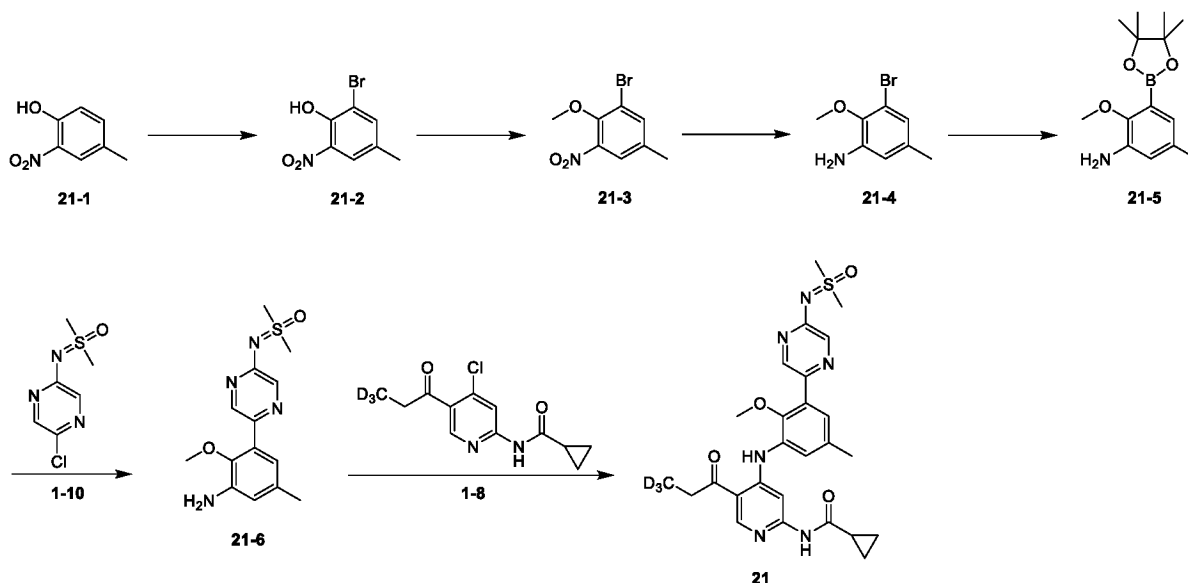


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 21-2

Соединение **21-1** (10 г, 65.30 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (100 мл). Добавляли *N*-бромсукцинимид (13.95 г, 78.36 ммоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 часов. Реакционный раствор разводили водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0), получая соединение **21-2**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.77 (ушир.с, 1H), 7.94 - 7.63 (м, 2H), 2.29 - 2.25 (м, 3H).

Стадия 2: Синтез соединения 21-3

В раствор соединения **21-2** (1 г, 4.31 ммоль) и карбоната калия (1.19 г, 8.62 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3.5 мл) добавляли метилиодид (734.06 мг, 5.17 ммоль, 321.96 мкл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционный раствор разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном

давлении, получая соединение **21-3**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.83 (ушир.д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.76 (ушир.с, 1H), 3.87 (с, 3H), 2.34 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез соединения **21-4**

В раствор соединения **21-3** (2 г, 8.13 ммоль, 1 экв.) в этаноле (32 мл) и воде (8 мл) добавляли железо (2.27 г, 40.64 ммоль) и хлорид аммония (4.35 г, 81.28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат экстрагировали этилацетатом (5 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **21-4**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6.52 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 6.49 (с, 1H), 5.10 (ушир.с, 2H), 3.65 (с, 3H), 2.11 (с, 3H).

Стадия 4: Синтез соединения **21-5**

В раствор соединения **21-4** (1.7 г, 7.87 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (3.00 г, 11.80 ммоль), ацетат калия (2.32 г, 23.60 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (287.84 мг, 393.38 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 ~ 6/1), получая соединение **21-5**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6.60 (с, 1H), 6.56 (с, 1H), 4.70 (ушир.с, 2H), 3.60 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 1.27 (с, 12H).

Стадия 5: Синтез соединения **21-6**

В раствор соединения **21-5** (1.34 г, 5.11 ммоль) и **1-10** (1 г, 4.86 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл) добавляли фосфат калия (2.06 г, 9.72 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (71.16 мг, 97.25 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом

колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0~ 0/1), получая соединение **21-6**.

MS m/z: 307 [M + H]⁺.

Стадия 6: Синтез соединения **21**

Раствор соединения **21-6** (200 мг, 652.78 мкмоль), **1-8** (200.31 мг, 783.33 мкмоль), карбоната цезия (425.38 мг, 1.31 ммоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (40.65 мг, 65.28 мкмоль) и комплекса трис(добензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (28.89 мг, 32.64 мкмоль) в диоксане (10 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционный раствор разводили водой (20 мл) и добавляли этилацетат (20 мл × 3). Полученную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл × 2) и сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенную органическую фазу упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/1 ~ 0/1) и затем очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (аммиак, 0.05%, об/об)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 34%-64%, 8 мин), получая соединение **21**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.97 (с, 1H), 10.88 (с, 1H), 8.86 (с, 1H), 8.59 (с, 1H), 8.13 (с, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.29 (с, 1H), 3.49 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.09 (с, 2H), 2.31 (с, 3H), 2.02 (квинт., J = 5.9 Гц, 1H), 0.79 (ушир.д, J = 5.5 Гц, 4H).

Пример 22

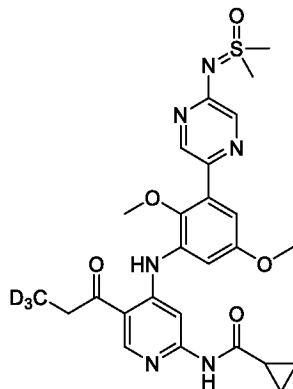
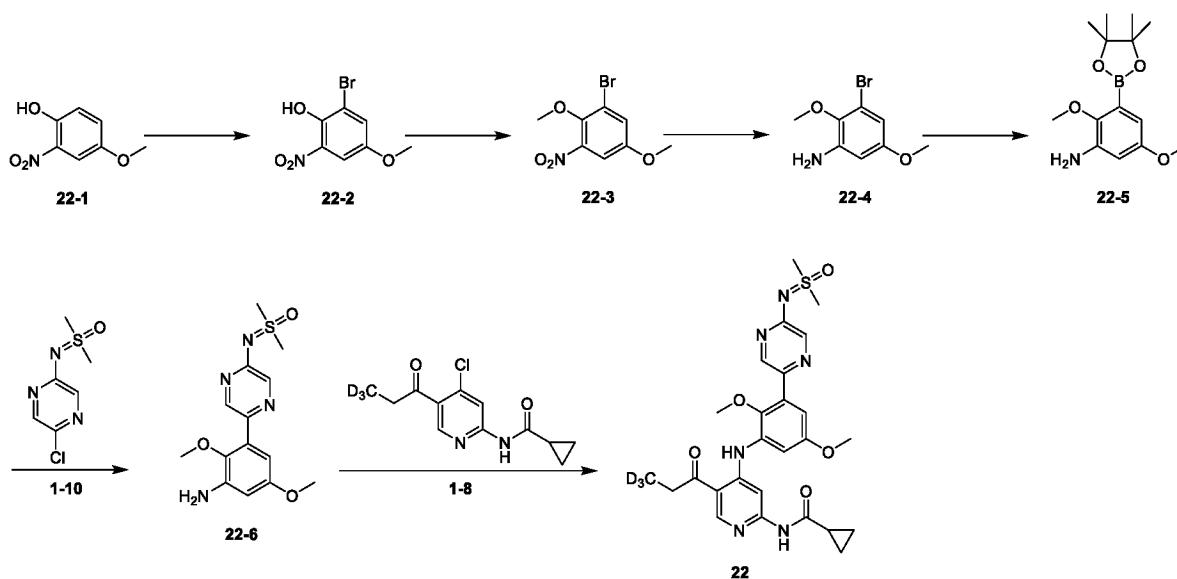


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 22-2

Соединение **22-1** (1 г, 5.91 ммоль, 806.45 мкл) растворяли в воде (5 мл) и ледяной уксусной кислоте (15 мл). Добавляли бромид калия (703.59 мг, 5.91 ммоль, 255.85 мкл) и бром (944.86 мг, 5.91 ммоль, 304.79 мкл). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разводили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и затем очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 ~ 15/1), получая соединение **22-2**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.52 (ушир.с, 1H), 7.63 (т, *J* = 2.6 Гц, 1H), 7.48 (дд, *J* = 1.4, 3.0 Гц, 1H), 3.78 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез соединения 22-3

В раствор соединения **22-2** (1.2 г, 4.84 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли карбонат калия (1.34 г, 9.68 ммоль) и иодид калия (824.06 мг, 5.81 ммоль, 361.43 мкл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом

натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **22-3**.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.35 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H), 7.29 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H), 3.97 (с, 3H), 3.84 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез соединения **22-4**

В раствор соединения **22-3** (0.75 г, 2.86 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли порошок железа (799.13 мг, 14.31 ммоль) и хлорид аммония (1.53 г, 28.62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Реакционный раствор разводили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **22-4**.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.47 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H), 6.25 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H), 3.93 (ушир.с, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.72 (с, 3H).

Стадия 4: Синтез соединения **22-5**

В раствор соединения **22-4** (700 мг, 3.02 ммоль) в диоксане (7 мл) добавляли бис(пинаколато)дифторборон (1.15 г, 4.52 ммоль), ацетат калия (592.05 мг, 6.03 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (44.14 мг, 60.33 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 20 часов. Добавляли в реакционный раствор бис(пинаколато)дифторборон (382.97 мг, 1.51 ммоль), ацетат калия (296.02 мг, 3.02 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (44.14 мг, 60.33 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 24 часов. Реакционный раствор разводили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 100/1 \sim 10/1), получая соединение **22-5**.

MS m/z: 280 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения **22-6**

В раствор соединения **22-5** (354 мг, 1.27 ммоль) и **1-10** (230 мг, 1.12 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли фосфат калия (474.76 мг, 2.24 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (16.37 мг, 22.37 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционный раствор разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 2/1 ~ 0/1), получая соединение **22-6**.

MS m/z: 323 [M + H]⁺.

Стадия 6: Синтез соединения **22**

В раствор соединения **22-6** (126 мг, 390.84 мкмоль) в изопропанол (2 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (97.71 мкмоль, 9.44 мкл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении для удаления изопропанола и концентрированной соляной кислоты, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (HCl, 0.05% об/об)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 19%-39%, 8 мин), получая гидрохлорид соединения **22**.

MS m/z: 542 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12.20 (ушир.с, 1H), 11.61 (с, 1H), 9.03 (ушир.с, 1H), 9.00 (ушир.с, 1H), 8.42 (ушир.с, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.38 (ушир.с, 1H), 7.03 (с, 1H), 3.93 (с, 3H), 3.57 (ушир.с, 6H), 3.51 (ушир.с, 3H), 3.09 (ушир.с, 2H), 2.04 - 1.93 (м, 1H), 1.11 (ушир.д, J = 3.5 Гц, 2H), 1.05 - 0.96 (м, 2H).

Пример 23

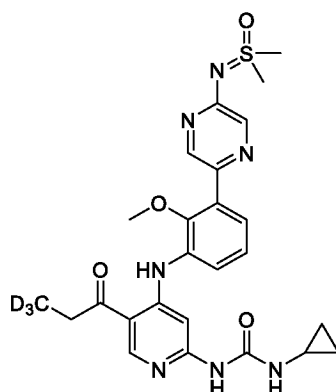
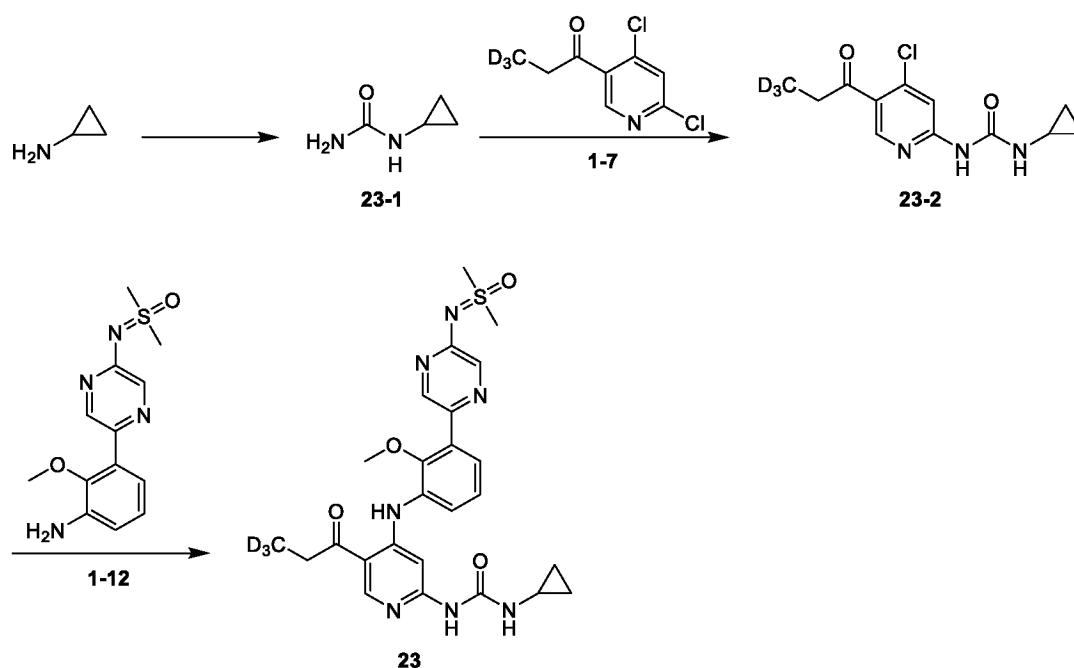


Схема синтеза:

Стадия 1: Синтез соединения **23-1**

Циклопропиламин (1 г, 17.51 ммоль, 1.21 мл) и цианат калия (1.70 г, 21.02 ммоль, 827.61 мкл) растворяли в воде (6 мл), и реакционную смесь кипятили при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли в изопропанол (10 мл). Раствор нагревали до 85°C и перемешивали 30 минут, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали изопропанолом (10 мл), и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **23-1**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6.22 (ушир.с, 1H), 5.51 (ушир.с, 2H), 2.40 - 2.32 (м, 1H), 0.58 - 0.49 (м, 2H), 0.34 - 0.27 (м, 2H).

Стадия 2: Синтез соединения **23-2**

Соединение **1-7** (200 мг, 965.85 мкмоль) растворяли в диоксане (4 мл). Добавляли **23-1** (125.71 мг, 1.26 ммоль), карбонат цезия (629.38 мг, 1.93 ммоль), ацетат палладия (21.68 мг, 96.58 мкмоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (111.77 мг, 193.17 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот, реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционный раствор напрямую упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 5/1 ~ 1/2), получая соединение **23-2**.

MS m/z: 271 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.50 (ушир.с, 1H), 8.65 (с, 1H), 7.77 (с, 1H), 7.55 (ушир.с, 1H), 2.96 (с, 2H), 2.59 (дт, J = 3.4, 6.8 Гц, 1H), 0.71 - 0.63 (м, 2H), 0.48 - 0.41 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез соединения **23**

Соединения **23-2** (60 мг, 221.62 мкмоль) и **1-12** (61.55 мг, 210.54 мкмоль) растворяли в изопропаноле (2 мл). Добавляли соляную кислоту (55.41 мкмоль, 5.35 мкл, 37% чистота), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Полученную смесь разводили 30 мл смеси этилацетата и этанола (этилацетат/этанол = 4/1), и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 34%-64%, 8 min), получая соединение **23**.

MS m/z: 527 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.98 (с, 1H), 9.15 (ушир.с, 1H), 8.80 (с, 1H), 8.61 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 8.14 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 7.94 (ушир.с, 1H), 7.53 (дд, J = 1.5, 7.8 Гц, 1H), 7.48 (дд, J = 1.5, 7.9 Гц, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.33 - 7.26 (м, 1H), 3.52 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.06 (с, 2H), 2.60 - 2.54 (м, 1H), 0.68 - 0.61 (м, 2H), 0.44 - 0.37 (м, 2H).

Пример 24

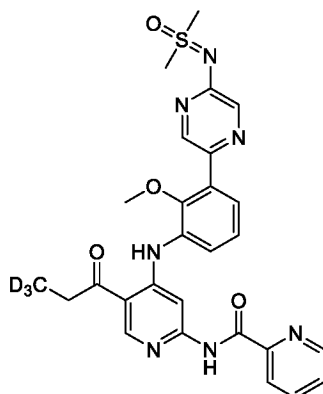
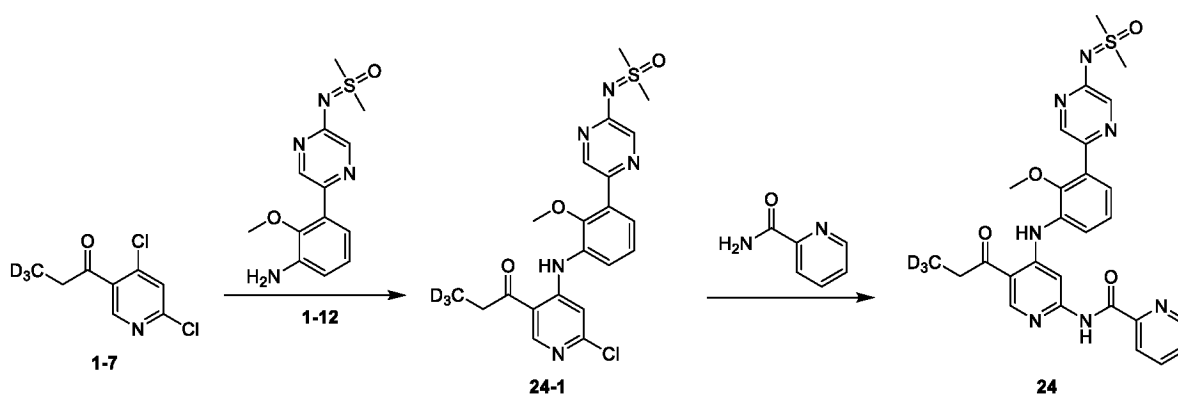


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **24-1**

1-7 (1 г, 4.83 ммоль) и **1-12** (1.27 г, 4.35 ммоль) растворяли в изопропанол (15 мл). Добавляли 0.3 мл концентрированной соляной кислоты, и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре собирали и промывали изопропиловым спиртом, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт перемешивали в смеси этилацетата и этанола (этилацетат/этанол = 8 мл/2 мл), и затем фильтровали. Осадок на фильтре собирали, получая соединение **24-1**.

MS m/z: 463 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.98 (с, 1H), 8.98 (с, 1H), 8.65 (с, 1H), 8.21 (с, 1H), 7.69 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 7.45 - 7.34 (м, 1H), 6.97 (с, 1H), 3.60 (с, 3H), 3.53 (с, 6H), 3.22 (с, 2H).

Стадия 2: Синтез соединения **24**

Раствор **24-1** (50 мг, 108.00 мкмоль), 2-пиколинамида (26.38 мг, 216.00 мкмоль), карбоната цезия (70.38 мг, 216.00 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (12.50 мг, 21.60 мкмоль) и комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (9.89 мг, 10.80 мкмоль) в диоксане (1.5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 ~ 0/1) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 75*30м*3мкм; подвижная фаза: [вода (HCl, 0.05%об/об)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 12%-42%, 8 мин), получая гидрохлорид соединения **24**.

MS m/z: 549 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11.00 (с, 1H), 8.75 - 8.64 (м, 2H), 8.20 (д, J = 1.4 Гц, 1H), 8.14 (дд, J = 1.2, 4.9 Гц, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.55 - 7.48 (м, 3H), 7.45 (ушир.с, 1H), 7.25 - 7.21 (м, 1H), 7.17 (с, 1H), 6.79 (ддд, J = 0.8, 5.6, 6.7 Гц, 1H), 3.55 (с, 3H), 3.36 (с, 6H), 2.94 (с, 2H).

Пример 25

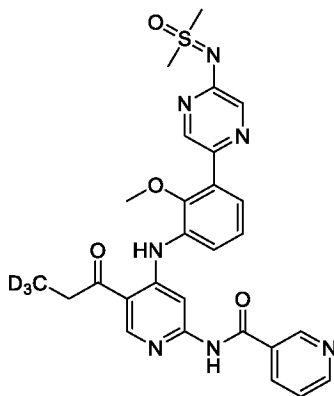
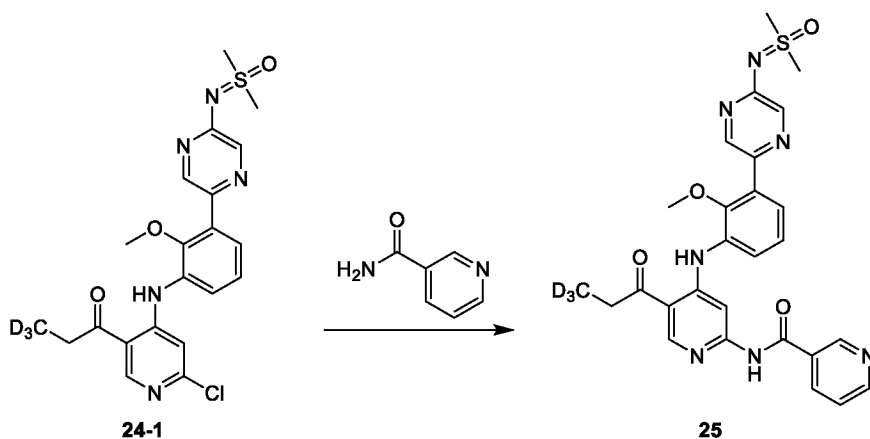


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **25**

Раствор **24-1** (100 мг, 216.00 мкмоль), никотинамида (52.76 мг, 432.00 мкмоль), карбоната цезия (140.75 мг, 432.00 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (25.00 мг, 43.20 мкмоль) и комплекса трис(добензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (19.78 мг, 21.60 мкмоль) в диоксане (1.5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 ~ 0/1) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 75*30мм*3мкм, подвижная фаза: [вода (HCl, 0.05% об/об)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 4%-34%, 8 мин), получая гидрохлорид соединения **25**.

MS m/z: 549 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.10 - 11.77 (м, 1H), 11.30 (ушир.д, J = 3.9 Гц, 1H), 9.29 - 9.17 (м, 1H), 9.04 (д, J = 2.9 Гц, 1H), 8.87 (ушир.д, J = 3.3 Гц, 1H), 8.63 (д, J = 1.3 Гц, 1H), 8.56 - 8.41 (м, 1H), 8.17 (д, J = 1.3 Гц, 1H), 7.87 - 7.63 (м, 3H), 7.55 (ушир.д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.39 (т, J = 7.9 Гц, 1H), 3.57 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.17 (с, 2H).

Пример 26

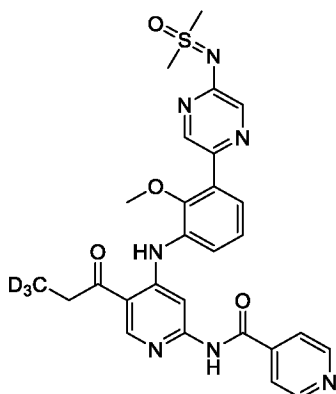
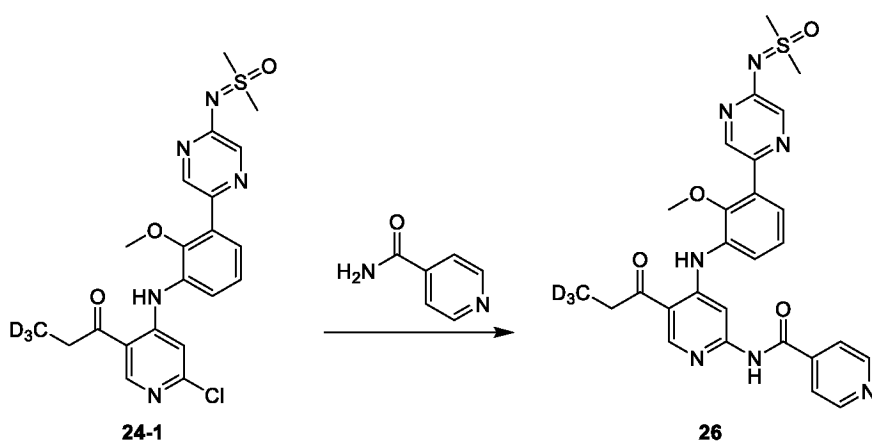


Схема синтеза:

Стадия 1: Синтез соединения **26**

Раствор **24-1** (100 мг, 216.00 мкмоль), 4-пиридинкарбоксамида (52.76 мг, 432.00 мкмоль), карбоната цезия (140.75 мг, 432.00 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (25.00 мг, 43.20 мкмоль) и комплекса трис(добензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (19.78 мг, 21.60 мкмоль) в диоксане (1.5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 ~ 0/1) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонокка: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (HCl, 0.05% об/об)-ацетонитрил]; В%: 4%-34%, 8 мин), получая гидрохлорид соединения **26**.

MS m/z: 549 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.22 (ушир.с, 1H), 11.07 (с, 1H), 8.97 (с, 1H), 8.81 -

8.70 (м, 2H), 8.63 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 8.22 - 8.11 (м, 2H), 7.91 - 7.80 (м, 2H), 7.64 - 7.49 (м, 2H), 7.43 - 7.28 (м, 1H), 3.57 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.16 (с, 2H).

Пример 27

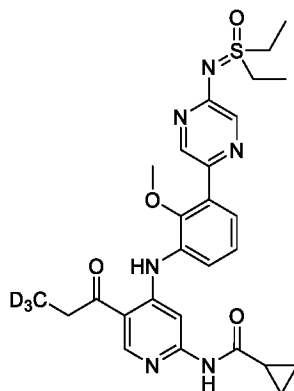
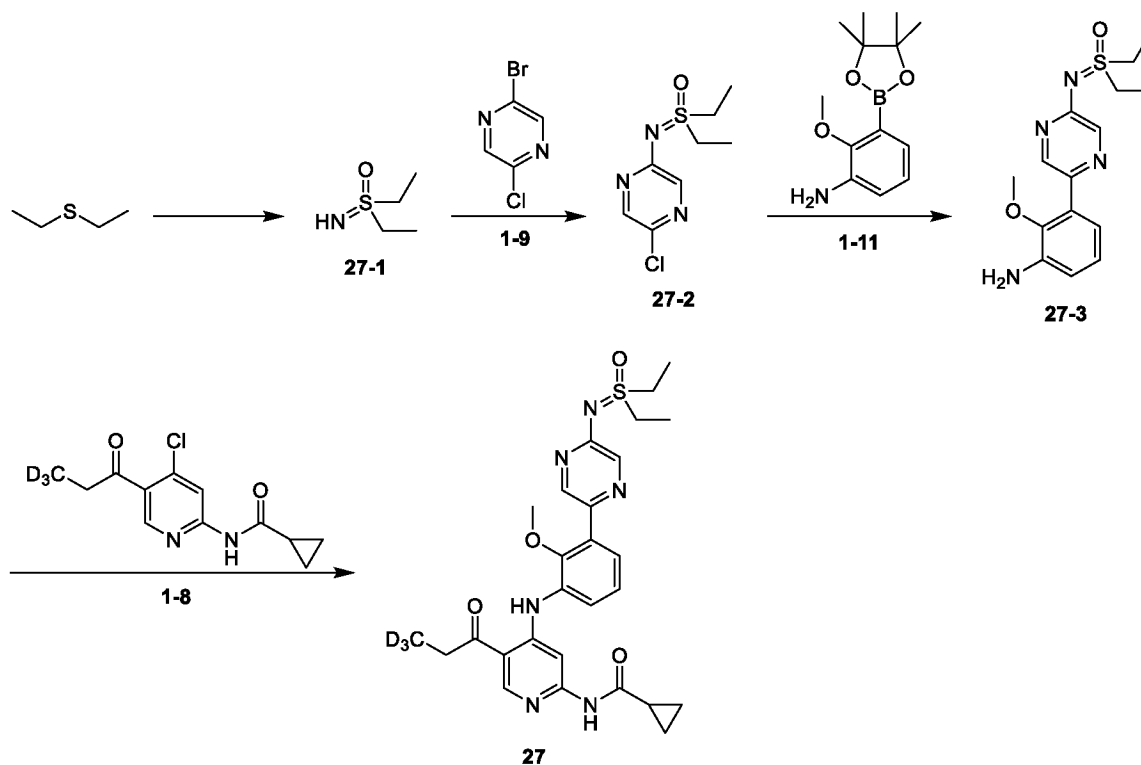


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 27-1

В раствор диэтилсульфида (2.32 г, 25.72 ммоль, 2.77 мл) в безводном метаноле (4 мл) добавляли иодбензол диацетат (20.71 г, 64.31 ммоль) и карбамат аммония (4.02 г, 51.45 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, получая соединение 27-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.06 (кв, $J = 7.4$ Гц, 4H), 1.46 - 1.37 (м, 6H).

Стадия 2: Синтез соединения 27-2

В раствор соединения **27-1** (626.59 мг, 5.17 ммоль) и **1-9** (1 г, 5.17 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли карбонат цезия (3.37 г, 10.34 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (236.71 мг, 258.49 мкмоль) и 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (299.14 мг, 516.99 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционный раствор разводили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1 ~ 4/1), получая сырое соединение **27-2**.

MS m/z: 234 [M + H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения **27-3**

В раствор соединения **27-2** (389 мг) и **1-11** (348.52 мг, 1.40 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли фосфат калия (539.94 мг, 2.54 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (18.61 мг, 25.44 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Реакционный раствор разводили водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 1/2), получая сырое соединение **27-3**.

MS m/z: 321 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.63 (с, 1H), 8.27 (с, 1H), 7.12 - 7.05 (м, 1H), 7.01 (дт, J = 2.3, 7.7 Гц, 1H), 6.79 (ушир.д, J = 7.6 Гц, 1H), 4.13 (д.кв, J = 2.1, 7.1 Гц, 2H), 3.61 - 3.47 (м, 7H), 1.54 - 1.41 (м, 6H).

Стадия 4: Синтез соединения **27**

В раствор соединения **27-3** (50 мг) в изопропанолe (2 мл) добавляли **1-8** (40 мг, 156.42 мкмоль) и концентрированную соляную кислоту (3.34 мг, 33.91 мкмоль, 3.28 мкл, 37% чистота), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Добавляли

аммиак по каплям в реакционный раствор, доводя pH до 8~9. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, чтобы удалить изопропанол и концентрированную соляную кислоту, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 41%-71%, 8 мин), получая соединение **27**.

MS m/z: 540 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.02 (с, 1H), 10.90 (с, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.56 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 8.16 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.52 (дд, J = 1.4, 7.8 Гц, 1H), 7.47 (дд, J = 1.3, 7.9 Гц, 1H), 7.32 - 7.24 (м, 1H), 3.59 (кв, J = 7.4 Гц, 4H), 3.51 (с, 3H), 3.10 (с, 2H), 2.05 - 1.97 (м, 1H), 1.30 (т, J = 7.3 Гц, 6H), 0.78 (д, J = 6.0 Гц, 4H).

Пример 28

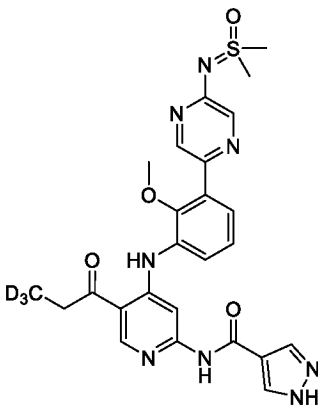
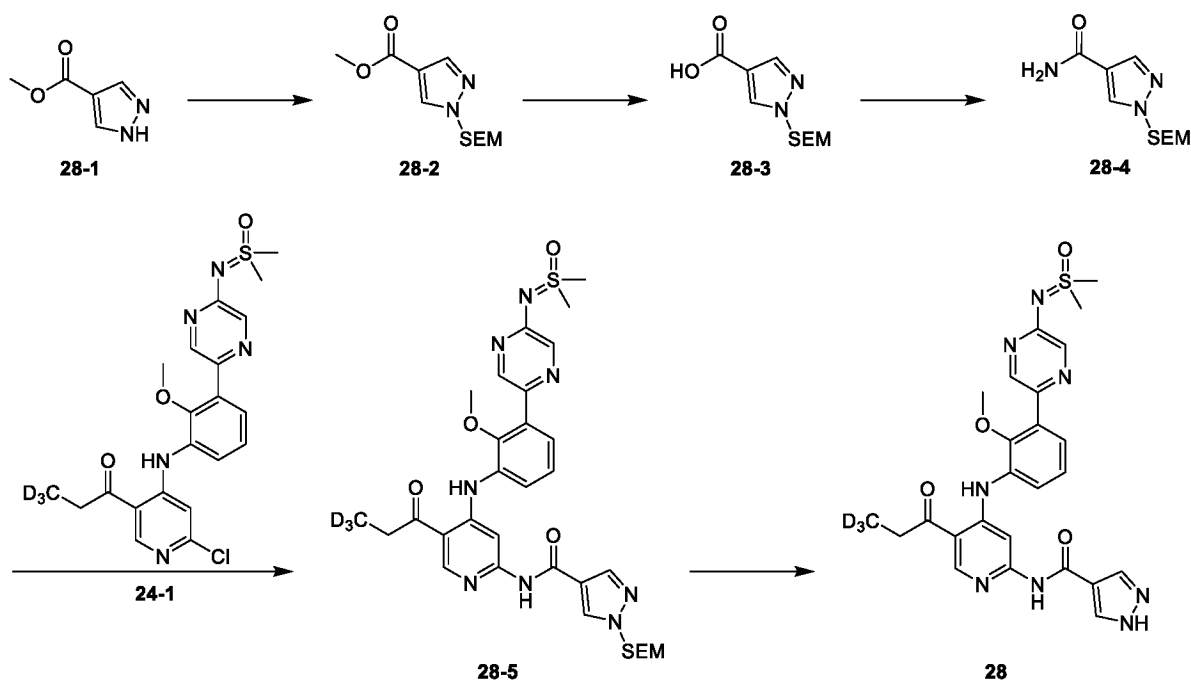


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **28-2**

Соединение **28-1** (0.5 г, 3.96 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл), раствор охлаждали до 0°C и перемешивали 10 минут. Затем добавляли в реакционный раствор гидрид натрия (190.29 мг, 4.76 ммоль, 60% чистота), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0.5 часа. Добавляли в реакционный раствор 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (727.10 мг, 4.36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли в реакционный раствор насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл). Полученную смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 ~ 10/1), получая соединение **28-2**.

MS *m/z*: 257 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (с, 1H), 8.01 - 7.89 (м, 1H), 5.46 (с, 2H), 3.86 (с, 3H), 3.69 - 3.53 (м, 2H), 0.97 - 0.91 (м, 2H), 0.00 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез соединения **28-3**

Соединение **28-2** (0.7 г, 2.73 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и

метаноле (3 мл). Добавляли раствор гидроксида натрия (0.25 г, 6.25 ммоль) в воде (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3 добавлением 2М водного раствора соляной кислоты и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (15 мл), получая соединение **28-3**.

MS m/z: 243 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.88 - 11.99 (м, 1H), 8.46 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 5.48 (с, 2H), 3.68 - 3.56 (м, 2H), 0.88 (т, J = 8.0 Гц, 2H), 0.00 (с, 9H).

Стадия 3: Синтез соединения **28-4**

Соединение **28-3** (0.25 г, 1.03 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2.5 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (399.97 мг, 3.09 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилуроний гексафторфосфат (431.46 мг, 1.13 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазол (139.39 мг, 1.03 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 1 часа. Затем добавляли хлорид аммония (275.90 мг, 5.16 ммоль), и смесь перемешивали при 25°С в течение 16 часов. Добавляли в реакционный раствор насыщенный раствор хлорида натрия (10 мл), и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 3/1 ~ 0/1, дихлорметан/метанол = 10/1), получая соединение **28-4**.

MS m/z: 242 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.28 (с, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.61 (ушир.с, 1H), 7.07 (ушир.с, 1H), 5.41 (с, 2H), 3.57 - 3.49 (м, 2H), 0.94 - 0.74 (м, 2H), -0.05 (с, 9H).

Стадия 4: Синтез соединения **28-5**

Раствор соединения **28-4** (100 мг, 216.00 мкмоль), **24-1** (62.56 мг, 259.20 мкмоль), карбоната цезия (140.75 мг, 432.00 мкмоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (25.00 мг, 43.20 мкмоль) и комплекса трис(добензилиденацетон)дипалладия с хлороформом (19.78 мг, 21.60 мкмоль) в диоксане (1.5 мл) продували азотом три раза. Полученную смесь перемешивали при 110°С в течение 16 часов. Реакционный раствор упаривали при

пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом тонкослойной хроматографии (силикагель, этилацетат), получая соединение **28-5**.

MS m/z: 668 [M + H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения **28**

Соединение **28-5** (0.04 г, 59.89 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении. Добавляли дихлорметан (5 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл). Слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 26%-56%, 8 мин), получая соединение **28**.

MS m/z: 538 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13.42 - 13.13 (м, 1H), 11.05 (с, 1H), 10.59 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.69 - 8.47 (м, 2H), 8.28 - 8.07 (м, 3H), 7.56 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.45 - 7.26 (м, 1H), 3.55 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.13 (с, 2H).

Пример 29

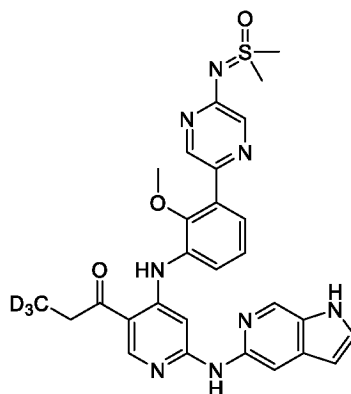
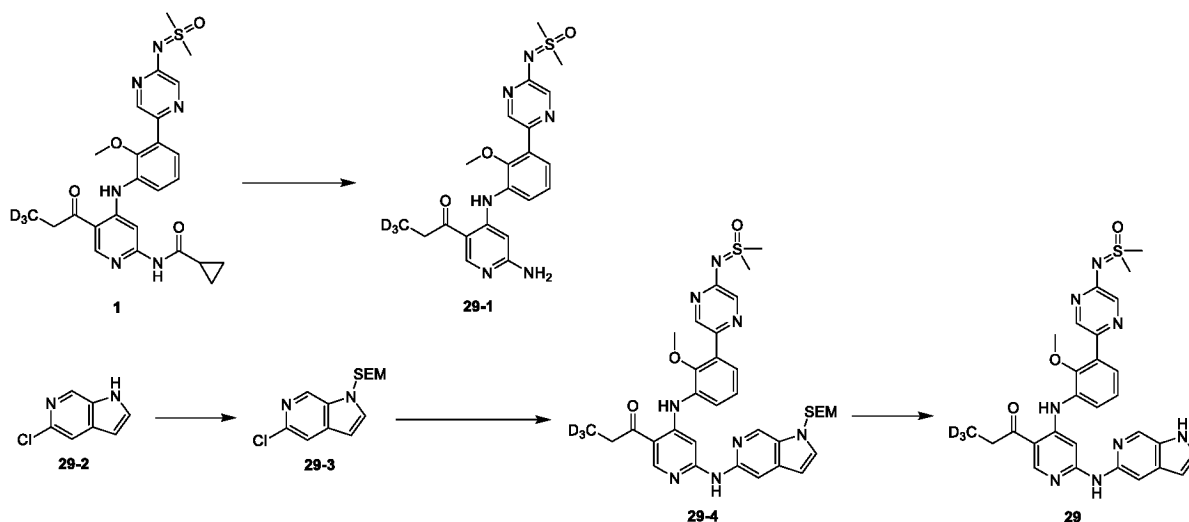


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **29-1**

Соединение **1** (5 г, 9.77 ммоль) растворяли в воде (25 мл) и этаноле (25 мл). Добавляли гидроксид натрия (781.79 мг, 19.55 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционный раствор разводили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/1 ~ 0/1, этилацетат/этанол = 10/1 ~ 4/1), получая соединение **29-2**.

MS m/z: 444 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.88 (с, 1H), 8.66 - 8.56 (м, 2H), 8.14 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 7.47 (ддд, J = 1.4, 7.9, 11.1 Гц, 2H), 7.31 - 7.22 (м, 1H), 6.55 (ушир.с, 2H), 6.12 (с, 1H), 3.54 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 2.94 (с, 2H).

Стадия 2: Синтез соединения **29-3**

В раствор соединения **29-2** (500 мг, 3.28 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (157.28 мг, 3.93 ммоль) в атмосфере азота при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0.5 часа. Добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (600.97 мг, 3.60 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом

(10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0~ 8/1), получая соединение **29-3**.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.70 (с, 1H), 7.57 (с, 1H), 7.48 - 7.36 (м, 1H), 6.53 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 5.58 (с, 2H), 3.55 - 3.50 (м, 2H), 0.98 - 0.93 (м, 2H), 0.00 (с, 9H).

Стадия 3: Синтез соединения **29-4**

Соединение **29-3** (191.31 мг, 676.38 мкмоль) растворяли в толуоле (5 мл). Добавляли **29-1** (200 мг, 450.92 мкмоль), карбонат цезия (293.84 мг, 901.84 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (41.29 мг, 45.09 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (42.99 мг, 90.18 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь нагревали до 110 °С и перемешивали 5 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 ~ 1/5) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge C18 150*50мм*10мкм, подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 47%-77%, 10 мин), получая соединение **29-4**.

MS m/z: 690 [M + H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения **29**

Соединение **29-4** (250 мг, 362.36 мкмоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (15.40 г, 135.06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционный раствор упаривали. Этанол (20 мл) и карбонат калия (500.00 мг, 3.62 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0~ 8/1,

этилацетат/метанол = 100/1~30/1) и затем проводили очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 32%-62%, 10 мин), получая соединение **29**.

MS m/z: 560 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.34 (ушир.с, 1H), 11.05 (с, 1H), 9.62 (с, 1H), 8.85 (с, 1H), 8.62 (с, 1H), 8.44 (с, 1H), 8.16 (с, 1H), 7.85 (ушир.с, 1H), 7.65 (ушир.д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.59 - 7.54 (м, 2H), 7.49 (ушир.д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.39 - 7.26 (м, 1H), 6.42 (ушир.с, 1H), 3.57 (с, 3H), 3.51 - 3.45 (м, 6H), 3.05 (с, 2H).

Пример 30

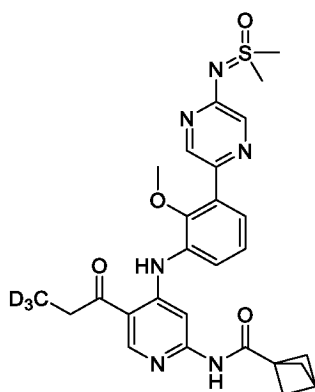
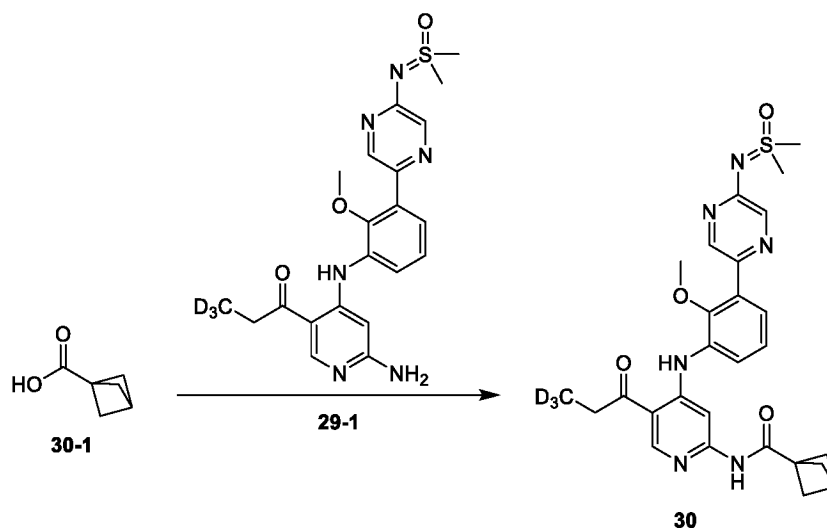


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **30**

Соединение **30-1** (40.45 мг, 360.74 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (153.85 мг, 1.19 ммоль) и

O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилуроний гексафторфосфат (150.88 мг, 396.81 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем добавляли в реакционный раствор соединение **29-1** (0.08 г, 180.37 мкмоль), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Добавляли в реакционный раствор воду (10 мл) и этилацетат (10 мл). Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*50мм*10мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 33%-63%, 10 мин), получая соединение **30**.

MS m/z: 538 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.02 (с, 1H), 10.35 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.61 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 8.15 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.61 - 7.48 (м, 2H), 7.41 - 7.22 (м, 1H), 3.54 (с, 3H), 3.48 (с, 6H), 3.32 - 3.30 (м, 3H), 2.09 (с, 6H).

Пример 31

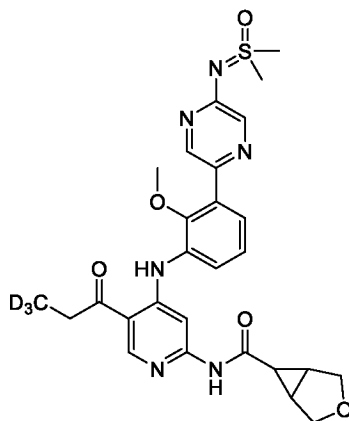
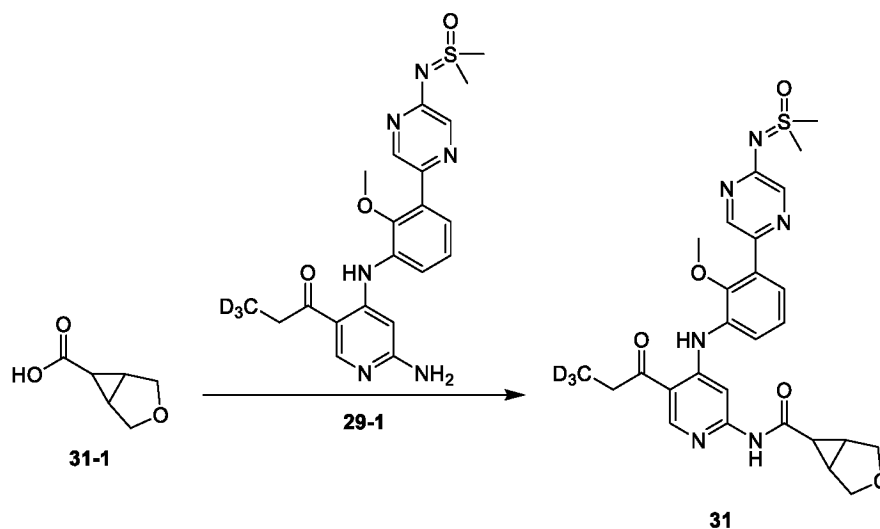


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **31**

Соединение **31-1** (50 мг, 390.24 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (151.30 мг, 1.17 ммоль, 203.91 мкл) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилуроний гексафторфосфат (163.22 мг, 429.27 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 20 минут. Добавляли в смесь соединение **29-1** (86.54 мг, 195.12 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/1 ~ 0/1) и затем очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонокка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 31%-61%, 8 мин), получая соединение **31**.

MS *m/z*: 554 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.02 (с, 1H), 10.82 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.59 (д, *J* = 1.3 Гц, 1H), 8.14 (д, *J* = 1.5 Гц, 1H), 8.00 (с, 1H), 7.53 (дд, *J* = 1.5, 7.8 Гц, 1H), 7.47 (дд, *J* = 1.5, 7.9 Гц, 1H), 7.33 - 7.26 (м, 1H), 3.80 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 3.63 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 3.52 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.10 (с, 2H), 2.07 (д, *J* = 1.8 Гц, 2H), 1.94 (ушир.д, *J* = 2.1 Гц, 1H).

Пример 32

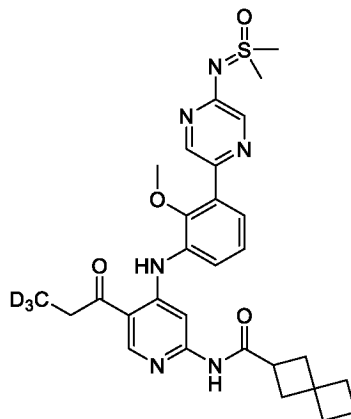
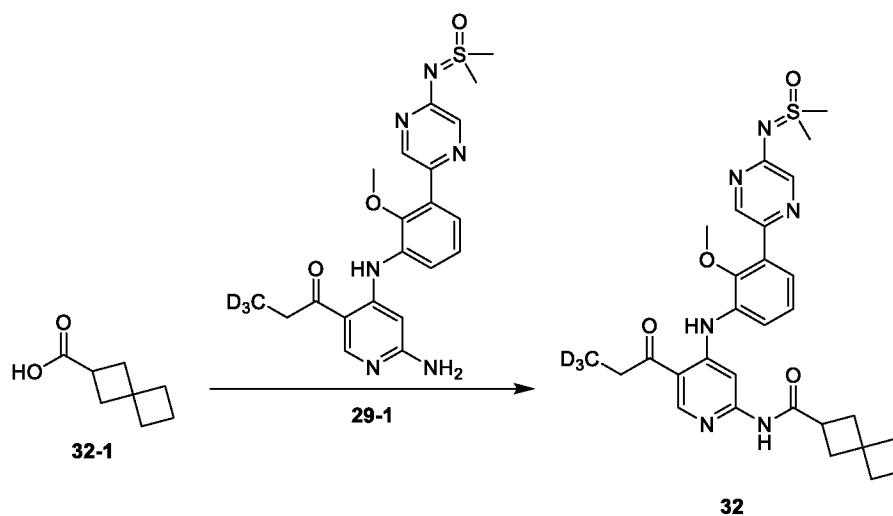


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **32**

В раствор соединения **32-1** (94.81 мг, 676.38 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (262.25 мг, 2.03 ммоль, 353.44 мкл) и 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний гексафторфосфат (282.90 мг, 744.02 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем добавляли **29-1** (100 мг, 225.46 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционный раствор разводили водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органическую фазу промывали последовательно водой (20 мл × 3) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge C18 150*50мм*10мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 40%-70%, 10 мин),

получая соединение **32**.

MS m/z: 566 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.01 (с, 1H), 10.41 (с, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.59 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 8.13 (д, J = 1.3 Гц, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.53 (дд, J = 1.4, 7.8 Гц, 1H), 7.49 (дд, J = 1.4, 7.9 Гц, 1H), 7.34 - 7.26 (м, 1H), 3.51 (с, 3H), 3.45 (с, 6H), 3.18 (т, J = 8.3 Гц, 1H), 3.08 (с, 2H), 2.11 - 2.05 (м, 4H), 1.98 (ушир.т, J = 6.8 Гц, 2H), 1.85 - 1.78 (м, 2H), 1.77 - 1.69 (м, 2H).

Пример 33

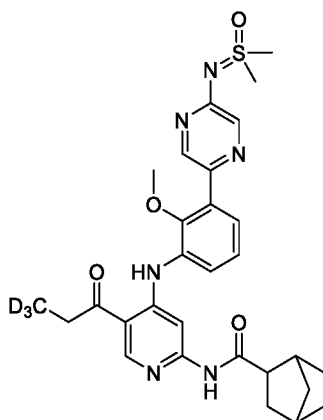
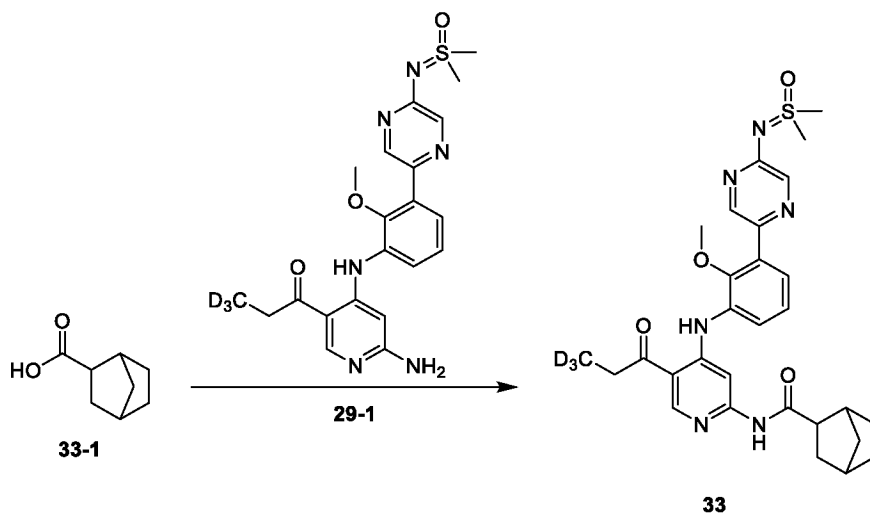


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **33**

Соединение **33-1** (50.00 мг, 356.69 мкмоль) растворяли в ацетонитриле (1.5 мл). Добавляли метилимидазол (102.50 мг, 1.25 ммоль, 99.51 мкл) и N,N,N,N-тетраметилхлорформамидиний гексафторфосфат (120.09 мг, 428.02 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 20 минут. Добавляли соединение **29-1** (79.10 мг, 178.34 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл

× 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 45%-75%, 8 мин), получая соединение **33**.

MS m/z: 566 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.04 (с, 1H), 10.46 (с, 1H), 8.86 (с, 1H), 8.61 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 8.15 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.54 (дд, J = 1.5, 7.8 Гц, 1H), 7.51 (дд, J = 1.4, 7.9 Гц, 1H), 7.37 - 7.27 (м, 1H), 3.53 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.10 (с, 2H), 2.97 - 2.89 (м, 1H), 1.62 - 1.54 (м, 1H), 1.53 - 1.34 (м, 3H), 1.33 - 1.11 (м, 6H).

Пример 34

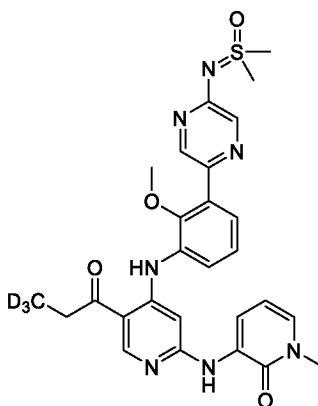
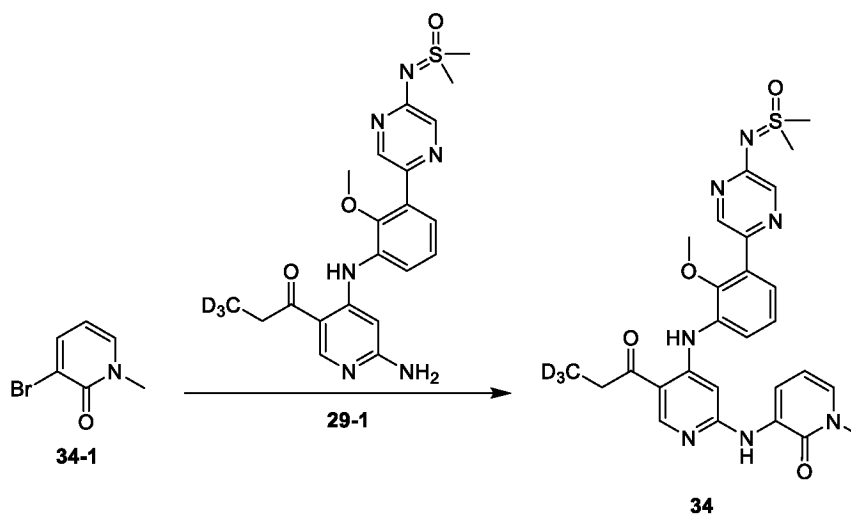


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **34**

Соединение **29-1** (50 мг, 112.73 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл). Добавляли

34-1 (21.20 мг, 112.73 мкмоль), карбонат цезия (110.19 мг, 338.19 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (10.32 мг, 11.27 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (10.75 мг, 22.55 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/1 ~ 0/1) и затем методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонокка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 36%-66%, 8 мин), получая соединение **34**.

MS m/z: 551 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.00 (с, 1H), 8.95 (с, 1H), 8.86 (с, 1H), 8.61 (д, J = 1.3 Гц, 1H), 8.48 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 8.15 (д, J = 1.3 Гц, 1H), 7.61 (дд, J = 1.1, 7.9 Гц, 1H), 7.48 (дд, J = 1.3, 7.8 Гц, 1H), 7.34 - 7.24 (м, 2H), 7.06 (с, 1H), 6.24 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 3.55 (с, 3H), 3.52 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.05 (с, 2H).

Пример 35

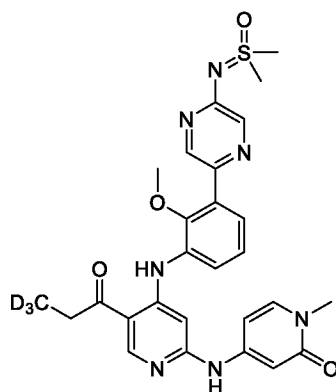
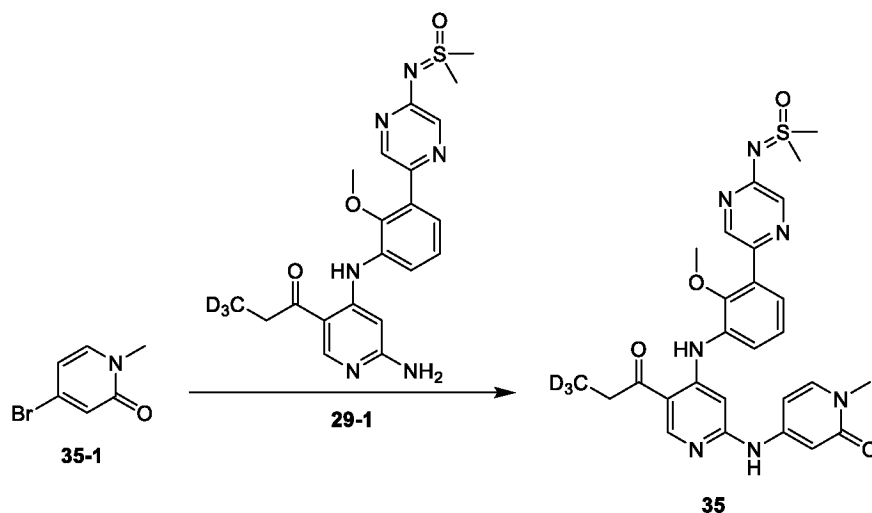


Схема синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения **35**

Соединение **29-1** (50 мг, 112.73 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл). Добавляли **35-1** (25.43 мг, 135.28 мкмоль), карбонат цезия (110.19 мг, 338.19 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (10.32 мг, 11.27 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (10.75 мг, 22.55 мкмоль). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционный раствор разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/1 ~ 0/1) и затем методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонокка: Waters Xbridge 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM бикарбонат аммония)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 27%-57%, 8 мин), получая соединение **35**.

MS m/z: 551 [M + H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.81 (с, 1H), 9.44 (с, 1H), 8.90 (с, 1H), 8.61 (д, J = 1.3 Гц, 1H), 8.15 (д, J = 1.3 Гц, 1H), 7.57 (дд, J = 1.2, 7.7 Гц, 1H), 7.53 - 7.45 (м, 2H), 7.36 - 7.28 (м, 1H), 7.01 (д, J = 2.3 Гц, 1H), 6.53 (с, 1H), 6.34 (дд, J = 2.3, 7.5 Гц, 1H), 3.54 (с, 3H), 3.47 (с, 6H), 3.31 (ушир.с, 3H), 3.08 (с, 2H).

Биологические исследования

Пример тестирования 1: Оценка влияния на активность фермента *in vitro*

Методика тестирования в тесте ферментативной активности Tyk2 JH2

0.5 нМ ТУК2 белок (His-TVMV-ТУК2 JH2 (575 – 869)), 0.2 нМ меченое тербием His антитело, меченый флуоресцеином киназа-трейсер с соответствующим значением K_d и тестируемое соединение добавляли в буферный раствор, содержащий 20 мМ Hepes pH 7.5, 10 мМ MgCl₂, 0.015% Brij-35, 2 мМ DTT и 50 мкг/мл BSA. Полученную смесь инкубировали при комнатной температуре 90 минут. Затем измеряли сигнал HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением), т.е. соотношение интенсивности флуоресценции флуоресцеинового акцептора (520 нм) и тербиевого донора (495 нм) при длине волны испускания, с помощью планшет-ридера Envision, и по полученным результатам вычисляли значение IC₅₀. Результаты теста ферментной активности *in vitro* для соединений по настоящему изобретению показаны в Таблице 1:

Таблица 1: Результаты тестирования соединений по настоящему изобретению по ферментной активности *in vitro* (IC₅₀)

| № | Tyk2 JH2 (IC ₅₀ нМ) |
|---------------|--------------------------------|
| Соединение 1 | 0.04 |
| Соединение 2 | 0.06 |
| Соединение 3 | 0.03 |
| Соединение 4 | 0.07 |
| Соединение 5 | 0.07 |
| Соединение 6 | 0.18 |
| Соединение 7 | 0.09 |
| Соединение 8 | 0.15 |
| Соединение 9 | 0.07 |
| Соединение 10 | 0.06 |
| Соединение 11 | 0.11 |
| Соединение 12 | 0.05 |
| Соединение 13 | 0.12 |
| Соединение 14 | 0.25 |
| Соединение 15 | 0.08 |
| Соединение 16 | 0.08 |
| Соединение 17 | 0.29 |
| Соединение 18 | 0.09 |
| Соединение 19 | 0.12 |
| Соединение 20 | 0.19 |

| | |
|------------------------------|------|
| Соединение 21 | 0.13 |
| Соединение 22 гидрохлорид | 0.14 |
| Соединение 23 | 0.13 |
| Соединение 27 | 0.09 |
| Соединение 28 | 0.17 |
| Соединение 29 | 0.11 |
| Соединение 30 | 0.56 |
| Соединение 31 | 0.34 |
| Соединение 32 | 0.31 |
| Соединение 33 | 0.30 |
| Соединение 35 | 0.76 |

Заключение по результатам тестирования: Соединения по настоящему изобретению показывают высокую ингибирующую активность в отношении Тук2 JH2.

Пример тестирования 2: Оценка активности клеток *in vitro*

Тест активности в отношении IFN α -стимулированного фосфорилированного STAT1

Мононуклеарные клетки периферической крови человека (hPBMC) высевали с плотностью 1×10^5 клеток/лунку и помещали в инкубатор с температурой 37°C на 90 минут. Затем добавляли к клеткам различные концентрации соединений, при этом концентрация каждого соединения стартовала с 2 мкМ и проводились серийные 5-кратные разведения с получением в итоге 8 концентраций. Соединения и клетки инкубировали при 37°C в течение 30 минут. Использовали IFN α (интерферон- α) в концентрации 1000 Ед/мл для стимулирования hPBMC, и затем применяли проточную цитометрию для определения уровня фосфорилированного STAT1 в CD4+ Т клетках с целью определения ингибирующей активности соединений в отношении сигнального пути интерферона- α . Результаты тестирования влияния соединений по настоящему изобретению на активность клеток *in vitro* приведены в Таблице 2:

Таблица 2: Результаты тестирования влияния соединений по настоящему изобретению на активность клеток *in vitro* (IC₅₀)

| № | IFN α -стимулированный фосфорилированный STAT1 (IC ₅₀ нМ) |
|--------------|--|
| Соединение 1 | 1.1 |
| Соединение 2 | 0.2 |
| Соединение 3 | 2.1 |

| | |
|--------------|-----|
| Соединение 4 | 0.6 |
| Соединение 8 | 0.4 |
| Соединение 9 | 0.5 |

Заклучение по результатам тестирования: Соединения по настоящему изобретению демонстрируют высокую активность в клетках в отношении Тук2-связанного IFN α -стимулированного фосфорилированного STAT1.

Пример тестирования 3: Исследование фармакокинетики соединения на мышах

Задача исследования: изучить фармакокинетику соединения на мышах Balb/c

Объект для исследования: самцы мышей Balb/c, на голодный желудок.

Методика исследования:

Фармакокинетический профиль соединения 1 исследовали при внутривенной инъекции и при пероральном введении грызунам по стандартным методикам.

Акклиматизацию/карантин мышей Balb/c проводили в течение по меньшей мере 3 дней после их получения в лаборатории. После завершения акклиматизации/карантина проводилась оценка состояния здоровья мышей Balb/c ветеринаром или специалистом, осуществляющим исследование, с целью подтверждения того, что животные готовы к проведению исследования. Всех мышей Balb/c выдерживали без питания в течение ночи перед введением тестируемого соединения, и возобновляли питание через 4 часа после введения. В данном исследовании соединение-кандидат находилось в гомогенном растворе и вводилось мышам Balb/c путем внутривенной инъекции или перорально. Носителем для внутривенного введения служил прозрачный раствор в смеси 80% полиэтиленгликоль 400/20% вода, а носитель для перорального введения представлял собой гомогенную суспензию в смеси этанол/витамин Е полиэтиленгликоль сукцинат/ полиэтиленгликоль 300 (5/5/90). Животных взвешивали перед введением и рассчитывали вводимый объем по массе тела животного. Отбирали образцы цельной крови путем прокола яремной вены в течение 24 часов. Все образцы крови немедленно переносили в помеченные коммерческие центрифужные пробирки, содержащие K2-EDTA. После окончания отбора всех образцов крови, отобранные образцы крови центрифугировали при 3200g в течение 10 минут при 4°C.

Надосадоочную плазму крови отбирали, быстро помещали в сухой лед и затем хранили при температуре -60°C или ниже до проведения LC-MS/MS анализа. Зависимость концентрации лекарства в крови от времени анализировали с применением пакета программ WinNonlin (Версия 6.3 и выше), используя некомпартментную модель. Вычисляли фармакокинетические параметры, включая (насколько позволяли данные), но не ограничиваясь только ими: максимальную концентрацию ($C_{\text{макс}}$), время до достижения максимальной концентрации ($T_{\text{макс}}$), период полувыведения ($T_{1/2}$), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC), среднее время удерживания (MRT), биодоступность и т.д. Результаты исследования соединения 1 по настоящему изобретению приведены в Таблице 3:

Таблица 3. Результаты исследования фармакокинетики

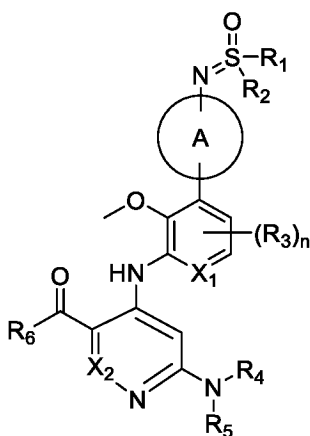
| IV (1 мг/кг) | | | | PO (10 мг/кг) | | | |
|--------------|-------------------|------------------|---------------|---------------------------|--------------------------|---------------|----------|
| Vd (л/кг) | Cl (мл/кг/мин) | $T_{1/2}$ (ч) | AUC (нМ.ч) | $C_{\text{макс}}$ (нМ) | $T_{\text{макс}}$ (ч) | AUC (нМ.ч) | F (%) |
| 0.45 | 3.39 | 1.61 | 9381 | 13400 | 0.75 | 47250 | 51.4 |

Примечание: Vd: объем распределения; Cl: скорость выведения; $T_{1/2}$: период полувыведения; AUC: отношение экспозиции (площадь под кривой); $C_{\text{макс}}$: максимальная концентрация; $T_{\text{макс}}$: время до достижения максимальной концентрации; F%: биодоступность; IV: внутривенная инъекция; PO: пероральное введение.

Заключение по результатам исследования: Соединение по настоящему изобретению показало прекрасные фармакокинетические характеристики, низкую скорость выведения и высокую пероральную биодоступность.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(II)

где

кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил;

X₁ и X₂ каждый независимо выбраны из N и CH;

R₁ и R₂ независимо выбраны из C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил опционально имеет 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a;

альтернативно, R₁ и R₂ объединены с атомом S, к которому они присоединены, образуя 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил опционально имеет 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a;

каждый R₃ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ алкокси;

R₄ выбран из атома водорода, -C(=O)R₄₁, -C(=O)NR₄₂R₄₃, 5-10-членного гетероарила и фенила, где 5-10-членный гетероарил и фенил необязательно имеют 1, 2 или 3 заместителя R_b;

R₄₁ выбран из C₁₋₃ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C₁₋₃ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, фенил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c;

R₄₂ выбран из атома водорода и C₁₋₃ алкила;

R₄₃ выбран из C₁₋₃ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и

4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-3} алкил, C_{3-8} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c ;

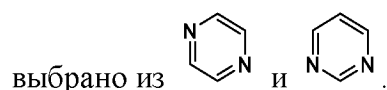
R_5 выбран из атома водорода и C_{1-3} алкила;

R_6 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-3}$ алкила и $-NH-C_{3-6}$ циклоалкила, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, $-NH-C_{1-3}$ алкил и $-NH-C_{3-6}$ циклоалкил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_d ;

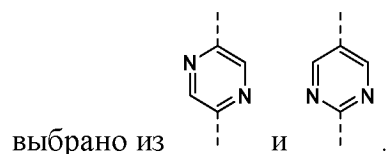
R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбраны из H, дейтерия, фтора, хлора, брома, иода, CN, NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

n выбран из 0, 1, 2 и 3.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А



3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А

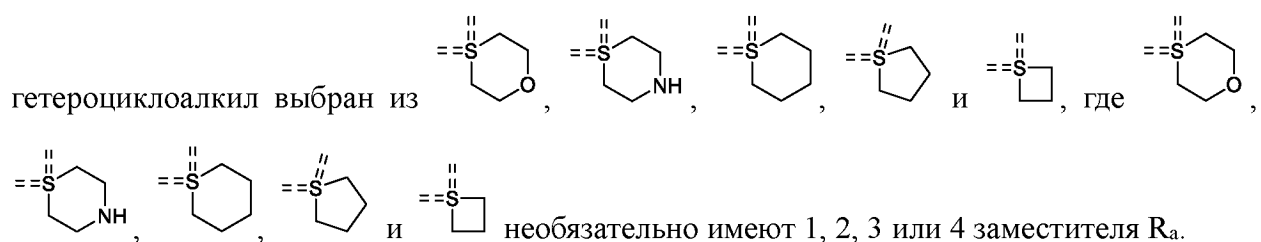


4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 и R_2 независимо выбраны из метила, этила и пропила, где метил, этил и пропил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a .

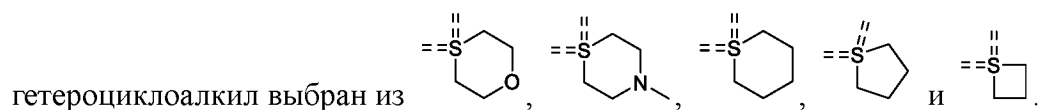
5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 и R_2 независимо выбраны из метила.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 и R_2 объединены с атомом S, к которому они присоединены, образуя 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил опционально имеет 1, 2, 3 или 4 заместителя R_a .

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где 4-6-членный

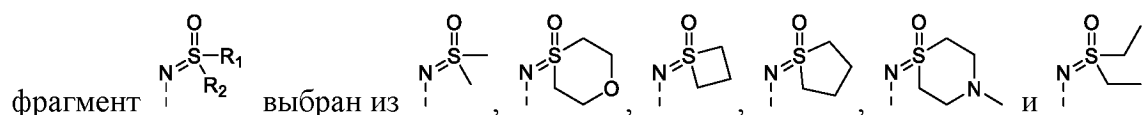


8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где 4-6-членный



9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_a выбран из атома водорода.

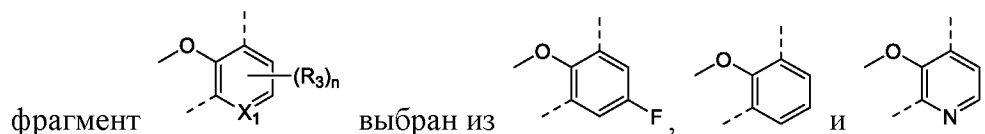
10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где структурный



11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X_1 выбран из N и CH.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R_3 независимо выбран из атома водорода и фтора.

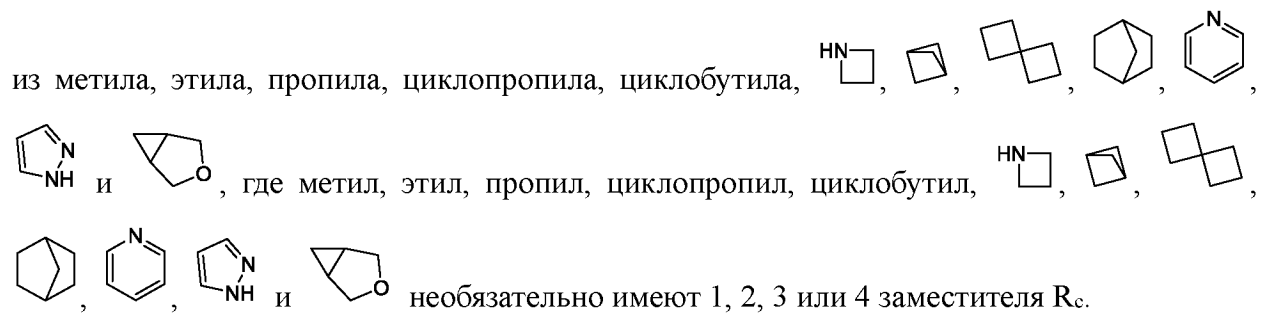
13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где структурный



14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_4 выбран из



15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{41} выбран



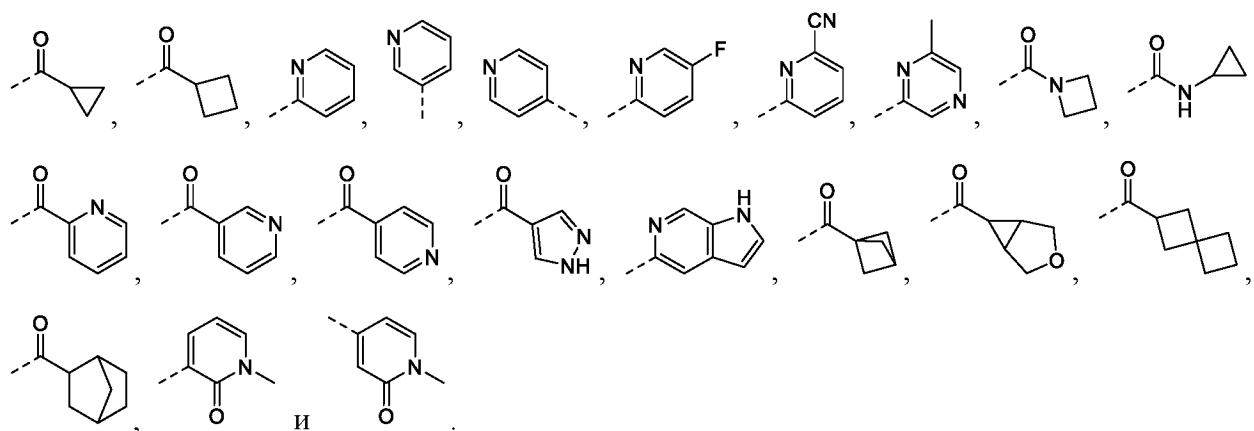
16. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{42} выбран из атома водорода.

17. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{43} выбран из метила, этила, пропила, циклопропила и циклобутила, где метил, этил, пропил, циклопропил и циклобутил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_c .

18. Соединение по любому из пп. 14-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_c выбран из H.

19. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_b выбран из атома водорода, фтора, CN и метила.

20. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_4 выбран из



21. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_5 выбран из атома водорода, метила и этила.

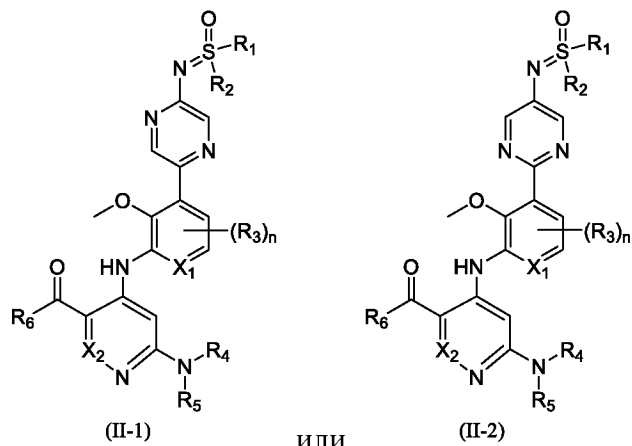
22. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_6 выбран из метила, этила, пропила, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH$ -циклопропила и $-NH$ -циклобутила, где метил, этил, пропил, метокси, этокси, циклопропил, циклобутил, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH$ -циклопропил и $-NH$ -циклобутил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_d .

23. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_6 выбран из метила, этила, $-NHCH_3$ и циклопропила, где метил, этил, $-NHCH_3$ и циклопропил необязательно имеют 1, 2, 3 или 4 заместителя R_d .

24. Соединение по любому из пп. 22-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_d выбран из атома водорода, дейтерия и метокси.

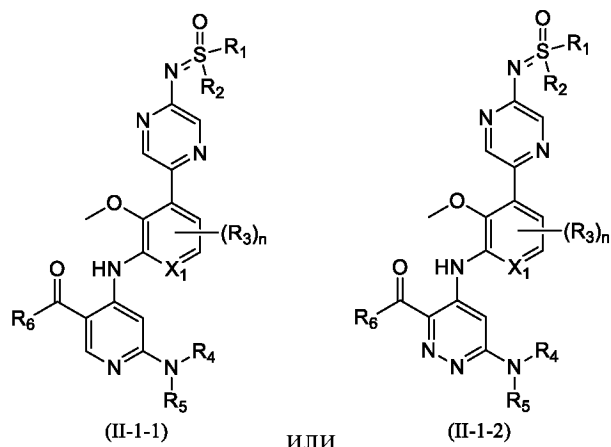
25. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_6 выбран из $-CH_2CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-NHCD_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_3$ и циклопропила.

26. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (II-1) или (II-2):



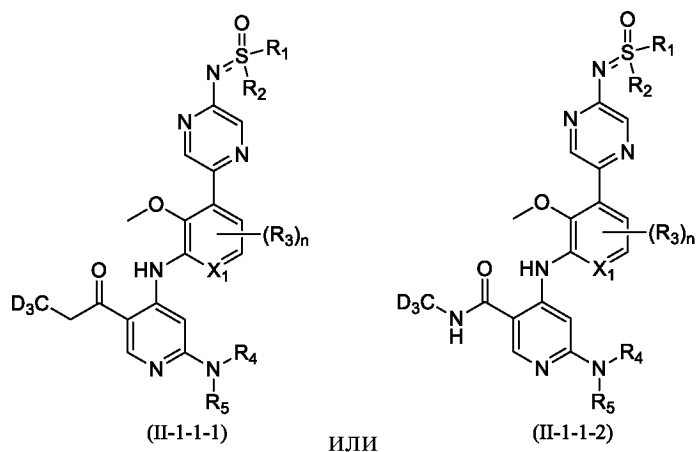
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X_1 , X_2 и n имеют значения, указанные в п. 1.

27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (II-1-1) или (II-1-2):



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X_1 и n имеют значения, указанные в п. 24.

28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (II-1-1-1) или (II-1-1-2):



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X_1 и n имеют значения, указанные в п. 1.

29. Соединение, представляющее собой одно из приведенных ниже соединений или его фармацевтически приемлемую соль

