

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393557** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.01

(22) Дата подачи заявки
2022.08.12

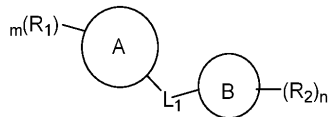
(51) Int. Cl. *C07D 215/48* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110926274.3; 202111485631.3;
202210624529.5
(32) 2021.08.12; 2021.12.07; 2022.06.02
(33) CN
(86) PCT/CN2022/112259
(87) WO 2023/016562 2023.02.16
(71) Заявитель:
ТИК МЕДИЦИНЕС, ИНК. (CN)

(72) Изобретатель:
**Лян Апэн, Ли Цзюнь, У Юйшен, Чэнь
Шаоцин, Лю Гуанбинь, Инь Чжоу,
Дун Шэнли, Ли Мэйхуа (CN)**
(74) Представитель:
**Котлов Д.В., Яшмолкина М.Л.,
Лазебная Е.А. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к полициклическому соединению и его применению. В частности, соединение по настоящему изобретению имеет структурную формулу, представленную формулой (I), где определения каждой группы и каждого заместителя такие, как представлено в описании. В настоящем изобретении также раскрыт способ получения соединения и применение соединения для контроля и лечения заболеваний, обусловленных аномальной активностью YAP/TEAD.



A1

202393557

202393557

A1

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к области медицины, а именно, к полициклическим соединениям, используемым для регуляции пути Hippo, а также к способу их получения и их применению. Полициклические соединения в основном используются для лечения или профилактики пролиферативных заболеваний (в том числе, онкологических заболеваний), в частности, для контроля и лечения заболеваний, обусловленных аномальной активностью YAP/TEAD.

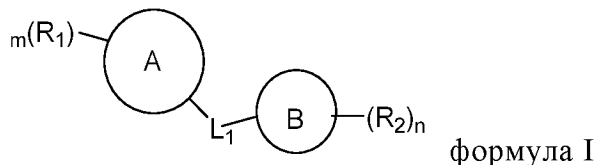
ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сигнальный путь Hippo состоит главным образом из основного киназного каскада, который содержит протеинкиназы MST1 и MST2 семейства Ste-20, поддерживающий белок Salvador и киназы супрессоров больших опухолей LATS1 и LATS2 для ингибирования коактиваторов транскрипции YAP (Yes1-ассоциированного белка) и TAZ (коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом). YAP и TAZ являются основными эффекторами сигнального пути Hippo. Они действуют как факторы транскрипции вместе с TEAD (ассоциированный домен с усиленной транскрипцией) в ядре, что увеличивает экспрессию таких генов-мишеней, как CTGF (фактор роста соединительной ткани) и CYR61. Путь Hippo является важным регуляторным фактором роста, пролиферации и миграции клеток. Транскрипционные факторы TEAD являются основой пути Hippo и играют важную роль в регуляции роста органов и заживлении ран. Дисрегуляция TEAD, а также его регуляторного кофактора, Yes-ассоциированного белка (YAP), сопряжена с рядом патологических процессов онкологических заболеваний человека и гиперпролиферации и нарушение этого пути часто наблюдается при онкологических заболеваниях человека. Как и в отношении белков TEAD, активация YAP и TAZ была обнаружена во многих опухолях человека и они играют существенно важную роль в возникновении, прогрессировании и метастазировании опухолей. В частности, экспрессия YAP увеличивается у пациентов с раком молочной железы, раком яичников, раком толстой кишки, раком печени и раком поджелудочной железы и связана со снижением выживаемости. Согласно с этим, активация или сверхэкспрессия YAP или TAZ усиливает экспрессию TEAD-зависимых генов (CCN1, CTGF, ITGB2 и *Вirc5*/сурвивина) и способствует пролиферации и миграции многих типов клеток. Напротив, блокирование передачи сигналов образования комплекса YAP/TAZ-TEAD или опосредованное блокирование экспрессии ряда промитотических генов-мишеней TEAD может значительно снизить пролиферацию и канцерогенную трансформацию клеток. Кроме того, путь Hippo также перекрестно взаимодействует с другими сигнальными путями, в частности, Wnt, Notch, Hedgehog и MAPK, влияя тем самым на различные биологические функции. Дисфункция пути Hippo может быть связана не только с онкологическими заболеваниями, но и с рядом других заболеваний человека. Поэтому использование комплекса YAP-TEAD в качестве терапевтической мишени представляется перспективным.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

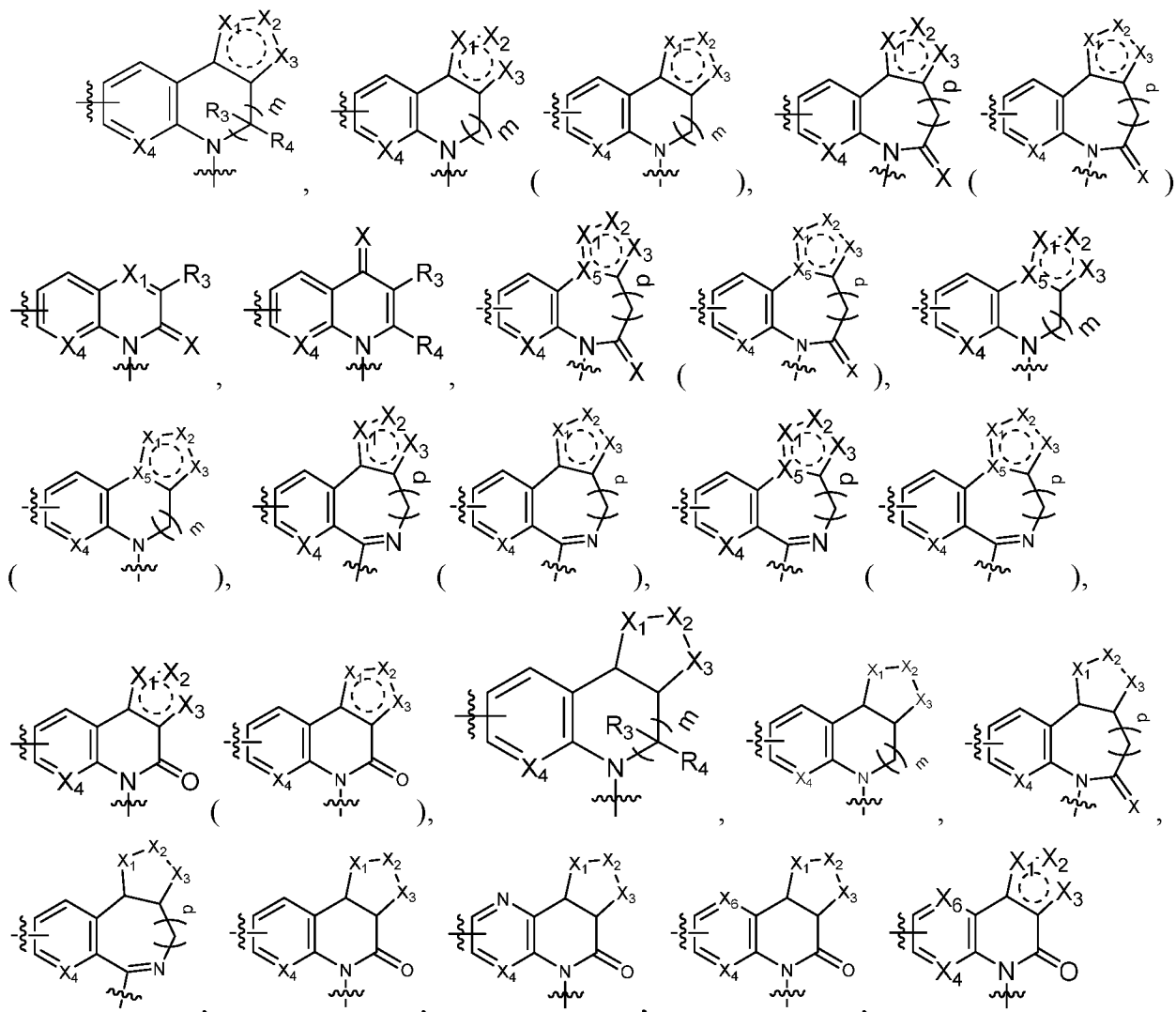
Целью настоящего изобретения является предложение соединения согласно формуле I, способа его получения и его применения.

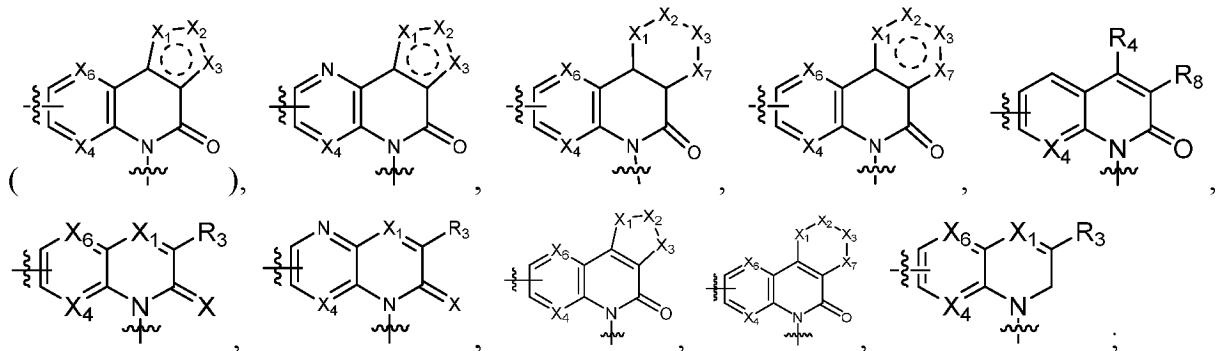
В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение согласно формуле I, либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство,



где:

A выбирают из группы, состоящей из





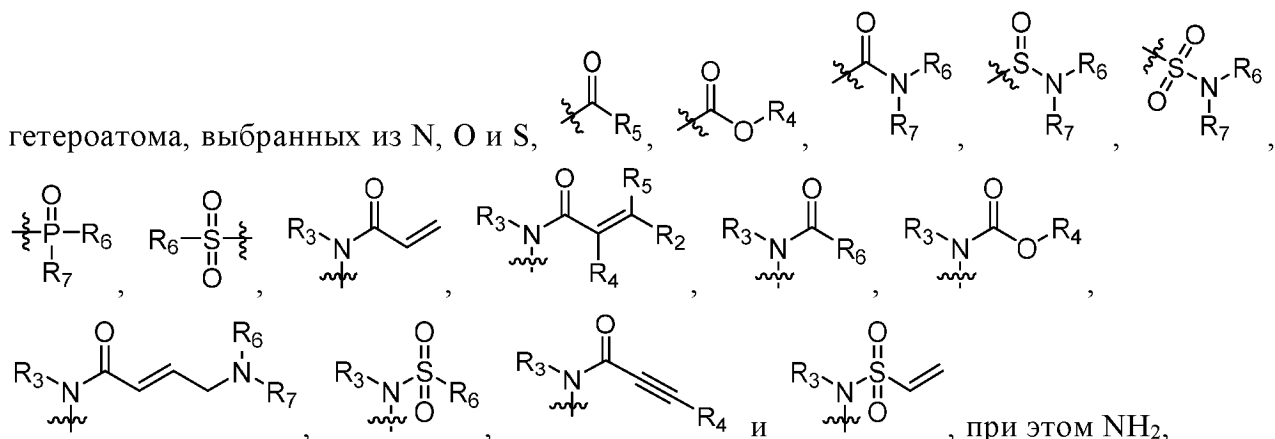
L_1 может отсутствовать или представлять собой CR_3R_4 ;

В выбирают из группы, состоящей из С6-С10 арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и С5-С10 циклоалкила;

X выбирают из O, NH, CR_3R_4 и S;

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ и X_7 независимо выбирают из группы, состоящей из CR_3 , $(CR_3)_2$, N, O, S, SR_3 , SR_3R_4 , NR_4 , CR_3R_4 , $(CR_3R_4)_2$;

R_1 независимо выбирают из H, D, галогена, CN, NH_2 , уреидогруппы, карбоксила, карбаматной группы, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ алкоксила, С₃₋₆ циклоалкила, С₃₋₆ циклоалкоксигруппы, С6-С10 арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3



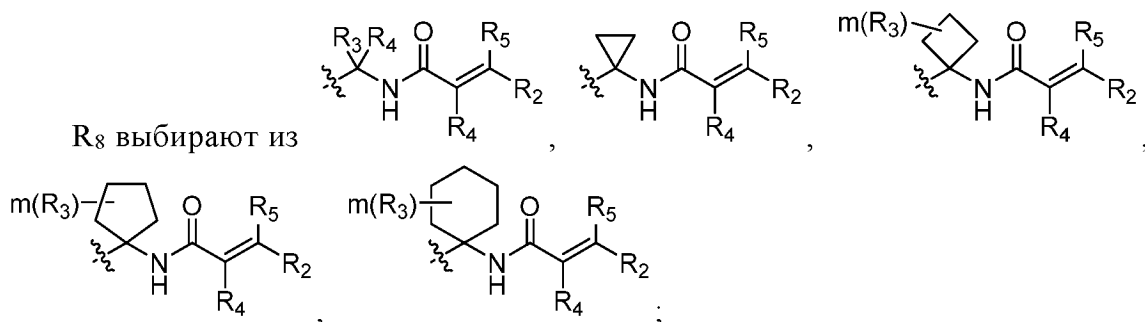
гетероатома, выбранных из N, O и S, сложноэфирная группа, уреидогруппа, карбаматная группа, ациламиногруппа, С₁₋₆ алкил, С₁₋₆ алкоксил, С₃₋₆ циклоалкил, С₃₋₆ циклоалкоксигруппа, С6-С10 арил и 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R;

каждый из R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо выбирают из H, D, галогена, CN, NH_2 , $-CO-(C_{1-6}$ алкил)-группы, $=O$, $-C(=O)-O-(C_{1-6}$ алкил)-группы, $-C(=O)-O-OVi$, $-S(=O)_2-NR_6R_7$,

$\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}P\text{---}R_6 \\ | \\ R_7 \end{matrix}$, сложноэфирной группы, уреидогруппы, карбаматной группы, ациламиногруппы, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₁₋₆ алкоксила, С₃₋₆ циклоалкила, С₃₋₆ циклоалкоксигруппы, С6-С10 арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, SF_5 , при этом NH_2 , сложноэфирная группа, уреидогруппа, карбаматная группа, ациламиногруппа, С₁₋₆ алкил, С₁₋₆ алкоксигруппа, С₃₋₆ циклоалкил, С₃₋₆ циклоалкоксигруппа, С6-С10 арил и 5–10-членный гетероарил,

содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R; либо X₁ и X₇ независимо представляют собой CR₃R₄, а X₁ и X₇ имеют общий R₃ и R₃ представляет собой C1–C6 алкилен;

R₆ и R₇ независимо выбирают из водорода, D, C_{1–6} алкила, C_{3–6} циклоалкила, C_{6–10} арила, NH₂, NH(C_{1–6} алкил)-группы, N(C_{1–6} алкил)₂-группы, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5–10-членного гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, -S(O)₂-(C_{1–6} алкил)-группы, -S(O)₂-(C_{2–6} алкенил)-группы, при этом C_{1–6} алкил, C_{3–6} циклоалкил, C_{6–10} арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R, либо R₆ и R₇ образуют 3–7-членный карбоцикл, либо R₆ и R₇ образуют 3–7-членный гетероцикл, содержащий N, O или S;

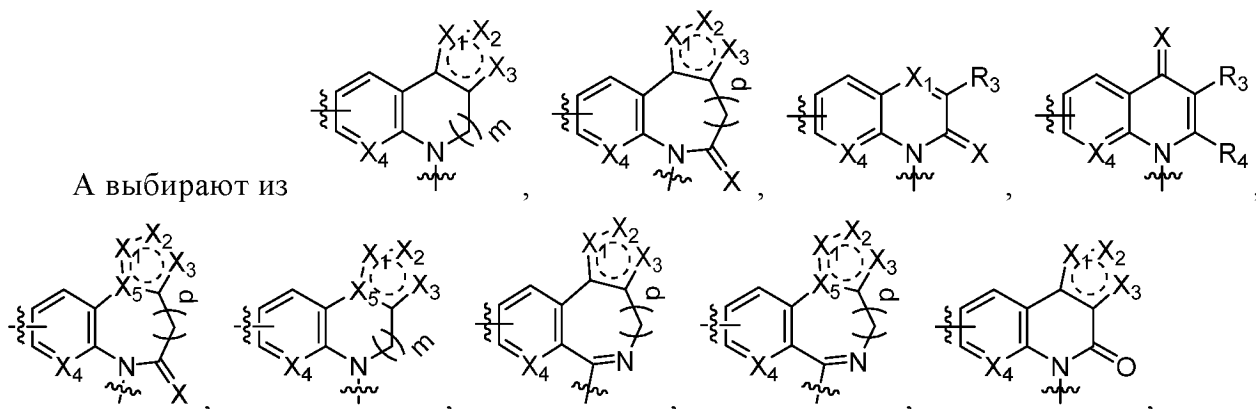


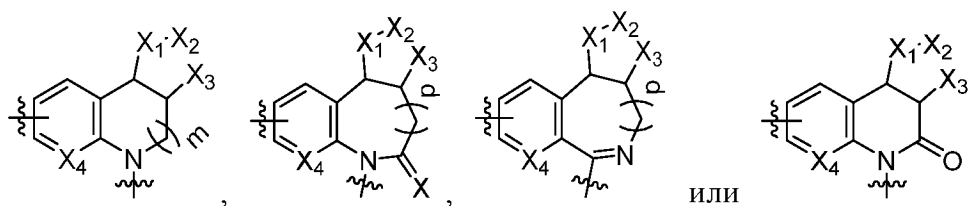
каждый R независимо выбирают из галогена, CN, OH, -(C_{1–6} алкилен)-N(C_{1–6} алкил)₂-группы, NH₂, NH(C_{1–6} алкил)-группы, сложноэфирной группы, уреидогруппы, карбаматной группы, ациламиногруппы, C_{1–6} алкила, C_{1–6} алкоксила, C_{3–6} циклоалкила, C_{3–6} циклоалкоксигруппы, C_{2–6} алкенила, C_{2–6} алкинила, C_{6–10} арила, 5–10-членного гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных или незамещенных R'; R' независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1–6} алкила, галоген-C_{1–6} алкила, C_{1–6} алкоксила, NH₂, NH(C_{1–6} алкил)-группы, N(C_{1–6} алкил)₂-группы, CN, галогена, =O;

каждый m и n независимо выбирают из 1, 2, 3 и 4;

r выбирают из 0, 1 и 2.

В другом предпочтительном варианте осуществления





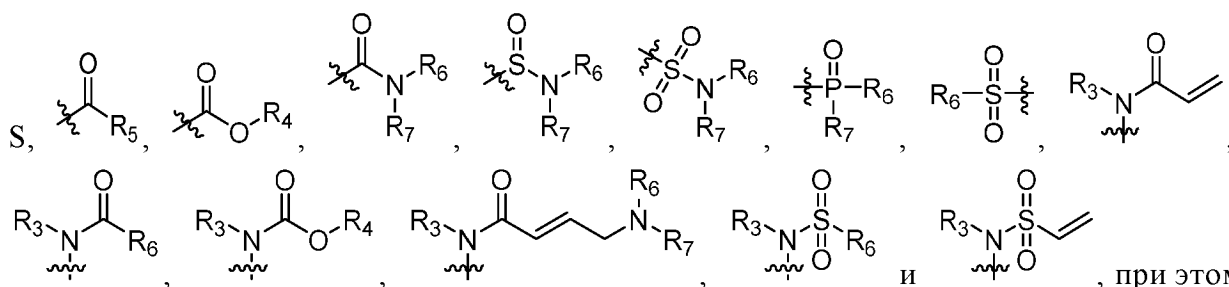
L_1 может отсутствовать или представлять собой CR_3R_4 ;

V выбирают из C_6 - C_{10} арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N , O или S , и C_5 - C_{10} циклоалкила;

X выбирают из O , NH и S ;

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и X_5 независимо выбирают из CR_3 , $(CR_3)_2$, N , O , S , NR_4 , CR_3R_4 , $(CR_3R_4)_2$;

R_1 выбирают из H , галогена, CN , NH_2 , уреидогруппы, карбоксила, карбаматной группы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкоксигруппы, C_6 - C_{10} арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N , O и



NH_2 , сложноэфирная группа, уреидогруппа, карбаматная группа, ациламиногруппа, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкоксигруппа, C_6 - C_{10} арил и 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N , O и S , необязательно замещены 1, 2 или 3 R ;

каждый из R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбирают из H , галогена, CN , NH_2 , $-CO-(C_{1-6}$ алкил)-группы, сложноэфирной группы, уреидогруппы, карбаматной группы, ациламиногруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкоксигруппы, C_6 - C_{10} арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N , O и S , SF_5 , при этом NH_2 , сложноэфирная группа, уреидогруппа, карбаматная группа, ациламиногруппа, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкоксигруппа, C_6 - C_{10} арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N , O и S , необязательно замещены 1, 2 или 3 R ;

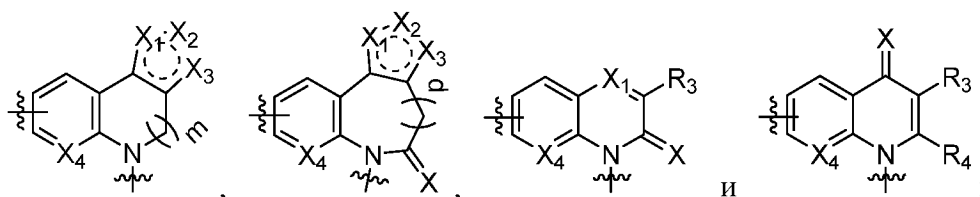
R_6 и R_7 независимо выбирают из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил)-группы, $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ -группы, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N , O и S , 5–10-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N , O и S , $-S(O)_2-(C_{1-6}$ алкил)-группы, $-S(O)_2-(C_{2-6}$ алкенил)-группы, при этом C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N , O и S , необязательно замещены 1, 2 или 3 R , либо R_6 и R_7 образуют 3–7-членный карбоцикл или R_6 и R_7 образуют 3–7-членный гетероцикл, содержащий N , O или S ;

каждый R независимо выбирают из галогена, CN, OH, -(C₁₋₆ алкилен)-N(C₁₋₆ алкил)₂-группы, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил)-группы, сложноэфирной группы, уреидогруппы, карбаматной группы, ациламиногруппы, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкоксигруппы, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, 5–10-членного гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных или незамещенных R'; R' независимо выбирают из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галоген-C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, NH₂, NH(C₁₋₆ алкил)-группы, N(C₁₋₆ алкил)₂-группы, CN, галогена;

каждый m и n независимо выбирают из 1, 2, 3 и 4;

r выбирают из 0, 1 и 2.

В другом предпочтительном варианте осуществления



A выбирают из

L₁ может отсутствовать или представлять собой CR₃R₄;

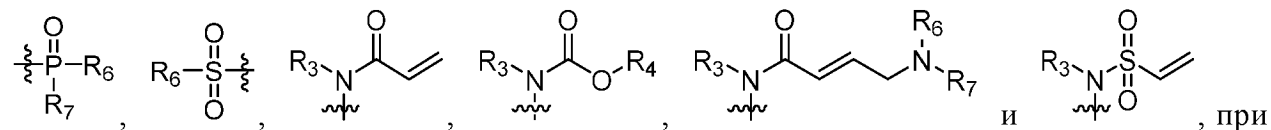
B выбирают из C₆₋₁₀ арила или 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S:

X выбирают из O, NH и S:

X₁, X₂, X₃ и X₄ независимо выбирают из группы, состоящей из CR₃, N, O, S и NR₄;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, галогена, CN, NH₂, уреидогруппы, карбоксила, карбаматной группы, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкоксигруппы, C₆₋₁₀ арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3

гетероатома, выбранных из N, O и S,



при этом NH₂, сложноэфирная группа, уреидогруппа, карбаматная группа, ациламиногруппа, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкоксил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкоксигруппа, C₆₋₁₀ арил и 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R;

каждый R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбирают из H, галогена, CN, NH₂, -CO-(C₁₋₆ алкил)-группы, сложноэфирной группы, уреидогруппы, карбаматной группы, ациламиногруппы, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкоксигруппы, C₆₋₁₀ арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом NH₂, сложноэфирная группа, уреидогруппа, карбаматная группа, ациламиногруппа, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкоксил, C₃₋₆

циклоалкил, С₃₋₆ циклоалкоксигруппа, С₆₋₁₀ арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R;

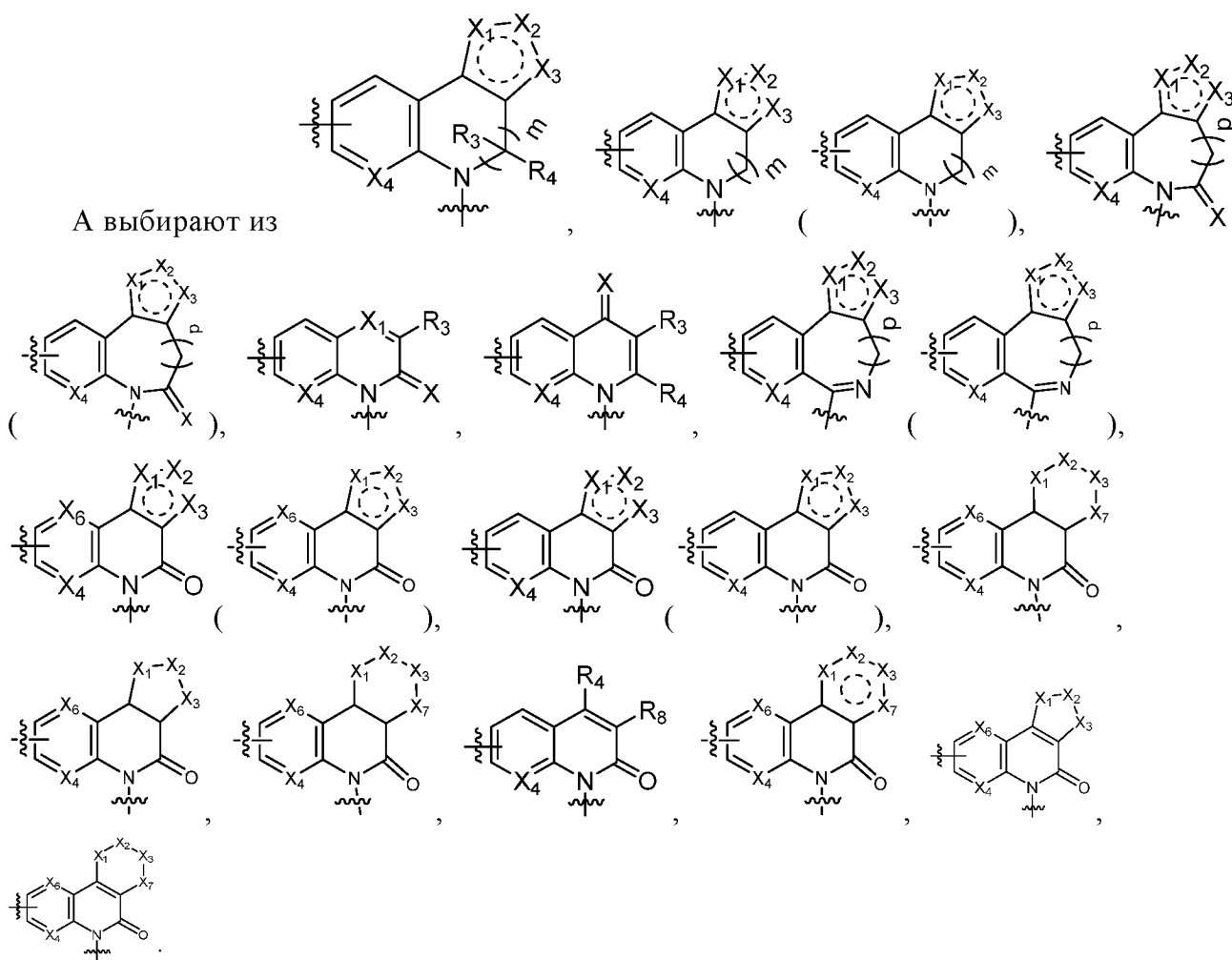
R₆ и R₇ независимо выбирают из водорода, С₁₋₆ алкила, С₃₋₆ циклоалкила, С₆₋₁₀ арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, -S(O)₂-(С₁₋₆ алкил)-группы, -S(O)₂-(С₂₋₆ алкенил)-группы, при этом С₁₋₆ алкил, С₃₋₆ циклоалкил, С₆₋₁₀ арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R, либо R₆ и R₇ образуют 3–7-членный карбоцикл или R₆ и R₇ образуют 3–7-членный гетероцикл, содержащий N, O и S;

каждый R независимо выбирают из галогена, CN, OH, NH₂, сложноэфирной группы, уреидогруппы, карбаматной группы, ациламиногруппы, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ алкоксила, С₃₋₆ циклоалкила, С₃₋₆ циклоалкоксигруппы, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₆₋₁₀ арила и 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый m и n независимо выбирают из 1, 2, 3 и 4;

r выбирают из 0, 1 и 2.

В другом предпочтительном варианте осуществления

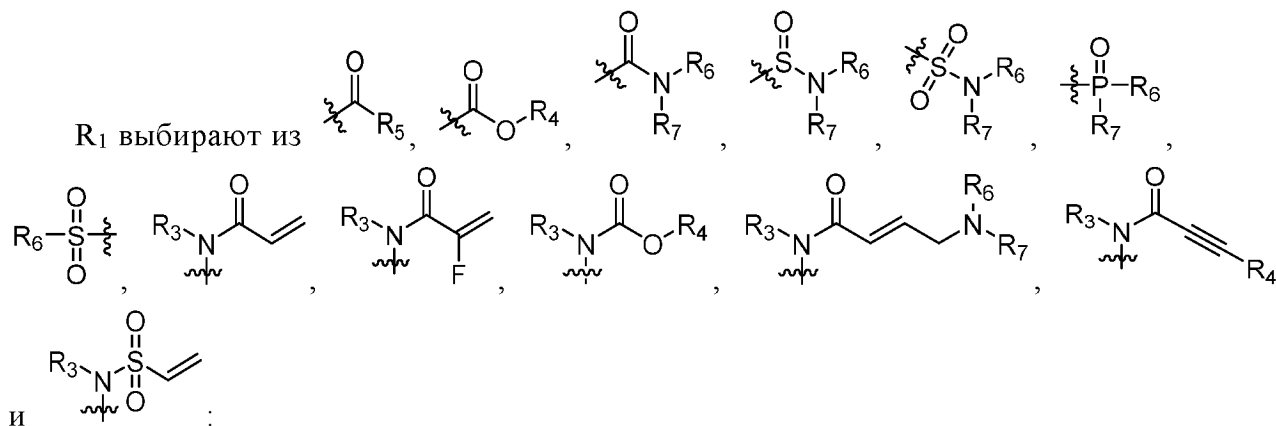


L₁ может отсутствовать или представлять собой CR₃R₄;

V представляет собой С₆₋₁₀ арил;

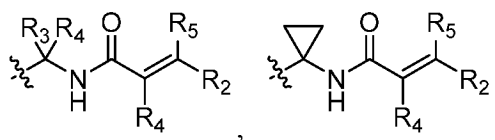
X представляет собой O;

X₁, X₂, X₃, X₄, X₆ и X₇ независимо выбирают из CR₃, N, CR₃R₄ и NR₄;



каждый из R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбирают из H, галогена, CN, NH₂, -CO-(C₁₋₆ алкил)-группы, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкоксигруппы, C₆₋₁₀ арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом NH₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкоксил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкоксигруппа, C₆₋₁₀ арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R;

R₆ и R₇ независимо выбирают из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, -S(O)₂-(C₁₋₆ алкил)-группы, -S(O)₂-(C₂₋₆ алкенил)-группы, при этом C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R, либо R₆ и R₇ образуют 3–7-членный карбоцикл или R₆ и R₇ образуют 3–7-членный гетероцикл, содержащий N, O или S;



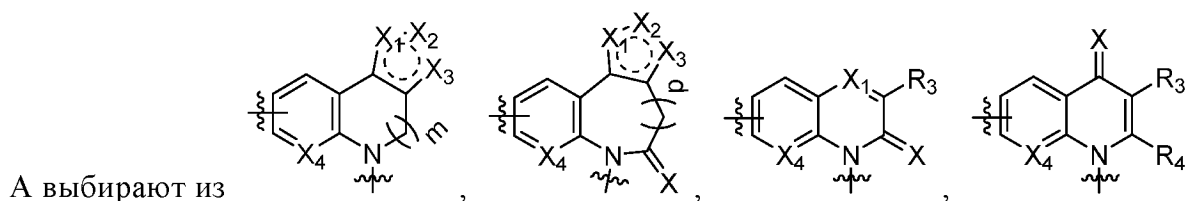
R₈ выбирают из

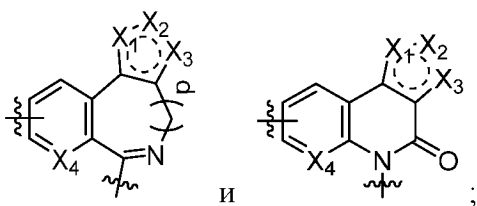
каждый R независимо выбирают из галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкоксигруппы, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила или 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый m и n независимо выбирают из 1, 2, 3 и 4;

r выбирают из 0, 1 и 2.

В другом предпочтительном варианте осуществления



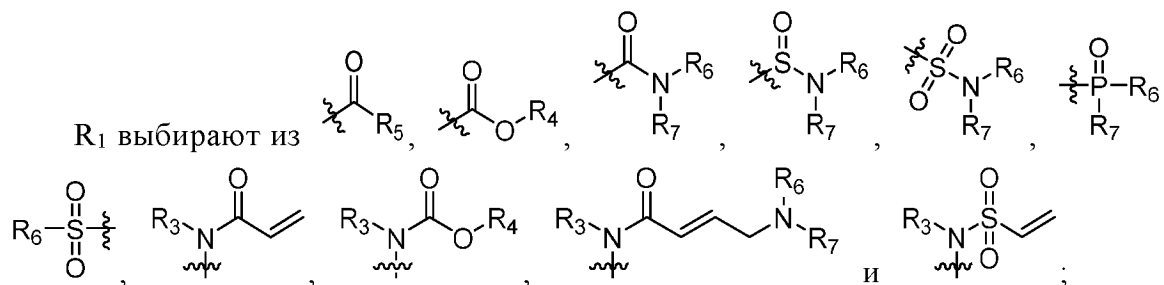


L_1 может отсутствовать или представлять собой CR_3R_4 ;

V представляет собой C6-C10 арил;

X представляет собой O;

X_1, X_2, X_3 и X_4 независимо выбирают из CR_3, N и NR_4 ;



каждый из R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо выбирают из H, галогена, CN, NH_2 , $-CO-(C_{1-6}$ алкил)-группы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкоксигруппы, C6-C10 арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом NH_2 , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкоксигруппа, C6-C10 арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R;

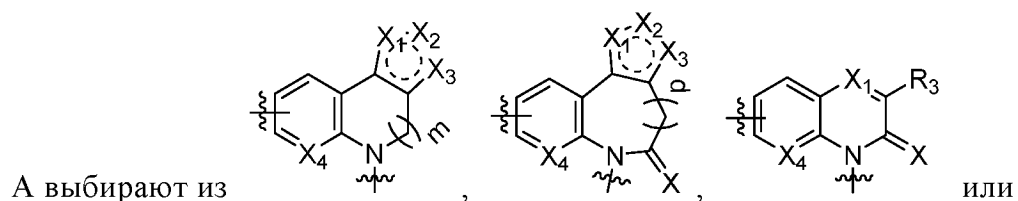
R_6 и R_7 независимо выбирают из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C6-C10 арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-S(O)_2-(C_{1-6}$ алкил)-группы, $-S(O)_2-(C_{2-6}$ алкенил)-группы, при этом C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C6-C10 арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R, либо R_6 и R_7 образуют 3–7-членный карбоцикл или R_6 и R_7 образуют 3–7-членный гетероцикл, содержащий N, O или S;

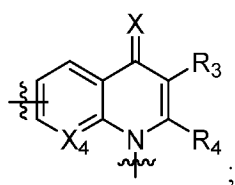
каждый R независимо выбирают из галогена, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкоксигруппы, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C6-C10 арила или 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый m и n независимо выбирают из 1, 2, 3 и 4;

r выбирают из 0, 1 и 2.

В другом предпочтительном варианте осуществления



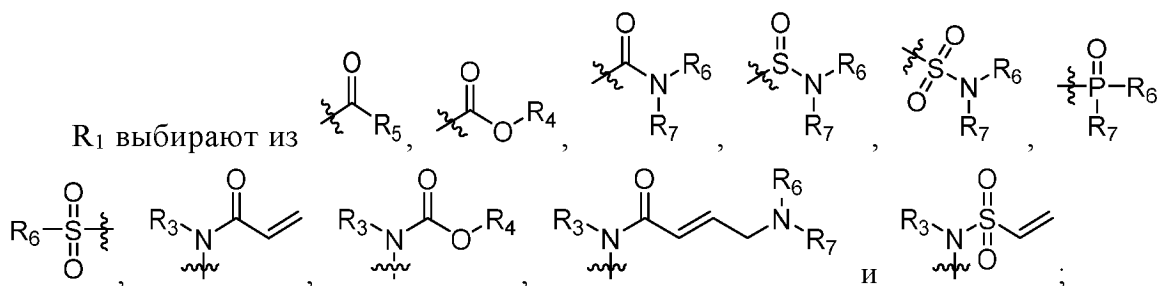


L₁ может отсутствовать или представлять собой CR₃R₄;

В представляет собой С6-С10 арил;

Х представляет собой О;

X₁, X₂, X₃ и X₄ независимо выбирают из CR₃, N и NR₄;



каждый из R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбирают из H, галогена, CN, NH₂, -CO-(C₁₋₆ алкил)-группы, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкоксигруппы, C₆₋₁₀ арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом NH₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкоксил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкоксигруппа, C₆₋₁₀ арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R;

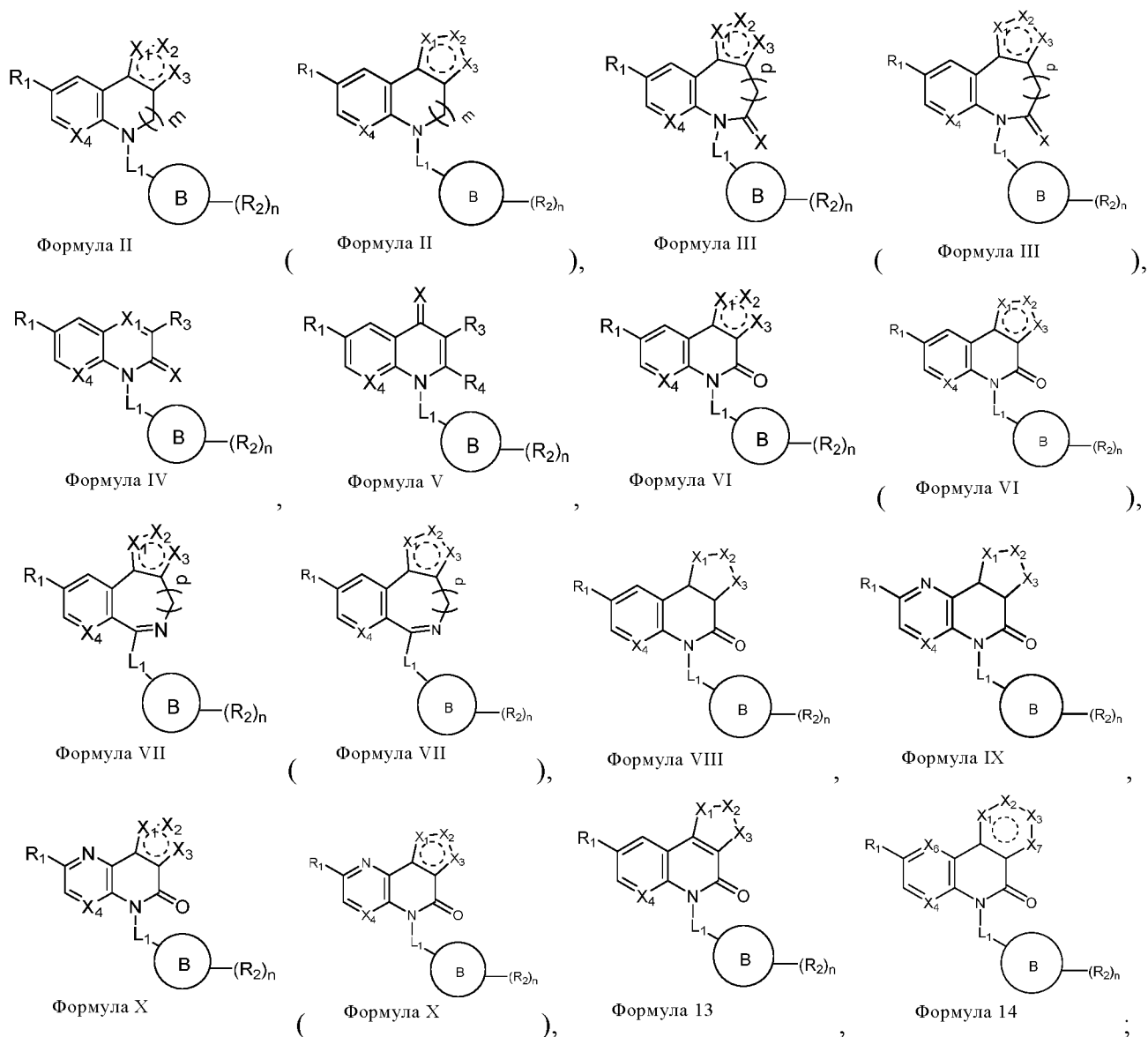
R₆ и R₇ независимо выбирают из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, -S(O)₂-(C₁₋₆ алкил)-группы, -S(O)₂-(C₂₋₆ алкенил)-группы, при этом C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R, либо R₆ и R₇ образуют 3–7-членный карбоцикл или R₆ и R₇ образуют 3–7-членный гетероцикл, содержащий N, O или S;

каждый R независимо выбирают из галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкоксигруппы, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила или 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый m и n независимо выбирают из 1, 2, 3 и 4;

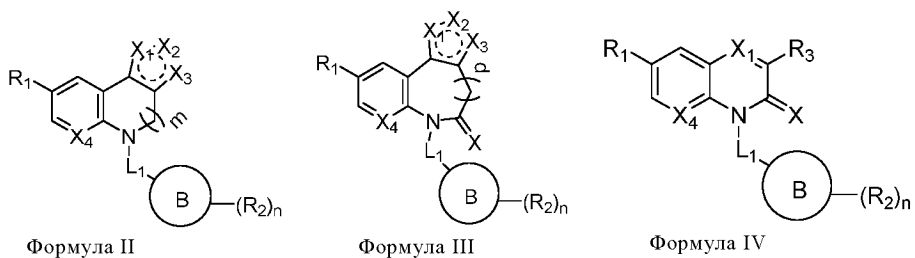
r выбирают из 0, 1 и 2.

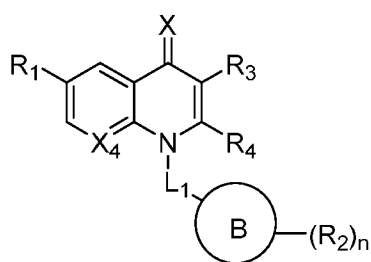
В другом предпочтительном варианте осуществления соединения выбирают из группы, состоящей из:



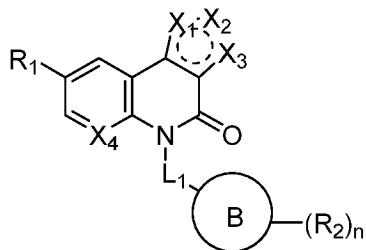
где каждая группа определена, как указано выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединение выбирают из группы, состоящей из:

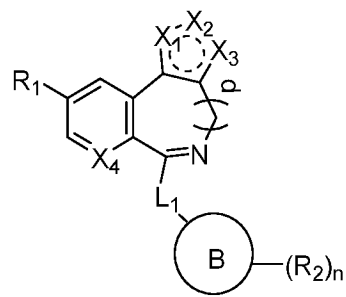




Формула V



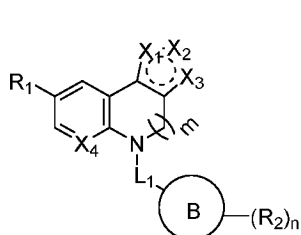
Формула VI



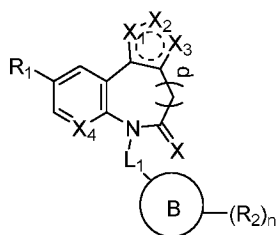
Формула VII

где каждая группа определена, как указано выше.

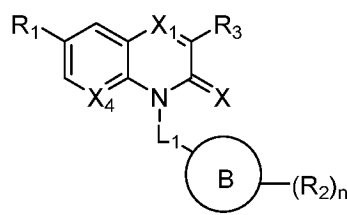
В другом предпочтительном варианте осуществления соединение выбирают из группы, состоящей из:



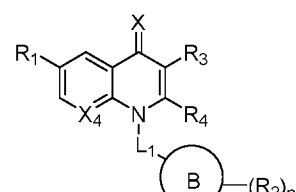
Формула II



Формула III



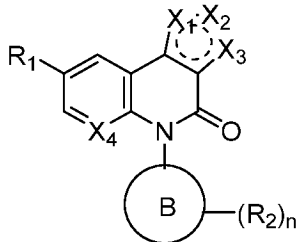
Формула IV



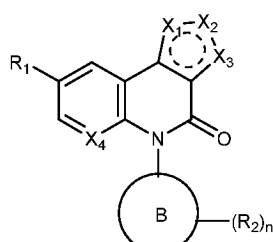
Формула V

где каждая группа определена, как указано выше.

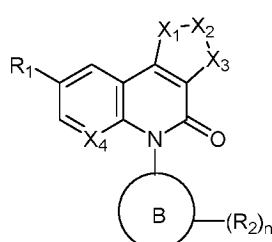
В другом предпочтительном варианте осуществления соединение выбирают из группы, состоящей из:



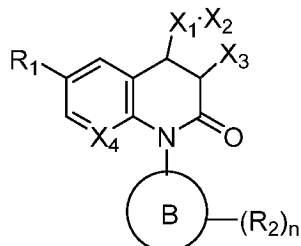
Формула XI



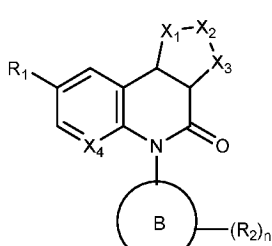
Формула XI



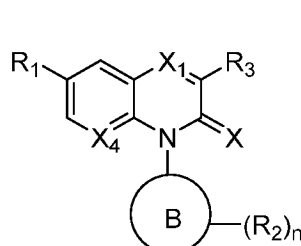
Формула 13'



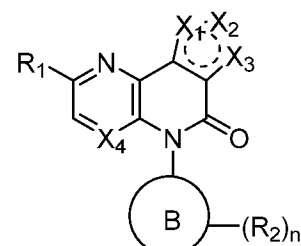
Формула XI'



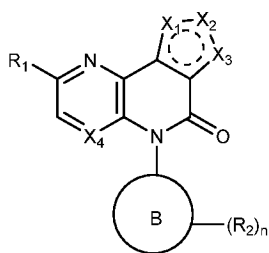
Формула XI'



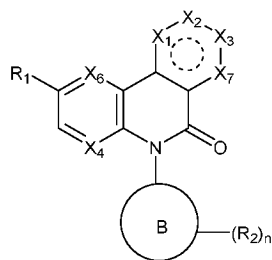
Формула IV'



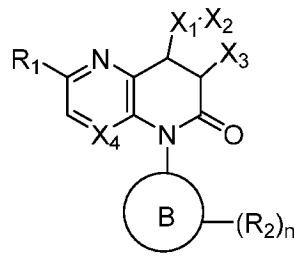
Формула XII



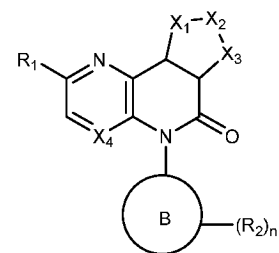
Формула XII



Формула 14'



Формула XII'



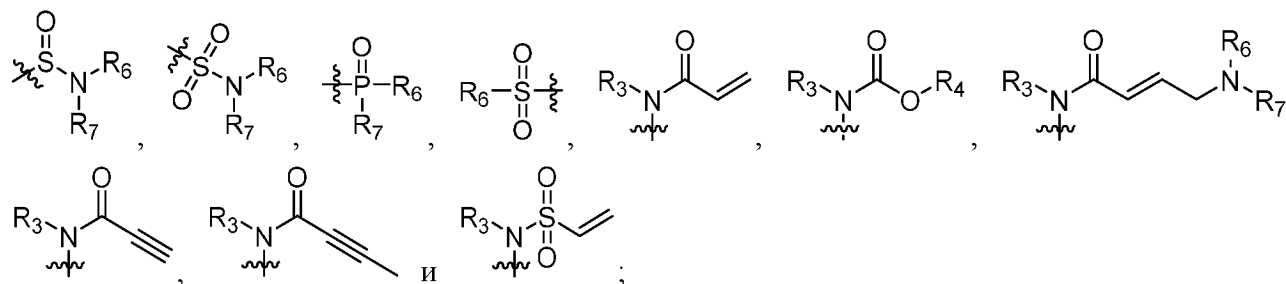
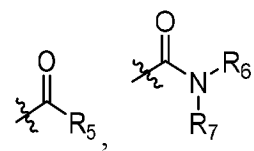
Формула XII''

(

,

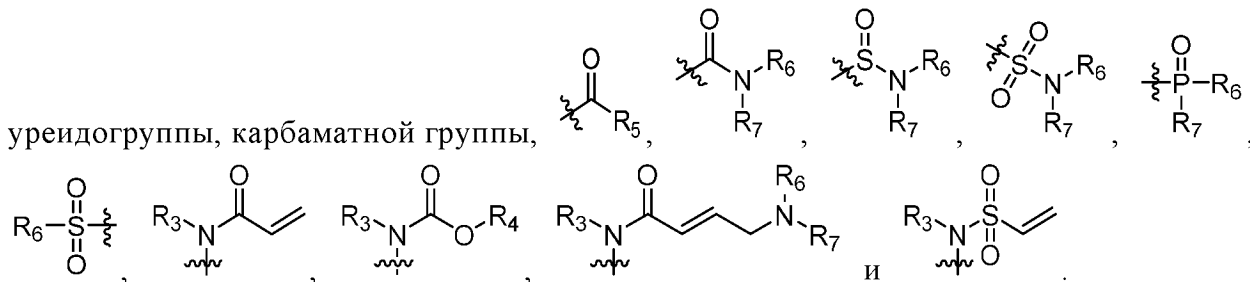
)

R₁ выбирают из CN, уреидогруппы, карбаматной группы,




где каждая группа определена, как указано выше.


В другом предпочтительном варианте осуществления, R₁ выбирают из CN,




В другом предпочтительном варианте осуществления, R₂ выбирают из трифторметила, фтора, хлора, брома, йода, метила, циклопентила, циклогексила и пентафтортиогруппы.

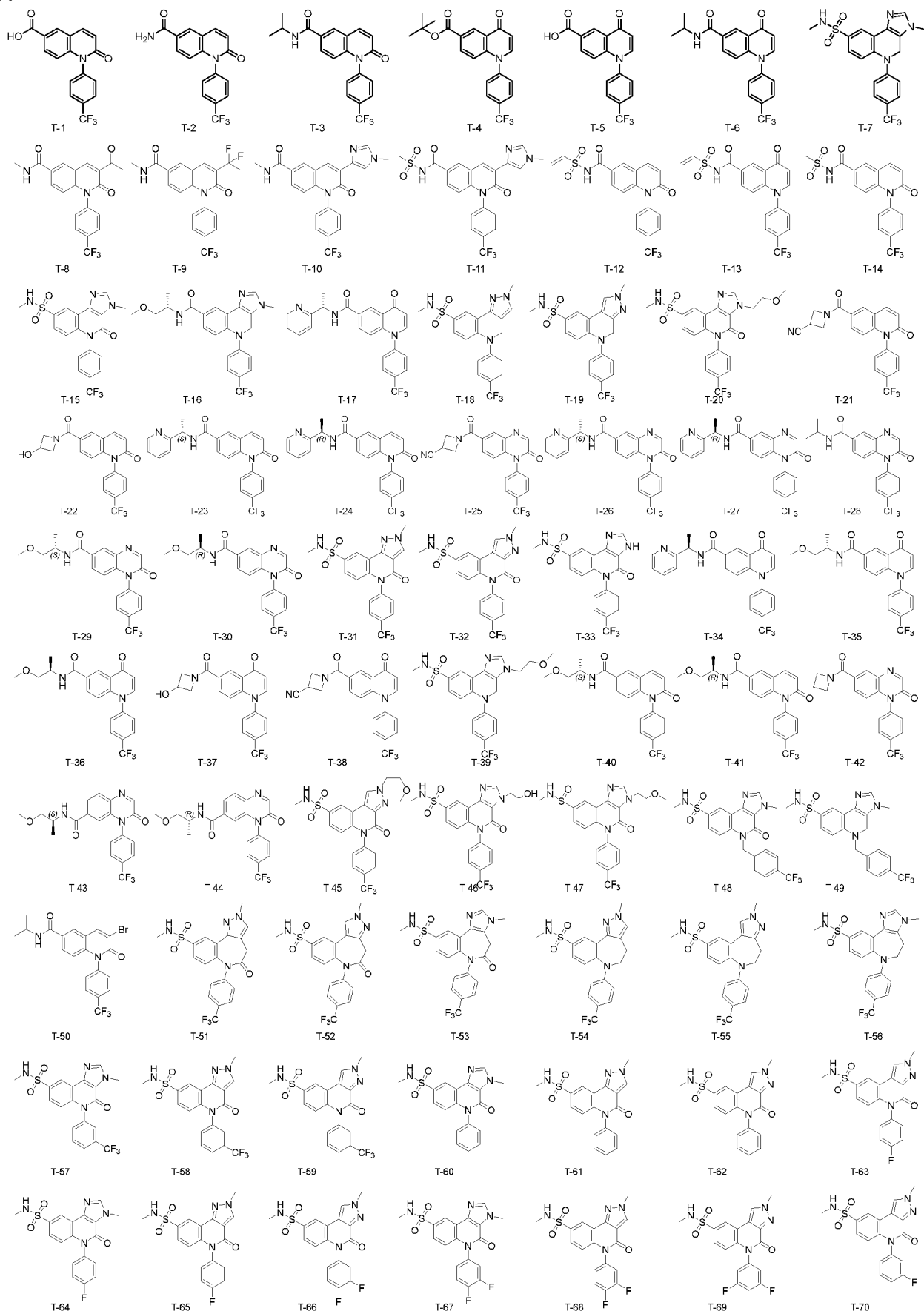
В другом предпочтительном варианте осуществления, R₂ выбирают из трифторметила, фтора, хлора, брома, йода, метила, циклопентила и циклогексила.

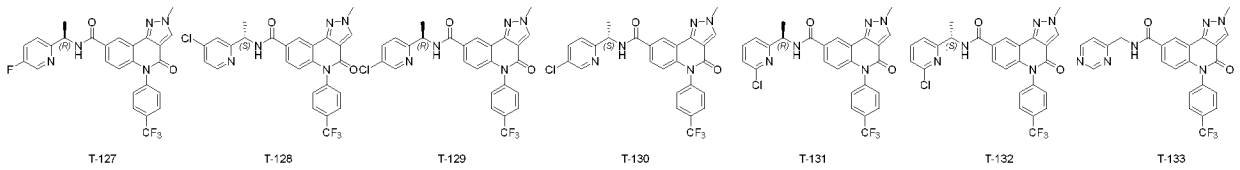
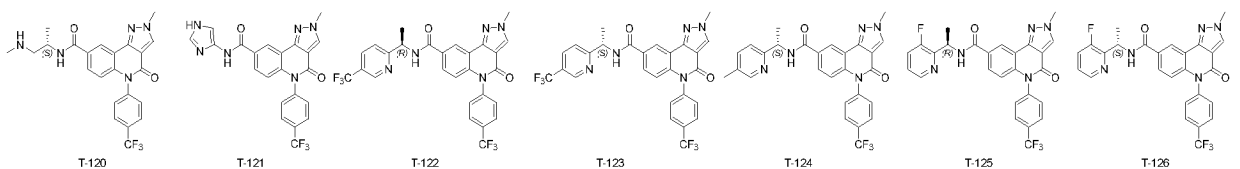
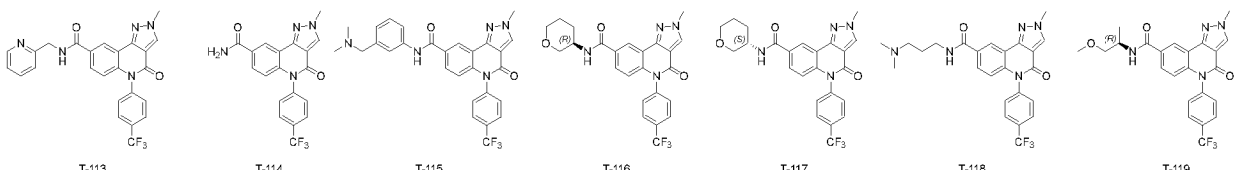
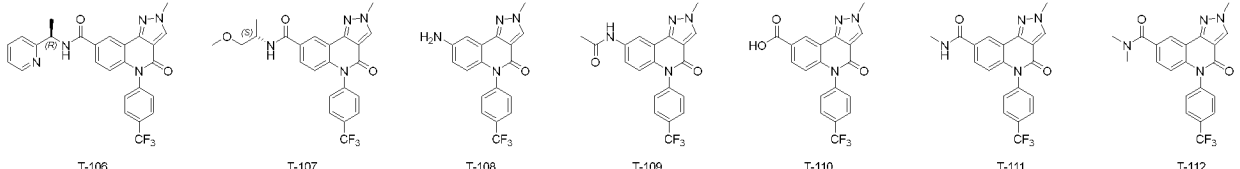
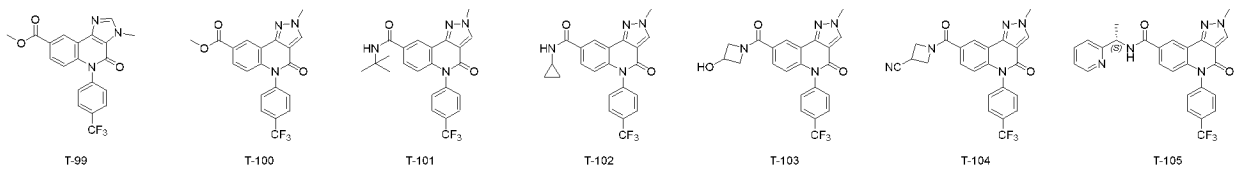
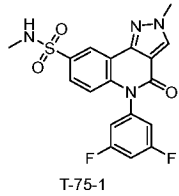
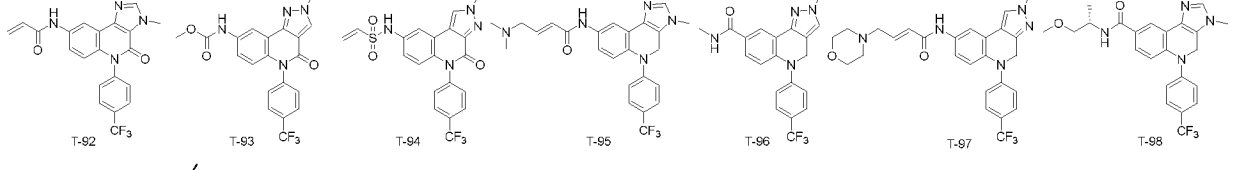
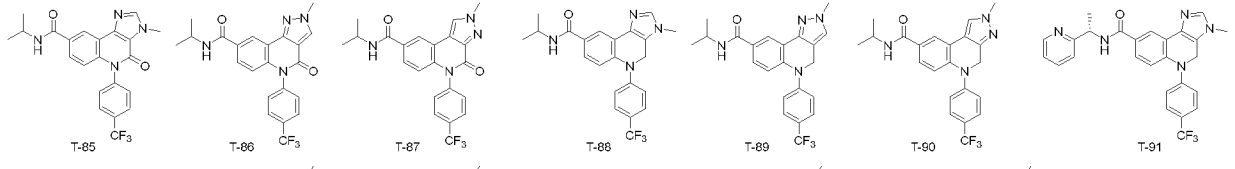
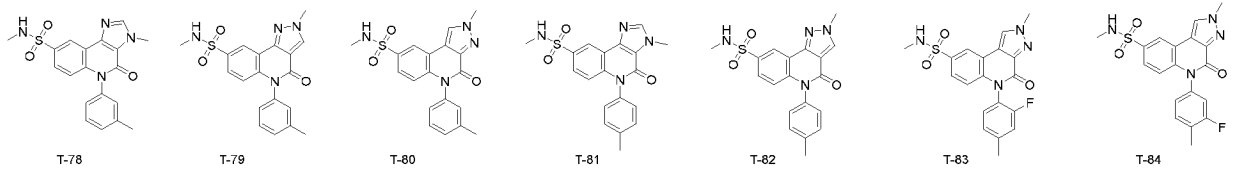
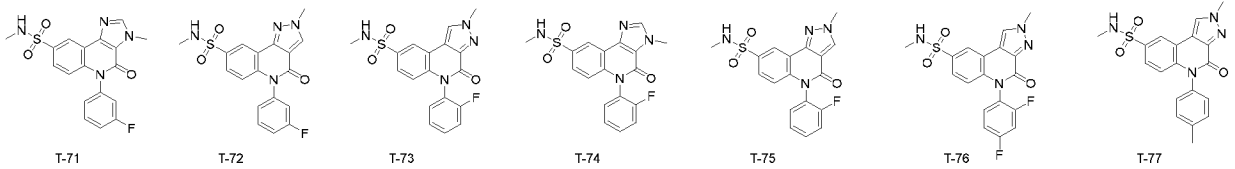
В другом предпочтительном варианте осуществления  представляет собой ароматическую группу или ненасыщенную группу.

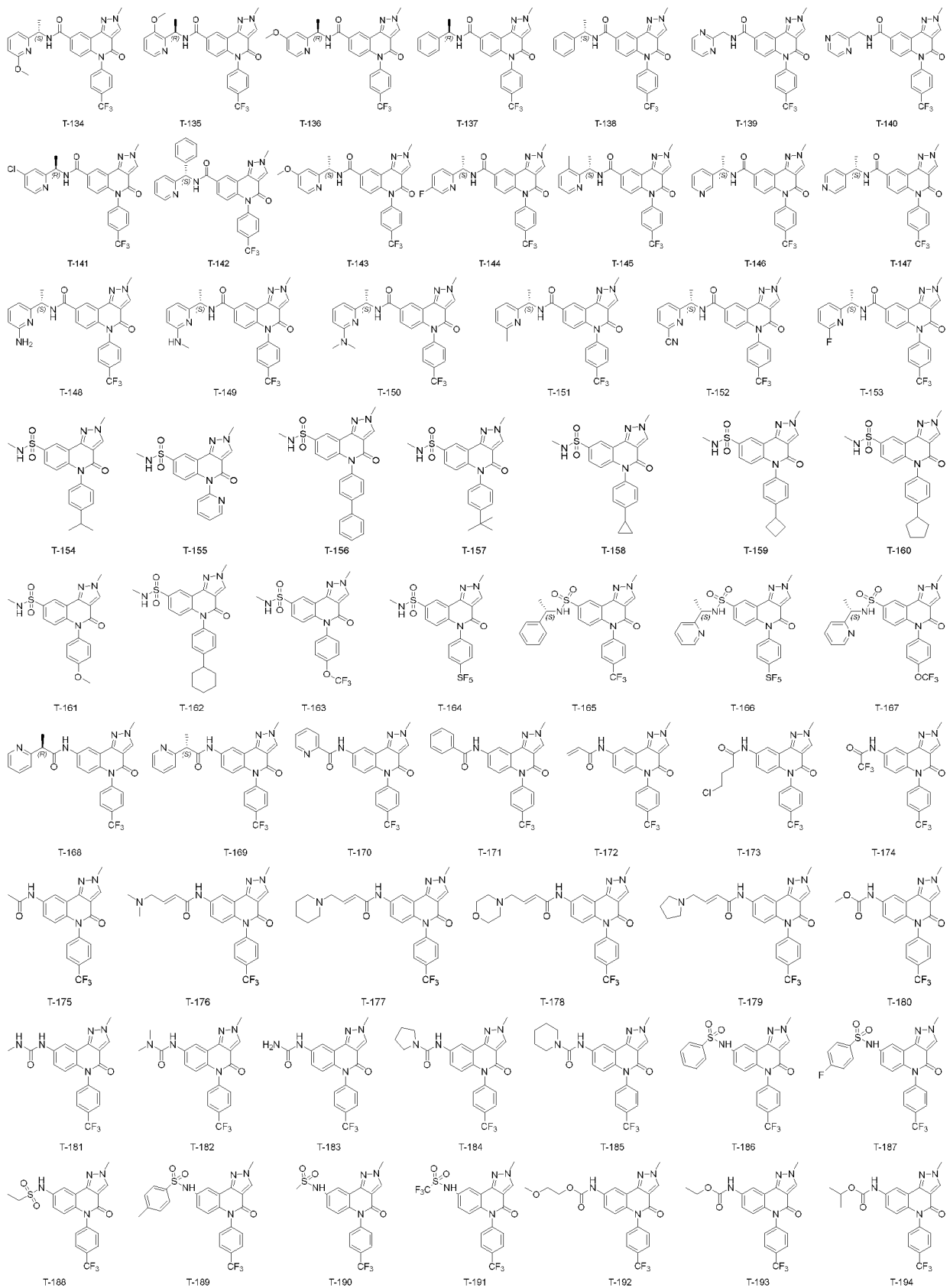
В другом предпочтительном варианте осуществления  представляет собой неароматическую группу или насыщенную группу. Одинаковые форматные группы имеют одинаковые значения.

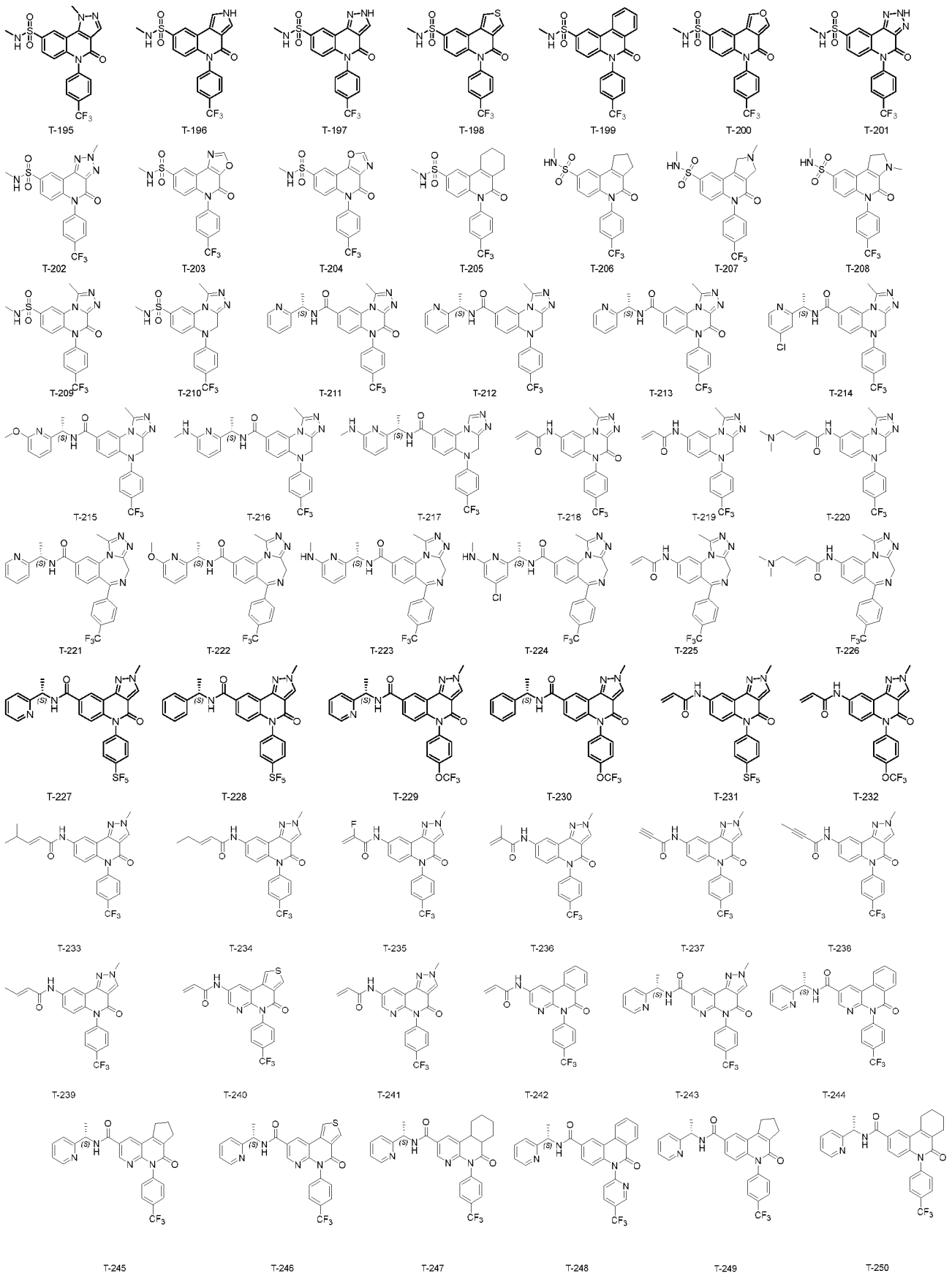
В другом предпочтительном варианте осуществления  означает группу, содержащую определенную структуру, представляющую собой ароматическую группу или ненасыщенную группу.

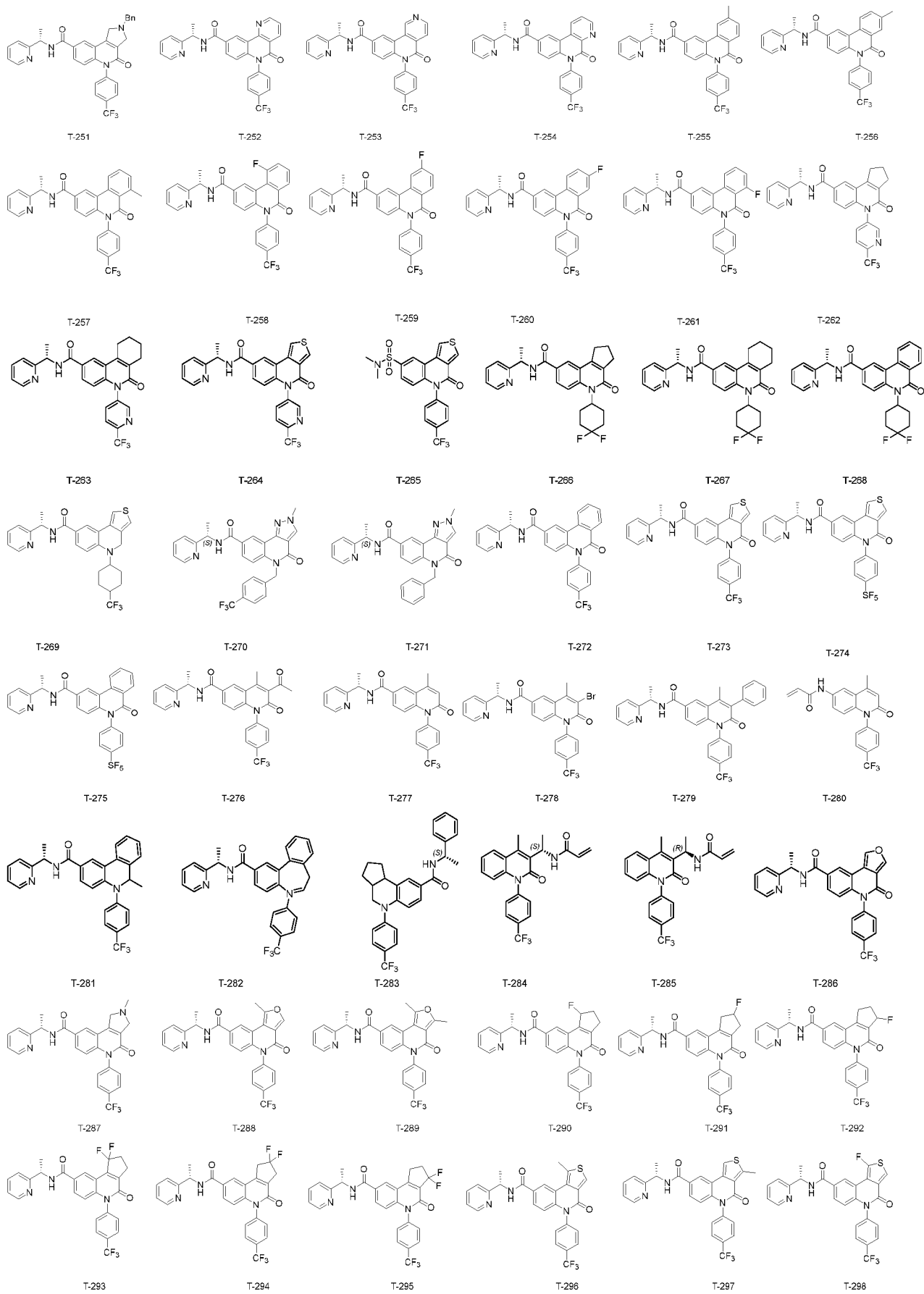
В другом предпочтительном варианте осуществления соединения выбирают из группы, состоящей из:

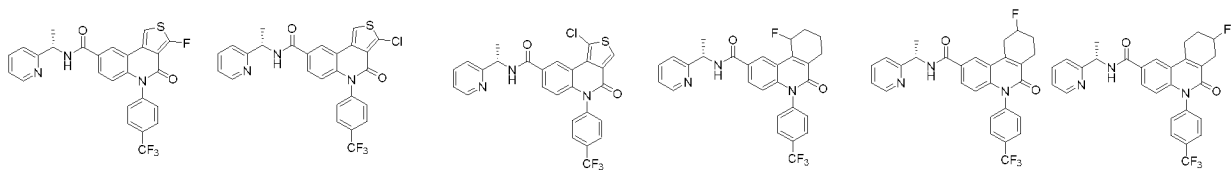












T-299

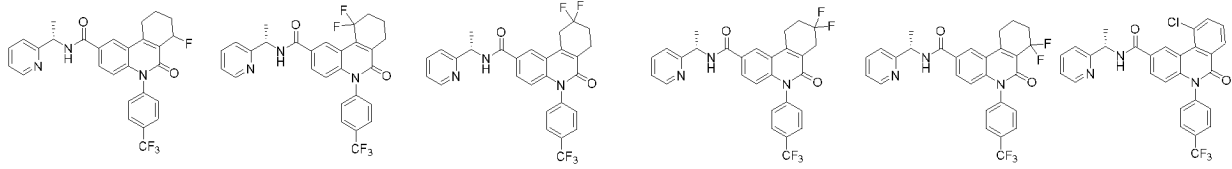
T-300

T-301

T-302

T-303

T-304



T-305

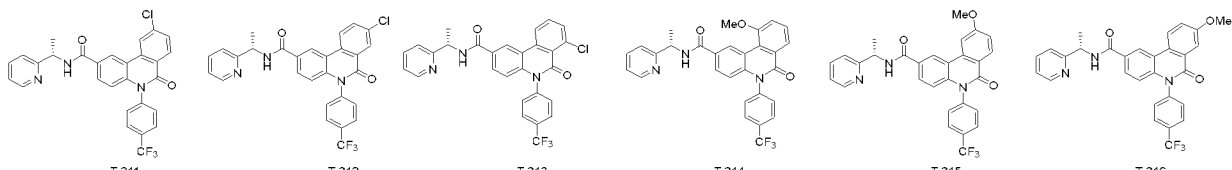
T-306

T-307

T-308

T-309

T-310



T-311

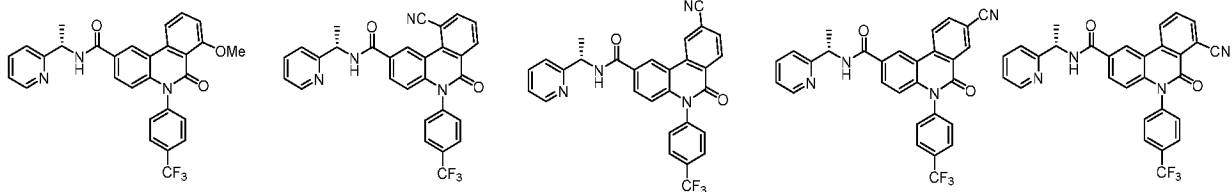
T-312

T-313

T-314

T-315

T-316



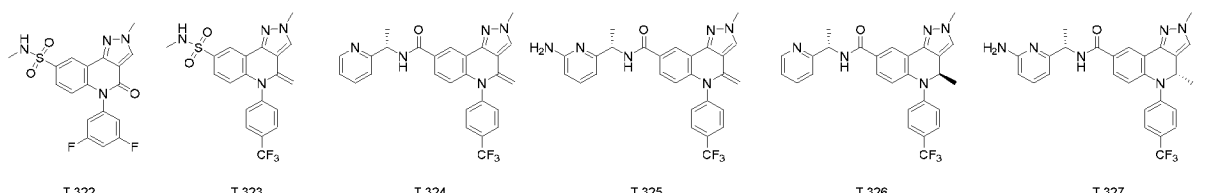
T-317

T-318

T-319

T-320

T-321



T-322

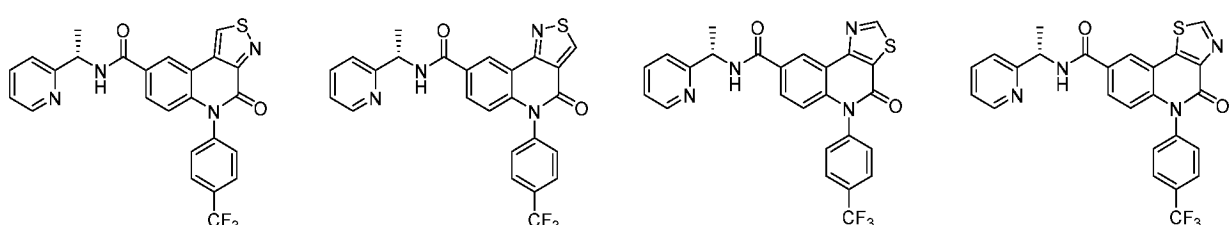
T-323

T-324

T-325

T-326

T-327

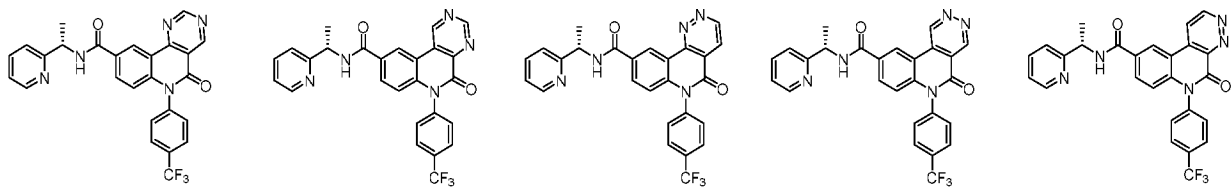


T-328

T-329

T-330

T-331



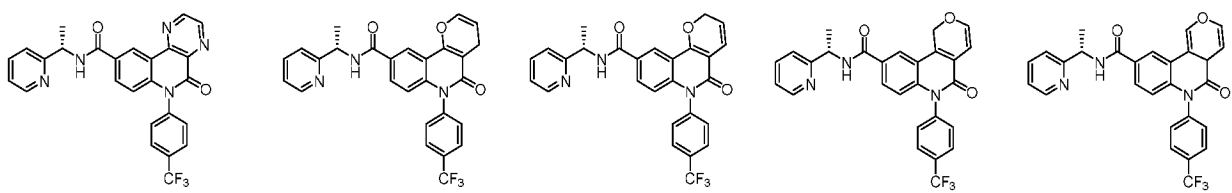
T-332

T-333

T-334

T-335

T-336



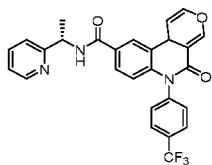
T-337

T-338

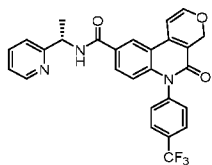
T-339

T-340

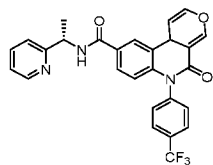
T-341



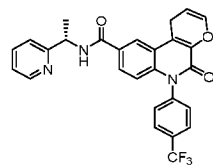
T-342



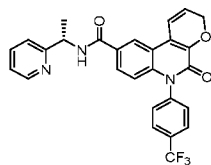
T-343



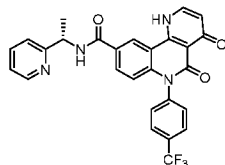
T-344



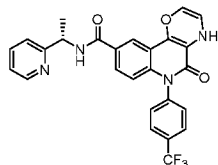
T-345



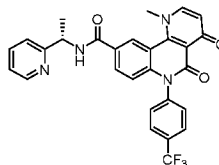
T-346



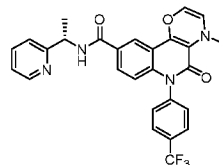
T-347



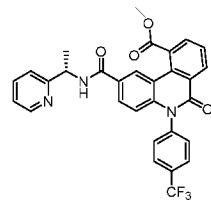
T-348



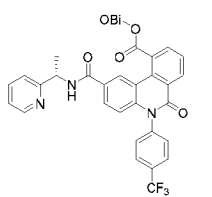
T-349



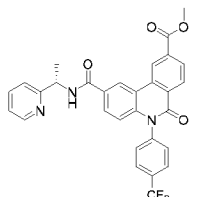
T-350



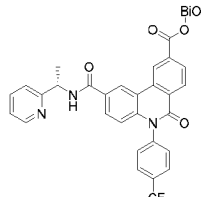
T-351



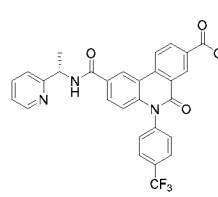
T-352



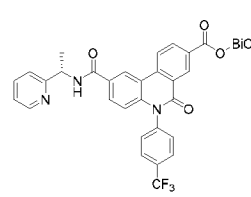
T-353



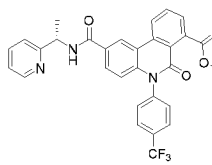
T-354



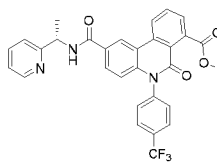
T-355



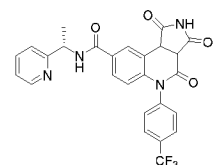
T-356



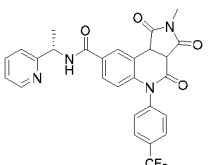
T-357



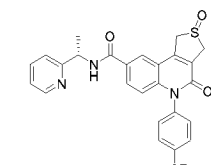
T-358



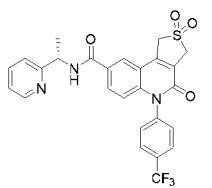
T-359



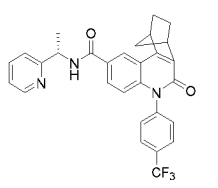
T-360



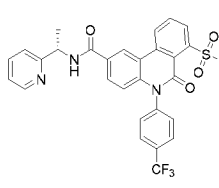
T-361



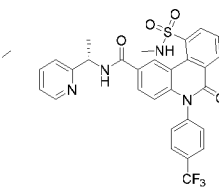
T-362



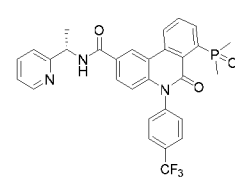
T-363



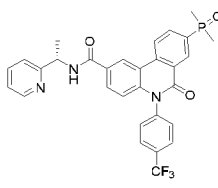
T-364



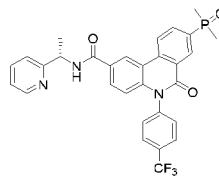
T-365



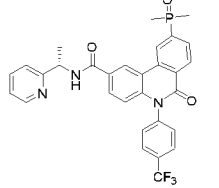
T-366



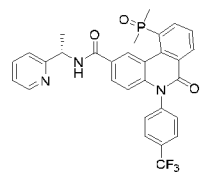
T-367



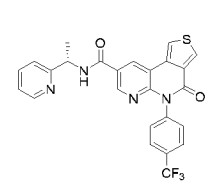
T-368



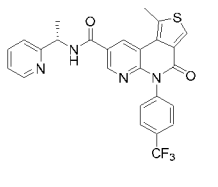
T-369



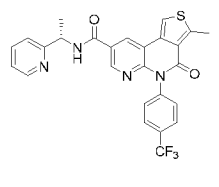
T-370



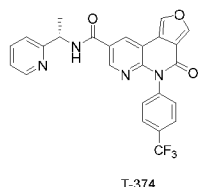
T-371



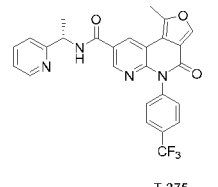
T-372



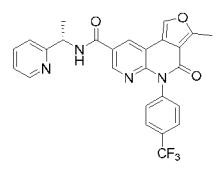
T-373



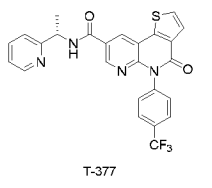
T-374



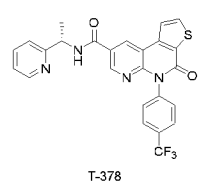
T-375



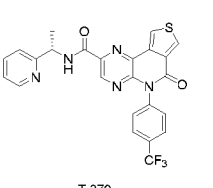
T-376



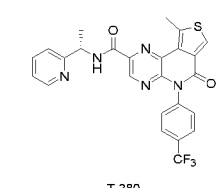
T-377



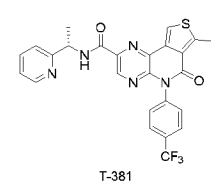
T-378



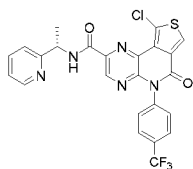
T-379



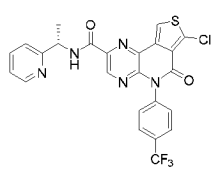
T-380



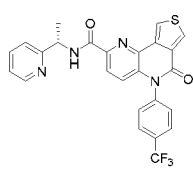
T-381



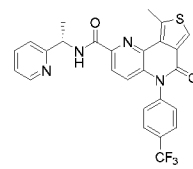
T-382



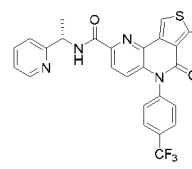
T-383



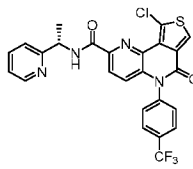
T-384



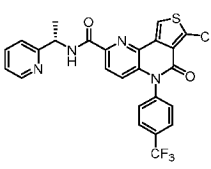
T-385



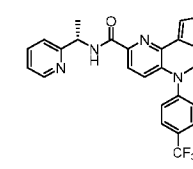
T-386



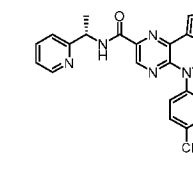
T-387



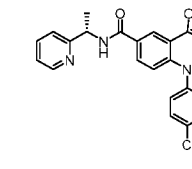
T-388



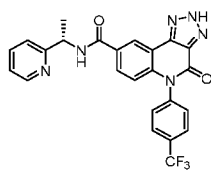
T-389



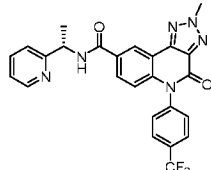
T-390



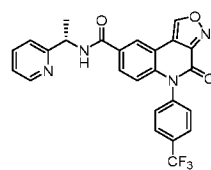
T-391



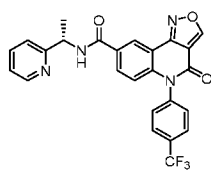
T-392



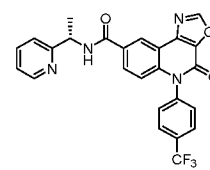
T-393



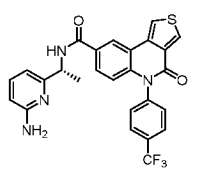
T-394



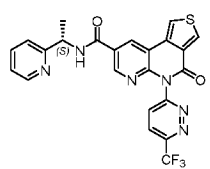
T-395



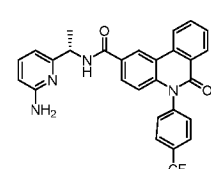
T-396



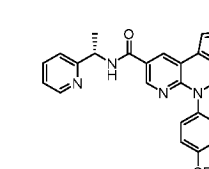
T-397



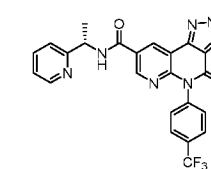
T-398



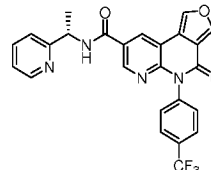
T-399



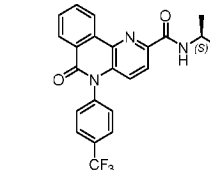
T-400



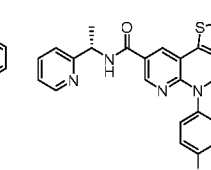
T-401



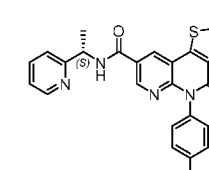
T-402



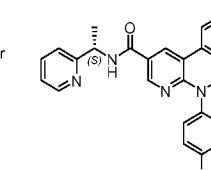
T-403



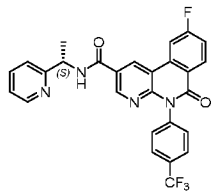
T-404



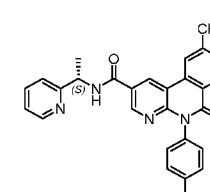
T-405



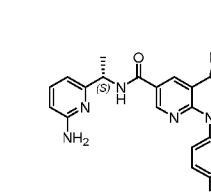
T-406



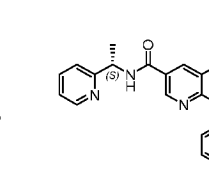
T-407



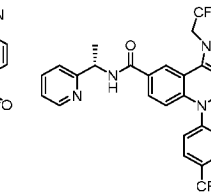
T-408



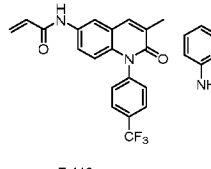
T-409



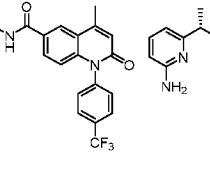
T-410



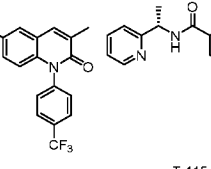
T-411



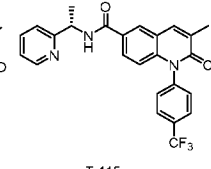
T-412



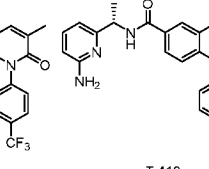
T-413



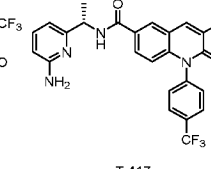
T-414



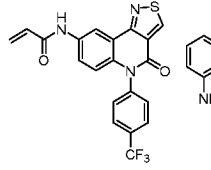
T-415



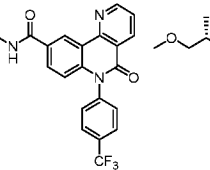
T-416



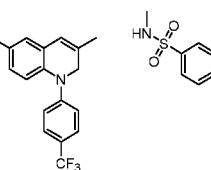
T-417



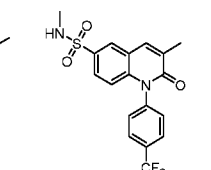
T-418



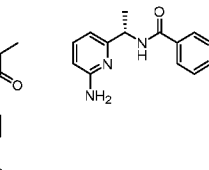
T-419



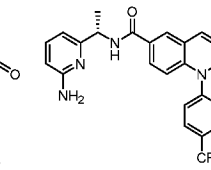
T-420



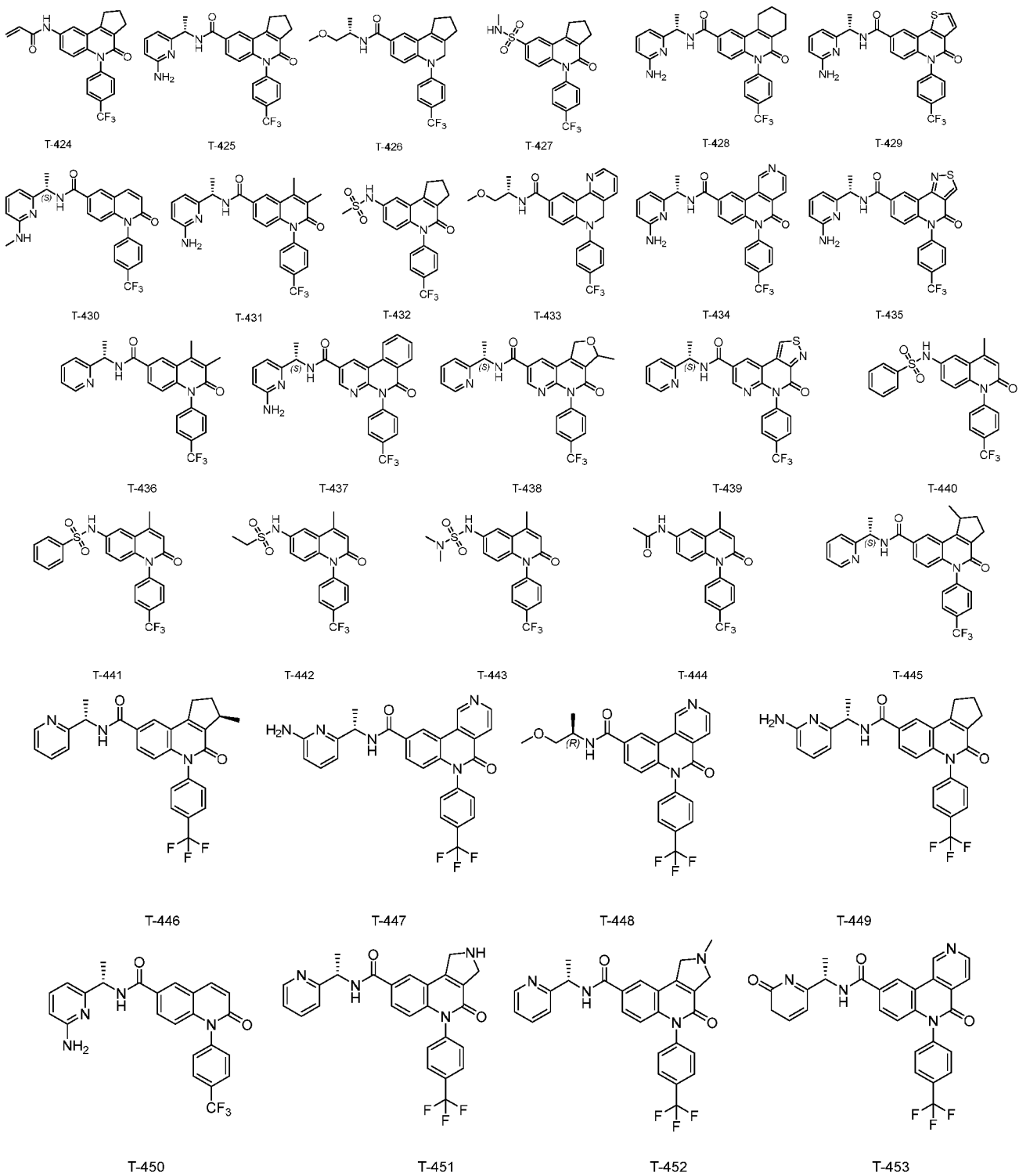
T-421

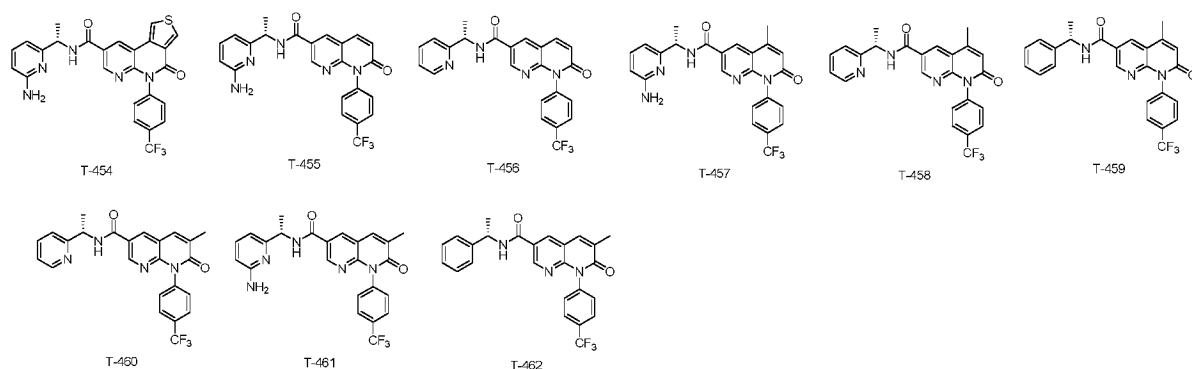


T-422



T-423





Во втором аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и одно или несколько соединений в безопасном и эффективном количестве по первому аспекту настоящего изобретения, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложено применение фармацевтической композиции по второму аспекту настоящего изобретения для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, обусловленных дисрегуляцией пути Hippo.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложено применение фармацевтической композиции по второму аспекту настоящего изобретения для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, обусловленных дисрегуляцией YAP, TAZ, YAP/TAZ, YAP/TEAD или YAP/TAZ/TEAD.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевание выбирают из группы, состоящей из рака легких, рака молочной железы, рака простаты, колоректального рака, рака печени, рака поджелудочной железы, рака яичников, лейкемии, нейробластомы, рака желудка, рака почки, рака пищевода, рака матки и мезотелиомы плевры.

В пятом аспекте настоящего изобретения предложена комбинация соединения по первому аспекту настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства со вторым лекарственным средством для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения онкологических заболеваний;

второе лекарственное средство выбирают из группы, состоящей из ингибиторов киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK), ингибиторов митоген-активируемых протеинкиназ (MEK), ингибиторов протоонкогенов KRAS, ингибиторов протоонкогенов BRAF, ингибиторов РЭФР, ингибиторов Wnt, ингибиторов белков апоптоза (PD-1) и их комбинаций.

Следует понимать, что в рамках настоящего изобретения вышеуказанные

технические признаки настоящего изобретения и технические признаки, конкретно описанные далее (например, в вариантах осуществления), могут быть объединены друг с другом с получением вследствие этого нового или предпочтительного технического решения. В связи с ограничениями по объему документа это не будет повторяться далее.

ВАРИАНТЫ ВОПЛОЩЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

После продолжительных и углубленных исследований авторами настоящего изобретения был неожиданно получен класс соединений с высокой ингибирующей активностью в отношении YAP/TEAD. На основании этого автор совершил настоящее изобретение.

ТЕРМИНЫ

В настоящем изобретении, если не указано иное, используемые термины имеют общеупотребительное значение, и они хорошо известны специалистам в данной области.

В настоящем изобретении термин «галоген» относится ко фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

В настоящем изобретении «C1-C6 алкил» означает линейную или разветвленную алкильную группу, включающую 1–6 атомов углерода, например, метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, изобутильную, трет-бутильную, неопентильную, трет-пентильную или подобные группы. Термин «C₁₋₆ алкил» имеет аналогичное значение.

В настоящем изобретении термин «C2-C6 алкенил» означает алкенильную группу с линейной или разветвленной цепью, имеющую 2–6 атомов углерода и содержащую двойную связь, которая включает, помимо прочего, винильную, пропенильную, бутенильную, изобутенильную, пентенильную, гексенильную и прочие группы. Термин «C₂₋₆ алкенил» имеет аналогичное значение.

В настоящем изобретении термин «C2-C6 алкинил» означает алкинильную группу с линейной или разветвленной цепью, имеющую 2–6 атомов углерода и содержащую тройную связь, которая включает, помимо прочего, этинильную, пропинильную, бутинильную, изобутинильную, пентинильную, гексинильную и прочие группы. Термин «C₂₋₆ алкинил» имеет аналогичное значение.

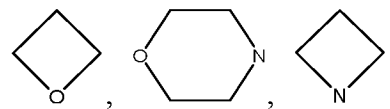
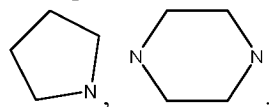
В настоящем изобретении термин «C3-C8 циклоалкил» означает циклическую алкильную группу, имеющую 3–8 атомов углерода в кольце, которая включает, помимо прочего, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную, циклооктильную и прочие группы. Термины «C₃₋₈ циклоалкил», «C₃₋₆ циклоалкил», «C₅₋₁₀ циклоалкил» имеют аналогичное значение.

В настоящем изобретении термин «C1-C6 алкоксил» означает алкоксильную группу с линейной или разветвленной цепью, имеющую 1–6 атомов углерода, которая включает, помимо прочего, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу, бутоксигруппу и другие группы, предпочтительно C1-C4 алкоксил. Термин «C₁₋₆ алкоксил» имеет аналогичное значение.

В настоящем изобретении термин «гетероциклил» означает 4–8-членную

гетероциклическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S,

которая включает, помимо прочего, следующие группы:



В настоящем изобретении термин «ароматическое кольцо» или «арил» имеет одинаковое значение и предпочтительно представляет собой «С6-С10 арил». Термин «С6-С10 арил» означает ароматическое кольцо, которое имеет 6–10 атомов углерода в кольце и не содержит гетероатомов, например, фенил, нафтил и т. п.

В настоящем изобретении термин «ароматический гетероцикл» или «гетероарил» имеет одинаковое значение и означает гетероароматическую группу, содержащую один или несколько гетероатомов. Например, «С3-С10 гетероарил» означает ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, серы и азота и 3–10 атомов углерода. Неограничивающими примерами являются фурильная, тиенильная, пиридинильная, пирозолильная, пирролильная, N-алкилпирролильная, пиримидинильная, пиазинильная, имидазолильная, тетразолильная и другие группы. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо. Гетероарильная группа может быть необязательно замещенной или незамещенной.

В настоящем изобретении термин «галогенированный» означает замещение на галоген.

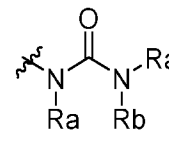
В настоящем изобретении термин «дейтерированный» означает замещение на дейтерий.

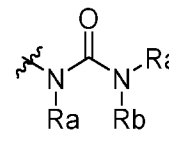
В настоящем изобретении термин «замещенный» означает один или несколько атомов водорода в отдельной группе, замещенных определенными заместителями. Определенными заместителями являются заместители, описанные выше, или заместители, встречающиеся в соответствующих примерах. Если не указано иное, замещенная группа может иметь заместитель, выбранный из конкретной группы, в любом замещаемом положении группы, при этом заместитель в каждом положении может быть одинаковым или разным. Специалистам в данной области должно быть понятно, что комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, представляют собой такие комбинации, которые являются стабильными или которые можно получить путем химического синтеза. Заместителями, в качестве примера, являются (помимо прочего): галоген, гидроксильная группа, карбоксильная группа (-COOH), С1-С6 алкил, С2-С6 алкенил, С2-С6 алкинил, С3-С8 циклоалкил, 3-12-членный гетероциклический арил, гетероарил, С1-С8 альдегидная группа, С2-С10 ацил, С2-С10 сложноэфирная группа, аминогруппа, С1-С6 алкоксигруппа, С1-С10 сульфонил и т. п.

В настоящем изобретении термин «1–6» означает 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Аналогичное значение независимо имеют и другие схожие термины.

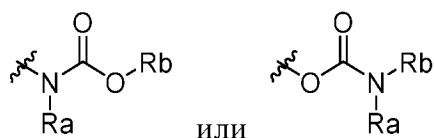
Термин «сложноэфирная группа» означает группу, которая имеет структуру -C(O)-

O-R' или R'-C(O)-O-, где R' независимо представляет собой водород, C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, C6-C10 арил, гетероарил или гетероциклил, как определено выше.



Термин «уреидогруппа» означает группу, которая имеет структуру , где Ra, Rb независимо выбирают из H, C1-C6 алкила, галоген-C1-C6 алкила и C6-C10 арила.

Термин «карбаматная группа» означает группу, которая имеет структуру



, где Ra, Rb независимо выбирают из H, C1-C6 алкила, галоген-C1-C6 алкила и C6-C10 арила.

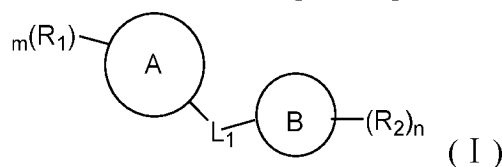
Термин «ациламиногруппа» означает группу со структурой -CONRR', где R и R' независимо представляют собой водород, алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, арил или замещенный арил, гетероциклил или замещенный гетероциклил в соответствии с приведенными выше определениями. R и R' могут быть одинаковыми или разными в диалкиламино-фрагментах.

Термин «аралкил» означает алкильную группу, замещенную арильной или гетероарильной группой, где арильная, гетероарильная и алкильная группы соответствуют приведенным здесь определениям. Обычно арильная группа может содержать от 6 до 14 атомов углерода, гетероарильная группа — от 5 до 14 атомов углерода, алкильная группа – от 1 до 6 атомов углерода. Примерами аралкилов, помимо прочего, являются бензил, фенилэтил, фенилпропил и фенилбутил.

Следует понимать, что когда определенная функциональная группа присутствует в соединении в нескольких разных положениях, ее определение в каждом положении является независимым друг от друга и может быть одинаковым или разным. Другими словами, словосочетания «выбирают из группы, состоящей из» и «независимо выбирают из группы, состоящей из» имеют одинаковое значение.

Соединение

В настоящем изобретении предложено соединение согласно формуле I, либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство,



где каждая группа определена, как указано выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления, A, L₁, B, R₁, R₂, m и n независимо представляют собой соответствующую группу в каждом конкретном соединении по настоящему изобретению.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль» означает соль, образованную путем взаимодействия соединения по настоящему изобретению с кислотой

или основанием, подходящую для использования в качестве лекарственного средства. Фармацевтически приемлемые соли включают неорганические соли и органические соли. Предпочтительной группой солей являются соли, полученные путем взаимодействия соединения по настоящему изобретению с кислотами. Подходящими кислотами для получения солей являются, помимо прочего, неорганические кислоты, например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; органические кислоты, например, метановая кислота, уксусная кислота, трифтороуксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, горькая кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота и т. п.; а также аминокислоты, например, пролин, фенилаланин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т. п.

Другим предпочтительным классом солей являются соли соединений по изобретению, образованные с основаниями, например, соли щелочных металлов (например, соли натрия или калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли магния или кальция), соли аммония (например, низкомолекулярные алканол-аммониевые соли и другие фармацевтически приемлемые аминовые соли), например, метиламиновая соль, этиламиновая соль, пропиламиновая соль, диметиламиновая соль, триметиламиновая соль, диэтиламиновая соль, триэтиламиновая соль, трет-бутиламиновая соль, этилендиаминовая соль, гидроксиэтиламиновая соль, дигидроксиэтиламиновая соль, тригидроксиэтиламиновая соль и аминовая соль, образованная из морфолина, пиперазина и лизина, соответственно.

Термин «сольват» относится к комплексу, в котором соединение по настоящему изобретению образует координационные связи с молекулами растворителя в определенном соотношении. Термин «гидрат» относится к комплексу, который образуется путем образования координационных связей соединения по настоящему изобретению с водой.

Помимо этого, соединения по настоящему изобретению дополнительно включают пролекарства соединения согласно формуле (I). Термин «пролекарство» включает соединения, которые сами по себе являются биологически активными или неактивными и при введении соответствующим путем подвергаются метаболизму или химической реакции в организме человека с превращением в соединение согласно формуле I, или в соль или раствор, содержащий соединение согласно формуле I. Пролекарства помимо прочего включают карбоксилаты, карбонаты, фосфаты, нитраты, сульфаты, сульфоны, сульфоксиды, аминосоединения, формиаты, азосоединения, фосфорамиды, глюкозиды, простые эфиры, ацетали и т. п.

Фармацевтические композиции и способы введения

В настоящем изобретении дополнительно предложен фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и одно или несколько соединений в

безопасном и эффективном количестве по первому аспекту настоящего изобретения, либо их фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

Поскольку соединение по настоящему изобретению имеет высокую противоопухолевую активность, данное соединение и его различные кристаллические формы, фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, гидраты или сольваты, а также фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению в качестве основного действующего вещества, можно использовать для лечения, профилактики и частичного снятия симптомов заболеваний, связанных с опухолями.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соли в безопасном и эффективном диапазоне доз и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители. Где «безопасное и эффективное количество» означает, что количество соединения является достаточным для существенного улучшения состояния без серьезных побочных эффектов. Как правило, фармацевтическая композиция содержит от 1 до 2000 мг соединения по настоящему изобретению на дозу, более предпочтительно от 10 до 1000 мг соединения по настоящему изобретению на дозу. Предпочтительно «разовая доза» представляет собой одну капсулу или одну таблетку.

«Фармацевтически приемлемый носитель» означает один или несколько совместимых наполнителей в твердой или жидкой форме или желеобразные материалы, которые пригодны для использования в медицине, при этом они должны быть в достаточной мере чистыми и малотоксичными. «Совместимость» означает, что каждый компонент композиции можно смешивать с соединениями по настоящему изобретению и друг с другом без существенного снижения эффективности соединений. Некоторые примеры фармацевтически приемлемых носителей включают целлюлозу и ее производные (например, натрия карбоксиметилцеллюлозу, натрия этилцеллюлозу, целлюлозы ацетат и т.д.), желатин, тальк, твердые смазывающие вещества (например, стеариновую кислоту, магния стеарат), кальция сульфат, растительные масла (например, соевое масло, кунжутное масло, арахисовое масло, оливковое масло и т.д.), полиолы (например, пропиленгликоль, глицерин, маннит, сорбит и т.д.), эмульгаторы (например, Твин®), смачивающие вещества (например, натрия додецилсульфат), красители, ароматизаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты, апирогенную воду и др.

Фармацевтическая композиция представляет собой инъекцию, капсулу, таблетку, пилюлю, порошок или гранулу.

Ограничения по способу введения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению отсутствуют, и репрезентативными способами введения являются, помимо прочего, прием внутрь, внутриопухолевое введение, ректальное введение, парентеральное введение (внутривенное, внутримышечное или подкожное) и местное применение.

Твердые лекарственные формы для приема внутрь включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В этих твердых лекарственных формах активный ингредиент смешивают по меньшей мере с одним обычным инертным вспомогательным

веществом (или носителем), например, например, с натрия цитратом или кальция гидрофосфатом, либо смешивают с любым из следующих компонентов: (а) наполнителями или веществами, улучшающими совместимость, например, с крахмалом, лактозой, сахарозой, глюкозой, маннитолом и кремния диоксидом; (b) связующими веществами, например, с гидроксиметилцеллюлозой, альгинатом, желатином, поливинилпирролидоном, сахарозой и аравийской камедью; (с) с увлажняющими веществами, например, с глицерином; (d) с разрыхлителями, например, с агаром, кальция карбонатом, картофельным крахмалом или тапиоковым крахмалом, альгиновой кислотой, некоторыми смешанными силикатами и натрия карбонатом; (е) с веществами, замедляющими растворение, например, с парафином, (f) с ускорителями впитывания, например, с четвертичными соединениями аммония; (g) со смачивающими веществами, например, с цетиловым спиртом и глицерина моностеаратом; (h) с адсорбирующими веществами, например, с каолином; и (i) со смазывающими веществами, например, с тальком, кальция стеаратом, магния стеаратом, твердым полиэтиленгликолем, натрия лаурилсульфатом, либо с их смесью. Лекарственные формы в виде капсул, таблеток и драже могут также содержать буферные вещества.

Твердые лекарственные формы, например, таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть в оболочке, например, в кишечнорастворимой оболочке, а также содержать другие материалы, применяемые в данной области. Они могут содержать замутнители. В высвобождение действующих веществ или соединений в таких композициях может происходить с задержкой в определенной части пищеварительного тракта. Примерами включаемых компонентов, которые можно использовать, являются полимеры и восковые материалы. При необходимости действующее вещество может быть также в микрокапсулированной форме с одним или несколькими из вышеупомянутых вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы для приема внутрь включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы или настойки. Помимо действующего вещества жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области, например, воду или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, например, этанол, изопропанол, этилкарбонат, этилацетат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид и масла, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, либо смеси этих веществ.

Кроме этих инертных разбавителей в композициях также могут быть добавки, например, смачивающие, эмульгирующие и суспендирующие вещества, подсластители, ароматизаторы и вкусовые добавки.

Помимо действующего вещества в суспензии также может быть суспендирующее вещество, например, токсилированный изооктадеканол, полиоксиэтиленсорбит и дегидратированный сложный эфир сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, алюминия метоксид и агар, либо их смесь, и т.д.

В композициях для парентерального введения могут быть физиологически приемлемые стерильные водные или безводные растворы, дисперсии, суспензии или

эмульсии и стерильные порошки, которые могут быть восстановлены в стерильных растворах или дисперсиях для инъекций. Подходящими водными и неводными носителями, разбавителями, растворителями или вспомогательными веществами являются вода, этанол, полиолы и их подходящие смеси.

Лекарственными формами соединений по изобретению для местного применения являются мази, порошки, пластыри, спреи и ингаляторы. Действующие вещества при необходимости смешивают в стерильных условиях с физиологически приемлемым вспомогательным веществом и какими-либо консервантами, буферными растворами или распыляющими веществами.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми соединениями (например, с противоопухолевыми препаратами).

Способ лечения по настоящему изобретению можно применять отдельно или в комбинации с другими лечебными процедурами или терапевтическими средствами.

При использовании фармацевтической композиции безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводят млекопитающему (например, человеку), нуждающемуся в лечении, при этом дозировка при введении представляет собой фармацевтически эффективную дозу. Для людей с массой тела 60 кг суточная доза обычно составляет от 1 до 2000 мг, предпочтительно от 50 до 1000 мг. Конечно, в конкретных дозах также следует учитывать такие факторы, как путь введения, состояние здоровья пациента, находящиеся в компетенции квалифицированного врача.

По сравнению с предшествующим уровнем техники настоящее изобретение имеет следующие основные преимущества:

- (1) соединение обладает высокой ингибирующей активностью в отношении YAP, TAZ и/или TEAD;
- (2) соединение обладает превосходными фармакокинетическими свойствами.

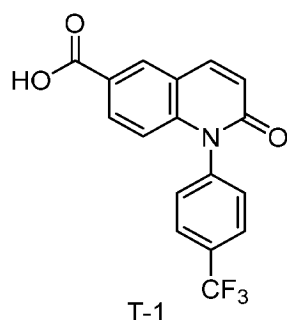
Далее представлено дополнительное описание настоящего изобретения в сочетании с конкретными вариантами осуществления. Следует понимать, что эти примеры используются только для иллюстрации настоящего изобретения, а не для ограничения объема настоящего изобретения. При отсутствии в следующих примерах конкретных условий для экспериментальных методов, они обычно соответствуют стандартным условиям, которые описаны, например, в Sambrook et al., *Molecular Cloning: Laboratory Manual* (New York: Cold Spring Harbour Laboratory Press, 1989), или условиям, рекомендованным производителем. Если не указано иное, процентные значения и доли рассчитываются по массе.

Если не указано иное, вся профессиональные и научные термины, используемые в тексте, имеют то же значение, которое известно специалистам в данной области. Кроме того, все способы и материалы, аналогичные или идентичные приведенным примерам, могут применяться к способам изобретения. Описанные здесь предпочтительные варианты осуществления и материалы представлены только для демонстрационных

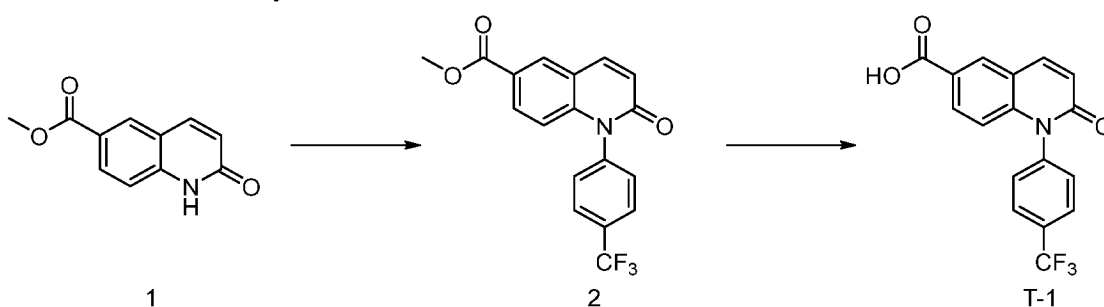
целей.

Пример T-1

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Путь синтеза был следующим:



Экспериментальный процесс был следующий:

(1) Синтез соединения 2

Тщательно перемешивали 50 мг (1,0 экв.) соединения 1, 150 мг (3,0 экв.) 4-трифторметилфенилбороновой кислоты, 60 мг (2,4 экв.) меди ацетата безводного, 64 мг (2,0 экв.) DIPEA, 10 мл растворителя 1,6-диоксана и 1 г молекулярного сита 4А. После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом смесь выдерживали для реакции в защитной кислородной среде в течение 18 ч при комнатной температуре. В анализах методами ТСХ и ЖХ-МС было установлено, что большую часть полученного материала составляют продукты с небольшим количеством исходного соединения. Реакционный раствор гасили водой и затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили на центрифуге, отделяли и очищали на препаративной пластине с получением 1,91 мг соединения 2. Чистота методом ВЭЖХ: 98,01 %.

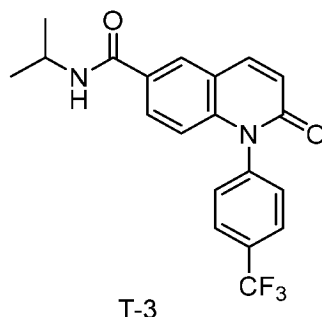
(2) Синтез соединения T-1

30 мг (1,0 экв.) соединения 2 и 12 мг (3,0 экв.) лития гидроксида безводного добавляли к растворителю (тетрагидрофуран/метанол/вода = 6:3:1) (10 мл) и хорошо перемешивали. После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом смесь выдерживали для реакции в течение ночи при комнатной температуре. Анализ методом ТСХ показал отсутствие остатков исходного соединения; анализ методом ЖХ-МС показал, что полученный материал в основном содержал продукт. Реакционный раствор гасили 2 н. раствором соляной кислоты и pH довели до 4; затем проводили гашение реакционного раствора этилацетатом. Органическую фазу сушили на

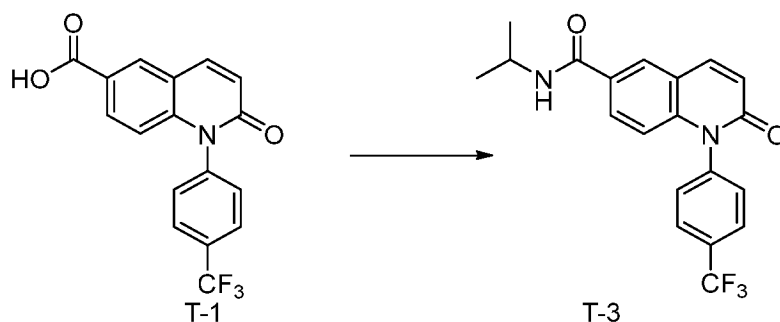
центрифуге, отделяли и очищали на препаративной пластине с получением 1,87 мг соединения Т-1. Чистота методом ВЭЖХ: 97,20 %.

Пример Т-3

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Путь синтеза был следующим:



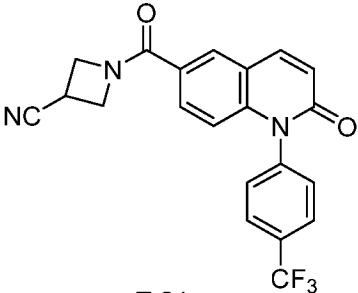
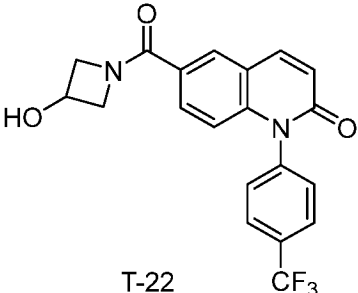
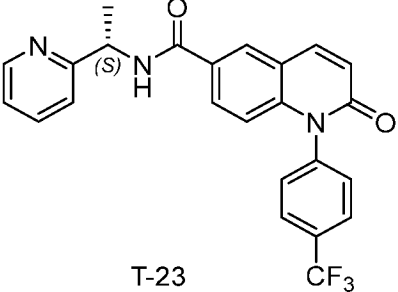
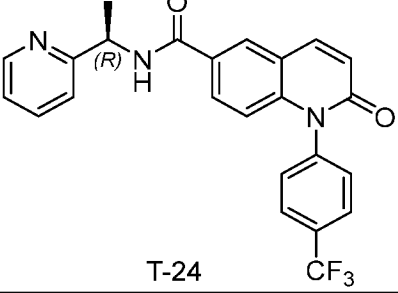
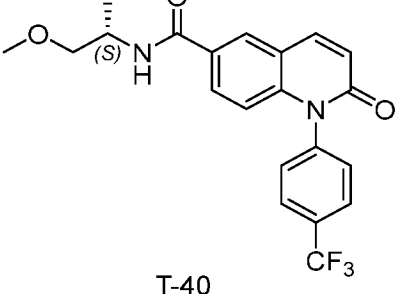
Экспериментальный процесс был следующий:

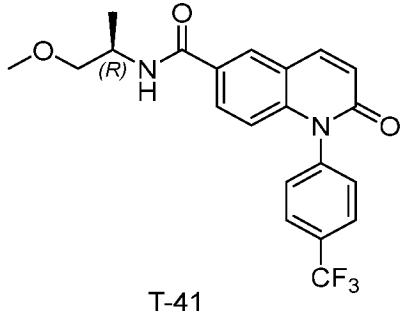
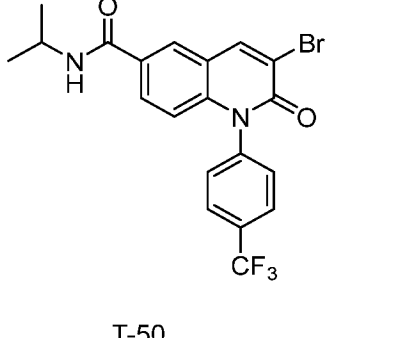
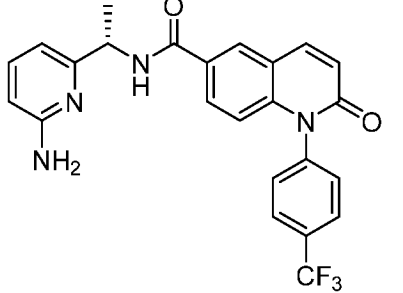
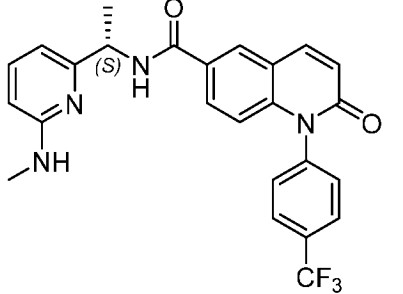
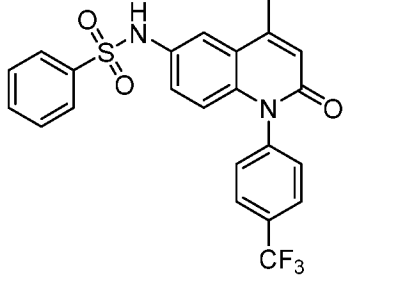
Синтез соединения Т-3

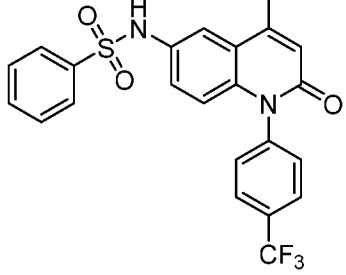
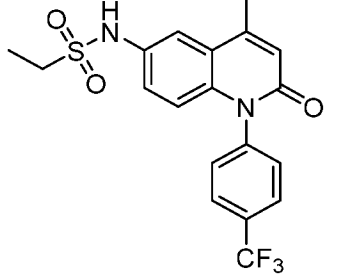
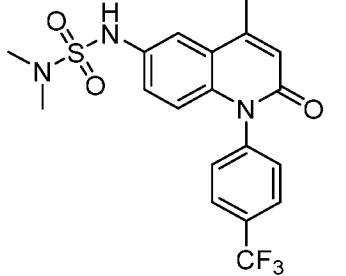
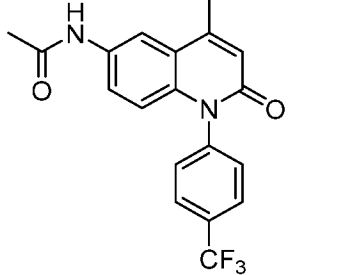
Тщательно перемешивали 100 мг (1,0 экв) соединения Т-1, 53 мг (3,0 экв) изопропиламина, 343 мг (3,0 экв) НАТУ, 388 мг (10,0 экв) DIPEA и 5 мл растворителя ДМФА. После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом смесь выдерживали для реакции в защитной азотной среде в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор гасили путем добавления воды и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и затем промывали насыщенным соевым раствором. Затем органическую фазу сушили на центрифуге, отделяли и очищали на препаративной пластине с получением 15 мг соединения Т-3. Чистота методом ВЭЖХ: 95,80 %.

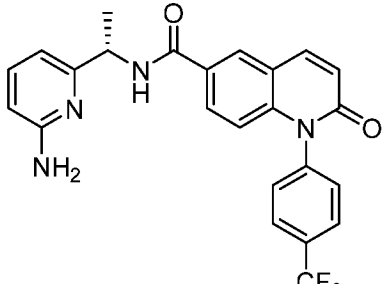
Применяя способы синтеза, описанные в примерах Т-1 и Т-3, были получены следующие соединения:

Пример	Структурная формула соединения	Характеристика соединения
--------	--------------------------------	---------------------------

Пример Т-21	 <p style="text-align: center;">T-21</p>	ЖХ-МС [M+1]: 391,0
Пример Т-22	 <p style="text-align: center;">T-22</p>	ЖХ-МС [M+1]: 409,0
Пример Т-23	 <p style="text-align: center;">T-23</p>	ЖХ-МС [M+1]: 392,0
Пример Т-24	 <p style="text-align: center;">T-24</p>	ЖХ-МС [M+1]: 433,1
Пример Т-40	 <p style="text-align: center;">T-40</p>	ЖХ-МС [M+1]: 432,1

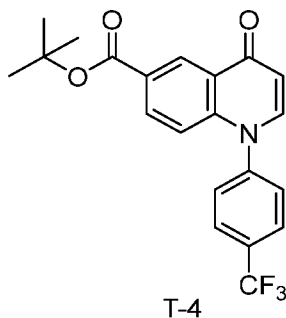
Пример Т-41	 <p style="text-align: center;">T-41</p>	ЖХ-МС [M+1]: 432,1
Пример Т-50	 <p style="text-align: center;">T-50</p>	ЖХ-МС [M+1]: 449,0
Т-423		ЖХ-МС [M+1]: 453,1
Т-430		ЖХ-МС [M+1]: 467,1
Т-440		¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,39 (синглет, 1Н), 7,95 (дублет, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,79–7,74 (мультиплет, 2Н), 7,64–7,59 (мультиплет, 1Н), 7,58–7,51 (мультиплет, 4Н), 7,47 (дублет, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,15 (дублет дублетов, J = 9,1, 2,5 Гц, 1Н), 6,61 (дублет, J = 1,3 Гц, 1Н), 6,44 (дублет, J = 9,0 Гц, 1Н), 2,37 (дублет, J = 1,2 Гц, 3Н)

T-441		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,78 (синглет, 1H), 7,99 (дублет, J = 8,2 Гц, 2H), 7,63 (дублет, J = 2,5 Гц, 1H), 7,57 (дублет, J = 8,1 Гц, 2H), 7,30 (дублет дублетов, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,65 (дублет, J = 1,4 Гц, 1H), 6,54 (дублет, J = 9,0 Гц, 1H), 2,97 (синглет, 3H), 2,49–2,46 (мультиплет, 3H).
T-442		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,85 (синглет, 1H), 7,99 (дублет, J = 8,1 Гц, 2H), 7,64 (дублет, J = 2,5 Гц, 1H), 7,58 (дублет, J = 8,1 Гц, 2H), 7,31 (дублет дублетов, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,65 (дублет, J = 1,4 Гц, 1H), 6,53 (дублет, J = 9,0 Гц, 1H), 3,07 (квартет, J = 7,3 Гц, 2H), 2,48–2,44 (мультиплет, 3H), 1,18 (триплет, J = 7,3 Гц, 3H).
T-443		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,98 (синглет, 1H), 7,98 (дублет, J = 8,2 Гц, 2H), 7,60 (дублет, J = 2,5 Гц, 1H), 7,57 (дублет, J = 8,1 Гц, 2H), 7,29 (дублет дублетов, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,64 (дублет, J = 1,3 Гц, 1H), 6,51 (дублет, J = 9,0 Гц, 1H), 2,69 (синглет, 6H), 2,46 (дублет, J = 1,2 Гц, 3H).
T-444		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,12 (синглет, 1H), 8,17 (триплет, J = 2,2 Гц, 1H), 7,99 (дублет, J = 8,2 Гц, 2H), 7,57 (дублет, J = 8,1 Гц, 2H), 7,53 (дублет дублетов, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,63 (дублет, J = 1,4 Гц, 1H), 6,50 (дублет, J = 9,1 Гц, 1H), 2,47–2,44 (мультиплет, 3H), 2,04 (синглет, 3H).

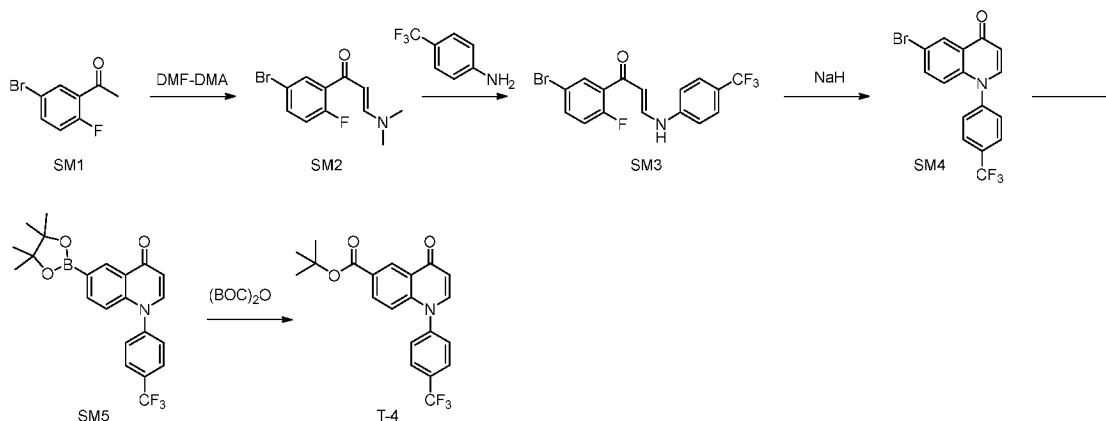
T-450		ЖХ-МС [M+1]: 452,1460
-------	---	--------------------------

Пример T-4

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Путь синтеза был следующим:



Экспериментальный процесс был следующий:

(1) Синтез соединения SM2

Тщательно перемешивали 1,0 г (1,0 экв.) исходного соединения SM1, 5 мл (8,2 экв.) ДМФА-ДМА, 0,13 г (0,1 экв.) п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата и 5 мл растворителя толуола. После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом смесь нагревали до появления конденсата на масляной бане в защитной азотной среде и выдерживали для реакции в течение 18 ч. Анализ методом ТСХ показал отсутствие остатков исходного соединения. Реакционный раствор непосредственно упаривали досуха на роторном испарителе с получением 1,3 г неочищенного соединения SM2.

(2) Синтез соединения SM3

Тщательно перемешивали 1,2 г (1,0 экв.) соединения SM2, 0,85 г (1,2 экв.) п-трифторметиланилина и 12 мл (10-кратный объем) растворителя толуола. После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом смесь

нагревали до появления конденсата на масляной бане в защитной азотной среде и выдерживали для реакции в течение 18 ч. Анализ методом ТСХ показал наличие остаточного количества исходного соединения и анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Реакционный раствор непосредственно смешивали с силикагелем и пропускали через колонку с получением 70 мг соединения SM3.

(3) Синтез соединения SM4

Тщательно перемешивали 70 мг соединения SM3 (1,0 экв.) и 2 мл растворителя ДМФА. После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом смесь охлаждали до 0 °С на бане со льдом в защитной азотной среде и порциями добавляли 10 мг NaN. После добавления смесь нагревали естественным путем до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 15 мин. Смесь нагревали до 100 °С на масляной бане и выдерживали для реакции в течение 18 ч. Анализ методом ТСХ показал отсутствие остатков исходного соединения и анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Реакционный раствор охлаждали, гасили водой и затем экстрагировали этилацетатом. Этилацетатную фазу отделяли и очищали на препаративной пластине с получением 15 мг соединения SM4.

(4) Синтез соединения SM5

Тщательно перемешивали 500 мг (1,0 экв.) соединения SM4, 518 мг (1,5 экв.) бис(пинаколато)дибора, 400 мг (3,0 экв.) калия ацетата, 100 мг (0,1 экв.) Pd (dppf)Cl₂ и 5 мл (10-кратный объем) растворителя диоксана. После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом смесь нагревали до 90 °С и выдерживали для реакции в течение 18 ч. Обнаружение методом ТСХ показало, что исходное соединение прореагировало полностью. Смесь очищали колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением 200 мг соединения SM5.

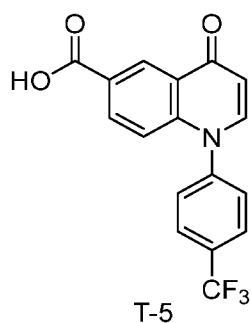
(5) Синтез соединения T-4

В реакционную систему добавляли 200 мг (1,0 экв) соединения SM5, 5 мг (0,05 экв) палладия ацетата, 19 мг (0,15 экв) трифенилфосфина, 210 мг (2,0 экв) ди-трет-бутилдикарбоната и 1 мл диоксана. После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом смесь выдерживали для реакции при 100 °С в течение 18 ч. Обнаружение методом ТСХ показало завершение реакции. Реакционный раствор очищали препаративной жидкостной хроматографией с получением 30 мг соединения T-4 чистотой 99,9 %.

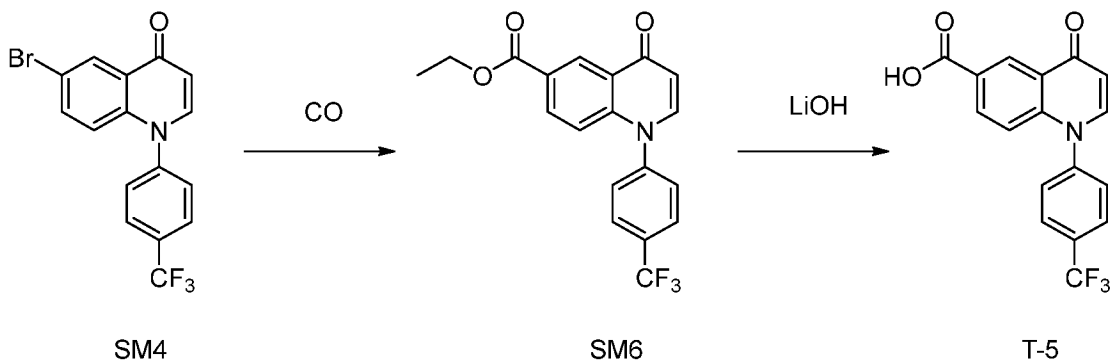
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,04 (дублет, J = 2,1 Гц, 1H), 7,92 (дублет, J = 8,3 Гц, 2H), 7,61–7,54 (мультиплет, 3H), 6,99 (дублет, J = 8,9 Гц, 1H), 6,43 (дублет, J = 7,9 Гц, 1H), 1,62 (синглет, 9H).

Пример T-5

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Путь синтеза был следующим:



Экспериментальный процесс был следующий:

(1) Синтез соединения SM6

Тщательно перемешивали 5 г (1,0 экв.) исходного соединения SM4, 0,3 г (0,1 экв.) палладия ацетата, 1,5 г, (0,2 экв.) drpf, 9 мл (5 экв.) триэтиламина, 10 мл растворителя этанола и 15 мл ДМФ. После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом дополнительно проводили трехкратное вакуумирование и заполнение реакционного объема CO и смесь выдерживали для реакции при 40 °C в течение 18 ч в защитной среде с положительным давлением от баллонов с CO. Анализ методом ТСХ показал отсутствие остатков исходного соединения. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, экстрагировали водой и этилацетатом и разделяли; этилацетатную фазу концентрировали и очищали путем пропускания через колонку с получением 2,5 г соединения SM6. Чистота методом ВЭЖХ: 97,16 %.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,12 (дублет, J = 2,1 Гц, 1H), 8,15 (дублет дублетов, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,93 (дублет, J = 8,2 Гц, 2H), 7,59 (дублет дублетов, J = 8,1, 2,7 Гц, 3H), 7,01 (дублет, J = 9,0 Гц, 1H), 6,44 (дублет, J = 7,9 Гц, 1H), 4,42 (квартет, J = 7,1 Гц, 2H), 1,42 (триплет, J = 7,1 Гц, 3H).

(2) Синтез соединения T-5

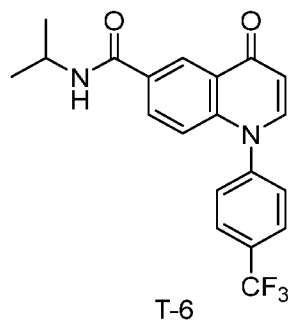
Тщательно перемешивали 2,4 г (1,0 экв.) исходного соединения SM6, 0,84 г (3,0 экв.) лития гидроксида и растворители тетрагидрофуран (29 мл), метанол (14 мл) и воду (5 мл). После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом смесь выдерживали для реакции в течение 18 ч при комнатной температуре. Анализ методом ТСХ показал отсутствие остатков исходного соединения. Реакционный раствор непосредственно концентрировали и добавляли 50 мл воды. После добавления по каплям примерно 10 мл 2 н. раствора хлороводородной кислоты происходило осаждение твердого вещества в большом количестве. Твердые вещества фильтровали

через вакуумный фильтр. Осадок на фильтре растворяли этилацетатом и затем концентрировали с получением 2,3 г соединения Т-5. Чистота методом ВЭЖХ: 98,10 %.

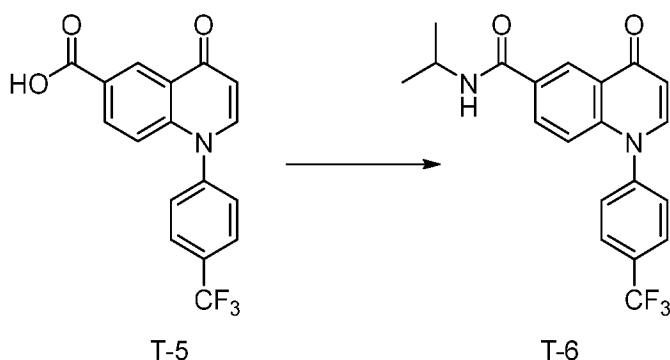
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,15–8,04 (мультиплет, 4H), 7,11 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,28 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H).

Пример Т-6

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Путь синтеза был следующим:



Экспериментальный процесс был следующий:

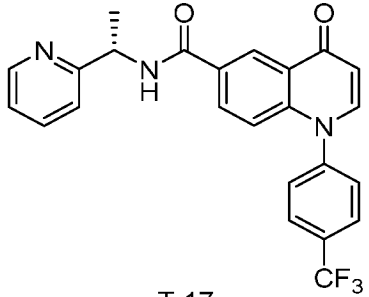
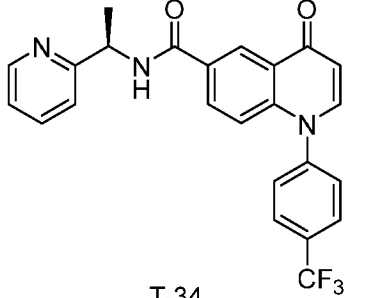
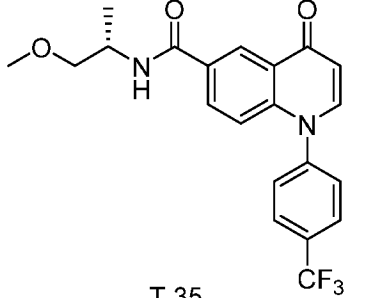
Синтез соединения Т-6

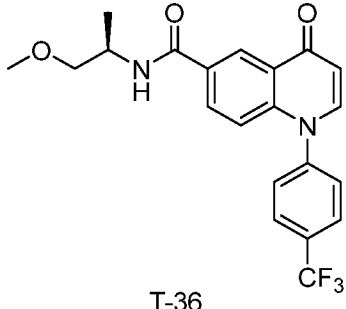
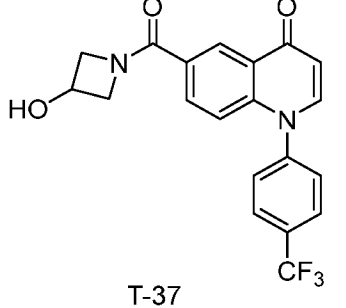
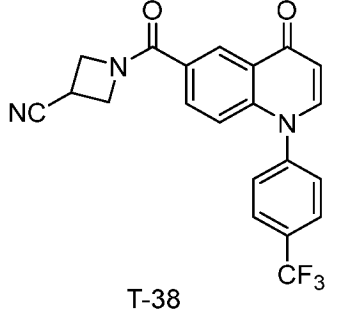
Тщательно перемешивали 30 мг (1,0 экв.) соединения Т-5, 22 мг (2,0 экв.) изопропиламина, 52 мг (1,5 экв.) НАТУ, 46,5 мг (4,0 экв.) DIPEA и 1 мл растворителя ДМФ. После трехкратного вакуумирования и заполнения реакционного объема азотом смесь выдерживали для реакции в защитной азотной среде в течение 18 ч при комнатной температуре. Анализ методом ТСХ показал отсутствие остатков исходного соединения и анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Реакционный раствор гасили путем добавления воды и затем экстрагировали этилацетатом. Этилацетатную фазу отделяли и очищали на препаративной пластине с получением 12 мг соединения Т-6. Чистота методом ВЭЖХ: 99,3 %.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,67 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,18 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,92 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,60 (дублет дублетов, $J = 13,7, 8,0$ Гц, 3H), 7,07 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,46 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,35 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,38–4,25 (мультиплет, 1H), 1,30 (дублет, $J = 6,6$ Гц, 7H).

Применяя способ синтеза, описанный в примере Т-6, были получены следующие соединения:

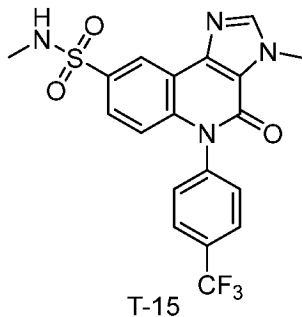
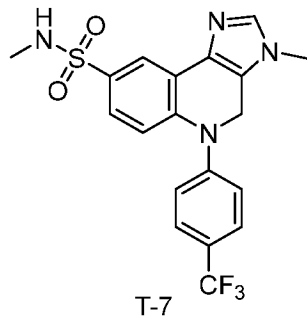
Пример	Структурная формула соединения	Характеристика соединения
--------	--------------------------------	---------------------------

<p>Пример Т-17</p>	 <p>T-17</p>	<p>ЖХ-МС [M+1]: 438,1 ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,87 (дублет, J = 2,1 Гц, 1H), 8,63–8,57 (мультиплет, 1H), 8,17 (дублет дублетов, J = 8,9,2,2 Гц, 1H), 7,92 (дублет, J = 8,2 Гц, 3H), 7,69 (триплет дублетов, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (триплет, J = 7,9 Гц, 3H), 7,31 (дублет триплетов, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (дублет дублета дублетов, J = 7,6, 4,9, 1,2 Гц, 2H), 7,06 (дублет, J = 8,9 Гц, 1H), 6,45 (дублет, J = 7,8 Гц, 1H), 5,37 (квинтет, J = 6,4, 6,0 Гц, 2H), 1,61 (синглет, 27H).</p>
<p>Пример Т-34</p>	 <p>T-34</p>	<p>ЖХ-МС [M+1]: 438,1 ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,87 (дублет, J = 2,1 Гц, 1H), 8,63–8,57 (мультиплет, 1H), 8,17 (дублет дублетов, J = 8,9,2,2 Гц, 1H), 7,92 (дублет, J = 8,2 Гц, 3H), 7,69 (триплет дублетов, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (триплет, J = 7,9 Гц, 3H), 7,31 (дублет триплетов, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (дублет дублета дублетов, J = 7,6, 4,9, 1,2 Гц, 2H), 7,06 (дублет, J = 8,9 Гц, 1H), 6,45 (дублет, J = 7,8 Гц, 1H), 5,37 (квинтет, J = 6,4, 6,0 Гц, 2H), 1,61 (синглет, 27H).</p>
<p>Пример Т-35</p>	 <p>T-35</p>	<p>ЖХ-МС [M+1]: 405,1 ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,65 (дублет, J = 2,2 Гц, 1H), 8,10 (дублет дублетов, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,85 (дублет, J = 8,3 Гц, 2H), 7,53 (дублет дублетов, J = 11,7, 8,0 Гц, 3H), 6,99 (дублет, J = 8,9 Гц, 1H), 6,62 (дублет, J = 8,1 Гц, 1H), 6,38 (дублет, J = 7,9 Гц, 1H), 4,33 (дублет триплета триплетов, J = 13,9, 6,8, 3,4 Гц, 1H), 3,41 (квартет дублетов, J = 9,5, 4,3 Гц, 2H), 3,35 (синглет, 3H), 1,25 (дублет, J = 6,8 Гц, 4H).</p>

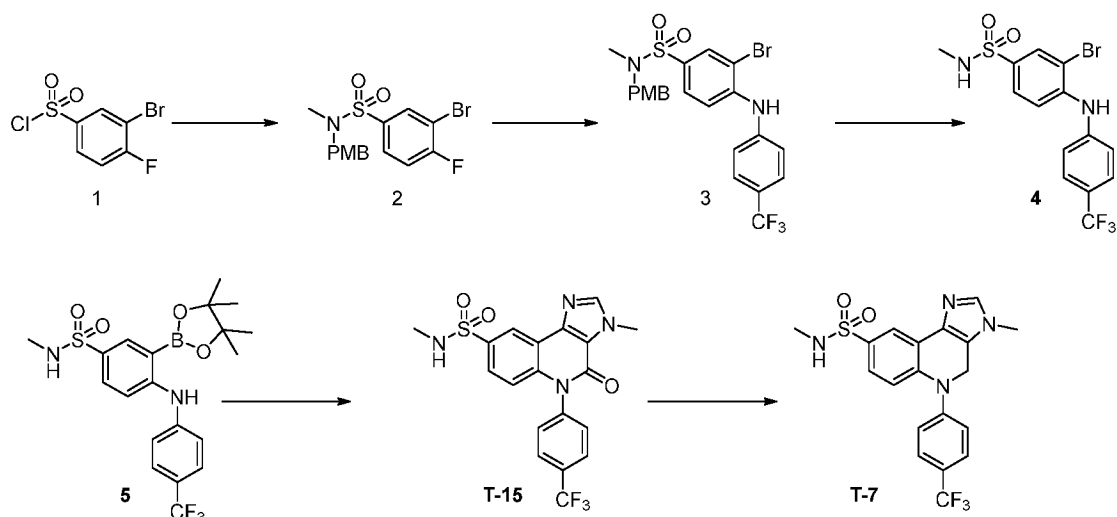
<p>Пример Т-36</p>	 <p>T-36</p>	<p>ЖХ-МС [M+1]: 405,1 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (дублет, J = 2,2 Гц, 1Н), 8,60 (дублет, J = 8,1 Гц, 1Н), 8,06 (дублет дублета дублетов, J = 10,9, 8,4, 2,3 Гц, 4Н), 7,90–7,84 (мультиплет, 2Н), 7,09 (дублет, J = 8,9 Гц, 1Н), 6,27 (дублет, J = 7,7 Гц, 1Н), 4,23 (дублет кватетов, J = 13,5, 6,7 Гц, 1Н), 3,44 (дублет дублетов, J = 9,5, 6,6 Гц, 1Н), 3,34–3,29 (мультиплет, 2Н), 3,27 (синглет, 3Н), 1,15 (дублет, J = 6,8 Гц, 3Н).</p>
<p>Пример Т-37</p>	 <p>T-37</p>	<p>ЖХ-МС [M+1]: 389,1 ¹Н ЯМР (400 МГц) δ 8,94 (дублет, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,32–8,22 (мультиплет, 3Н), 7,37 (дублет, J = 8,9 Гц, 1Н), 6,77 (дублет дублетов, J = 7,8, 1,1 Гц, 1Н), 5,04 (дублет, J = 39,6 Гц, 3Н), 4,79 (дублет, J = 28,8 Гц, 3Н), 4,45 (синглет, 2Н), 3,74 (дублет, J = 6,4 Гц, 1Н).</p>
<p>Пример Т-38</p>	 <p>T-38</p>	<p>ЖХ-МС [M+1]: 398,1 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (дублет, J = 2,1 Гц, 1Н), 8,08 (триплет, J = 8,0 Гц, 3Н), 7,91–7,81 (мультиплет, 3Н), 7,07 (дублет, J = 8,9 Гц, 1Н), 6,27 (дублет, J = 7,8 Гц, 1Н), 4,55 (синглет, 2Н), 4,29 (дублет, J = 58,3 Гц, 2Н), 3,87 (квинтет, J = 7,7 Гц, 1Н).</p>

Пример Т-7 и Т-15

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Путь синтеза был следующим:



Экспериментальный процесс был следующий:

(1) Синтез соединения 2:

В колбу вместимостью 250 мл переносили 5,0 г (1,0 экв.) соединения 1 и добавляли 60 мл ДХМ и 2,85 г (1,03 экв.) 4-метокси-N-метилбензиламина с последующим медленным добавлением по каплям 11,5 г (5 экв.) DIPEA, после чего смесь выдерживали для реакции в течение 2 ч при комнатной температуре. По завершении реакции к реакционному раствору добавляли 60 мл воды и экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли и упаривали досуха, и затем очищали колоночной хроматографией с получением 6,8 г соединения 2. Чистота методом ВЭЖХ: 95,3 %.

(2) Синтез соединения 3:

В колбу переносили 3,33 г (1,0 экв.) п-трифторметиланилина и в бане со льдом добавляли 80 мл ДМФ и 2,48 г (3,0 экв.) NaN, после чего выдерживали для реакции в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли 8,0 г (1,0 экв.) соединения 2, медленно нагревали до комнатной температуры и выдерживали для реакции. По завершении реакции реакционный раствор гасили путем добавления воды и экстрагировали этилацетатом. После упаривания досуха остаток очищали колоночной хроматографией с получением 5,3 г соединения 2.

(3) Синтез соединения 4:

В колбу переносили 1,0 г соединения 3 и добавляли 4,0 мл ТФУК и 12 мл ДХМ, после чего смесь выдерживали для реакции при комнатной температуре. По завершении реакции к реакционному раствору добавляли воду и экстрагировали ДХМ. После упаривания досуха остаток очищали колоночной хроматографией с получением 0,65 г соединения 2.

(4) Синтез соединения 5:

В колбу переносили 430 мг (1,0 экв.) соединения 4 и добавляли 6 мл диоксана, 402 мг (1,5 экв.) бис(пинаколато)дибора, 206 мг (2,0 экв.) KOAc и 39 мг (0,05 экв.) Pd(dppf)Cl₂, после чего смесь выдерживали для реакции при 100 °С в защитной среде N₂. По завершении реакции к реакционному раствору добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. После упаривания досуха остаток очищали колоночной хроматографией с

получением неочищенного соединения 3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(5) Синтез соединения Т-15:

В колбу переносили 200 мг (1,2 экв.) соединения 5 и добавляли 4 мл диоксана, 0,4 мл воды, 85 мг (1,0 экв.) 4-бром-1-метил-5-этоксикарбонилимидазола, 21 мг (0,05 экв.) Pd(PPh₃)₄ и 100 мг (2,0 экв.) K₂CO₃. Смесь выдерживали для реакции при 100 °С в защитной среде N₂. По завершении реакции к реакционному раствору добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. После упаривания досуха остаток очищали колоночной хроматографией с получением 120 мг соединения Т-15. Чистота методом ВЭЖХ: 97,7 %.

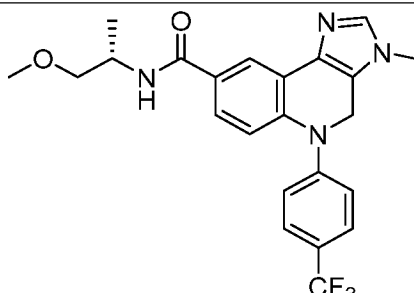
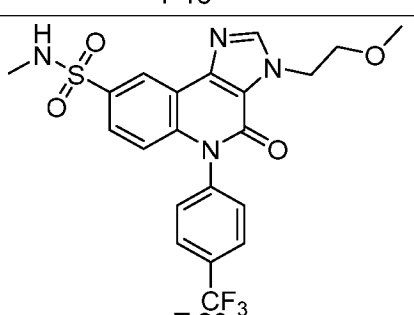
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,57 (дублет, J = 2,4 Гц, 1H), 8,43 (синглет, 1H), 8,06 (дублет, J = 8,4 Гц, 2H), 7,79–7,65 (мультиплет, 3H), 7,60 (мультиплет, 1H), 6,78 (дублет, J = 8,8 Гц, 1H), 4,06 (синглет, 3H), 2,41 (дублет, J = 5,2 Гц, 3H).

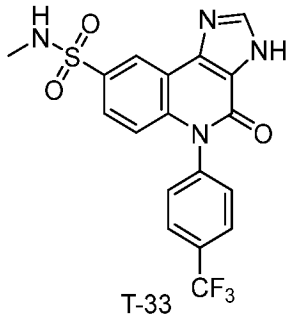
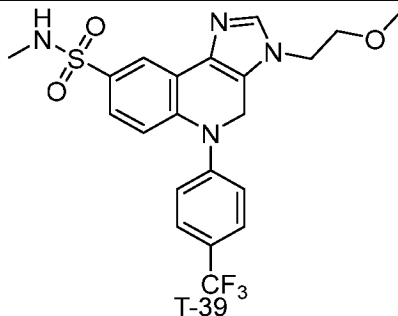
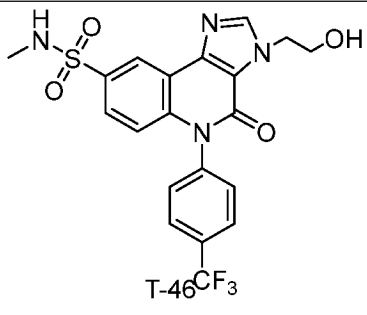
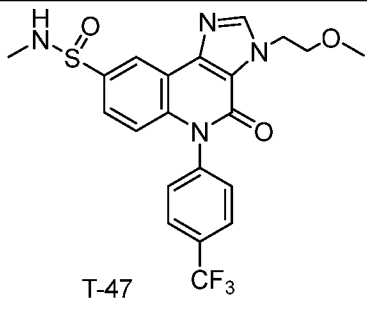
(6) Синтез соединения Т-7:

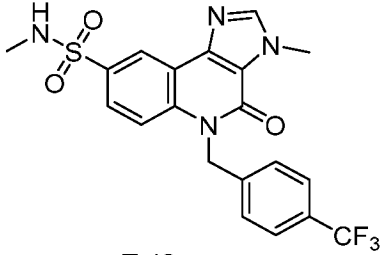
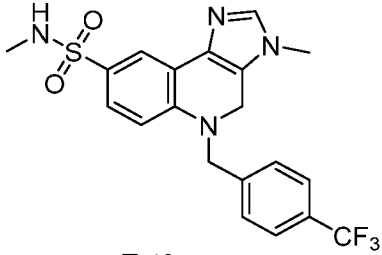
В колбу переносили 100 мг (1,0 экв) соединения Т-15 и добавляли 3 мл сверхсухого ТГФ, затем на бане со льдом добавляли 46 мг (5,0 экв.) LiAlH₄ и смесь медленно нагревали до комнатной температуры и выдерживали для реакции. По завершении реакции к реакционному раствору добавляли воду и экстрагировали этилацетатом с получением 36 мг соединения Т-7. Чистота методом ВЭЖХ: 95,1 %.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,86 (дублет, J = 2,4 Гц, 1H), 7,82 (дублет, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74 (синглет, 1H), 7,57 (дублет, J = 8,4 Гц, 2H), 7,29 (мультиплет, 1H), 6,82 (дублет, J = 8,8 Гц, 1H), 5,17 (синглет, 2H), 3,63 (синглет, 3H), 2,39 (синглет, 3H).

Применяя способы синтеза, описанные в примерах Т-7 и Т-15, были получены следующие соединения:

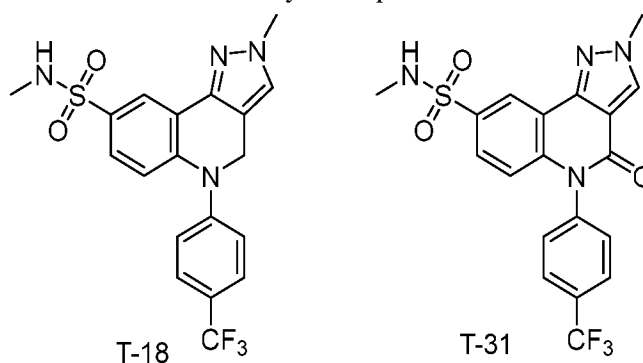
Пример	Структурная формула соединения	Характеристика соединения
Пример Т-16	 <p style="text-align: center;">Т-16</p>	ЖХ-МС [M+1]: 445,2
Пример Т-20	 <p style="text-align: center;">Т-20</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (дублет, J = 2,4 Гц, 1H), 8,43 (синглет, 1H), 8,06 (дублет, J = 8,4 Гц, 2H), 7,85–7,65 (мультиплет, 3H), 7,60 (синглет, 1H), 6,80 (дублет, J = 8,8 Гц, 1H), 4,62 (триплет, J = 5,2 Гц, 2H), 3,71 (триплет, J = 5,2 Гц, 2H), 3,25

		(синглет, 3H), 2,41 (синглет, 3H).
Пример Т-33	 <p style="text-align: center;">T-33</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 14,02 (синглет, 1H), 8,60 (синглет, 1H), 8,46 (синглет, 1H), 8,06 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,78–7,66 (мультиплет, 3H), 7,61 (дублет, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 6,79 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 2,41 (триплет, <i>J</i> = 4,4 Гц, 3H).
Пример Т-39	 <p style="text-align: center;">T-39</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,87 (дублет, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,83 (синглет, 1H), 7,81 (синглет, 1H), 7,76 (синглет, 1H), 7,58 (синглет, 1H), 7,56 (синглет, 1H), 7,30 (мультиплет, 1H), 6,83 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,15 (синглет, 2H), 4,15 (триплет, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,23 (синглет, 3H), 2,39 (синглет, 3H).
Пример Т-46	 <p style="text-align: center;">T-46</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (дублет, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,40 (синглет, 1H), 8,05 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,72 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 3H), 7,61 (мультиплет, 1H), 6,80 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,00 (триплет, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 4,50 (триплет, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,75 (мультиплет, 2H), 2,41 (дублет, <i>J</i> = 4,8 Гц, 3H).
Пример Т-47	 <p style="text-align: center;">T-47</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,15 (мультиплет, 2,3 Гц, 1H), 7,96 (синглет, 1H), 7,93–7,82 (мультиплет, 2H), 7,70 (триплет, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,43 (мультиплет, 1H), 6,87 (мультиплет, 1H), 6,74 (синглет, 1H), 4,37–4,07 (мультиплет, 2H), 3,63 (мультиплет, 2H), 3,23 (дублет, <i>J</i> = 1,2 Гц, 3H), 2,78 (синглет, 2H), 2,41 (дублет, <i>J</i> = 5,2 Гц, 3H).

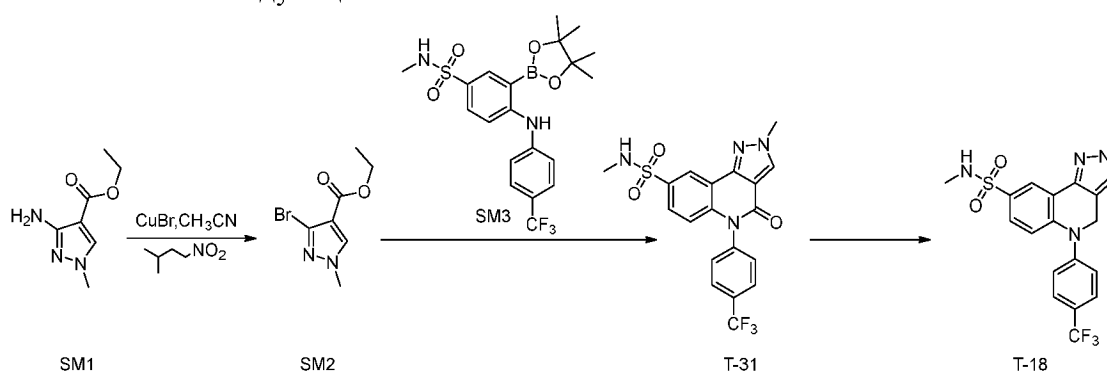
Пример Т-48	 <p style="text-align: center;">T-48</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,55 (дублет, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,41 (синглет, 1H), 7,77 (мультиплет, 1H), 7,70 (синглет, 1H), 7,68 (синглет, 1H), 7,63 (дублет, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,56 (мультиплет, 1H), 7,45 (синглет, 1H), 7,43 (синглет, 1H), 5,74 (синглет, 2H), 4,12 (синглет, 3H), 2,41 (дублет, <i>J</i> = 5,2 Гц, 3H).
Пример Т-49	 <p style="text-align: center;">T-49</p>	ЖХ-МС [M+1]: 437,0

Пример Т-18 и Т-31

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Путь синтеза был следующим:



Экспериментальный процесс был следующий:

(1) Синтез соединения SM2:

Соединение SM1 (6,57 г, 39 ммоль, 1,0 экв.), CuBr (11,12 г, 78 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к ацетонитрилу (245 мл) в защитной азотной среде. Затем смесь охлаждали до 0 °С и добавляли изопентилнитрит (13,39 г, 105 ммоль, 2,7 экв.). Смесь нагревали до 50 °С и выдерживали для реакции в течение ночи. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1)

показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор концентрировали и затем добавляли 300 мл воды и 300 мл этилацетата. Смесь фильтровали через диатомит, органический слой отделяли и водный слой дважды экстрагировали 300 мл этилацетата. Органические слои объединяли, дважды промывали 300 мл воды, дважды промывали 300 мл солевого раствора, сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали на колонке с силикагелем с получением 5,5 г продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,13 (синглет, 1H), 4,27 (квартет, 2H), 3,88 (синглет, 3H), 1,33 (триплет, 3H).

(2) Синтез соединения T-31:

К смеси 5 мл 1,4-диоксана и 0,5 мл воды добавляли соединение SM2 (169 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв), соединение SM3 (400 мг, 0,87 ммоль, 1,2 экв), Pd(PPh₃)₄ (84 мг, 0,073 моль, 0,1 экв) и калия карбонат (201,4 мг, 1,46 ммоль, 2,0 экв.), и затем помещали в защитную азотную среду. Смесь выдерживали для реакции при 105 °С в течение ночи, после чего на хроматограмме ЖХ-МС был получен пик продукта. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и проводили удаление растворителя при пониженном давлении. К остатку добавляли 30 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой отделяли и водный слой дважды экстрагировали 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой однократно промывали 20 мл воды и дважды промывали 20 мл насыщенного солевого раствора, затем сушили над безводным натрия сульфатом, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 100 мг продукта.

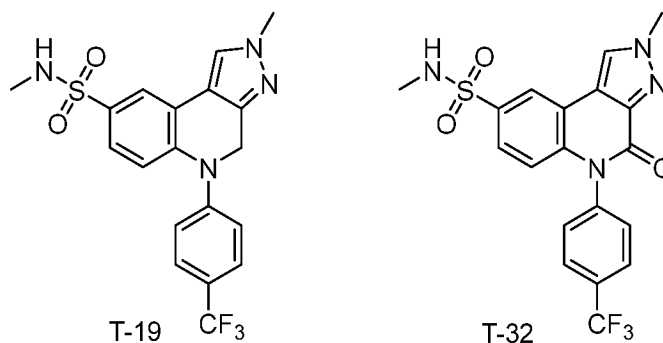
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (дублет, 1H), 8,18 (синглет, 1H), 7,87 (мультиплет, 2H), 7,67 (дублет дублетов, 1H), 7,42–7,36 (мультиплет, 2H), 6,63 (дублет, 1H), 4,43 (мультиплет, 1H), 4,13 (синглет, 3H), 2,63 (дублет, 3H).

(3) Синтез соединения T-18:

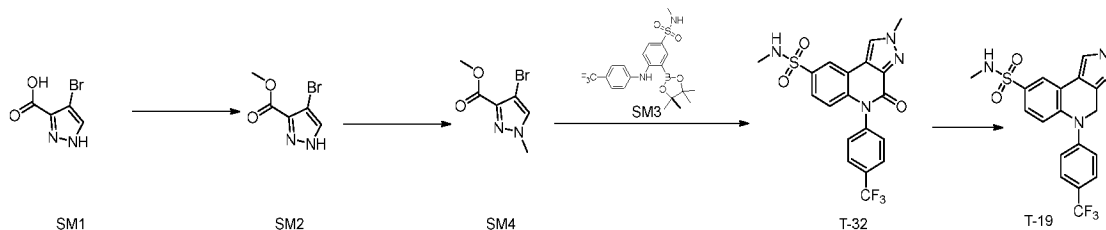
В колбу переносили 100 мг (1,0 экв) соединения T-31 и добавляли 5 мл сверхсухого ТГФ, затем на бане со льдом добавляли 46 мг (5,0 экв.) LiAlH₄ и смесь медленно нагревали до комнатной температуры и выдерживали для реакции при нагревании с обратным холодильником. По завершении реакции к реакционному раствору добавляли воду и экстрагировали этилацетатом с получением 16 мг соединения T-18. Чистота методом ВЭЖХ: 95,1 %.

Пример T-19 и T-32

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Путь синтеза был следующим:



Экспериментальный процесс был следующий:

(1) Синтез соединения SM2:

Соединение SM1 (5,7 г, 29 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в метаноле (100 мл). Смесь охлаждали до 0 °С, по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (3,5 г, 1,9 мл, 1,2 экв.), нагревали до 70 °С и выдерживали с обратным холодильником в течение ночи. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления метанола. К остатку добавляли насыщенный раствор натрия бикарбоната, затем экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением продукта (5,6 г) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (синглет, 1H), 3,91 (синглет, 3H).

(2) Синтез соединения SM4:

NaH (0,39 г, 9,8 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к ТГФ (20 мл), смесь охлаждали до 0 °С, добавляли соединение SM2 (1 г, 4,9 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали в течение 20 мин. Затем по каплям добавляли иодметан (0,9 г, 0,4 мл, 6,4 ммоль, 1,3 экв.). Смесь медленно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор помещали в воду со льдом (100 мл), затем трижды экстрагировали 50 мл этилацетата и промывали насыщенным солевым раствором, после чего сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением продукта (1,0 г в виде твердого вещества белого цвета).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,13 (синглет, 1H), 4,8 (синглет, 3H), 3,88 (синглет, 3H).

(3) Синтез соединения T-32:

К смеси 5 мл 1,4-диоксана и 0,5 мл воды добавляли соединение SM4 (169 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв), соединение SM3 (400 мг, 0,87 ммоль, 1,2 экв), Pd(PPh₃)₄ (84 мг, 0,073 моль, 0,1 экв) и калия карбонат (201,4 мг, 1,46 ммоль, 2,0 экв.), и затем помещали в защитную азотную среду. Смесь выдерживали для реакции при 105 °С в течение ночи,

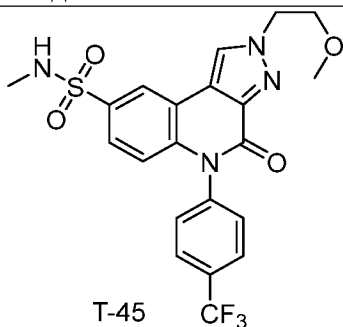
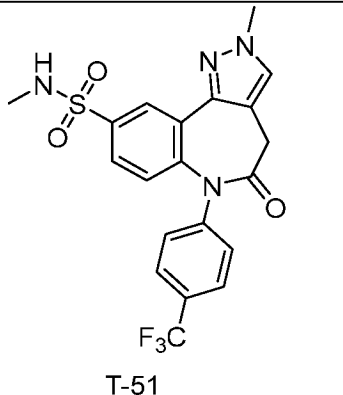
после чего на хроматограмме ЖХ-МС был получен пик продукта. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и проводили удаление растворителя при пониженном давлении. К остатку добавляли 30 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой отделяли и водный слой дважды экстрагировали 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой однократно промывали 20 мл воды и дважды промывали 20 мл насыщенного солевого раствора. Объединенный органический слой сушили над безводным натрия сульфатом, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 80 мг продукта.

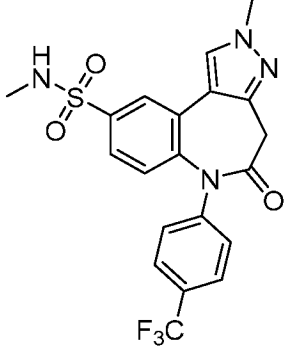
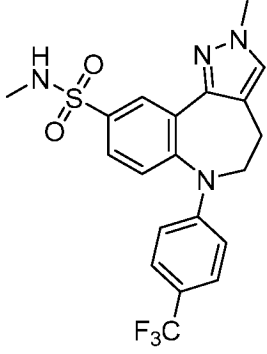
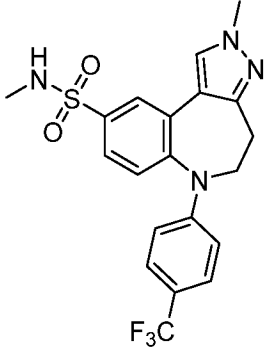
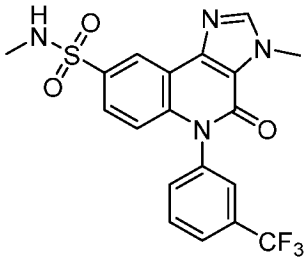
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (дублет, 1H), 8,19 (синглет, 1H), 7,84 (дублет, 2H), 7,67 (дублет, 1H), 7,39 (дублет, 2H), 6,63 (дублет, 1H), 4,36 (квартет, 1H), 4,13 (синглет, 3H), 2,63 (дублет, 3H).

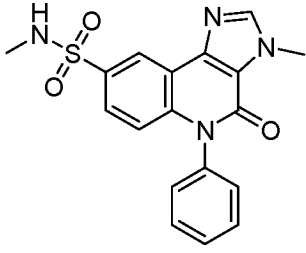
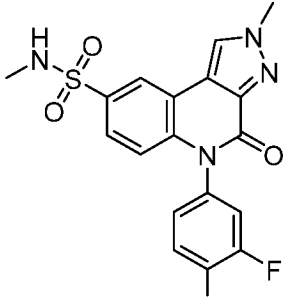
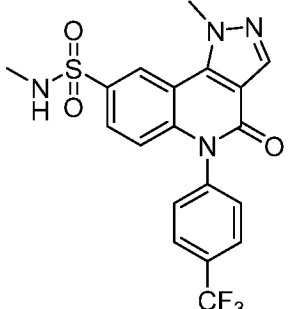
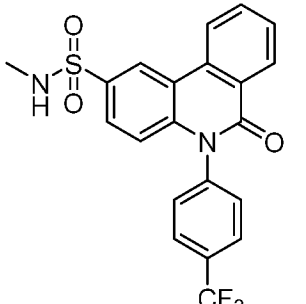
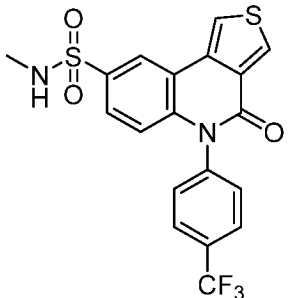
(4) Синтез соединения Т-19:

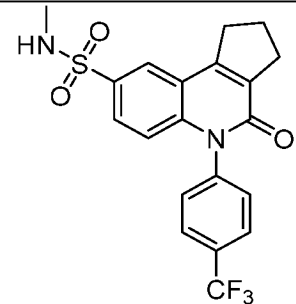
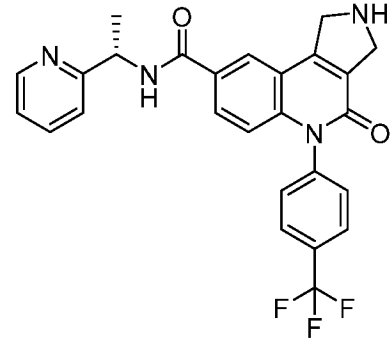
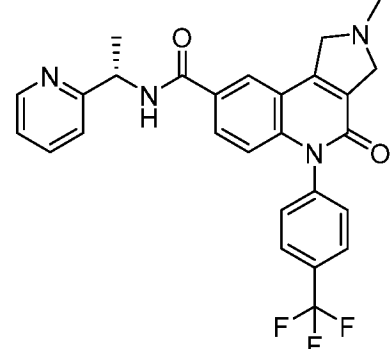
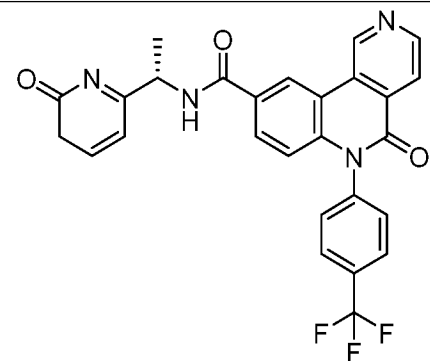
В колбу переносили 50 мг (1,0 экв) соединения Т-32 и добавляли 3 мл сверхсухого ТГФ, затем на бане со льдом добавляли 25 мг (5,0 экв.) LiAlH_4 и смесь медленно нагревали до комнатной температуры и выдерживали для реакции при нагревании с обратным холодильником. По завершении реакции к реакционному раствору добавляли воду и экстрагировали этилацетатом, после чего очищали препаративной хроматографией с получением 12 мг соединения Т-19. Чистота методом ВЭЖХ: 97,2 %

Применяя способы синтеза, описанные в примерах Т-18, Т-19, Т-31 и Т-32, были получены следующие соединения:

Пример	Структурная формула соединения	Характеристика соединения
Пример Т-45	 <p style="text-align: center;">Т-45</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (дублет, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (дублет, 2H), 7,62 (дублет, 1H), 7,41 (дублет, 2H), 6,69 (дублет, 1H), 4,90 (триплет, 2H), 4,34 (квартет, 1H), 3,82 (триплет, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,27 (синглет, 3H), 2,63 (дублет, $J = 5,4$ Гц, 3H)
Пример Т-51	 <p style="text-align: center;">Т-51</p>	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 7,97 (дублет, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,80 (синглет, 1H), 7,62 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,57 (дублет дублетов, $J = 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,22 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,03 (дублет, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,38 (дублет, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,01 (синглет, 3H), 3,76 (синглет, 2H), 2,72 (дублет, $J = 5,4$ Гц, 3H).

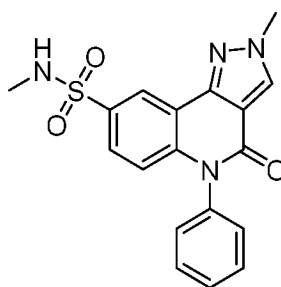
<p>Пример Т-52</p>	 <p>T-52</p>	<p>ЖХ-МС [M+1]: 451,1</p>
<p>Пример Т-54</p>	 <p>T-54</p>	<p>ЖХ-МС [M+1]: 437,0</p>
<p>Пример Т-55</p>	 <p>T-55</p>	<p>ЖХ-МС [M+1]: 437,0</p>
<p>Пример Т-57</p>	 <p>T-57</p>	<p>ЖХ-МС [M+1]: 437,0</p>

Пример Т-60	 <p style="text-align: center;">T-60</p>	ЖХ-МС [M+1]: 369,1
Пример Т-66	 <p style="text-align: center;">T-66</p>	ЖХ-МС [M+1]: 405,0
Т-195	 <p style="text-align: center;">T-195</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,66 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (синглет, 1H), 7,91 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,77 (дублет дублетов, <i>J</i> = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,43 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 6,83 (дублет, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 4,50 (синглет, 3H), 2,71 (дублет, <i>J</i> = 5,4 Гц, 3H)
Т-199	 <p style="text-align: center;">T-199</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,84 (дублет, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,62 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 8,36 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 8,06 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 8,01 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 8,4, 7,2, 1,5 Гц, 1H), 7,82–7,72 (мультиплет, 4H), 7,57 (квартет, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 6,75 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 2,44 (дублет, <i>J</i> = 5,0 Гц, 3H).
Т-265	 <p style="text-align: center;">T-265</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,55–8,52 (мультиплет, 1H), 8,50 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,10–8,04 (мультиплет, 1H), 7,91 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,66 (дублет триплетов, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,65 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 4,42 (дублет, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H),

		2,70 (дублет дублетов, $J = 5,4, 1,6$ Гц, 3H).
T-427		ЖХ-МС [M+1]: 423,0
T-451		ЖХ-МС [M+1]: 478,2
T-452		ЖХ-МС [M+1]: 492,2
T-453		ЖХ-МС [M+1]: 504,1

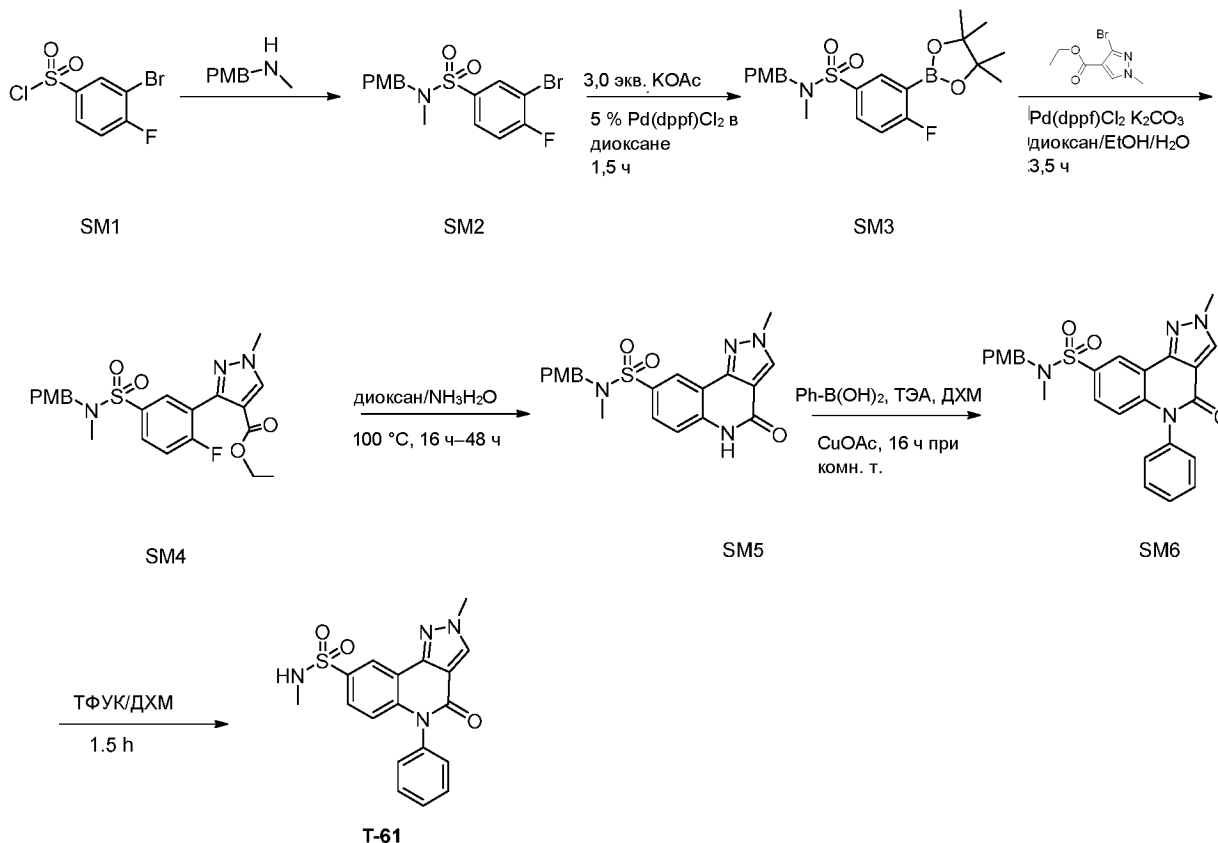
Пример T-61

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



T-61

Путь синтеза был следующим:



Экспериментальный процесс был следующий:

(1) Синтез соединения SM2:

К раствору соединения SM1 (50 г, 183 ммоль, 1,0 экв.) и N-(4-метоксибензил)-N-метиламина (28 г, 185 ммоль, 1,01 экв.) в ДХМ (500 мл) по каплям добавляли DIEA (28,33 г, 219,6 ммоль, 1,2 экв.). Смесь помещали в защитную азотную среду и поддерживали при температуре 30 °С. Анализ методом ЖХ (ПЭ:ЭА = 2:1) показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор промывали NaCl (300 мл), смешивали с 70 г силикагеля и очищали колоночной хроматографией с получением 74,2 г продукта.

(2) Синтез соединения SM3:

Соединение SM2 (5 г, 122 ммоль, 1,0 экв.), B₂Pin₂ (34,1 г, 134,2 ммоль, 1,1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (4,46 г, 6,1 ммоль, 0,05 экв.) и KOAc (35,9 г, 366 ммоль, 3 экв.) добавляли к 1,4-диоксану (764 мл). Смесь помещали в защитную азотную среду, затем нагревали до

105 °С и выдерживали для реакции в течение 1,5 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал получение продукта, который был чистым. Реакционный раствор разбавляли путем добавления 1 л этилацетата, фильтровали через 100 г диатомита и сушили на центрифуге. К остатку добавляли 250 мл толуола, 400 мл этанола и сушили на центрифуге. К остатку добавляли 250 мл толуола, 400 мл этанола и сушили на центрифуге. Остаток промывали с добавлением ПЭ с получением 48 г соединения SM3.

(3) Синтез соединения SM4:

В реакционную колбу помещали соединение SM3 (4,93 г, 11,33 ммоль, 1,2 экв.), этил-3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (2,2 г, 9,44 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (2,61 г, 18,88 ммоль, 2,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,345 г, 0,47 ммоль, 0,05 экв.) и смесь растворителей (этанол, 1,4-диоксан, вода в соотношении 5:2:1, всего 35,2 мл), колбу 3 раза вакуумировали и заполняли азотом. Затем смесь нагревали до 95 °С и выдерживали для реакции в течение 3 ч. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1) показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 200 мл EtOAc и 30 мл воды и затем добавляли диатомит для фильтрации. Этилацетатный слой отделяли и затем промывали насыщенным соевым раствором (30 мл*1), сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением 2 г продукта в виде маслянистого вещества.

(4) Синтез соединения SM5:

В автоклав помещали соединение SM4 (2 г), диоксан (20 мл) и аммиак (15 мл). Автоклав трижды вакуумировали и заполняли азотом. Затем смесь нагревали до 100 °С и выдерживали для реакции в течение 24 ч. Анализ методом ТСХ показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой, метанолом и петролейным эфиром и сушили в вакууме с получением 0,8 г продукта.

(5) Синтез соединения SM6:

Соединение SM5 (100 мг, 0,2424 ммоль, 1 экв), фенолбороновую кислоту (59,1 мг, 0,4848 ммоль, 2 экв), Cu(OAc)₂ (4,4 мг, 0,02424 ммоль, 0,1 экв) и ТЭА (49 мг, 0,4848 ммоль, 2 экв.) добавляли к ДХМ (3 мл) с последующим добавлением 3 г молекулярного сита. Смесь помещали в защитную кислородную среду и выдерживали для реакции в течение ночи. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:2) показал, что исходное соединение в значительной мере прореагировало. Реакционный раствор разбавляли путем добавления ДХМ и воды, фильтровали через диатомит, экстрагировали ДХМ, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным натрия сульфатом, смешивали с силикагелем и очищали колоночной хроматографией с получением 25 мг соединения SM6.

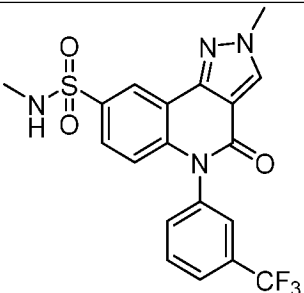
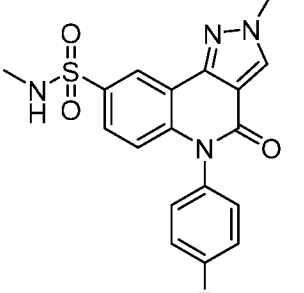
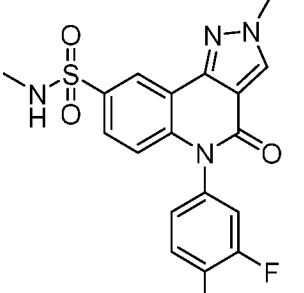
(6) Синтез соединения T-61:

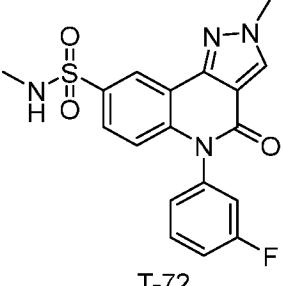
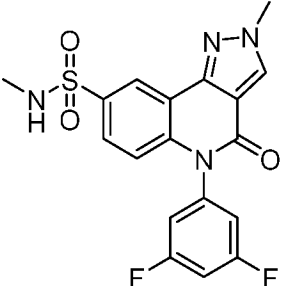
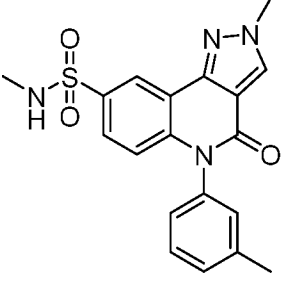
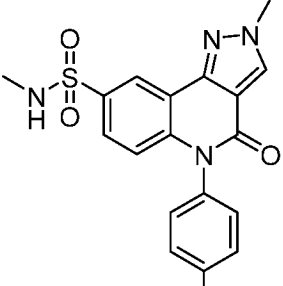
Соединение SM6 (25 мг, 0,051 ммоль, 1 экв.), 0,83 мл ТФУК добавляли к 4,2 мл ДХМ, смесь помещали в защитную азотную среду и выдерживали для реакции в течение ночи. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:3) показал, что исходное соединение в значительной мере прореагировало. К реакционному раствору добавляли насыщенный

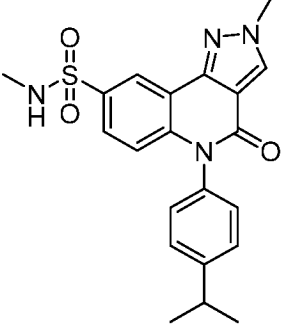
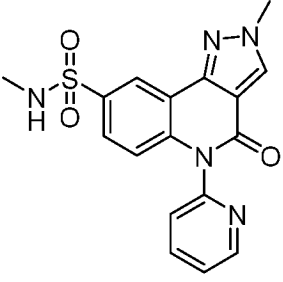
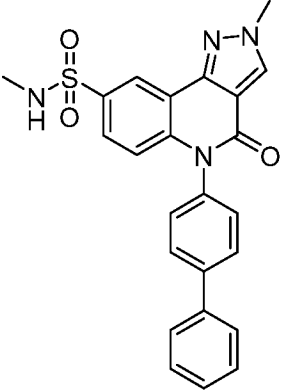
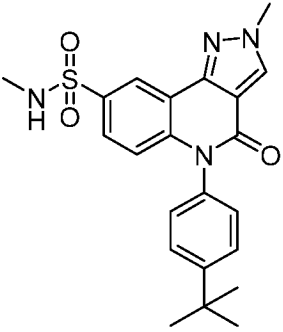
раствор NaHCO_3 до тех пор, пока раствор не становился щелочным, экстрагировали ДХМ, промывали насыщенным раствором NaCl , сушили над безводным натрием сульфатом, смешивали с силикагелем и очищали колоночной хроматографией с получением 20 мг соединения Т-61.

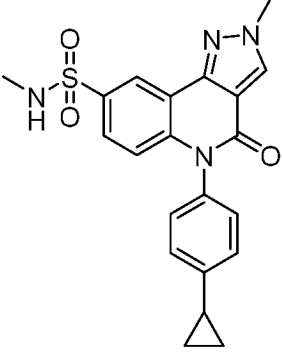
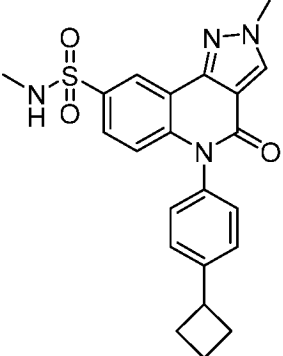
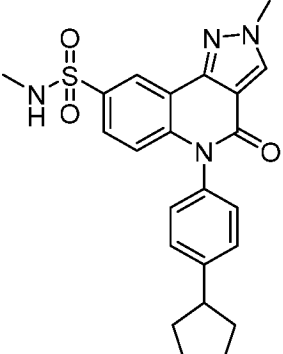
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,82–8,77 (мультиплет, 1H), 8,56 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,76 (мультиплет, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,74–7,66 (мультиплет, 2H), 7,70–7,56 (мультиплет, 2H), 7,48–7,40 (мультиплет, 2H), 6,73 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,21 (синглет, 3H), 2,47 (дублет, $J = 5,0$ Гц, 3H).

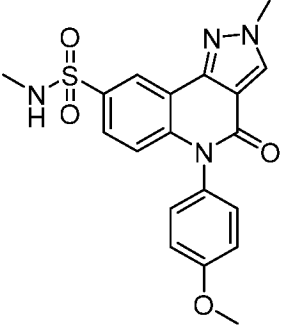
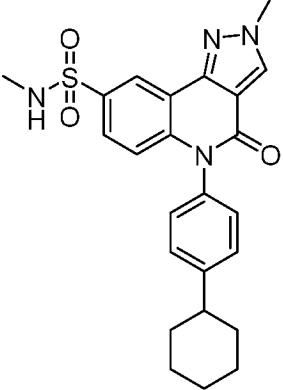
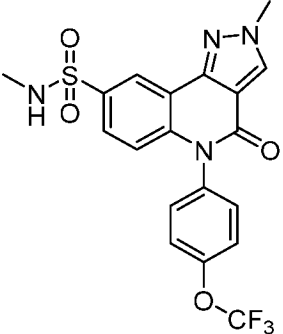
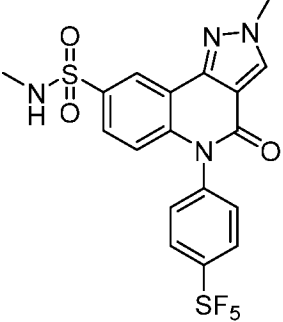
Применяя способ синтеза, описанный в примере Т-61, были получены следующие соединения:

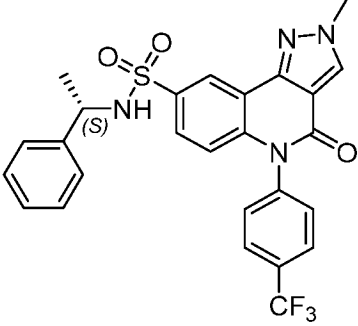
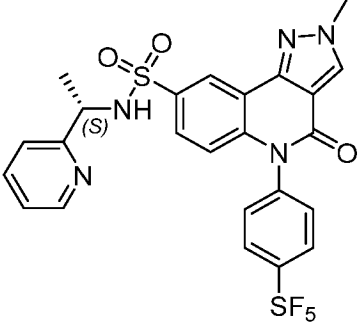
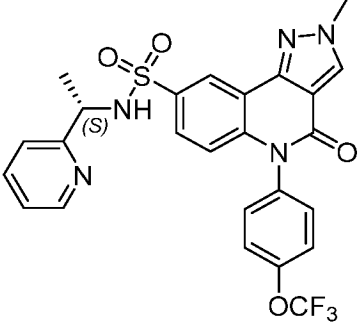
Пример	Структурная формула соединения	Характеристика соединения
Т-58	 <p style="text-align: center;">Т-58</p>	ЖХ-МС [M+1]: 437
Т-65	 <p style="text-align: center;">Т-65</p>	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,68 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,17 (синглет, 1H), 7,66 (мультиплет, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,29–7,19 (мультиплет, 3H), 6,68 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,34 (квартет, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,13 (синглет, 3H), 2,62 (дублет, $J = 5,3$ Гц, 3H).
Т-68	 <p style="text-align: center;">Т-68</p>	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,76 (синглет, 1H), 8,50 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,78–7,69 (мультиплет, 2H), 7,69 (мультиплет, $J = 4,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,58 (квартет, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,33 мультиплет, $J = 7,2, 3,7$ Гц, 1H), 6,80 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 2,41 (дублет, $J = 5,0$ Гц, 3H).

T-72	 <p style="text-align: center;">T-72</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,76 (синглет, 1H), 8,50 (дублет, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,76–7,64 (мультиплет, 2H), 7,57 (квартет, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,50–7,38 (мультиплет, 2H), 7,31–7,24 (мультиплет, 1H), 6,73 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 2,41 (дублет, <i>J</i> = 5,0 Гц, 3H).
T-75-1	 <p style="text-align: center;">T-75-1</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,77 (синглет, 1H), 8,50 (дублет, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,73 (мультиплет, <i>J</i> = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,63–7,48 (мультиплет, 2H), 7,35 (мультиплет, <i>J</i> = 7,5, 2,3 Гц, 2H), 6,83 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 2,41 (дублет, <i>J</i> = 4,9 Гц, 3H).
T-79	 <p style="text-align: center;">T-79</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,81 (синглет, 1H), 8,57 (дублет, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,78 (мультиплет, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,62 (квартет, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,51 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,36–7,29 (мультиплет, 2H), 6,78 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,23 (синглет, 3H), 2,54–2,46 (мультиплет, 6H)
T-82	 <p style="text-align: center;">T-82</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (синглет, 1H), 8,49 (дублет, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,70 (мультиплет, <i>J</i> = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,54 (квартет, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7,44 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,28–7,21 (мультиплет, 2H), 6,70 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 2,46–2,38 (мультиплет, 6H).

T-154	 <p style="text-align: center;">T-154</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,73 (синглет, 1H), 8,50 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,71 (мультиплет, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,54 (квартет, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,54–7,46 (мультиплет, 2H), 7,32–7,24 (мультиплет, 2H), 6,68 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 3,04 (мультиплет, $J = 7,0$ Гц, 1H), 2,41 (дублет, $J = 5,0$ Гц, 3H), 1,30 (дублет, $J = 6,9$ Гц, 6H).
T-155	 <p style="text-align: center;">T-155</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80–8,72 (мультиплет, 2H), 8,52 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,15 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,74–7,52 (мультиплет, 4H), 6,56 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 2,41 (дублет, $J = 5,0$ Гц, 3H).
T-156	 <p style="text-align: center;">T-156</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77 (синглет, 1H), 8,52 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,97–7,89 (мультиплет, 2H), 7,84–7,77 (мультиплет, 2H), 7,74 (мультиплет, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,60–7,48 (мультиплет, 3H), 7,52–7,44 (мультиплет, 2H), 7,44 (триплет, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,80 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 2,42 (дублет, $J = 5,0$ Гц, 3H).
T-157	 <p style="text-align: center;">T-157</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (дублет, $J = 0,6$ Гц, 1H), 8,50 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,72 (мультиплет, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,69–7,61 (мультиплет, 2H), 7,54 (квартет, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,33–7,23 (мультиплет, 2H), 6,68 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 2,41 (дублет, $J = 5,0$ Гц, 3H), 1,39 (синглет, 9H).

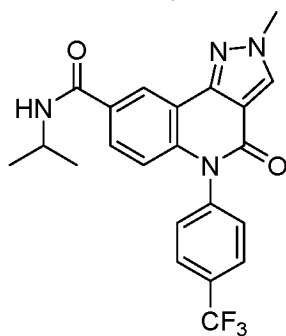
T-158	 <p style="text-align: center;">T-158</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (синглет, 1H), 8,49 (дублет, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,70 (мультиплет, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,54 (квартет, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,35–7,28 (мультиплет, 2H), 7,27–7,19 (мультиплет, 2H), 6,70 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 2,41 (дублет, <i>J</i> = 5,0 Гц, 3H), 1,32–1,13 (мультиплет, 1H), 1,10–1,01 (мультиплет, 2H), 0,88–0,75 (мультиплет, 2H).
T-159	 <p style="text-align: center;">T-159</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (синглет, 1H), 8,49 (дублет, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,71 (мультиплет, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,54 (квартет, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,51–7,45 (мультиплет, 2H), 7,33–7,25 (мультиплет, 2H), 6,70 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 3,65 (квинтет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 2,44–2,35 (мультиплет, 3H), 2,35 (мультиплет, <i>J</i> = 8,2, 2,4 Гц, 2H), 2,20 (мультиплет, <i>J</i> = 9,0, 8,6, 2,5 Гц, 2H), 2,11–1,97 (мультиплет, 2H).
T-160	 <p style="text-align: center;">T-160</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (синглет, 1H), 8,49 (дублет, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,72 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,58–7,47 (мультиплет, 3H), 7,30–7,23 (мультиплет, 2H), 6,70 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 3,11 (триплет, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 2,41 (дублет, <i>J</i> = 5,0 Гц, 3H), 2,11 (дублет, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 1,82 (мультиплет, <i>J</i> = 6,4, 3,0 Гц, 2H), 1,77–1,58 (мультиплет, 4H).

T-161	 <p style="text-align: center;">T-161</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (синглет, 1H), 8,49 (дублет, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,71 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,55 (квартет, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7,33–7,25 (мультиплет, 2H), 7,21–7,12 (мультиплет, 2H), 6,74 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 3,86 (синглет, 3H), 2,41 (дублет, <i>J</i> = 5,0 Гц, 3H).
T-162	 <p style="text-align: center;">T-162</p>	ЖХ-МС [M+1]: 451
T-163	 <p style="text-align: center;">T-163</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,77 (синглет, 1H), 8,51 (дублет, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,73 (мультиплет, <i>J</i> = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,65 (дублет, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,62–7,53 (мультиплет, 3H), 6,71 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 2,41 (дублет, <i>J</i> = 4,9 Гц, 3H).
T-164	 <p style="text-align: center;">T-164</p>	ЖХ-МС [M+1]: 495

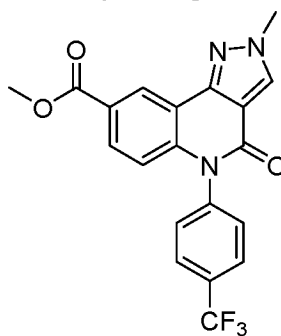
T-165	 <p style="text-align: center;">T-165</p>	ЖХ-МС [M+1]: 537
T-166	 <p style="text-align: center;">T-166</p>	ЖХ-МС [M+1]: 586
T-167	 <p style="text-align: center;">T-167</p>	ЖХ-МС [M+1]: 544

Примеры T-86, T-100 и T-110

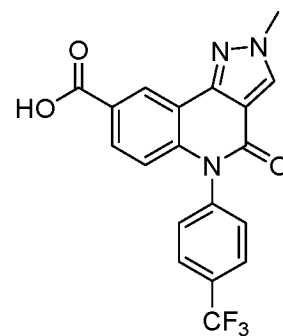
Соединение, полученное по настоящему изобретению:



T-86

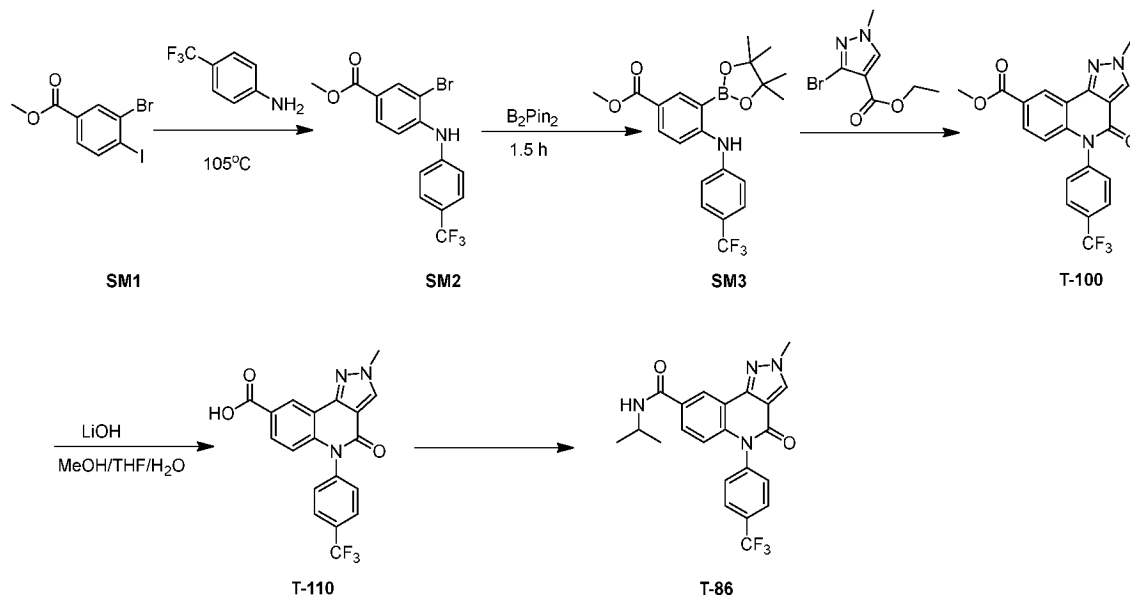


T-100



T-110

Путь синтеза был следующим:



Экспериментальные процессы были следующими:

(1) Синтез соединения SM2

50 г (1,0 экв.) соединения SM1, 72 г (1,5 экв.) цезия карбоната, 22 г (0,25 экв.) ксантафоса, 1,64 г (0,05 экв.) палладия ацетата и 1 л 1,4-диоксана тщательно перемешивали и медленно добавляли 31 г 4-(трифторметил)анилина. Сосуд со смесью вакуумировали и заполняли азотом, нагревали с обратным холодильником при 105 °С и выдерживали для реакции в течение 16 ч. Анализ методом ТСХ показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор разбавляли 1 л этилацетата, затем фильтровали через диатомит; фильтрат смешивали с силикагелем и очищали колоночной хроматографией с получением 38 г соединения SM2.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,25 (дублет, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,87 (дублет дублетов, $J = 8,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,64–7,58 (мультиплет, 2H), 7,29 (дублет дублетов, $J = 8,5, 5,7$ Гц, 4H), 6,58 (синглет, 1H), 3,90 (синглет, 3H).

(2) Синтез соединения SM3

Тщательно перемешивали 24 г (1,0 экв.) соединения SM2, 21,5 г (1,3 экв.) B_2Pin_2 , 12,6 г (2,0 экв.) KOAc , 2,4 г (0,05 экв.) $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ и 300 мл 1,4-диоксана. Смесь помещали в защитную азотную среду, выдерживали для реакции при нагревании с обратным холодильником при 105 °С в течение 1,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 500 мл этилацетата и затем фильтровали через диатомит. Затем проводили ультразвуковое смешивание остатка, используя толуол:безводный этанол в соотношении 5:8, и перемешивали в течение 5 мин, после чего упаривали на роторном испарителе. Этот процесс повторяли до тех пор, пока продукт роторного испарения не затвердевал, после этого твердое вещество перемешивали с соответствующим количеством петролейного эфира до получения твердого осадка. Смесью выщелачивали, твердое вещество собирали и сушили с получением 20 г соединения SM3.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (синглет, 1H), 8,22 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,94 (дублет дублетов, $J = 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,65 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,35 (триплет, $J = 8,5$ Гц, 2H), 3,85–3,71 (мультиплет, 3H), 3,36 (синглет, 12H).

(3) Синтез соединения Т-100

Тщательно перемешивали 18 г (1,2 экв.) соединения SM3, 21,5 г (1,3 экв.) этил-3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата, 15,0 г (2,0 экв.) K_2CO_3 , 1,3 г (0,05 экв.) $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ и 250 мл смеси 1,4-диоксан/вода/безводный метанол в соотношении 5:2:1. Смесь помещали в защитную азотную среду, выдерживали для реакции при нагревании с обратным холодильником при 105 °С в течение 1,5 ч. Затем анализ методом ТСХ показал образование продукта. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через диатомит, сушили на роторной сушилке, гасили водой и экстрагировали этилацетатом и очищали колоночной хроматографией с получением 9,5 г соединения Т-100.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,73 (синглет, 1H), 8,68 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,03 (дублет, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,89 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,71–7,64 (мультиплет, 2H), 6,61 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,14 (синглет, 3H), 3,87 (синглет, 3H).

(4) Синтез соединения Т-110

Равномерно смешивали 4,5 г (1,0 экв.) соединения Т-100, 1,42 г (3,0 экв.) лития гидроксида моногидрата и 50 мл смеси ТГФ/вода/безводный метанол в соотношении 2:1:4. Смесь помещали в защитную азотную среду и выдерживали для реакции при 50 °С в течение 2–5 ч. Затем анализ методом ТСХ показал образование продукта. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, сушили на роторной сушилке, гасили водой и экстрагировали этилацетатом для удаления органических примесей. Значение pH водной фазы доводили до 2 и экстрагировали этилацетатом с получением 3,6 г соединения Т-110.

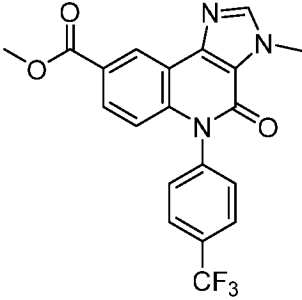
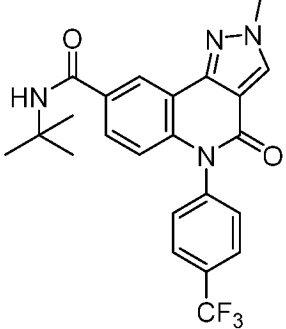
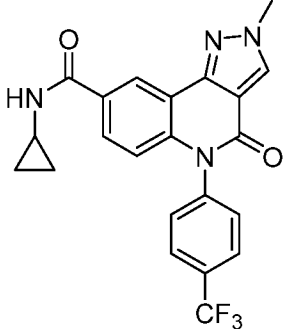
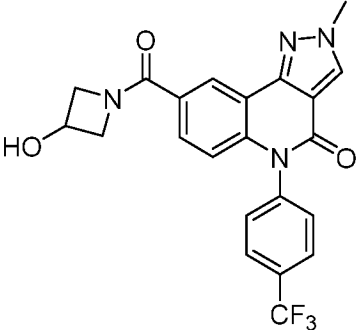
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,90 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,51 (синглет, 1H), 8,02–7,90 (мультиплет, 3H), 7,59 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,68 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,21 (синглет, 3H).

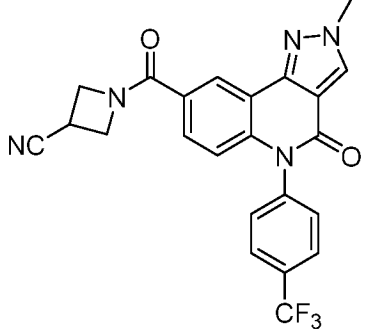
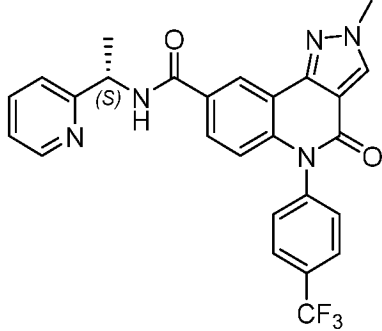
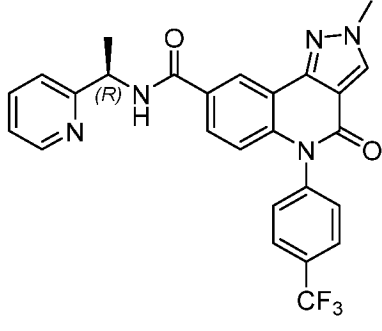
(5) Синтез соединения Т-86:

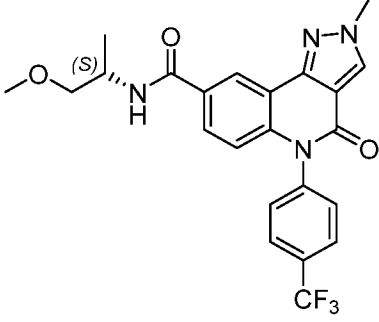
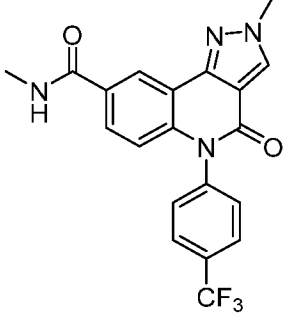
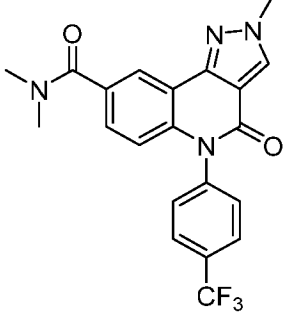
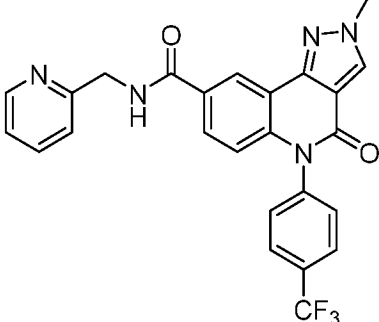
Раствор соединения Т-110 (387 мг, 1 экв.), DIPEA (258 мг, 2 экв.) и NATU (380 мг, 1 экв.) в ДХМ перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли изопропиламин (71 мг, 1,2 экв.) и продолжали реакцию в течение 12 ч. По завершении реакции для мониторинга проводили анализ методом ТСХ (чистый ЭА), который показал, что соединение Т-110 прореагировало полностью. Реакционный раствор разбавляли путем добавления примерно десятикратного объема ДХМ, промывали 0,05 % раствором лимонной кислоты для удаления DIPEA, после чего промывали насыщенным раствором NaCl и сушили. После сушки на центрифуге неочищенный продукт растворяли путем добавления ДХМ и метанола и затем очищали методом ПТСХ или методом колоночной хроматографии с получением 302 мг соединения Т-86. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,49 (синглет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,25 (синглет, 1H), 7,87 (дублет дублетов, $J = 17,7, 8,4$ Гц, 3H), 7,46 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,65 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,10 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,36–4,28 (мультиплет, 1H),

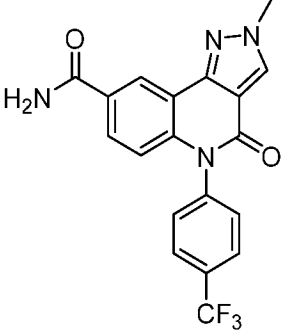
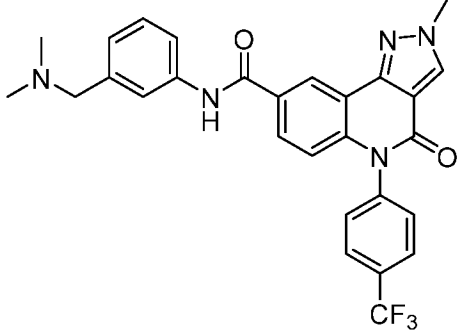
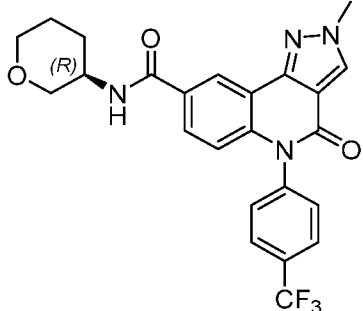
4,21 (синглет, 3H), 1,29 (дублет, $J = 6,5$ Гц, 6H).

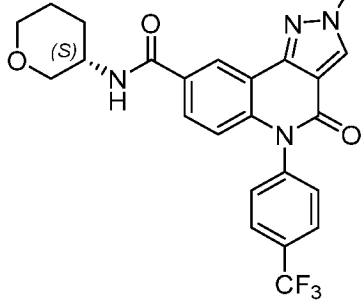
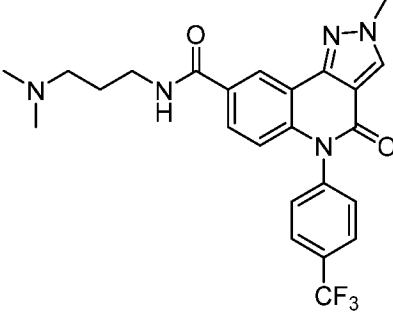
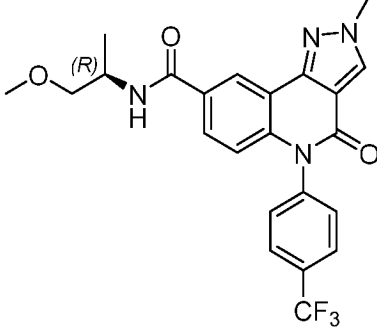
Соединения, представленные в следующей таблице, были получены по методу синтеза, описанному в примерах Т-86, Т-100 и Т-110:

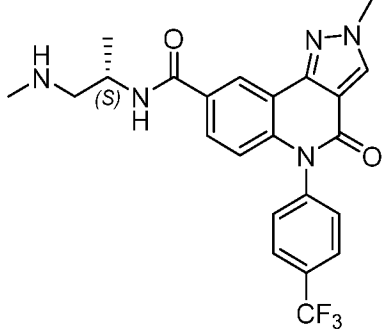
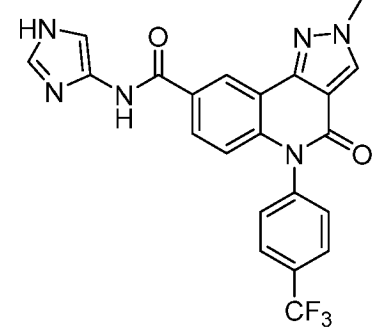
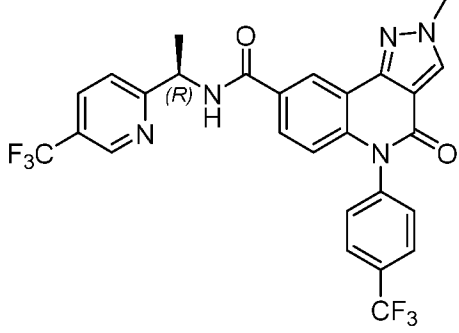
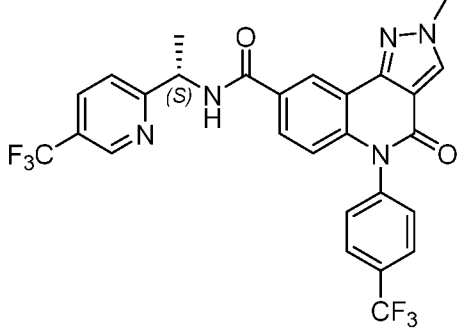
Пример	Структурная формула соединения	Характеристика соединения
Т-99	 <p style="text-align: center;">Т-99</p>	ЖХ-МС [M+1]: 402
Т-101	 <p style="text-align: center;">Т-101</p>	ЖХ-МС [M+1]: 443
Т-102	 <p style="text-align: center;">Т-102</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,48 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,25 (синглет, 1H), 7,89 (дублет, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,84 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,45 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,64 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,45 (синглет, 1H), 4,20 (синглет, 3H), 2,94 (триплет триплетов, $J =$ 7,1, 3,5 Гц, 1H), 0,90–0,79 (мультиплет, 2H), 0,70–0,62 (мультиплет, 2H).
Т-103	 <p style="text-align: center;">Т-103</p>	ЖХ-МС [M+1]: 443

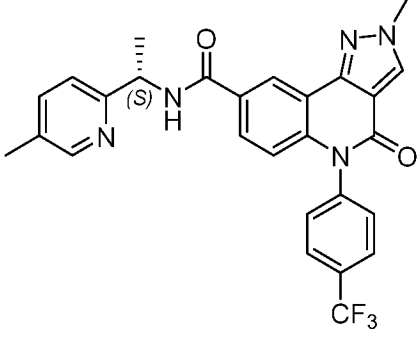
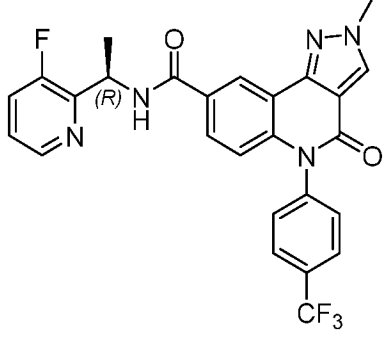
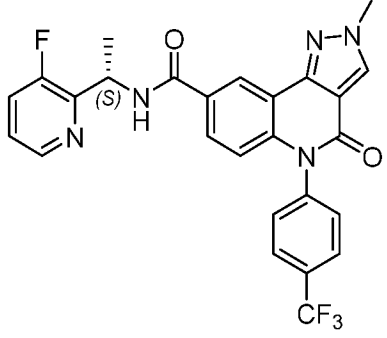
T-104	 <p style="text-align: center;">T-104</p>	ЖХ-МС [M+1]: 452
T-105	 <p style="text-align: center;">T-105</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,13 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 8,80 (синглет, 1H), 8,75 (синглет, 1H), 8,53 (дублет, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 8,03 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,87 (дублет, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,77 (триплет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,42 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (триплет, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 6,57 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,27–5,19 (мультиплет, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,54 (дублет, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).
T-106	 <p style="text-align: center;">T-106</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,72 (дублет, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,58 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,24 (синглет, 1H), 7,90 (синглет, 1H), 7,90–7,82 (мультиплет, 2H), 7,82 (дублет, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7,70 (триплет дублетов, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (дублет дублетов, <i>J</i> = 7,7, 3,5 Гц, 2H), 7,32 (дублет триплетов, <i>J</i> = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,23 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,5, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,64 (синглет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,38 (мультиплет, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 4,21 (синглет, 3H), 1,61 (дублет, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).

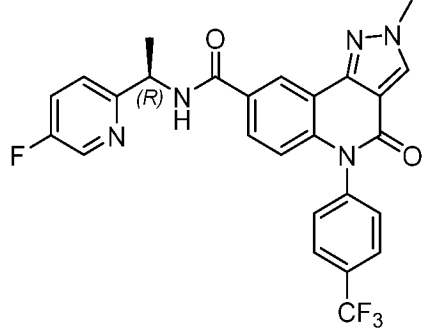
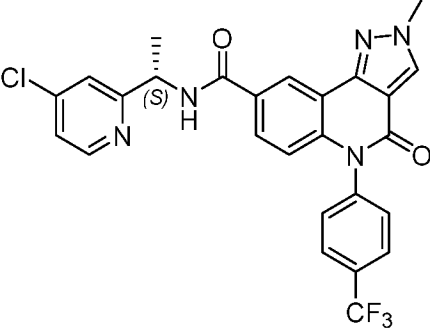
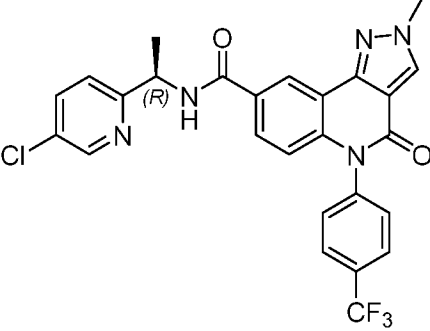
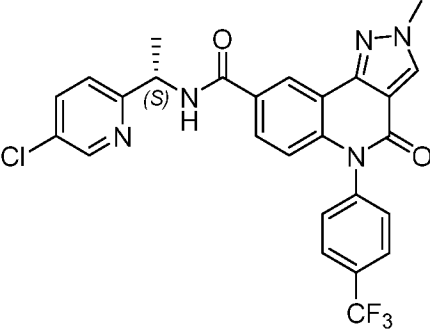
T-107	 <p style="text-align: center;">T-107</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,75–8,67 (мультиплет, 2H), 8,50 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,82 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,60–6,52 (мультиплет, 1H), 4,23 (дублет триплетов, <i>J</i> = 13,9, 6,9 Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 3,34–3,28 (мультиплет, 2H), 1,15 (дублет, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).
T-111	 <p style="text-align: center;">T-111</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,54 (дублет, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (синглет, 1H), 7,89 (дублет, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,82 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,46 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,64 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,20 (синглет, 3H), 3,05 (дублет, <i>J</i> = 4,9 Гц, 3H).
T-112	 <p style="text-align: center;">T-112</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,33 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (синглет, 1H), 7,89 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,40 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 6,61 (дублет, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 4,18 (синглет, 3H), 3,13 (синглет, 3H), 3,08 (синглет, 3H).
T-113	 <p style="text-align: center;">T-113</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,81 (дублет, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,50 (синглет, 2H), 7,99 (дублет, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,89–7,78 (мультиплет, 2H), 7,60 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (дублет, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,6, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 6,69 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,72 (синглет, 2H), 4,20 (синглет, 3H).

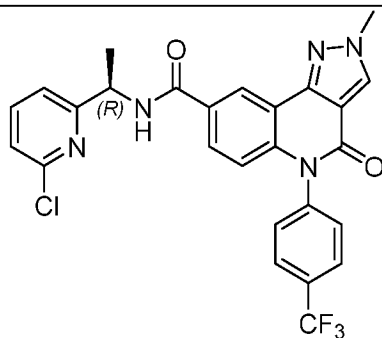
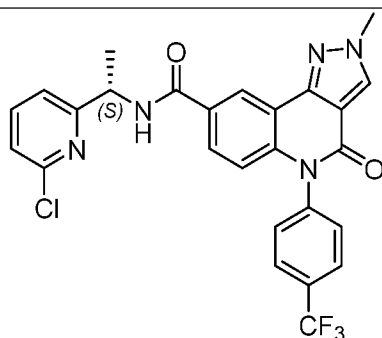
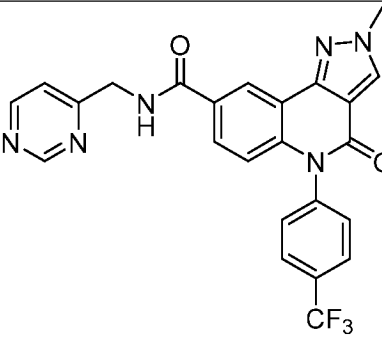
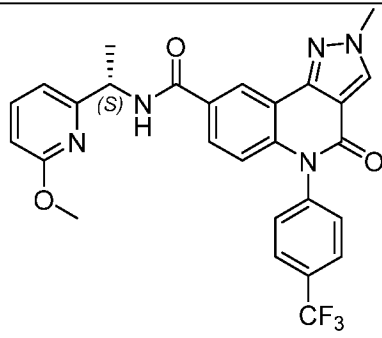
T-114	 <p style="text-align: center;">T-114</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,74–8,67 (мультиплет, 1H), 8,29 (синглет, 1H), 8,19 (синглет, 1H), 8,02 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,83 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,65 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,53 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,15 (синглет, 3H)
T-115	 <p style="text-align: center;">T-115</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,84 (дублет, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,52 (дублет, <i>J</i> = 4,1 Гц, 1H), 8,00 (дублет, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,91 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,72–7,58 (мультиплет, 4H), 7,36 (триплет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,14 (дублет, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6,72 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,21 (синглет, 3H), 3,54 (синглет, 2H), 2,30 (синглет, 3H).
T-116	 <p style="text-align: center;">T-116</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (дублет, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,49 (синглет, 1H), 7,98 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,77 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,59 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,66 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,20 (синглет, 3H), 4,07 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 13,4, 8,4, 4,0 Гц, 1H), 3,95 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 10,8, 4,2, 1,6 Гц, 1H), 3,87–3,79 (мультиплет, 1H), 3,55–3,43 (мультиплет, 1H), 3,40–3,33 (мультиплет, 1H), 2,02 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 1,83–1,75 (мультиплет, 1H), 1,75–1,67 (мультиплет, 2H).

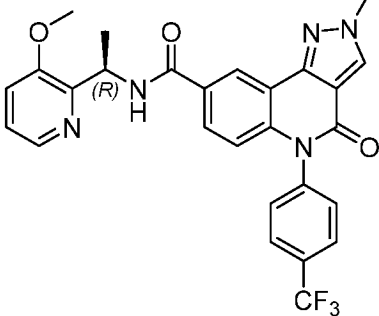
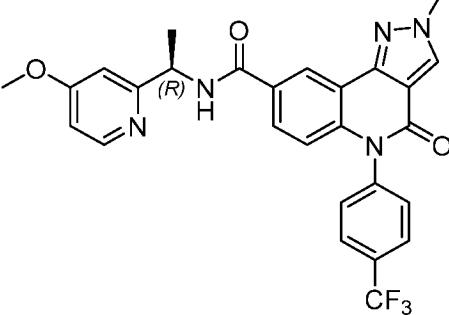
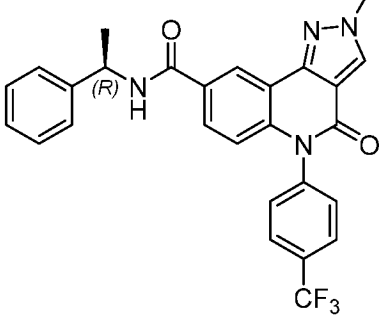
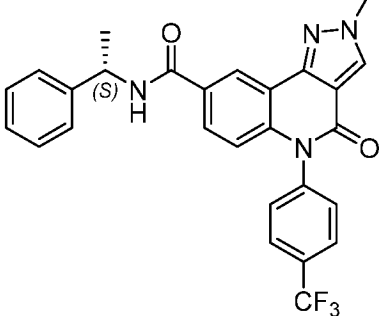
T-117	 <p style="text-align: center;">T-117</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (дублет, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,48 (синглет, 1H), 7,98 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,77 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,59 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,65 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,19 (синглет, 3H), 4,07 (триплет дублетов, <i>J</i> = 9,2, 8,8, 4,4 Гц, 1H), 3,94 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 10,9, 4,3, 1,6 Гц, 1H), 3,86–3,79 (мультиплет, 1H), 3,54–3,42 (мультиплет, 1H), 3,39–3,32 (мультиплет, 1H), 2,07–1,98 (мультиплет, 1H), 1,80 (дублет, <i>J</i> = 4,1 Гц, 1H), 1,75– 1,66 (мультиплет, 2H).
T-118	 <p style="text-align: center;">T-118</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,76 (дублет, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,50 (дублет, <i>J</i> = 0,6 Гц, 1H), 7,99 (дублет, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,81 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,62–7,56 (мультиплет, 2H), 6,67 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,20 (синглет, 3H), 3,51 (триплет, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 3,25–3,16 (мультиплет, 2H), 2,92 (синглет, 6H), 2,05 (дублет триплетов, <i>J</i> = 14,0, 6,8 Гц, 3H).
T-119	 <p style="text-align: center;">T-119</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (дублет, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,50 (синглет, 1H), 7,98 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,78 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,59 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,66 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,33 (квинтет, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,20 (синглет, 3H), 3,55–3,39 (мультиплет, 2H), 3,38 (синглет, 3H), 1,25 (дублет, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).

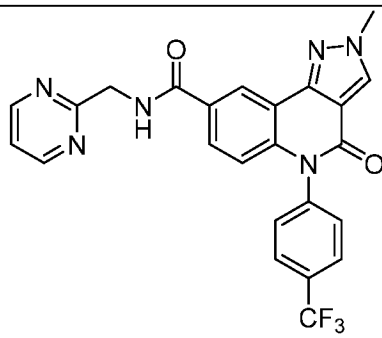
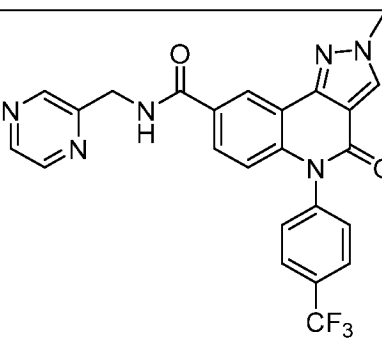
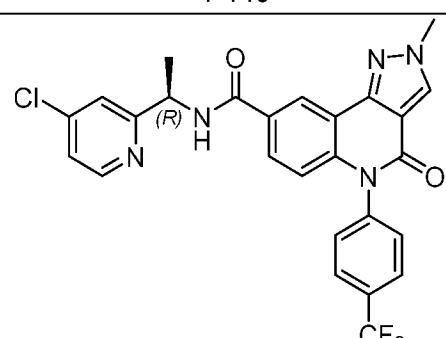
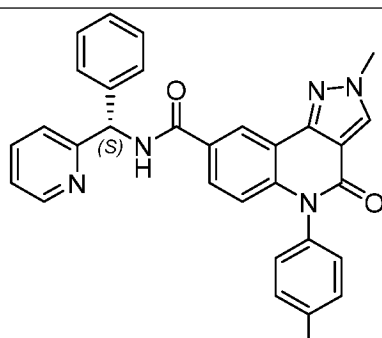
T-120	 <p style="text-align: center;">T-120</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (синглет, 1H), 8,68 (синглет, 1H), 8,54–8,48 (мультиплет, 1H), 8,02 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,84 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,65 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,54 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,25 (синглет, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 2,29 (синглет, 6H), 1,98 (синглет, 1H), 1,16 (дублет, $J = 6,3$ Гц, 3H).
T-121	 <p style="text-align: center;">T-121</p>	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,78 (синглет, 1H), 8,50 (синглет, 1H), 8,35–8,24 (мультиплет, 1H), 7,98 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,89–7,75 (мультиплет, 1H), 7,58 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,29 (синглет, 1H), 6,67 (дублет, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,20 (синглет, 3H).
T-122	 <p style="text-align: center;">T-122</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,20 (дублет, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,88 (синглет, 1H), 8,77 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,70 (синглет, 1H), 8,14 (дублет дублетов, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,98 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,81 (дублет дублетов, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,60 (триплет, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,52 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,26–5,18 (мультиплет, 1H), 4,11 (синглет, 3H), 1,52 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).
T-123	 <p style="text-align: center;">T-123</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,25 (дублет, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,92 (дублет, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,81 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,74 (синглет, 1H), 8,18 (дублет дублетов, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 8,02 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,85 (дублет дублетов, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,65 (триплет, $J = 8,4$ Гц, 3H), 6,57 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,27 (квинтет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,57 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).

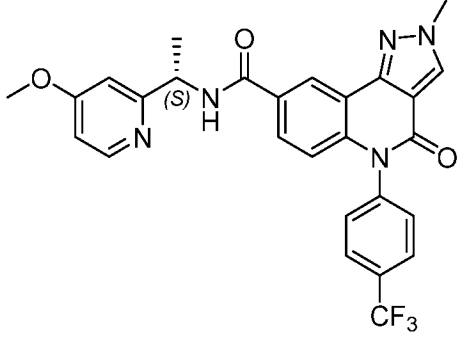
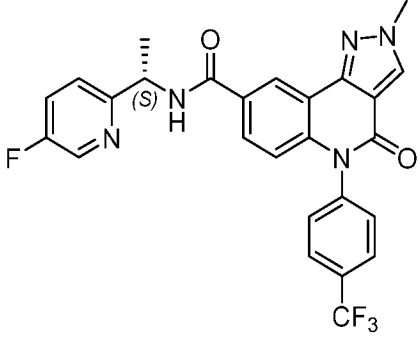
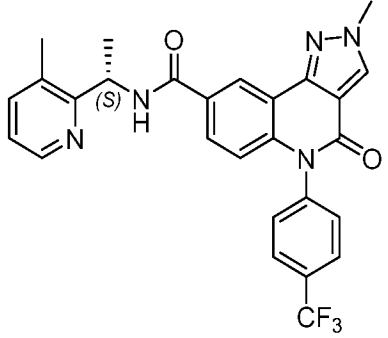
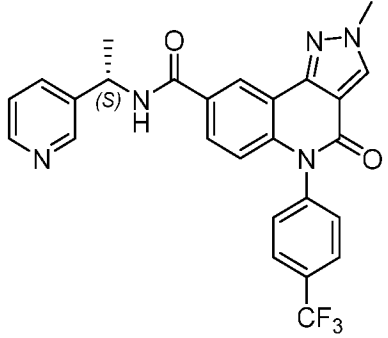
T-124	 <p style="text-align: center;">T-124</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,07 (дублет, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 8,76 (дублет, <i>J</i> = 15,4 Гц, 2H), 8,35 (синглет, 1H), 8,02 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,85 (дублет, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,66 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,56 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,56 (дублет, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 5,23–5,15 (мультиплет, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,51 (дублет, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).
T-125	 <p style="text-align: center;">T-125</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,13 (дублет, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 8,80–8,72 (мультиплет, 2H), 8,40 (дублет триплетов, <i>J</i> = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,02 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,84 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,69 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 10,1, 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,65 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,39 (дублет триплетов, <i>J</i> = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 6,55 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,49 (квинтет, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,52 (дублет, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).
T-126	 <p style="text-align: center;">T-126</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,20 (дублет, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 8,87–8,74 (мультиплет, 2H), 8,46 (дублет триплетов, <i>J</i> = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,93 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 23,1, 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,80–7,68 (мультиплет, 3H), 7,46 (дублет триплетов, <i>J</i> = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 6,64 (дублет дублетов, <i>J</i> = 20,6, 8,8 Гц, 1H), 5,56 (квинтет, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 4,22 (синглет, 3H), 1,59 (дублет, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).

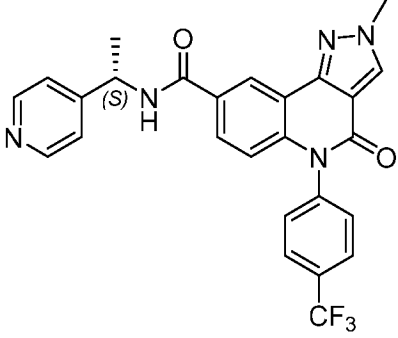
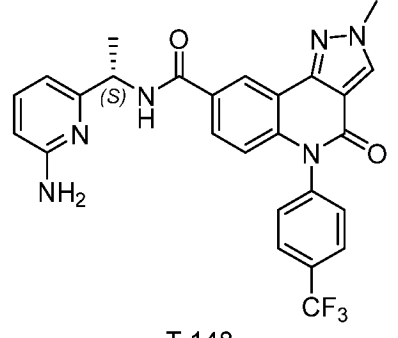
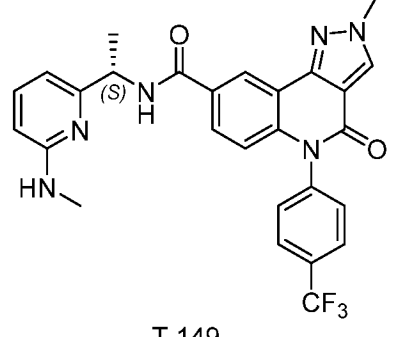
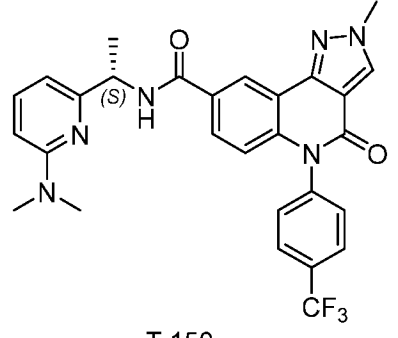
<p>T-127</p>	 <p>T-127</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,14 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,78 (синглет, 1H), 8,74 (синглет, 1H), 8,53 (дублет, $J = 10,9$ Гц, 1H), 8,02 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,85 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,68 (квартет, $J = 8,7$ Гц, 3H), 7,49 (квартет, $J = 8,9$, 6,5 Гц, 1H), 6,56 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,28–5,19 (мультиплет, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,52 (дублет, $J = 7,0$ Гц, 3H).</p>
<p>T-128</p>	 <p>T-128</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,14 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,80 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,75 (синглет, 1H), 8,52 (дублет, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,03 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,86 (дублет дублетов, $J = 8,9$, 2,2 Гц, 1H), 7,66 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,51 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,42 (дублет дублетов, $J = 5,4$, 2,1 Гц, 1H), 6,57 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,21 (квинтет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,53 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).</p>
<p>T-129</p>	 <p>T-129</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,16 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,79 (синглет, 1H), 8,74 (синглет, 1H), 8,60–8,55 (мультиплет, 1H), 8,03 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,89 (дублет, $J = 12,4$ Гц, 2H), 7,66 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,45 (дублет, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,56 (дублет, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,30–5,13 (мультиплет, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,53 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).</p>
<p>T-130</p>	 <p>T-130</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,16 (дублет, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,79 (синглет, 1H), 8,74 (синглет, 1H), 8,57 (синглет, 1H), 8,02 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,87 (дублет дублетов, $J = 16,8$, 8,6 Гц, 2H), 7,65 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,45 (дублет, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,56 (дублет, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,20 (синглет, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,52 (дублет,</p>

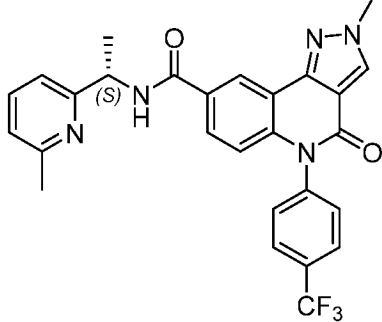
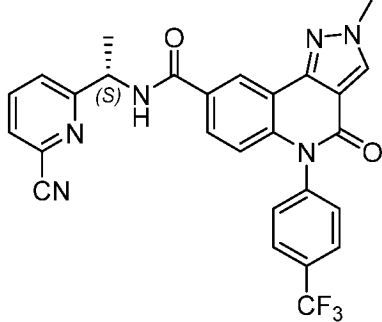
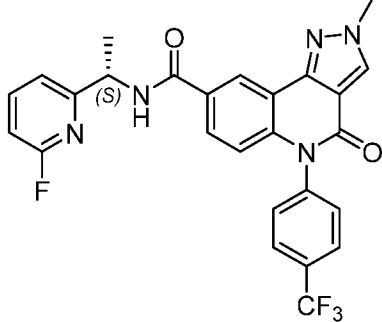
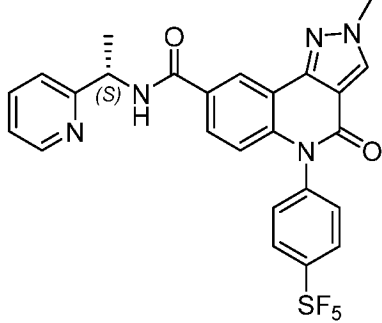
		$J = 7,0$ Гц, 3H).
T-131	 <p style="text-align: center;">T-131</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,20 (дублет, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,81 (синглет, 1H), 8,75 (синглет, 1H), 8,03 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,89–7,79 (мультиплет, 2H), 7,66 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,40 (дублет дублетов, $J = 12,8, 7,7$ Гц, 2H), 6,57 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,17 (квартет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,53 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).
T-132	 <p style="text-align: center;">T-132</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,20 (дублет, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,81 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,75 (синглет, 1H), 8,03 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,89–7,79 (мультиплет, 2H), 7,66 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,40 (дублет дублетов, $J = 12,5, 7,8$ Гц, 2H), 6,57 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,16 (квинтет, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,53 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).
T-133	 <p style="text-align: center;">T-133</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,42 (триплет, $J = 5,7$ Гц, 1H), 9,12 (синглет, 1H), 8,81–8,71 (мультиплет, 3H), 8,03 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,89 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,67 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,43 (дублет, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6,60 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,57 (дублет, $J = 4,3$ Гц, 2H), 4,16 (синглет, 3H).
T-134	 <p style="text-align: center;">T-134</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,06 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,83–8,78 (мультиплет, 1H), 8,75 (синглет, 1H), 8,03 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,90–7,83 (мультиплет, 1H), 7,66 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 3H), 6,97 (дублет, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,67 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,57 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,13 (триплет, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 3,87 (синглет, 3H), 1,53 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

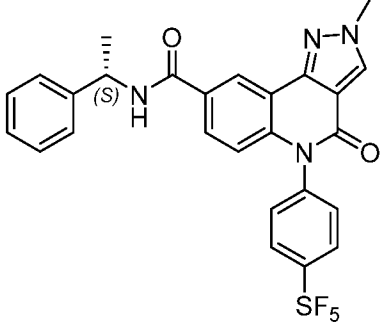
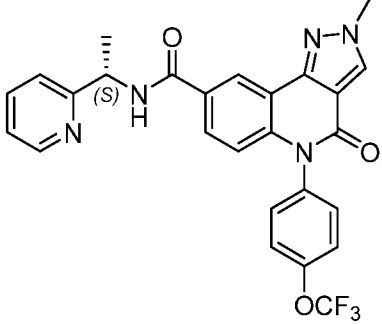
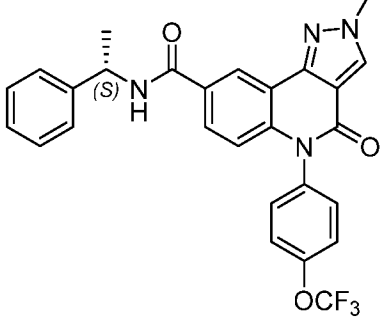
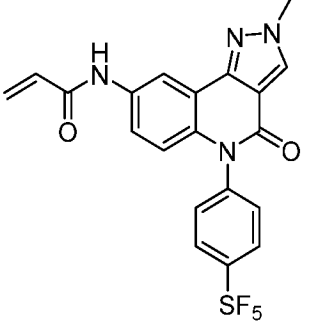
T-135	 <p style="text-align: center;">T-135</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,88 (синглет, 1H), 8,77–8,72 (мультиплет, 1H), 8,11 (дублет, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,02 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,84 (дублет, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,65 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,43 (дублет, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,30 (дублет, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,55 (дублет, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,56 (синглет, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 3,87 (синглет, 3H), 1,42 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 3H).
T-136	 <p style="text-align: center;">T-136</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,06 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,75 (дублет, $J = 15,4$ Гц, 2H), 8,35 (дублет, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,02 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,85 (дублет, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,66 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,97 (синглет, 1H), 6,86 (дублет, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,56 (дублет, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,17 (квинтет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 3,80 (синглет, 3H), 1,51 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).
T-137	 <p style="text-align: center;">T-137</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,08 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,79–8,72 (мультиплет, 2H), 8,02 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,84 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,65 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,44–7,37 (мультиплет, 2H), 7,41–7,18 (мультиплет, 4H), 6,55 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,20 (квинтет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,51 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).
T-138	 <p style="text-align: center;">T-138</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,75 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 2H), 8,02 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,87–7,80 (мультиплет, 1H), 7,66 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,41 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,32 (квартет, $J = 6,4, 5,4$ Гц, 2H), 7,22 (триплет, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,55 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,20 (триплет, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,51 (дублет,

		$J = 7,1 \text{ Гц, 3H}$.
T-139	 <p style="text-align: center;">T-139</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, ДМСО-}d_6) \delta$ 9,29 (триплет, $J = 5,9 \text{ Гц, 1H}$), 8,80–8,72 (мультиплет, 4H), 8,03 (дублет, $J = 8,1 \text{ Гц, 2H}$), 7,88 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,1 \text{ Гц, 1H}$), 7,67 (дублет, $J = 8,1 \text{ Гц, 2H}$), 7,40 (триплет, $J = 4,8 \text{ Гц, 1H}$), 6,59 (дублет, $J = 8,8 \text{ Гц, 1H}$), 4,68 (дублет, $J = 5,8 \text{ Гц, 2H}$), 4,15 (синглет, 3H).
T-140	 <p style="text-align: center;">T-140</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, ДМСО-}d_6) \delta$ 9,41 (триплет, $J = 6,0 \text{ Гц, 1H}$), 8,75 (дублет, $J = 6,5 \text{ Гц, 2H}$), 8,62 (дублет, $J = 16,0 \text{ Гц, 1H}$), 8,55 (синглет, 2H), 8,03 (дублет, $J = 8,1 \text{ Гц, 2H}$), 7,87 (дублет, $J =$ 8,9 Гц, 1H), 7,66 (дублет, $J =$ 8,0 Гц, 2H), 6,59 (дублет, $J =$ 8,8 Гц, 1H), 4,64 (дублет, $J =$ 5,7 Гц, 2H), 4,15 (синглет, 3H).
T-141	 <p style="text-align: center;">T-141</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, ДМСО-}d_6) \delta$ 9,14 (дублет, $J = 7,5 \text{ Гц, 1H}$), 8,80 (синглет, 1H), 8,75 (синглет, 1H), 8,52 (дублет, $J = 5,3 \text{ Гц, 1H}$), 8,03 (дублет, $J = 7,8 \text{ Гц, 2H}$), 7,88 (триплет, $J = 9,1 \text{ Гц, 1H}$), 7,66 (дублет, $J = 8,0 \text{ Гц, 2H}$), 7,51 (синглет, 1H), 7,45– 7,40 (мультиплет, 1H), 6,62–6,54 (мультиплет, 1H), 5,28–5,17 (мультиплет, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,54 (синглет, 3H).
T-142	 <p style="text-align: center;">T-142</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, ДМСО-}d_6) \delta$ 9,53 (дублет, $J = 8,3 \text{ Гц, 1H}$), 8,79 (дублет, $J = 2,2 \text{ Гц, 1H}$), 8,74 (синглет, 1H), 8,59–8,53 (мультиплет, 1H), 8,03 (дублет, J $= 8,1 \text{ Гц, 2H}$), 7,88 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,2 \text{ Гц, 1H}$), 7,81 (триплет дублетов, $J = 7,7,$ 1,9 Гц, 1H), 7,66 (дублет, $J =$ 8,0 Гц, 2H), 7,52 (дублет, $J =$ 7,9 Гц, 1H), 7,41 (дублет, $J =$ 1,6 Гц, 1H), 7,39 (синглет, 1H), 7,38–7,22 (мультиплет, 4H), 6,56 (дублет, $J = 8,9 \text{ Гц, 1H}$), 6,44 (дублет, $J = 8,2 \text{ Гц, 1H}$), 4,15 (синглет, 3H).

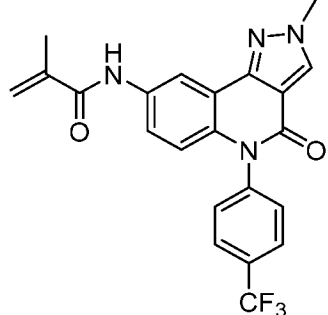
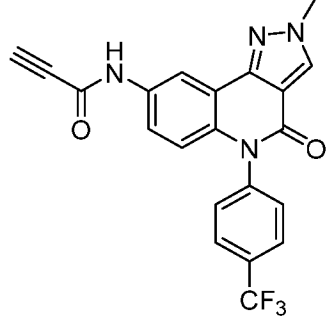
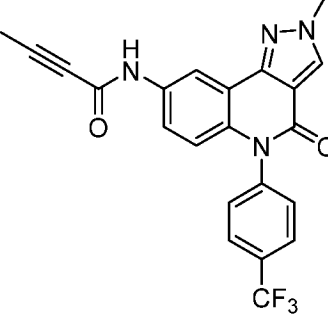
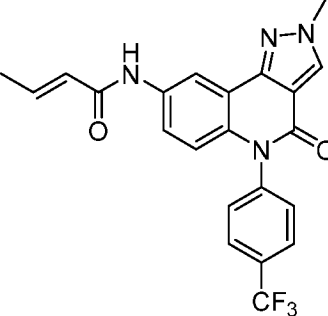
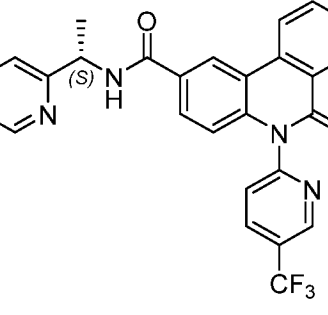
T-143	 <p style="text-align: center;">T-143</p>	ЖХ-МС [M+1]: 522
T-144	 <p style="text-align: center;">T-144</p>	ЖХ-МС [M+1]: 510
T-145	 <p style="text-align: center;">T-145</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,03 (дублет, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1Н), 8,72 (синглет, 2Н), 8,41–8,35 (мультиплет, 1Н), 8,01 (дублет, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2Н), 7,82 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1Н), 7,64 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 3Н), 7,57 (дублет, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1Н), 6,52 (дублет, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1Н), 5,45–5,37 (мультиплет, 1Н), 4,14 (синглет, 3Н), 2,38 (синглет, 3Н), 1,46 (дублет, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3Н).
T-146	 <p style="text-align: center;">T-146</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,17 (дублет, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1Н), 8,75 (дублет, <i>J</i> = 4,2 Гц, 2Н), 8,62 (синглет, 1Н), 8,44 (дублет, <i>J</i> = 4,9 Гц, 2Н), 8,02 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2Н), 7,82 (триплет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2Н), 7,65 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1Н), 7,36 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,0, 4,7 Гц, 1Н), 6,55 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1Н), 5,26–5,18 (мультиплет, 1Н), 4,16 (синглет, 3Н), 1,54 (дублет, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3Н).

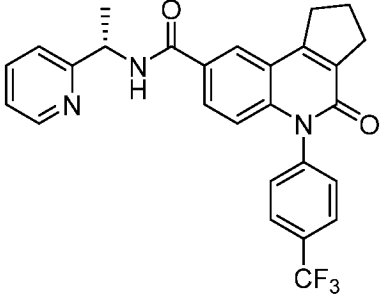
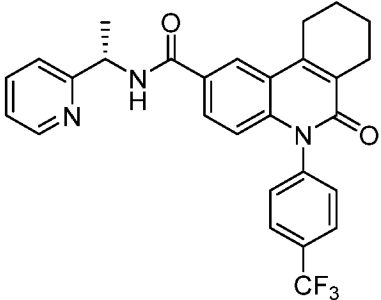
<p>T-147</p>	 <p>T-147</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,25 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,86–8,78 (мультиплет, 2H), 8,60–8,54 (мультиплет, 2H), 8,09 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,90 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,72 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,47–7,41 (мультиплет, 2H), 6,62 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,22 (квинтет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,22 (синглет, 3H), 1,57 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).</p>
<p>T-148</p>	 <p>T-148</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,97 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,82 (дублет, $J = 13,2$ Гц, 2H), 8,09 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,92 (дублет, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,72 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,38 (триплет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,60 (дублет дублетов, $J = 17,8,$ 8,1 Гц, 2H), 6,36 (дублет, $J =$ 8,2 Гц, 1H), 5,93 (синглет, 2H), 5,07–4,99 (мультиплет, 1H), 4,22 (синглет, 3H), 1,52 (дублет, $J =$ 6,9 Гц, 3H).</p>
<p>T-149</p>	 <p>T-149</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,93 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,80–8,73 (мультиплет, 2H), 8,03 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,89– 7,82 (мультиплет, 1H), 7,67 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,34 (триплет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,57 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,50 (дублет, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,47– 6,40 (мультиплет, 1H), 6,28 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,00 (триплет, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 2,78 (дублет, $J =$ 4,6 Гц, 3H), 1,48 (дублет, $J =$ 7,1 Гц, 3H).</p>
<p>T-150</p>	 <p>T-150</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,92 (синглет, 1H), 8,75 (дублет, $J = 14,2$ Гц, 2H), 8,05–7,98 (мультиплет, 2H), 7,88–7,82 (мультиплет, 1H), 7,66 (синглет, 2H), 7,44 (синглет, 1H), 6,57 (синглет, 1H), 6,51–6,44 (мультиплет, 2H), 5,04 (синглет, 1H), 4,15 (синглет, 3H), 3,03 (синглет, 6H), 1,49 (синглет, 3H).</p>

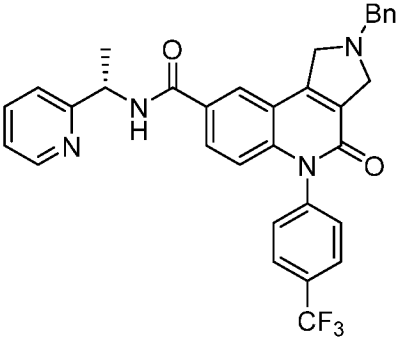
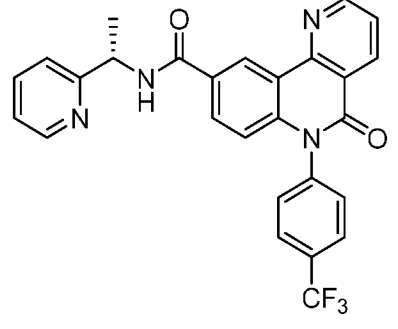
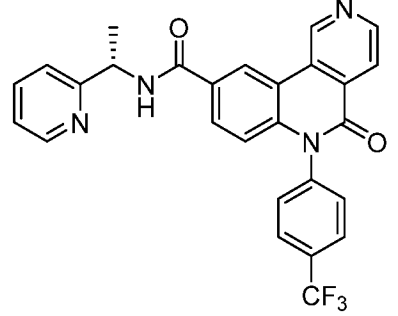
T-151	 <p style="text-align: center;">T-151</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,80 (синглет, 1H), 8,74 (синглет, 1H), 8,02 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,86 (дублет, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,64 (дублет дублетов, $J = 13,8, 7,7$ Гц, 3H), 7,20 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,11 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,56 (дублет, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,20–5,12 (мультиплет, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 2,08 (синглет, 3H), 1,51 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).
T-152	 <p style="text-align: center;">T-152</p>	ЖХ-МС [M+1]: 517
T-153	 <p style="text-align: center;">T-153</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,19 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,83–8,78 (мультиплет, 1H), 8,75 (синглет, 1H), 8,02 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,95 (квартет, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,90–7,83 (мультиплет, 1H), 7,66 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,35 (дублет дублетов, $J = 7,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,04 (дублет дублетов, $J = 8,2, 2,7$ Гц, 1H), 6,56 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,19–5,11 (мультиплет, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,52 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).
T-227	 <p style="text-align: center;">T-227</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,90–8,81 (мультиплет, 2H), 8,60 (мультиплет, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,31–8,24 (мультиплет, 2H), 7,95 (мультиплет, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,83 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,76 (дублет, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,51–7,44 (мультиплет, 1H), 7,33 (мультиплет, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,66 (дублет, $J = 8,9$ Гц,

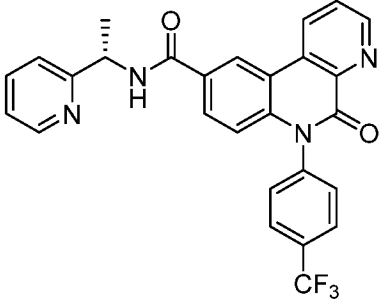
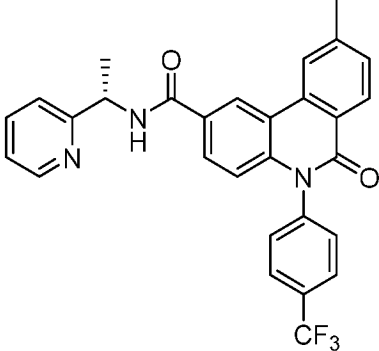
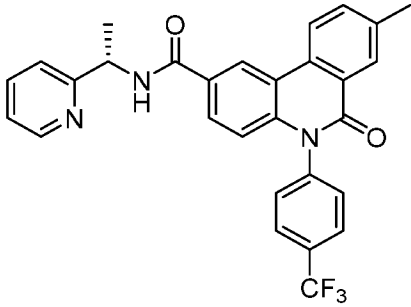
		1H), 5,29 (квинтет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,23 (синглет, 3H), 1,60 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H)
T-228	 <p style="text-align: center;">T-228</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,12 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,76 (дублет дублетов, $J = 3,9, 1,3$ Гц, 2H), 8,24–8,16 (мультиплет, 2H), 7,85 (дублет дублетов, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,68 (дублет, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,44–7,37 (мультиплет, 2H), 7,37–7,27 (мультиплет, 2H), 7,27–7,18 (мультиплет, 1H), 6,58 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,19 (квинтет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,51 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).
T-229	 <p style="text-align: center;">T-229</p>	ЖХ-МС [M+1]: 508
T-230	 <p style="text-align: center;">T-230</p>	ЖХ-МС [M+1]: 507
T-231	 <p style="text-align: center;">T-231</p>	ЖХ-МС [M+1]: 471

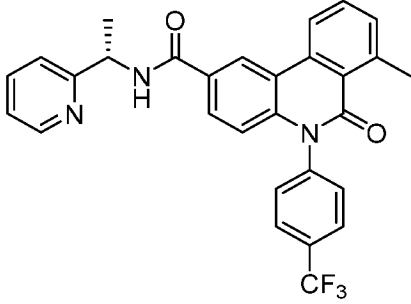
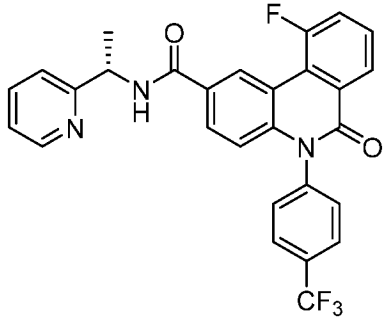
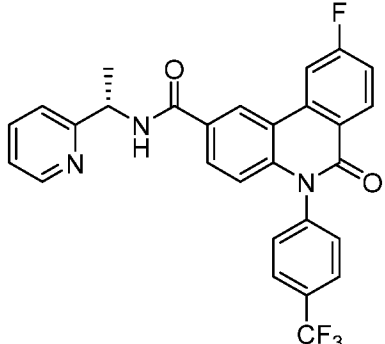
T-232	<p style="text-align: center;">T-232</p>	ЖХ-МС [M+1]: 429
T-233	<p style="text-align: center;">T-233</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,23–8,15 (мультиплет, 2Н), 7,87 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2Н), 7,68 (дублет, $J = 9,2$ Гц, 1Н), 7,50–7,43 (мультиплет, 2Н), 7,38 (синглет, 1Н), 7,03–6,93 (мультиплет, 1Н), 6,52 (дублет, $J = 9,1$ Гц, 1Н), 5,87 (дублет дублетов, $J = 15,3, 1,5$ Гц, 1Н), 4,14 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 3Н), 2,57–2,44 (мультиплет, 1Н), 1,09 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 6Н).
T-234	<p style="text-align: center;">T-234</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,18–8,09 (мультиплет, 2Н), 7,80 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2Н), 7,62 (дублет, $J = 9,1$ Гц, 1Н), 7,40 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2Н), 7,05–6,93 (мультиплет, 1Н), 6,47 (дублет, $J = 9,0$ Гц, 1Н), 5,85 (дублет, $J = 15,2$ Гц, 1Н), 4,09 (синглет, 3Н), 2,25–2,13 (мультиплет, 2Н), 1,04 (триплет, $J = 7,4$ Гц, 3Н).
T-235	<p style="text-align: center;">T-235</p>	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,50 (синглет, 1Н), 8,69 (синглет, 2Н), 8,00 (дублет, $J =$ 7,8 Гц, 2Н), 7,63 (дублет, $J =$ 8,2 Гц, 3Н), 6,49 (дублет, $J =$ 9,1 Гц, 1Н), 5,74 (дублет, $J =$ 47,5 Гц, 1Н), 5,45 (дублет, $J =$ 15,5 Гц, 1Н), 4,13 (синглет, 3Н).

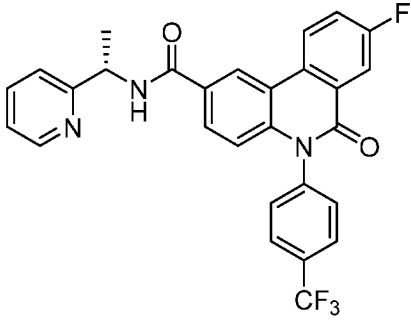
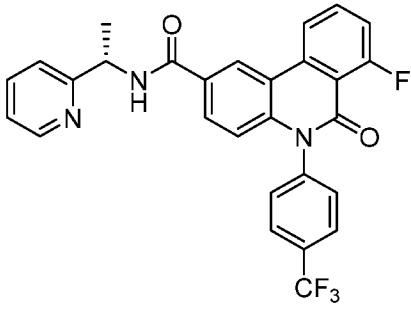
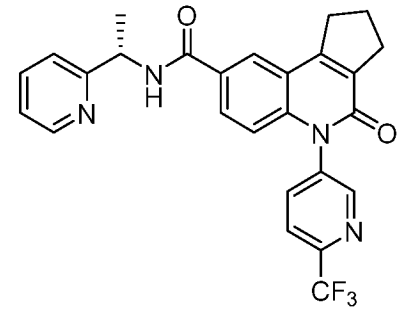
T-236		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,96 (синглет, 1H), 8,67 (синглет, 2H), 8,00 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,62 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 3H), 6,46 (дублет, $J = 9,2$ Гц, 1H), 5,85 (синглет, 1H), 5,53 (синглет, 1H), 4,13 (синглет, 3H), 1,96 (синглет, 3H).
T-237		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,05 (синглет, 1H), 8,74 (синглет, 1H), 8,67 (синглет, 1H), 8,06 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,68 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,47 (синглет, 1H), 6,53 (дублет, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,51 (синглет, 1H), 4,19 (синглет, 3H).
T-238		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,86 (синглет, 1H), 8,75 (синглет, 1H), 8,68 (дублет, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,07 (дублет, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,69 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,49 (дублет дублетов, $J = 9,1, 2,5$ Гц, 1H), 6,53 (дублет, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,21 (синглет, 3H), 2,13 (синглет, 3H).
T-239		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,13 (синглет, 1H), 8,69 (дублет, $J = 16,2$ Гц, 2H), 8,00 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,62 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,43 (синглет, 1H), 6,82 (дублет квартетов, $J = 14,3, 6,8$ Гц, 1H), 6,46 (дублет, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,12 (дублет, $J = 15,2$ Гц, 1H), 4,13 (синглет, 3H), 1,87 (дублет, $J = 6,9$ Гц, 3H).
T-248		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (дублет, $J = 2,5$ Гц, 1H), 9,16–9,07 (мультиплет, 2H), 8,78 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,64 (дублет дублетов, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 8,55 (дублет дублета дублетов, $J = 4,9, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 8,38 (дублет дублетов, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 8,09–7,95 (мультиплет, 2H), 7,92 (дублет дублетов, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H),

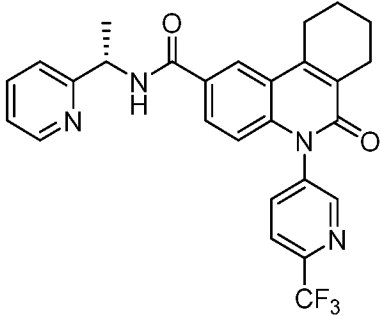
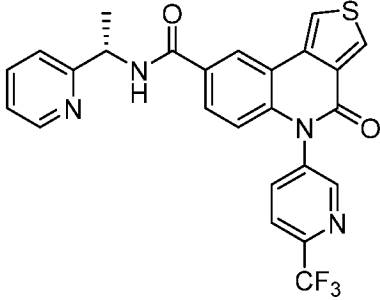
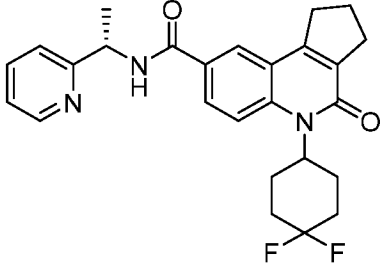
		7,84–7,73 (мультиплет, 2H), 7,46 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,27 (дублет дублета дублетов, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,61 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,29 (гексаплет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,59 (дублет, $J = 7,0$ Гц, 3H).
T-249		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,55 (дублет дублета дублетов, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,15 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,95–7,81 (мультиплет, 3H), 7,80–7,66 (мультиплет, 2H), 7,46–7,38 (мультиплет, 2H), 7,32 (дублет триплетов, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,23 (дублет дублета дублетов, $J = 7,5, 4,9, 1,2$ Гц, 1H), 6,65 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,40–5,28 (мультиплет, 1H), 3,33–3,24 (мультиплет, 2H), 3,07–2,98 (мультиплет, 2H), 2,34–2,20 (мультиплет, 2H), 1,59 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 3H).
T-250		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,57–8,53 (мультиплет, 1H), 8,36 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,93 (синглет, 1H), 7,89–7,85 (мультиплет, 2H), 7,76–7,71 (мультиплет, 2H), 7,42 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,35 (синглет, 1H), 7,15 (дублет дублетов, $J = 8,7, 3,3$ Гц, 1H), 6,64 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,35 (триплет, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,01 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,68 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,94 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 2H), 1,89–1,83 (мультиплет, 2H), 1,60 (дублет, $J = 6,6$ Гц, 3H).

T-251		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,52 (дублет триплетов, $J = 4,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,98 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,86 (триплет, $J = 8,0$ Гц, 3H), 7,77 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,69 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,46–7,36 (мультиплет, 6H), 7,34–7,27 (мультиплет, 3H), 7,23–7,20 (мультиплет, 1H), 6,66 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,35–5,29 (мультиплет, 1H), 4,33 (триплет, $J = 3,7$ Гц, 2H), 4,13 (триплет, $J = 3,7$ Гц, 2H), 4,02 (синглет, 2H), 1,57 (дублет, $J = 6,7$ Гц, 3H).
T-252		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,37 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 9,11 (дублет дублетов, $J = 4,6, 1,8$ Гц, 1H), 8,76 (дублет дублетов, $J = 8,0, 1,9$ Гц, 1H), 8,64–8,57 (мультиплет, 1H), 8,00 (дублет дублетов, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,91 (дублет дублетов, $J = 10,8, 7,6$ Гц, 3H), 7,70 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,61 (дублет дублетов, $J = 8,0, 4,6$ Гц, 1H), 7,51 (квартет, $J = 5,8, 5,2$ Гц, 2H), 7,34 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,72 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,40 (квинтет, $J = 6,9$ Гц, 1H), 1,63 (дублет, $J = 7,2$ Гц, 3H).
T-253		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,90 (синглет, 1H), 9,02 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,91 (дублет, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,57 (дублет триплетов, $J = 4,7, 1,4$ Гц, 1H), 8,30 (дублет дублетов, $J = 5,2, 0,9$ Гц, 1H), 8,05 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,93 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,85 (дублет дублетов, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,72 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,35–7,32 (мультиплет, 1H), 6,73 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,37 (квинтет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,62 (дублет, $J = 6,7$ Гц, 3H).

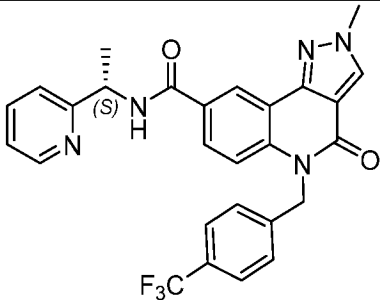
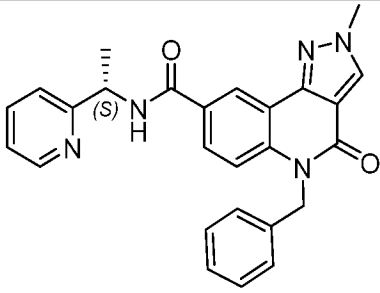
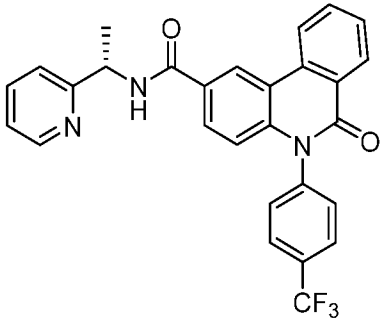
T-254		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,02 (дублет дублетов, <i>J</i> = 4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,89 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,81 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 5,0, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,08 (дублет, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,89 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,86–7,73 (мультиплет, 2H), 7,70 (триплет дублетов, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52–7,46 (мультиплет, 2H), 7,33 (дублет триплетов, <i>J</i> = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,22 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,5, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,67 (дублет, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 5,36 (квинтет, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 1,59 (дублет, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).
T-255		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,92 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,59–8,53 (мультиплет, 1H), 8,41 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 8,28 (синглет, 1H), 7,92 (дублет дублетов, <i>J</i> = 13,2, 7,4 Гц, 3H), 7,76–7,68 (мультиплет, 2H), 7,52–7,44 (мультиплет, 3H), 7,34 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,5, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 6,66 (дублет, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 5,38 (квинтет, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 2,62 (синглет, 3H), 1,66–1,56 (мультиплет, 3H).
T-256		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,88 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,59–8,53 (мультиплет, 1H), 8,38 (дублет, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 8,33 (синглет, 1H), 7,93 (дублет дублетов, <i>J</i> = 15,4, 7,4 Гц, 3H), 7,72 (дублет дублета триплетов, <i>J</i> = 13,1, 8,1, 1,9 Гц, 3H), 7,49 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,33 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,6, 4,8, 1,1 Гц, 1H), 6,66 (дублет, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 5,37 (квинтет, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 2,55 (синглет, 3H), 1,60 (синглет, 3H).

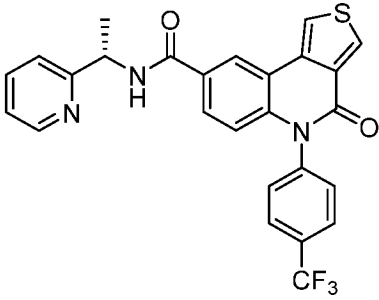
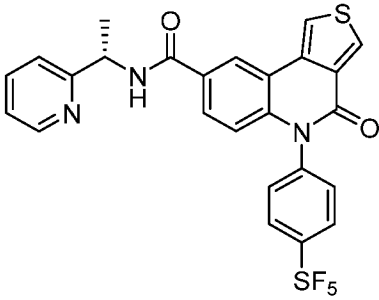
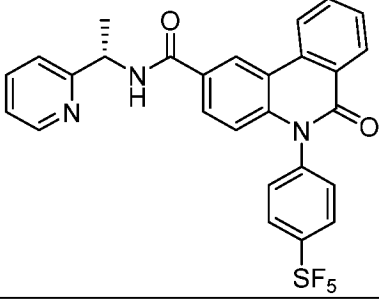
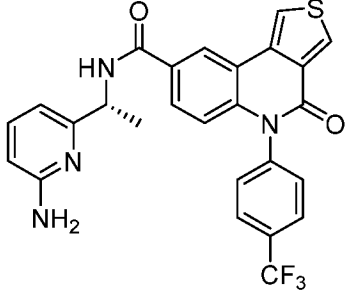
T-257		^1H ЯМР (400 МГц) δ 8,91 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,60–8,53 (мультиплет, 1H), 8,38 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,93 (дублет дублетов, $J = 17,0, 7,5$ Гц, 3H), 7,72 (дублет дублета триплетов, $J = 10,3, 7,6, 1,9$ Гц, 3H), 7,46 (дублет дублетов, $J = 12,5, 7,7$ Гц, 3H), 7,33 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,25–7,21 (мультиплет, 1H), 6,60 (дублет, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,37 (квинтет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,90 (синглет, 3H), 1,61 (дублет, $J = 6,7$ Гц, 3H).
T-258		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,32 (дублет дублетов, $J = 4,8, 2,0$ Гц, 1H), 8,61–8,55 (мультиплет, 1H), 8,44–8,39 (мультиплет, 1H), 7,98 (дублет, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,92 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,85 (дублет дублетов, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,71 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,65–7,60 (мультиплет, 2H), 7,49 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,33 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,24–7,21 (мультиплет, 1H), 5,36 (квинтет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,62 (синглет, 3H).
T-259		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,80 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,60–8,52 (мультиплет, 2H), 8,10 (дублет дублетов, $J = 10,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,98 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,91 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,80 (дублет дублетов, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,72 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,41–7,30 (мультиплет, 2H), 7,25–7,22 (мультиплет, 1H), 6,69 (дублет, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,37 (квинтет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,64–1,58 (мультиплет, 3H).

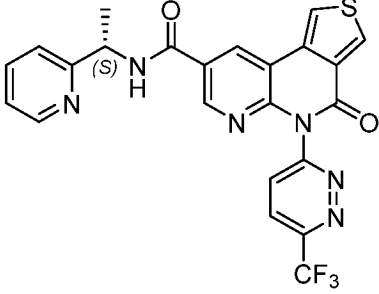
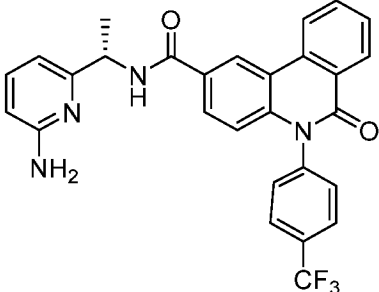
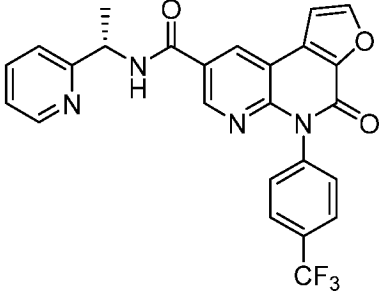
T-260		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,86 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,56 (дублет триплетов, <i>J</i> = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,49 (дублет дублетов, <i>J</i> = 9,0, 4,8 Гц, 1H), 8,18 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,97 (дублет, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,92 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,79–7,67 (мультиплет, 2H), 7,60 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 8,9, 7,8, 2,9 Гц, 1H), 7,49 (дублет, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,33 (дублет дублетов, <i>J</i> = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,23 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,5, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,69 (дублет, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 5,37 (квинтет, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 1,61 (дублет, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).
T-261		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,89 (дублет, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 8,59–8,52 (мультиплет, 1H), 8,29 (дублет, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,97 (дублет, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 7,90 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,83 (дублет триплетов, <i>J</i> = 8,2, 4,1 Гц, 1H), 7,80–7,75 (мультиплет, 1H), 7,71 (триплет дублетов, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,37–7,28 (мультиплет, 2H), 7,23 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,65 (дублет, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 5,36 (квинтет, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 1,62–1,58 (мультиплет, 3H).
T-262		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,68 (синглет, 1H), 8,55 (дублет, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (дублет, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,98–7,93 (мультиплет, 1H), 7,92–7,85 (мультиплет, 3H), 7,79 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,70 (дублет дублета триплетов, <i>J</i> = 7,8, 3,3, 1,8 Гц, 2H), 7,59–7,51 (мультиплет, 1H), 7,31 (дублет, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,24 (дублет, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 7,17 (дублет, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 6,65 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,34 (квинтет, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,30 (триплет, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 3,03

		(триплет, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,29 (квинтет, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,63–1,55 (мультиплет, 3H).
T-263		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,67 (синглет, 1H), 8,56 (дублет, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,37 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,95 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,88 (дублет, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,76 (дублет дублетов, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,71 (триплет дублетов, $J =$ 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (дублет, $J =$ 7,8 Гц, 1H), 7,24–7,21 (мультиплет, 1H), 6,62 (дублет, $J =$ 8,7 Гц, 1H), 5,34 (квинтет, $J =$ 6,8 Гц, 1H), 3,02 (дублет, $J =$ 6,8 Гц, 2H), 2,68 (дублет, $J =$ 6,7 Гц, 2H), 1,95 (дублет, $J =$ 5,9 Гц, 2H), 1,90–1,84 (мультиплет, 2H), 1,60 (дублет, $J =$ 6,8 Гц, 3H).
T-264		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,89 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,82 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,70 (дублет, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,60 (дублет, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,56–8,50 (мультиплет, 1H), 8,30 (дублет, $J =$ 8,9 Гц, 1H), 8,24 (дублет, $J =$ 8,3 Гц, 1H), 7,84–7,72 (мультиплет, 2H), 7,42 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,26 (дублет дублетов, $J = 7,5,$ 4,9 Гц, 1H), 6,59 (дублет, $J =$ 8,7 Гц, 1H), 5,25 (триплет, $J =$ 7,3 Гц, 1H), 1,56 (дублет, $J =$ 7,1 Гц, 3H).
T-266		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,62–8,56 (мультиплет, 1H), 8,10 (синглет, 1H), 7,93 (триплет, $J =$ 10,1 Гц, 2H), 7,76–7,61 (мультиплет, 2H), 7,33 (дублет, $J =$ 7,8 Гц, 2H), 5,36 (квинтет, $J =$ 6,7 Гц, 1H), 3,20 (триплет, $J =$ 7,6 Гц, 2H), 2,97 (триплет, $J =$ 7,5 Гц, 2H), 2,27 (дублет, $J =$ 17,7 Гц, 1H), 2,29–2,23 (мультиплет, 2H), 2,23–2,17 (мультиплет, 2H), 2,17–1,95

		(мультиплет, 4H), 1,83 (дублет, $J = 12,9$ Гц, 2H), 1,61 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 3H).
T-267		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,62–8,56 (мультиплет, 1H), 8,31 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,98 (синглет, 1H), 7,92 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,74 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,61 (синглет, 1H), 7,35 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 5,37 (квинтет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,92 (дублет, $J = 6,6$ Гц, 3H), 2,67–2,60 (мультиплет, 2H), 2,27 (дублет, $J = 15,8$ Гц, 2H), 2,12–1,77 (мультиплет, 10H), 1,61 (дублет, $J = 6,7$ Гц, 3H).
T-268		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,90 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,61 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,50 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,40 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,07 (синглет, 1H), 7,97 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,85–7,71 (мультиплет, 2H), 7,68–7,58 (мультиплет, 2H), 7,38 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 5,41 (квинтет, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,00 (синглет, 1H), 2,33 (синглет, 2H), 2,14–1,85 (мультиплет, 6H), 1,63 (синглет, 3H).
T-269		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,94 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,72 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,57–8,50 (мультиплет, 2H), 8,44 (дублет, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,96 (мультиплет, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,85 (дублет, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,77 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,44 (мультиплет, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,27 (мультиплет, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 5,26 (квинтет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,74 (дублет, $J = 12,9$ Гц, 1H), 2,69 (синглет, 1H), 2,01 (дублет, $J = 12,2$ Гц, 2H), 1,85–1,77 (мультиплет, 2H), 1,63

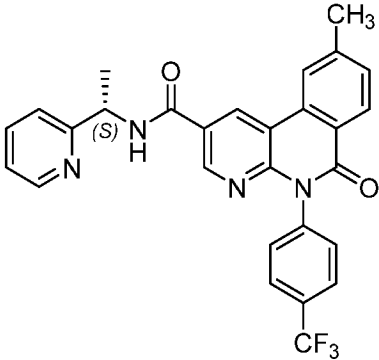
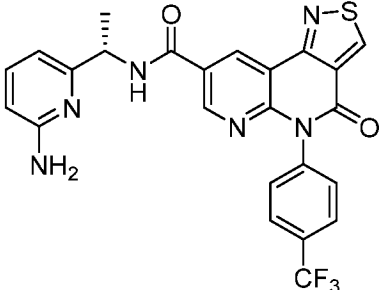
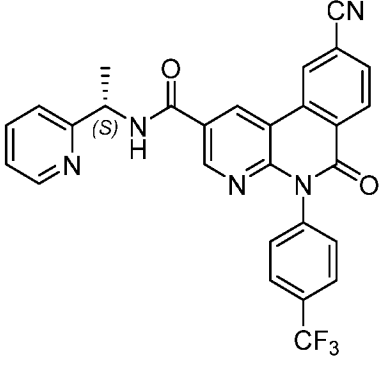
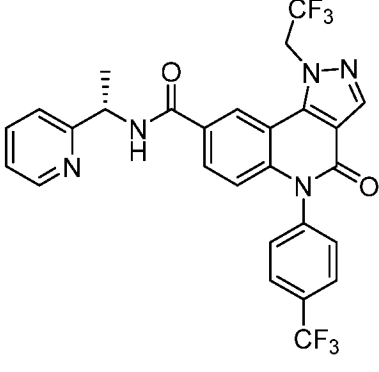
		(мультиплет, $J = 13,2, 7,1$ Гц, 2H), 1,56 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 2H).
T-270		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,80–8,71 (мультиплет, 2H), 8,55–8,48 (мультиплет, 1H), 7,98 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,74 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,68 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,41 (дублет дублетов, $J = 8,4, 3,6$ Гц, 4H), 7,24 (дублет дублетов, $J = 7,4, 5,0$ Гц, 1H), 5,71–5,66 (мультиплет, 2H), 5,20 (квинтет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,16 (синглет, 3H), 1,47 (дублет дублетов, $J = 29,2, 7,1$ Гц, 3H).
T-271		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,80 (дублет, $J = 4,6$ Гц, 2H), 8,58 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,01 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,81 (триплет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,51 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,46 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,36 (триплет, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,28 (дублет дублетов, $J = 15,3, 7,4$ Гц, 4H), 5,64 (синглет, 2H), 5,27 (квинтет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,22 (синглет, 3H), 1,58 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).
T-272		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,19 (квартет, $J = 3,9, 3,2$ Гц, 2H), 8,83 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,60 (дублет дублетов, $J = 5,0, 1,7$ Гц, 1H), 8,43 (дублет дублетов, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 8,13 (синглет, 1H), 8,13–8,04 (мультиплет, 2H), 7,98 (дублет дублетов, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,87–7,75 (мультиплет, 4H), 7,50 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,37–7,29 (мультиплет, 1H), 5,33 (квинтет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1,64 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).

T-273		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,94 (дублет, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,81 (синглет, 1H), 8,68 (синглет, 1H), 8,59 (синглет, 1H), 8,55–8,50 (мультиплет, 1H), 8,03 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,83–7,72 (мультиплет, 2H), 7,69 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,42 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,26 (триплет, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,48 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,27–5,19 (мультиплет, 1H), 1,55 (дублет, $J = 7,0$ Гц, 3H).
T-274		ЖХ-МС [M+1]: 552,61
T-275		ЖХ-МС [M+1]: 488,32
T-397		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,62 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,49 (дублет, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,10 (дублет, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,89 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,79 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,64 (дублет дублетов, $J = 8,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,46 (триплет, $J = 8,8$ Гц, 3H), 6,66 (дублет, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,55 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,43 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,21 (квинтет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,64 (синглет, 2H), 1,56 (дублет, $J = 6,7$ Гц, 3H).

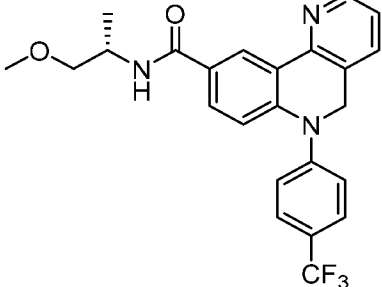
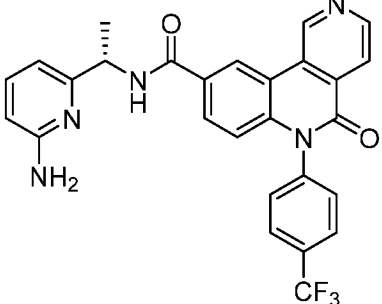
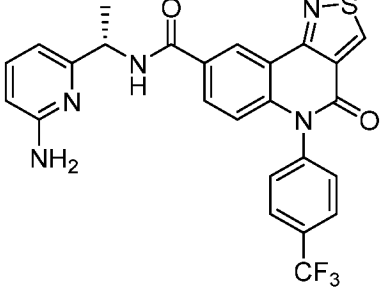
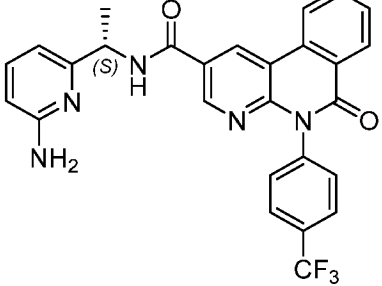
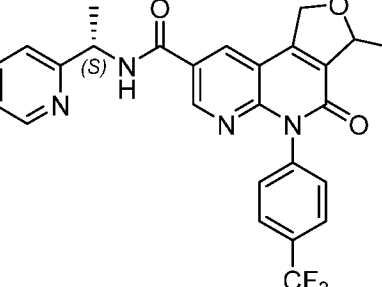
T-398		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,62 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,57 (дублет, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,52 (дублет, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,17–8,10 (мультиплет, 2H), 8,00 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,92 (дублет, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,76 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,69 (дублет дублетов, $J = 9,0, 2,1$ Гц, 1H), 7,38 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,52 (дублет, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,37 (триплет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,62 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 3H).
T-399		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,10 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,92 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,77 (дублет, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,37 (дублет дублетов, $J = 8,1, 1,4$ Гц, 1H), 8,09–8,00 (мультиплет, 3H), 7,92 (дублет дублетов, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,81–7,70 (мультиплет, 3H), 7,33 (дублет дублетов, $J = 8,2, 7,3$ Гц, 1H), 6,62 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,54 (дублет, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,30 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,88 (синглет, 2H), 5,02 (квинтет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1,50 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).
T-400		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,14–9,07 (мультиплет, 2H), 8,84 (дублет, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,53 (дублет дублета дублетов, $J = 4,7, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,43 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,99–7,92 (мультиплет, 2H), 7,76 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,70 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,68–7,61 (мультиплет, 2H), 7,46 (дублет триплетов, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,27 (дублет дублета дублетов, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 5,24 (квинтет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1,54 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).

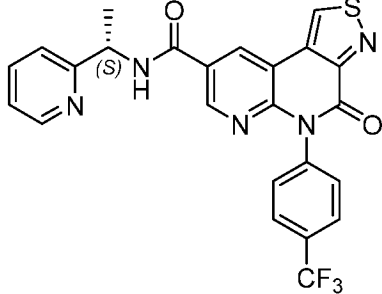
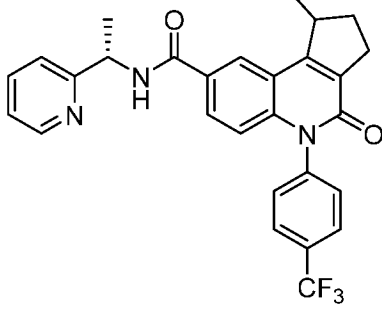
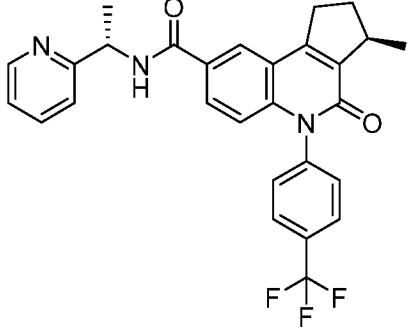
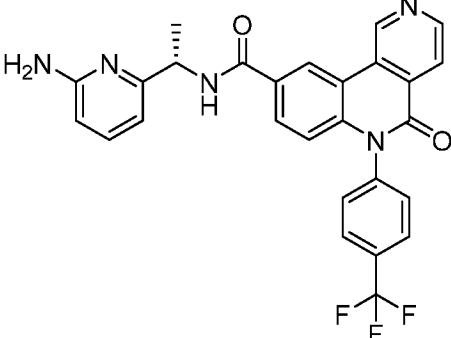
T-401		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,99 (дублет, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,83 (дублет, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,50 (дублет, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,22 (синглет, 1H), 7,76 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 3H), 7,35 (дублет, $J =$ 8,1 Гц, 3H), 7,27 (синглет, 1H), 5,33 (квартет, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,39 (квартет, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,60 (синглет, 3H), 1,58 (синглет, 3H).
T-402		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,96 (дублет, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,78 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,74–8,69 (мультиплет, 2H), 8,53 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,43 (дублет дублетов, $J = 5,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,77 (дублет, $J = 8,3$ Гц, 3H), 7,45 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,41 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,24 (дублет дублетов, $J =$ 7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,09 (квинтет, $J =$ 7,1 Гц, 1H), 1,39 (дублет, $J =$ 7,1 Гц, 3H).
T-403		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,52 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 1H), 9,26 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,65 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,38 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,10– 8,03 (мультиплет, 4H), 7,94–7,74 (мультиплет, 4H), 7,53 (дублет, $J =$ 7,9 Гц, 1H), 7,35 (триплет, $J =$ 6,5 Гц, 1H), 7,14 (дублет, $J =$ 8,8 Гц, 1H), 5,32 (триплет, $J =$ 7,6 Гц, 1H), 1,64 (дублет дублетов, $J = 7,0, 0,0$ Гц, 3H).
T-404		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,17 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,79 (квартет, $J = 2,2$ Гц, 2H), 8,54 (дублет дублета дублетов, $J =$ 4,8, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,94 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,77 (триплет дублетов, $J = 7,7,$ 1,8 Гц, 1H), 7,63 (дублет, $J =$ 8,1 Гц, 2H), 7,47–7,40 (мультиплет, 2H), 7,27 (дублет дублета дублетов, $J = 7,5, 4,8,$ 1,2 Гц, 1H), 5,24 (квинтет, $J =$ 7,1 Гц, 1H), 2,66 (дублет, $J =$ 1,2 Гц, 3H), 1,55 (дублет, $J =$

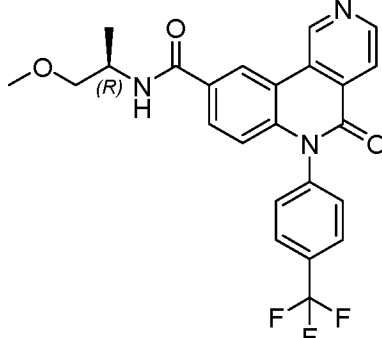
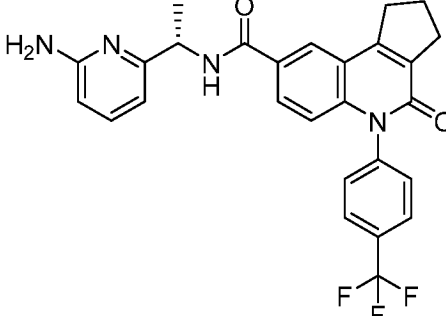
		7,1 Гц, 3Н).
T-405		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1Н), 8,91 (дублет дублетов, $J = 4,8$, 2,1 Гц, 2Н), 8,56–8,50 (мультиплет, 1Н), 7,96 (дублет, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,77 (триплет дублетов, $J = 7,6$, 1,8 Гц, 1Н), 7,64 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2Н), 7,44 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1Н), 7,27 (дублет дублетов, $J = 7,5$, 4,8 Гц, 1Н), 5,23 (триплет, $J =$ 7,3 Гц, 1Н), 1,55 (дублет, $J =$ 7,1 Гц, 3Н).
T-406		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,85 (синглет, 1Н), 9,28 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1Н), 8,99– 8,88 (мультиплет, 2Н), 8,56–8,50 (мультиплет, 1Н), 8,33 (дублет дублетов, $J = 5,2$, 0,8 Гц, 1Н), 8,24 (дублет, $J = 6,9$ Гц, 1Н), 7,87 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2Н), 7,72 (триплет дублетов, $J = 7,7$, 1,8 Гц, 1Н), 7,45 (дублет, $J =$ 8,1 Гц, 2Н), 7,32 (дублет, $J =$ 7,8 Гц, 1Н), 7,24 (дублет дублетов, $J = 4,9$, 1,1 Гц, 1Н), 5,36 (квинтет, $J = 6,7$ Гц, 1Н), 1,61 (дублет, $J = 6,7$ Гц, 3Н).
T-407		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,40 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1Н), 9,08 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1Н), 8,82 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1Н), 8,60 (дублет, $J = 2,5$ Гц, 1Н), 8,58– 8,52 (мультиплет, 1Н), 8,45 (дублет дублетов, $J = 8,9$, 5,9 Гц, 1Н), 7,95 (дублет, $J = 8,3$ Гц, 2Н), 7,79 (триплет дублетов, $J =$ 7,7, 1,9 Гц, 1Н), 7,66 (триплет дублетов, $J = 8,8$, 2,3 Гц, 3Н), 7,48 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1Н), 7,29 (дублет дублета дублетов, $J =$ 7,6, 4,8, 1,2 Гц, 1Н), 5,27 (квинтет, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 1,58 (дублет, $J = 7,0$ Гц, 3Н).

T-408		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,35 (дублет, J = 2,2 Гц, 1H), 9,15 (дублет, J = 7,7 Гц, 1H), 8,80 (дублет, J = 2,1 Гц, 1H), 8,55 (дублет дублетов, J = 8,0, 2,4 Гц, 2H), 8,28 (дублет, J = 8,2 Гц, 1H), 7,94 (дублет, J = 8,3 Гц, 2H), 7,80 (триплет дублетов, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,67–7,60 (мультиплет, 3H), 7,48 (дублет, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34–7,26 (мультиплет, 1H), 5,27 (квинтет, J = 7,2 Гц, 1H), 2,63 (синглет, 3H), 1,58 (дублет, J = 7,1 Гц, 3H).
T-409		ЖХ-МС [M+1]: 511,0
T-410		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,16 (дублет, J = 2,2 Гц, 1H), 8,92 (дублет, J = 2,1 Гц, 1H), 8,76 (синглет, 1H), 8,67 (дублет, J = 8,2 Гц, 1H), 8,54 (дублет, J = 5,0 Гц, 1H), 8,26 (дублет, J = 6,9 Гц, 1H), 7,97–7,91 (мультиплет, 1H), 7,87 (дублет, J = 8,1 Гц, 2H), 7,80–7,71 (мультиплет, 1H), 7,45 (дублет, J = 8,1 Гц, 2H), 7,35 (дублет, J = 7,9 Гц, 1H), 7,28 (дублет, J = 6,2 Гц, 1H), 5,37 (квинтет, J = 6,7 Гц, 1H), 1,62 (дублет, J = 6,7 Гц, 3H).
T-411		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,73 (дублет, J = 2,2 Гц, 1H), 8,57 (дублет дублета дублетов, J = 4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,39 (синглет, 1H), 7,91 (триплет, J = 8,2 Гц, 3H), 7,84 (дублет дублетов, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,70 (триплет дублетов, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (триплет дублета дублетов, J = 9,9, 8,8, 3,2, 1,7 Гц, 2H), 7,33 (дублет триплетов, J = 7,8, 1,1 Гц, 1H),

		7,23 (дублет дублета дублетов, J = 7,5, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,61 (дублет, J = 8,8 Гц, 1H), 5,38 (гексаплет, J = 7,0 Гц, 1H), 4,98 (квартет, J = 8,1 Гц, 2H), 1,60 (дублет, J = 6,8 Гц, 3H).
T-419		ЖХ-МС [M+1]: 504,1
T-425		ЖХ-МС [M+1]: 493,1
T-426		ЖХ-МС [M+1]: 431,2
T-428		ЖХ-МС [M+1]: 507,1
T-429		ЖХ-МС [M+1]: 509,1

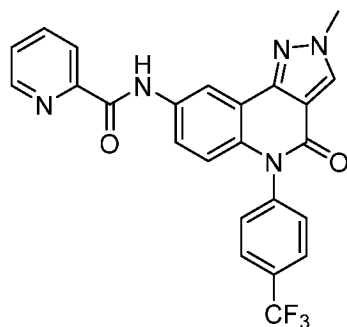
T-433		ЖХ-МС [M+1]: 442,2
T-434		ЖХ-МС [M+1]: 504,1
T-435		ЖХ-МС [M+1]: 510,1
T-437		ЖХ-МС [M+1]: 504,1
T-438		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,05 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 8,91–8,82 (мультиплет, 1H), 8,57 (дублет, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 8,55–8,48 (мультиплет, 1H), 7,94 (дублет, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,76 (триплет дублетов, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58–7,46 (мультиплет, 2H), 7,41 (дублет, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,27 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,6, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 5,49 (дублет дублетов, <i>J</i> = 14,2, 4,3 Гц, 1H), 5,42–5,30 (мультиплет, 2H), 5,21 (квартет, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 1,51 (дублет дублетов, <i>J</i> = 15,5, 6,6 Гц, 3H), 1,50 (дублет дублетов, 3H).

T-439		ЖХ-МС [M+1]: 495,4802
T-445		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,58–8,48 (мультиплет, 1H), 8,24 (дублет дублетов, <i>J</i> = 4,4, 2,0 Гц, 1H), 7,90 (дублет дублетов, <i>J</i> = 16,9, 7,1 Гц, 3H), 7,78–7,66 (мультиплет, 2H), 7,43 (триплет, <i>J</i> = 11,0 Гц, 2H), 7,31 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,6, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 6,66 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,33 (дублет квартетов, <i>J</i> = 12,3, 6,5, 4,9 Гц, 1H), 3,77 (триплет, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 3,09–2,89 (мультиплет, 2H), 2,50–2,34 (мультиплет, 1H), 1,94 (дублет дублетов, <i>J</i> = 12,4, 7,6 Гц, 1H), 1,58 (синглет, 3H), 1,41 (дублет дублетов, <i>J</i> = 7,1, 2,7 Гц, 3H).
T-446		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,48 (дублет, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 8,08 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,81 (дублет дублетов, <i>J</i> = 7,3, 4,2 Гц, 3H), 7,69 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,63 (триплет дублетов, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,42–7,32 (мультиплет, 2H), 7,25 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,18–7,13 (мультиплет, 1H), 6,59 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,27 (квинтет, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 3,42 (дублет, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,23 (дублет триплетов, <i>J</i> = 15,9, 7,6 Гц, 1H), 3,15–3,02 (мультиплет, 1H), 2,49–2,33 (мультиплет, 1H), 2,02–1,85 (мультиплет, 1H), 1,79 (дублет дублета триплетов, <i>J</i> = 13,6, 9,3, 4,9 Гц, 1H), 1,30 (дублет, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).
T-447		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,15 (синглет, 1H), 9,29 (синглет, 1H), 8,91 (дублет дублетов, <i>J</i> = 12,4, 6,5 Гц, 2H), 8,18 (дублет, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,08 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 8,00–7,93 (мультиплет, 1H), 7,75 (дублет, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 7,33 (триплет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,66 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,55 (дублет, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,31 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 5,88 (дублет, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 5,04 (квартет, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 1,51 (дублет, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H).

T-448		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,11 (синглет, 1H), 9,19 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,92 (дублет, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,46 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 8,17 (дублет дублетов, <i>J</i> = 5,3, 0,8 Гц, 1H), 8,07 (дублет, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,95 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,74 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,66 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,27 (дублет триплетов, <i>J</i> = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 3,47 (дублет дублетов, <i>J</i> = 9,5, 6,2 Гц, 2H), 3,30 (синглет, 3H), 1,22 (дублет, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).
T-449		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,78 (дублет, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 8,25 (дублет, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,02 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,90 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,9, 2,0 Гц, 1H), 7,62 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,32 (триплет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,59 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,50 (дублет, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,30 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 5,88 (синглет, 2H), 4,98 (квинтет, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 2,87 (триплет, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 2,21 (квартет, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,46 (дублет, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).

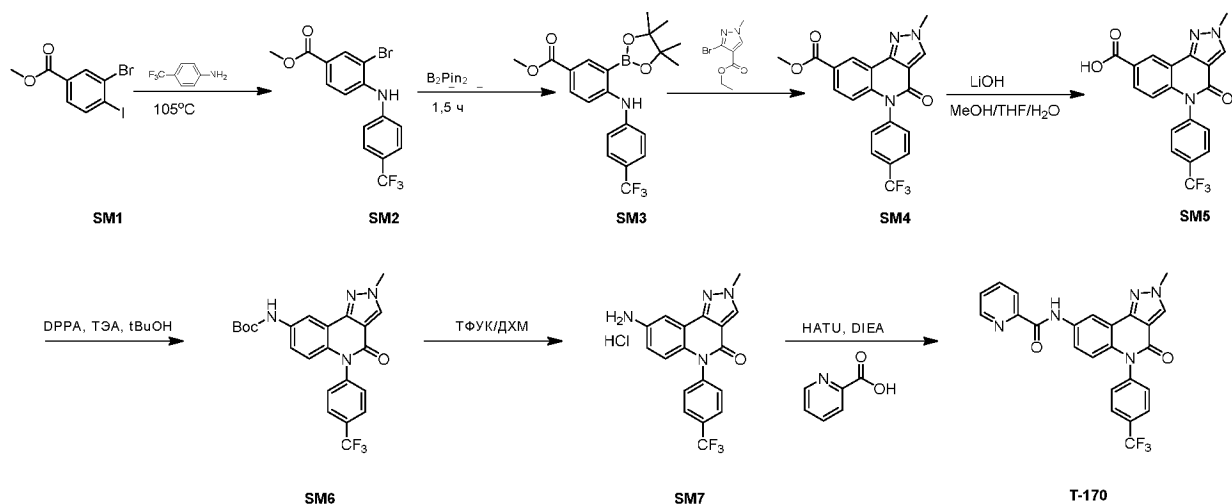
Пример T-170

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



T-170

Путь синтеза был следующим:



Экспериментальные процессы были следующими:

(1) Синтез соединения SM2:

50 г (1,0 экв.) соединения SM1, 72 г (1,5 экв.) цезия карбоната, 22 г (0,25 экв.) ксантафоса, 1,64 г (0,05 экв.) палладия ацетата и 1 л 1,4-диоксана тщательно перемешивали и медленно добавляли 31 г 4-(трифторметил)анилина. Сосуд со смесью вакуумировали и заполняли азотом, нагревали с обратным холодильником при 105 °С и выдерживали для реакции в течение 16 ч. Анализ методом ТСХ показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор разбавляли 1 л этилацетата, затем фильтровали с отсасыванием через диатомит, к фильтрату добавляли силикагель, после чего перемешивали, сушили и очищали колоночной хроматографией с получением 38 г соединения SM2.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,25 (дублет, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,87 (дублет дублетов, $J = 8,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,64–7,58 (мультиплет, 2H), 7,29 (дублет дублетов, $J = 8,5, 5,7$ Гц, 4H), 6,58 (синглет, 1H), 3,90 (синглет, 3H).

(2) Синтез соединения SM3:

Тщательно перемешивали 24 г (1,0 экв.) соединения SM2, 21,5 г (1,3 экв.) B_2Pin_2 , 12,6 г (2,0 экв.) KOAc, 2,4 г (0,05 экв.) $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ и 300 мл 1,4-диоксана. Смесь помещали в защитную азотную среду, выдерживали для реакции при нагревании с обратным холодильником при 105 °С в течение 1,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 500 мл этилацетата и затем фильтровали через диатомит. Затем проводили ультразвуковое смешивание остатка, используя толуол:безводный этанол в соотношении 5:8, после чего перемешивали в течение 5 мин и упаривали на роторном испарителе. Этот процесс повторяли до тех пор, пока продукт роторного испарения не затвердел, после этого твердое вещество перемешивали с соответствующим количеством петролейного эфира до получения твердого осадка. После фильтрации с отсасыванием твердое вещество собирали и сушили с получением 20 г соединения SM3.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,47 (синглет, 1H), 8,22 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,94 (дублет дублетов, $J = 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,65 (дублет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,35 (триплет, $J = 8,5$ Гц, 2H), 3,85–3,71 (мультиплет, 3H), 3,36 (синглет, 12H).

(3) Синтез соединения SM4:

Тщательно перемешивали 18 г (1,2 экв.) соединения SM3, 21,5 г (1,3 экв.) этил-3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 15,0 г (2,0 экв.) K_2CO_3 , 1,3 г (0,05 экв.) $Pd(dppf)_2$ и 250 мл смеси 1,4-диоксан/вода/безводный метанол в соотношении 5:2:1. Смесь помещали в защитную азотную среду, выдерживали для реакции при нагревании с обратным холодильником при 105 °С в течение 1,5 ч. Затем анализ методом ТСХ показал образование продукта. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через диатомит, сушили на роторной сушилке, гасили водой и экстрагировали этилацетатом, после чего очищали колоночной хроматографией с получением 9,5 г соединения SM4.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,73 (синглет, 1H), 8,68 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,03 (дублет, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,89 (дублет дублетов, $J = 8,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,71–7,64 (мультиплет, 2H), 6,61 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,14 (синглет, 3H), 3,87 (синглет, 3H).

(4) Синтез соединения SM5:

Равномерно смешивали 4,5 г (1,0 экв.) соединения SM4, 1,42 г (3,0 экв.) лития гидроксида моногидрата и 50 мл смеси ТГФ/вода/безводный метанол в соотношении 2:1:4. Смесь помещали в защитную азотную среду и выдерживали для реакции при 50 °С в течение 2–5 ч. Затем анализ методом ТСХ показал образование продукта. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, сушили на роторной сушилке, гасили водой и экстрагировали этилацетатом для удаления органических примесей. Значение pH водной фазы доводили до 2 и экстрагировали этилацетатом с получением 3,6 г соединения SM5.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,90 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,51 (синглет, 1H), 8,02–7,90 (мультиплет, 3H), 7,59 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,68 (дублет, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,21 (синглет, 3H).

(5) Синтез соединения SM6:

Равномерно смешивали 1,0 г (1,0 экв.) соединения SM5, 0,4 г (1,5 экв.) ТЭА и 20 мл *t*-BuOH. Смесь нагревали с обратным холодильником при 80 °С в защитной азотной среде, по каплям добавляли 0,85 г (1,2 экв.) DPPA и выдерживали для реакции в течение 2 ч. Анализ методом ТСХ показал образование продукта. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, сушили на роторной сушилке, гасили водой, экстрагировали этилацетатом и очищали колоночной хроматографией с получением 2,3 г соединения SM6.

(5) Синтез соединения SM7:

Равномерно смешивали 2,3 г соединения SM6, 23 мл ТЭА и 30 мл ДХМ. Смесь выдерживали для реакции в течение ночи при обычной температуре в защитной азотной среде. Реакционный раствор сушили на роторной сушилке, гасили водой, экстрагировали ДХМ и очищали колоночной хроматографией с получением 280 мг соединения SM7.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,40 (синглет, 1H), 7,93 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,58 (триплет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,54–7,48 (мультиплет, 4H), 7,22–7,12 (мультиплет, 1H), 4,16 (синглет, 3H).

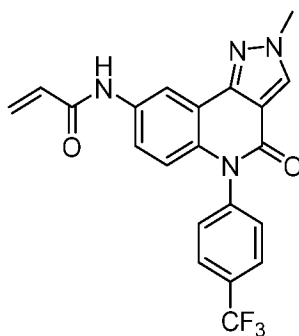
(7) Синтез соединения T-170:

Равномерно смешивали 2-пиридинкарбоновую кислоту (147,6 мг, 1,2 экв.), НАТУ (465,6 мг, 1,2 экв.), DIPEA (490 мг, 4,0 экв.) и 2 мл безводного дихлорметана, после чего смесь выдерживали для реакции при комнатной температуре в течение 20 мин, затем к реакционному раствору добавляли соединение SM7 (394 мг, 1,0 экв.) и реакционный раствор выдерживали для реакции при обычной температуре в течение 18 ч. Анализ методом ТСХ показал отсутствие исходного соединения и анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Реакционный раствор сушили на centrifуге, гасили путем добавления воды и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатную фазу однократно промывали 0,5 % раствором лимонной кислоты и сушили над безводным натрием сульфатом. Этилацетатную фазу отделяли и очищали на препаративной пластине с получением продукта T-170.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,96 (дублет, 1H), 8,74 (дублет, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,68 (синглет, 1H), 8,18–8,16 (дублет, 1H), 8,10–8,06 (мультиплет, 1H), 8,01–7,99 (дублет, 1H), 7,76–7,60 (мультиплет, 4H), 4,14 (синглет, 3H).

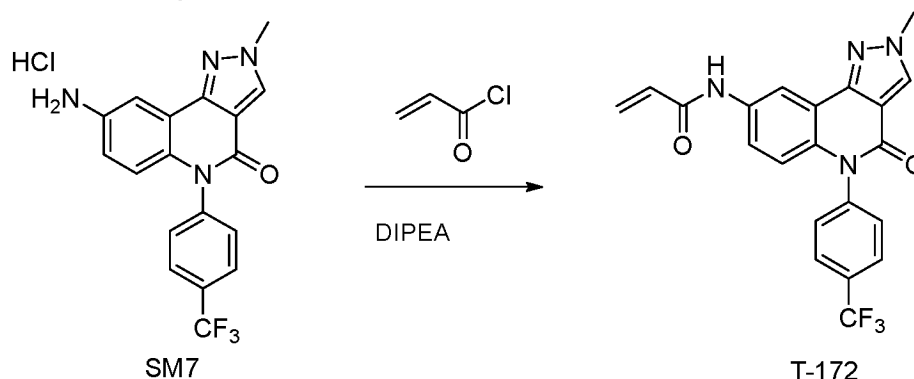
Пример T-172

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



T-172

Путь синтеза был следующим:



Экспериментальный процесс был следующий:

Синтез соединения T-172:

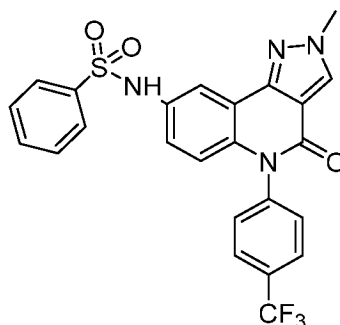
Равномерно смешивали соединение SM7 (394 мг, 1,2 экв.), DIPEA (490 мг, 4,0 экв.) и 2 мл безводного дихлорметана равномерно смешивали и смесь выдерживали для реакции при комнатной температуре в течение 20 мин; затем к реакционному раствору добавляли соединение акрилоилхлорид (108 мг, 1,2 экв.) и реакционный раствор выдерживали для

реакции при комнатной температуре в течение 18 ч. Анализ методом ТСХ показал отсутствие остатков исходного соединения и анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Реакционный раствор сушили на центрифуге, гасили путем добавления воды и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатную фазу однократно промывали 0,5 % раствором лимонной кислоты и сушили над безводным натрия сульфатом. Этилацетатную фазу отделяли и очищали препаративной жидкостной хроматографией с получением продукта Т-172.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,35 (синглет, 1H), 8,73 (дублет, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,68 (синглет, 1H), 8,00 (дублет, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,62 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,45 (дублет дублетов, $J = 9,1, 2,5$ Гц, 1H), 6,51–6,36 (мультиплет, 2H), 6,27 (дублет дублетов, $J = 17,0, 2,1$ Гц, 1H), 5,77 (дублет дублетов, $J = 10,0, 2,1$ Гц, 1H), 4,13 (синглет, 3H).

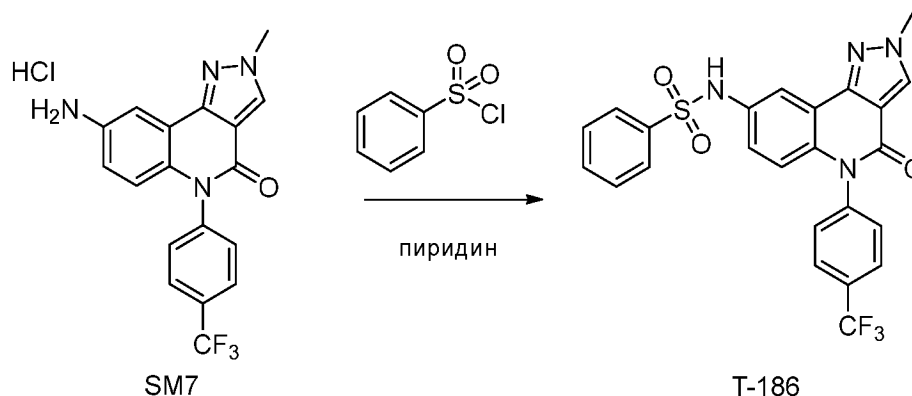
Пример Т-186

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Т-186

Путь синтеза был следующим:



SM7

Т-186

Экспериментальный процесс был следующий:

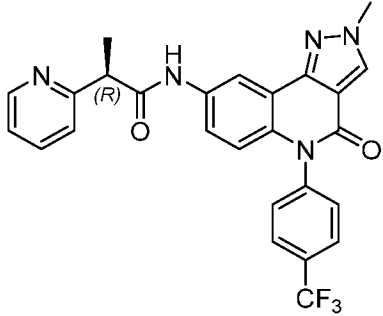
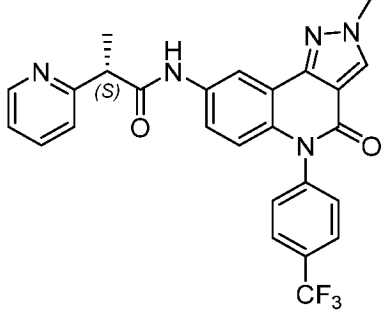
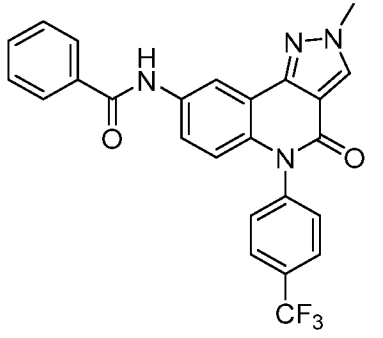
Синтез соединения Т-186:

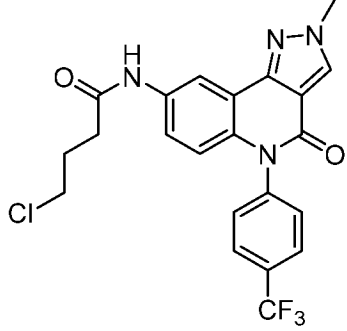
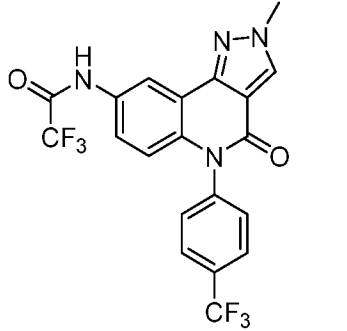
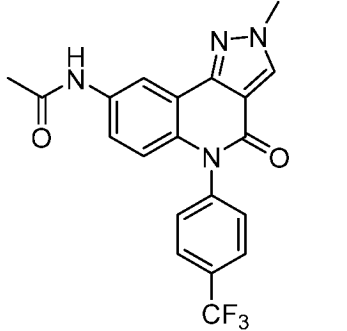
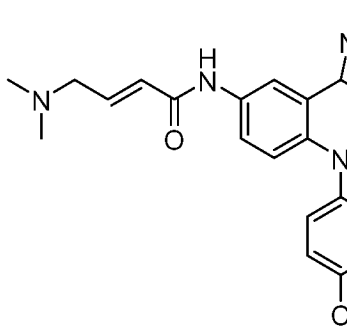
Равномерно смешивали соединение SM7 (394 мг, 1,0 экв.), пиридин (237 мг, 3,0 экв.), бензолсульфонилхлорид (352 мг, 2,0 экв.) и 2 мл безводного растворителя дихлорметана и смесь выдерживали для реакции при обычной температуре в течение 18 ч. Анализ методом ТСХ показал отсутствие остатков исходного соединения и анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Реакционный раствор сушили на центрифуге, гасили путем добавления воды и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатную фазу однократно промывали 0,5 % раствором лимонной кислоты и сушили над безводным

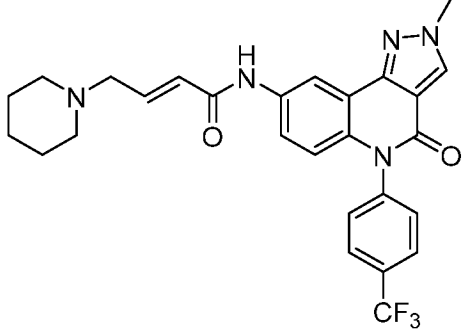
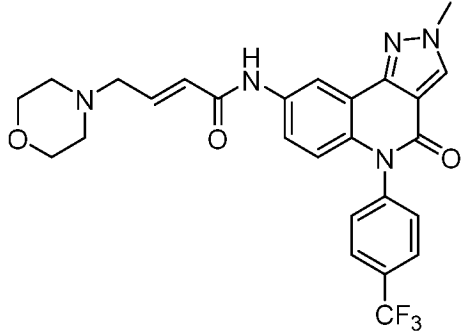
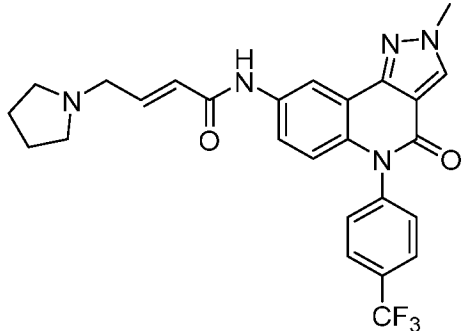
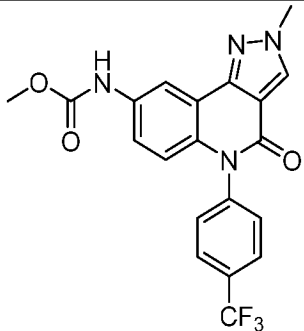
натрия сульфатом. Этилацетатную фазу отделяли и очищали на препаративной пластине с получением продукта Т-186.

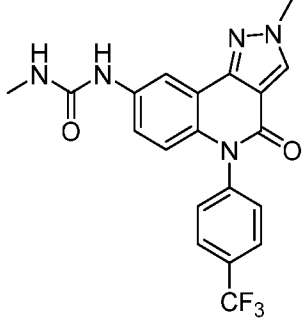
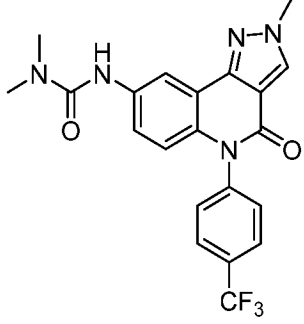
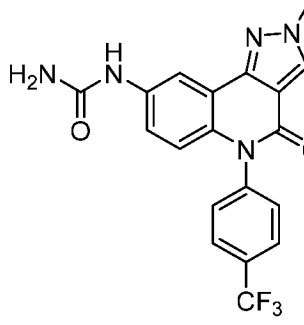
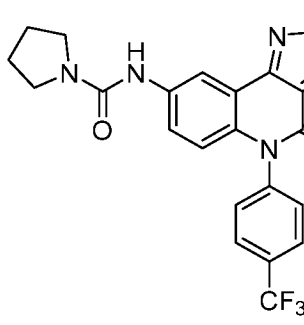
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (синглет, 1H), 8,00–7,87 (мультиплет, 5H), 7,87–7,69 (мультиплет, 3H), 7,60–7,36 (мультиплет, 1H), 7,08 (дублет дублетов, $J = 9,1, 2,6$ Гц, 1H), 6,44 (дублет, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,50 (синглет, 1H), 4,15 (синглет, 3H).

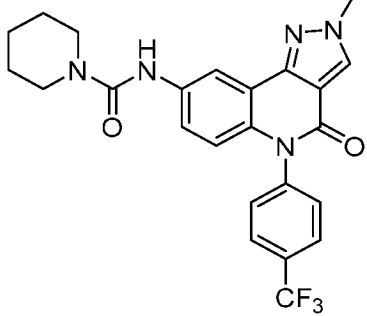
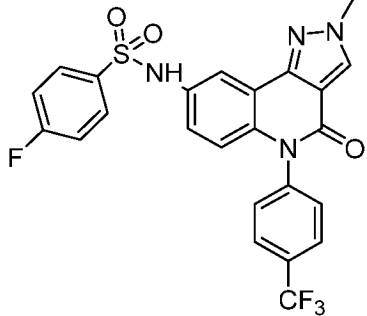
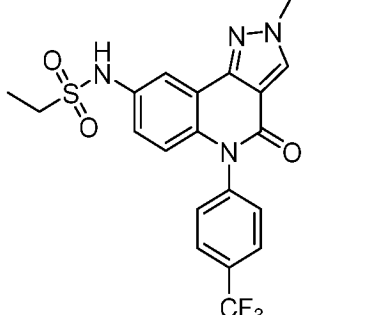
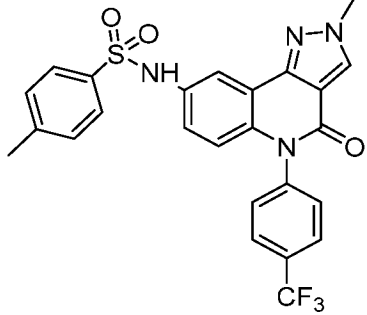
Применяя способ синтез, описанный в примерах Т-170, Т-172 и Т-186, были получены следующие соединения:

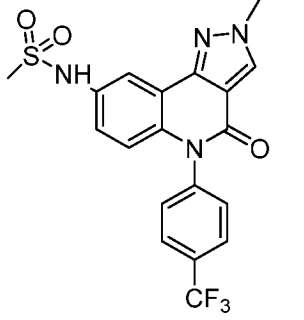
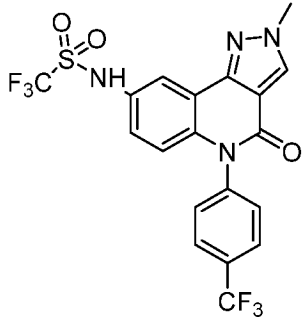
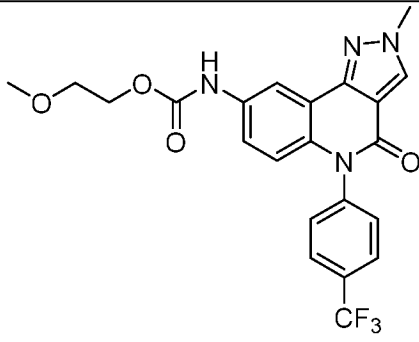
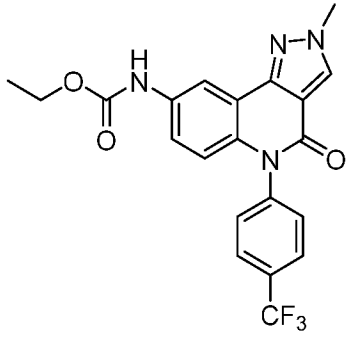
Пример	Структурная формула соединения	Характеристика соединения
Т-168	 <p style="text-align: center;">Т-168</p>	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,14 (синглет, 1H), 8,06 (дублет, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,92–7,82 (мультиплет, 2H), 7,58–7,42 (мультиплет, 2H), 7,34–7,26 (мультиплет, 2H), 7,25–6,98 (мультиплет, 4H), 6,12 (дублет, $J = 9,1$ Гц, 1H), 3,97 (синглет, 3H), 3,75–3,49 (мультиплет, 1H), 1,37 (дублет дублетов, $J = 28,6, 7,0$ Гц, 3H)
Т-169	 <p style="text-align: center;">Т-169</p>	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,19 (синглет, 1H), 8,11 (дублет, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,97 (мультиплет, $J = 13,1, 8,3, 2,2$ Гц, 2H), 7,69–7,51 (мультиплет, 2H), 7,47–7,35 (мультиплет, 2H), 7,32–7,13 (мультиплет, 4H), 6,16 (дублет, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,04 (синглет, 3H), 3,69 (мультиплет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1,50 (дублет, $J = 7,0$ Гц, 3H).
Т-171	 <p style="text-align: center;">Т-171</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,44 (синглет, 1H), 8,80 (дублет, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,68 (синглет, 1H), 8,04–7,96 (мультиплет, 4H), 7,72–7,50 (мультиплет, 6H), 6,50 (дублет, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,14 (синглет, 3H).

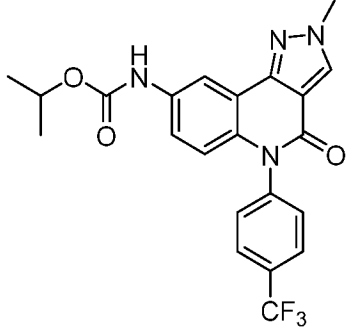
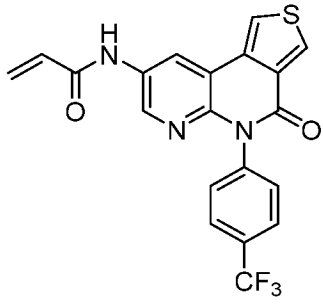
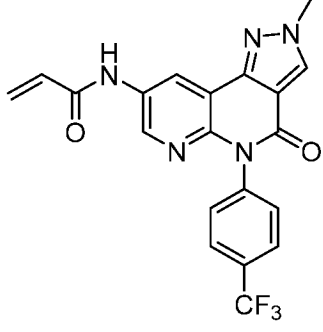
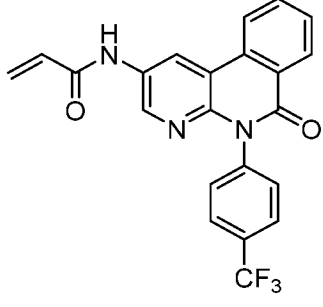
T-173	 <p style="text-align: center;">T-173</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,16 (синглет, 1H), 8,70–8,62 (мультиплет, 2H), 7,99 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,61 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,37 (дублет дублетов, <i>J</i> = 9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,44 (дублет, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 4,12 (дублет, <i>J</i> = 3,4 Гц, 3H), 3,69 (дублет триплетов, <i>J</i> = 17,3, 6,5 Гц, 2H), 2,49–2,32 (мультиплет, 2H), 2,08–1,86 (мультиплет, 2H), 1,22 (синглет, 1H).
T-174	 <p style="text-align: center;">T-174</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,43 (синглет, 1H), 8,68 (синглет, 1H), 8,61 (дублет, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 8,00 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,63 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,55 (дублет дублетов, <i>J</i> = 9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,53 (дублет, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 4,13 (синглет, 3H).
T-175	 <p style="text-align: center;">T-175</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,20 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 2H), 7,87 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,59 (дублет дублетов, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,45 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,23 (синглет, 1H), 7,00 (синглет, 1H), 6,54 (дублет, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 4,17 (синглет, 3H), 2,21 (синглет, 3H).
T-176	 <p style="text-align: center;">T-176</p>	ЖХ-МС [M+1]: 470

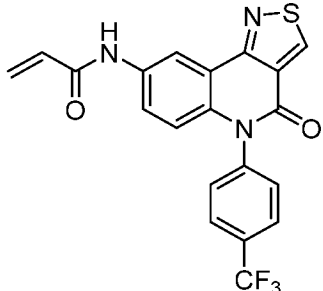
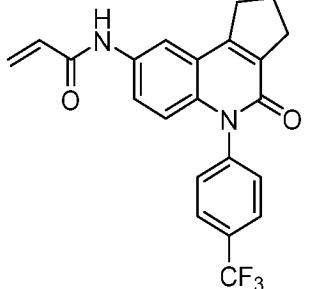
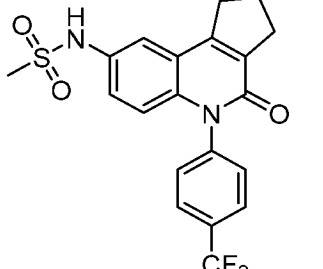
T-177	 <p style="text-align: center;">T-177</p>	ЖХ-МС [M+1]: 510
T-178	 <p style="text-align: center;">T-178</p>	ЖХ-МС [M+1]: 512
T-179	 <p style="text-align: center;">T-179</p>	ЖХ-МС [M+1]: 496
T-180	 <p style="text-align: center;">T-180</p>	ЖХ-МС [M+1]: 417

T-181	 <p style="text-align: center;">T-181</p>	ЖХ-МС [M+1]: 416
T-182	 <p style="text-align: center;">T-182</p>	ЖХ-МС [M+1]: 430
T-183	 <p style="text-align: center;">T-183</p>	ЖХ-МС [M+1]: 402
T-184	 <p style="text-align: center;">T-184</p>	ЖХ-МС [M+1]: 456

T-185	 <p style="text-align: center;">T-185</p>	ЖХ-МС [M+1]: 470
T-187	 <p style="text-align: center;">T-187</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,48 (синглет, 1H), 8,66 (синглет, 1H), 7,97 (дублет, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,88 (дублет, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,86–7,76 (мультиплет, 2H), 7,58 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,45–7,34 (мультиплет, 2H), 7,10 (дублет дублетов, <i>J</i> = 9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,40 (дублет, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 4,11 (синглет, 3H).
T-188	 <p style="text-align: center;">T-188</p>	ЖХ-МС [M+1]: 451
T-189	 <p style="text-align: center;">T-189</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,37 (синглет, 1H), 8,64 (синглет, 1H), 7,96 (дублет, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,89 (дублет, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,68–7,61 (мультиплет, 2H), 7,60–7,53 (мультиплет, 2H), 7,41–7,29 (мультиплет, 2H), 7,10 (дублет дублетов, <i>J</i> = 9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,38 (дублет, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 4,11 (синглет, 3H), 2,30 (синглет, 3H).

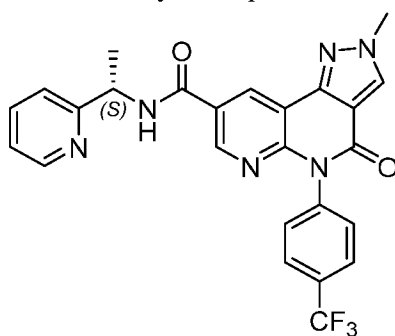
T-190	 <p style="text-align: center;">T-190</p>	ЖХ-МС [M+1]: 437
T-191	 <p style="text-align: center;">T-191</p>	ЖХ-МС [M+1]: 491
T-192	 <p style="text-align: center;">T-192</p>	ЖХ-МС [M+1]: 461
T-193	 <p style="text-align: center;">T-193</p>	ЖХ-МС [M+1]: 431

T-194	 <p style="text-align: center;">T-194</p>	ЖХ-МС [M+1]: 445
T-240		¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,51 (синглет, 1Н), 8,92 (дублет, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1Н), 8,69 (дублет, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1Н), 8,56 (дублет, <i>J</i> = 3,1 Гц, 1Н), 8,33 (дублет, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1Н), 7,92 (дублет, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2Н), 7,60 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2Н), 6,47 (дублет дублетов, <i>J</i> = 16,9, 10,1 Гц, 1Н), 6,32 (дублет дублетов, <i>J</i> = 17,0, 2,1 Гц, 1Н), 5,83 (дублет дублетов, <i>J</i> = 10,0, 2,1 Гц, 1Н).
T-241		¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,48 (синглет, 1Н), 8,97 (дублет, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1Н), 8,67 (синглет, 1Н), 8,34 (дублет, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1Н), 7,84 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2Н), 7,50 (дублет, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2Н), 6,38 (дублет дублетов, <i>J</i> = 16,9, 10,0 Гц, 1Н), 6,25 (дублет, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1Н), 5,76 (дублет, <i>J</i> = 10,2 Гц, 1Н).
T-242		¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,57 (синглет, 1Н), 9,24 (дублет, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1Н), 8,50– 8,35 (мультиплет, 3Н), 8,04–7,91 (мультиплет, 3Н), 7,78 (триплет, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1Н), 7,64 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2Н), 6,48 (дублет дублетов, <i>J</i> = 17,0, 10,0 Гц, 1Н), 6,34 (дублет дублетов, <i>J</i> = 16,9, 2,1 Гц, 1Н), 5,88–5,81 (мультиплет, 1Н).

T-418		ЖХ-МС [M+1]: 416,0
T-424		ЖХ-МС [M+1]: 399,1
T-432		ЖХ-МС [M+1]: 423,1

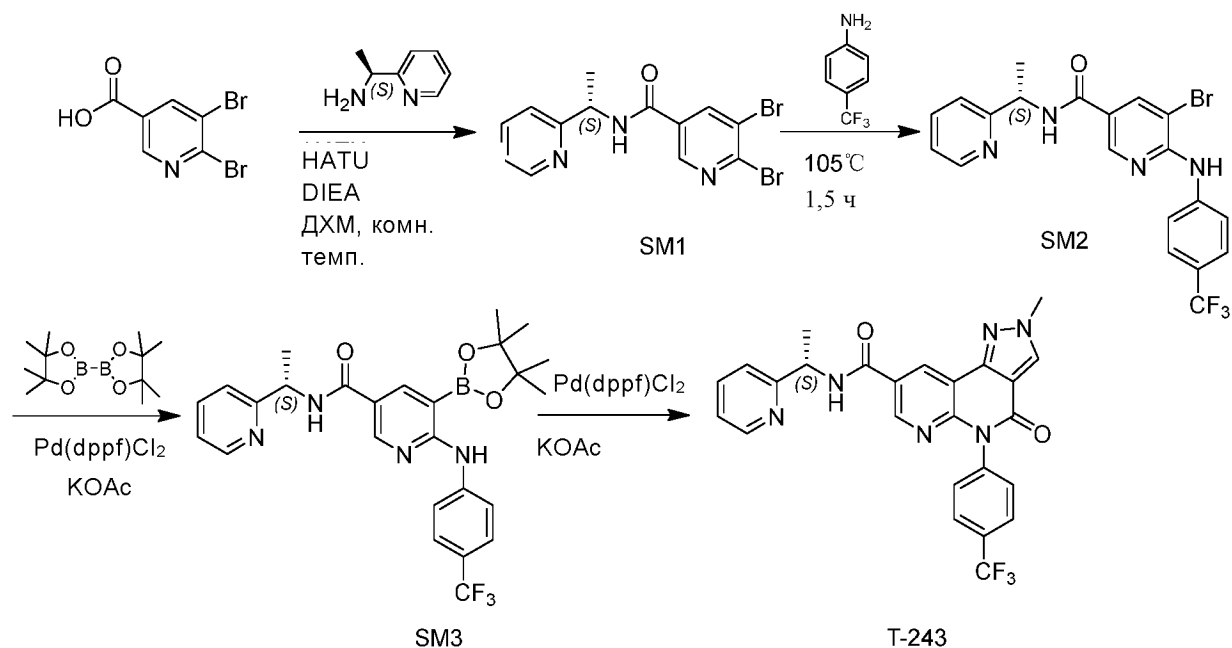
Пример T-243

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



T-243

Путь синтеза был следующим:



(1) Синтез соединения SM1

25 г 5,6-дибромникотиновой кислоты (1 экв.), 23,13 г DIPEA (2 экв., когда d является гидрохлоридом, 3 экв.) и 34,083 г HATU (1 экв.) растворяли в ДХМ (250 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли 13,14 г соединения пиридин-этиламина (1,2 экв.), после чего продолжали реакцию в течение 1,5 ч. По завершении реакции для мониторинга проводили анализ методом ТСХ (чистый ЭА), который показал, что 5,6-дибромникотиновая кислота прореагировала полностью. Реакционный раствор разбавляли путем добавления 5-кратного объема ДХМ, промывали 0,1 % раствором хлористоводородной кислоты для удаления DIPEA, промывали насыщенным раствором NaCl и затем сушили. Остаток смешивали с 2–2,5-кратным объемом силикагеля и очищали колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА = 3:1) с получением 30,7 г соединения SM1 в виде желтой вязкой жидкости.

(2) Синтез соединения SM2

30,7 г соединения SM1 (1 экв.), 52,2 г Cs₂CO₃ (2 экв.), 4,6 г ксантфоса (0,1 экв.) и 12,9 г п-фторанилина (1 экв.) растворяли в растворе сверхсухого 1,4-диоксана (300 мл) и помещали в круглодонную колбу. Затем в смесь добавляли 0,9 г Pd(OAc)₂ (0,05 экв.), 2–3 раза проводили вакуумирование и заполнение реакционного объема азотом, нагревали до 105 °C и выдерживали для реакции в течение 1,5 ч. По завершении реакции для мониторинга проводили анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1), который показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор десятикратно разбавляли этилацетатом, фильтровали с отсасыванием через диатомит, смешивали с силикагелем, сушили и разделяли на хроматографической колонке (ПЭ:ЭА = 2:1) с получением 15,2 г продукта SM2 в виде твердого вещества желтого цвета.

(3) Синтез соединения SM2

13,2 г соединения SM2 (1 экв.), 14,5 г бис(пинаколато)дибора (2 экв.) и 1,04 г Pd(dppf)Cl₂ (0,05 экв.) последовательно растворяли в 132 мл раствора 1,4-диоксана и смесь перемешивали в круглодонной колбе. Затем в смесь добавляли 5,6 г KOAc (2 экв.),

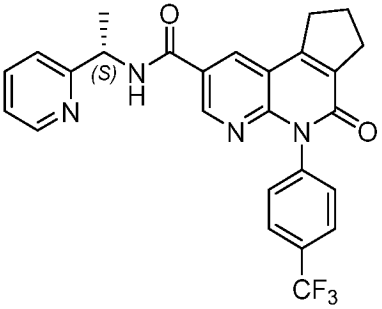
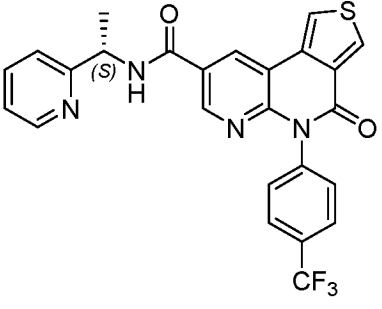
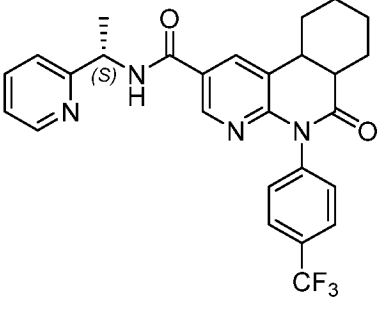
2–3 раза проводили вакуумирование и заполнение реакционного объема азотом, нагревали до 105 °С на масляной бане и выдерживали для реакции в течение 3 ч. По завершении реакции для мониторинга проводили анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1,5), который показал, что исходное соединение прореагировало полностью. После обработки парами хромогена ализарина соединение SM3 стало желтого цвета. Реакционный раствор десятикратно разбавляли этилацетатом, фильтровали с отсасыванием через диатомит и сушили на центрифуге для удаления растворителя. К остатку добавляли раствор толуола и этанола в соотношении 5:8, перемешивали в течение 5 мин и сушили на центрифуге для удаления растворителя. Предыдущий этап проводили повторно и сушили на центрифуге для удаления растворителя. Затем добавляли небольшое количество петролейного эфира, смесь тщательно встряхивали и фильтровали с отсасыванием с получением 13,1 г соединения SM3 в виде твердого вещества серо-коричневого цвета.

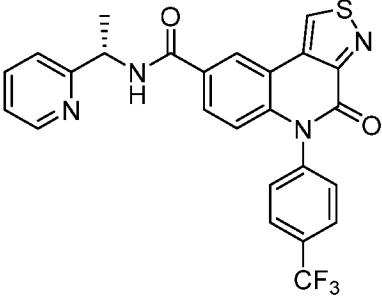
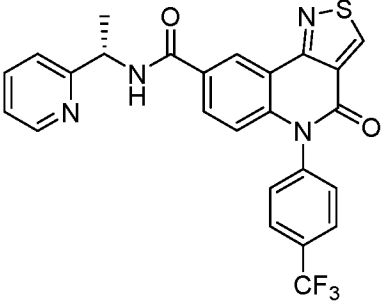
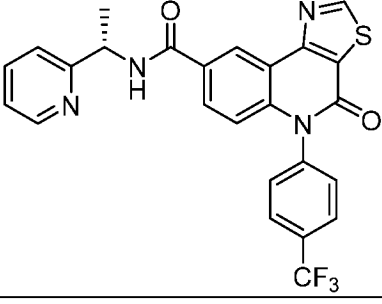
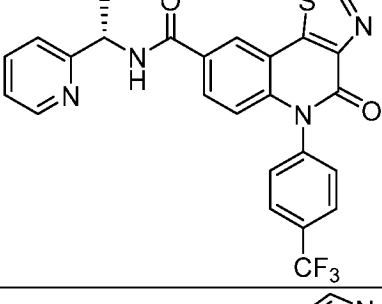
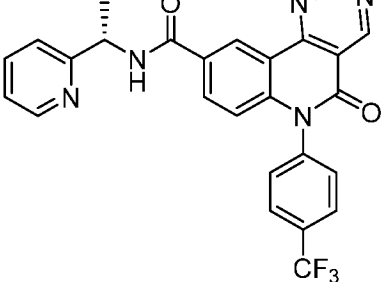
(4) Синтез соединения TM

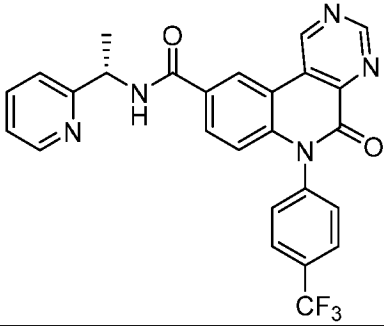
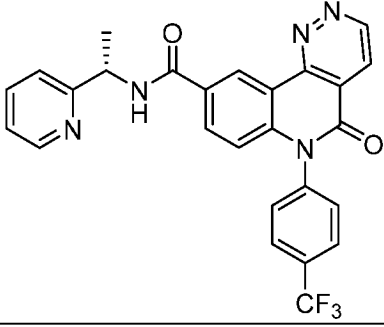
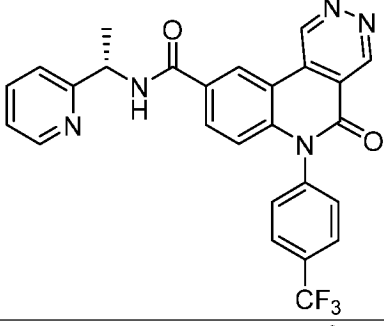
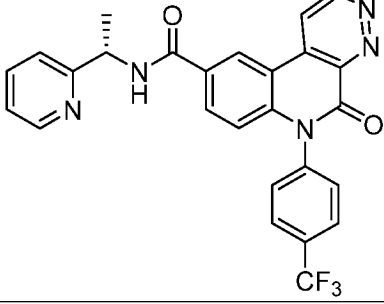
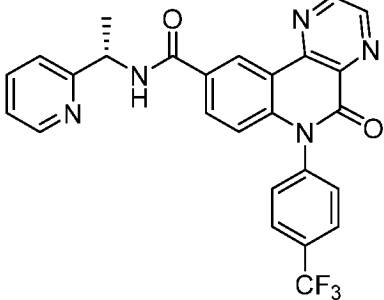
В круглодонную колбу добавляли раствор соединения SM3 (1 экв.) в растворе 1,4-диоксана, после чего последовательно добавляли K₂CO₃ (3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,16 экв.) и этил-4-бром-1-метилпиразол-3-карбоксилат (1 экв.). В сосуде со смесью 2–3 раза проводили вакуумирование и заполнение реакционного объема азотом, нагревали до 105 °С и выдерживали для реакции в течение 1 ч. По завершении реакции для мониторинга проводили анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1), который показал, что соединение SM3 прореагировало полностью и продукт имел относительно высокую полярность. Для мониторинга проводили анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1), который показал, что соединение SM4 полностью исчезло. Реакционный раствор фильтровали с отсасыванием, добавляли этилацетат, смешивали с силикагелем и сушили, после чего очищали на хроматографической колонке (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением продукта в виде твердого вещества бежево-коричневого цвета (24 мг).

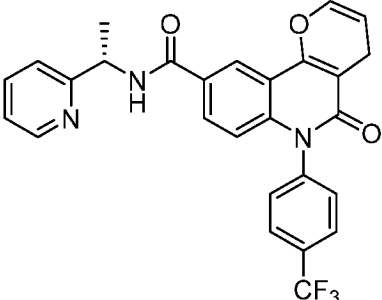
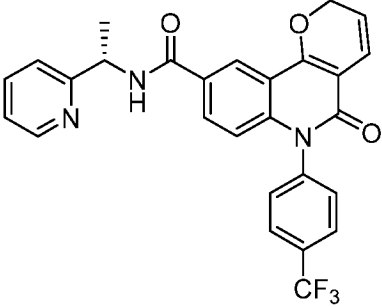
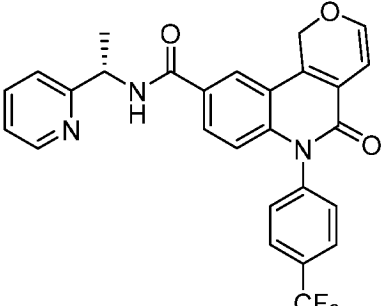
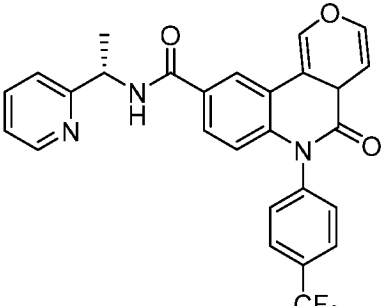
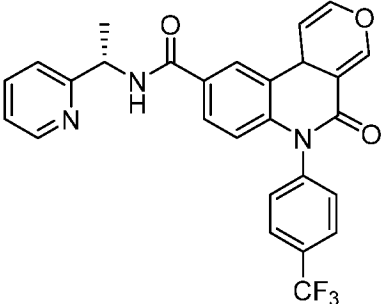
Применяя способ синтеза, описанный в примере T-243, были получены следующие соединения:

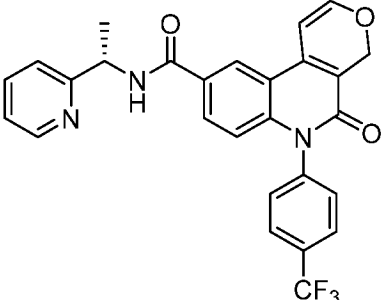
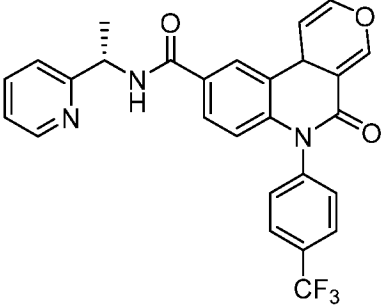
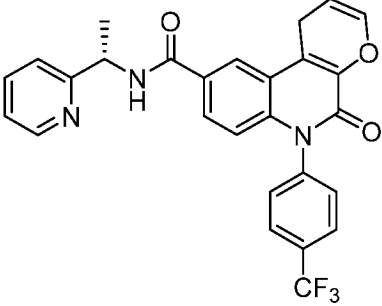
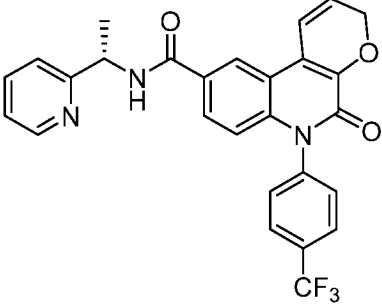
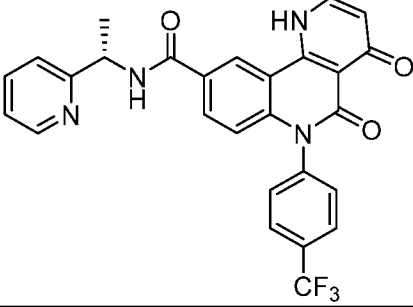
Пример	Структурная формула соединения	Характеристика соединения
T-244		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,45 (дублет, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 9,18 (дублет, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 8,84 (дублет, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,78 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 8,61–8,55 (мультиплет, 1H), 8,43 (дублет дублетов, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 8,13–8,04 (мультиплет, 1H), 7,99 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,89–7,76 (мультиплет, 2H), 7,69 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,50 (дублет, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,35–7,27 (мультиплет, 1H), 5,38–5,26 (мультиплет, 1H), 1,61 (дублет, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H).

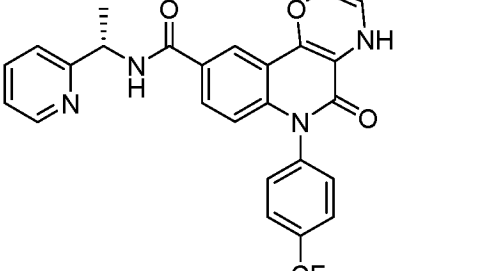
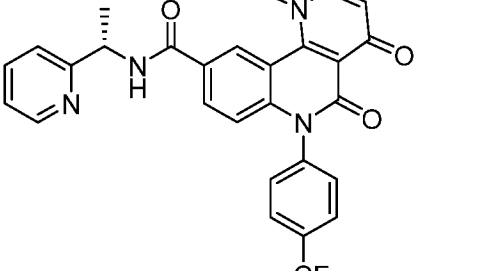
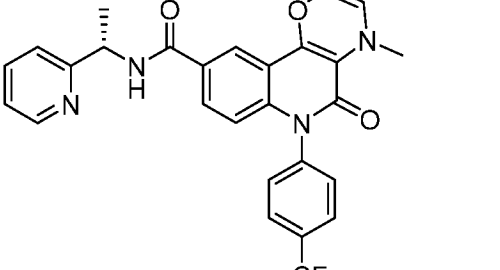
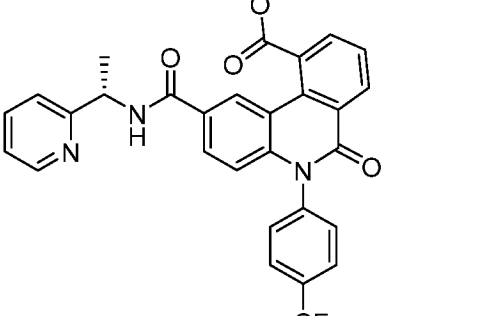
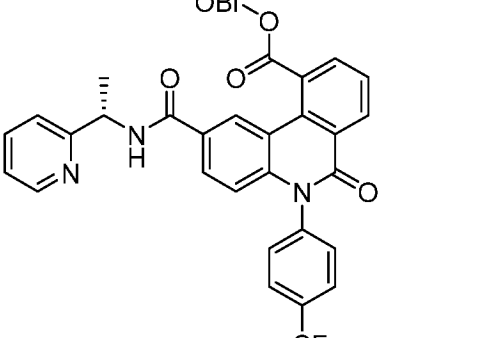
T-245		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,45 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 9,18 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,84 (дублет, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,78 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,61–8,55 (мультиплет, 1H), 8,43 (дублет дублетов, $J = 8,0$, 1,4 Гц, 1H), 8,13–8,04 (мультиплет, 1H), 7,99 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,89–7,76 (мультиплет, 2H), 7,69 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,50 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,35–7,27 (мультиплет, 1H), 5,38–5,26 (мультиплет, 1H), 1,61 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).
T-246		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,84 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,76 (дублет, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,53 (дублет дублетов, $J = 7,8$, 3,8 Гц, 2H), 8,13–8,08 (мультиплет, 2H), 7,85 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,71 (триплет дублетов, $J = 7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,44 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,30 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,23 (дублет дублета дублетов, $J = 7,6$, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 5,34 (квартет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,59 (дублет, $J = 6,7$ Гц, 3H).
T-247		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,82 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,61 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,52 (дублет дублетов, $J = 4,6$, 1,6 Гц, 1H), 8,08 (триплет, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,83 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,71 (триплет дублетов, $J = 7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,30 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,23 (дублет, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,32 (квинтет, $J = 6,7$, 6,0 Гц, 1H), 2,96 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,70 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,95 (квартет, $J = 5,0$ Гц, 2H), 1,90–1,85 (мультиплет, 2H), 1,58 (дублет, 3H)

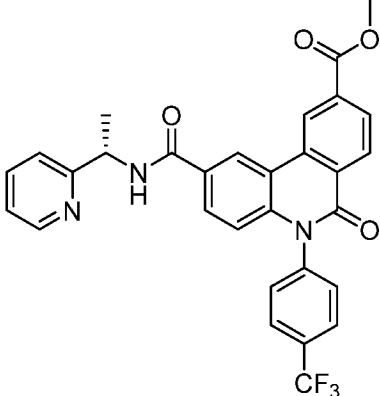
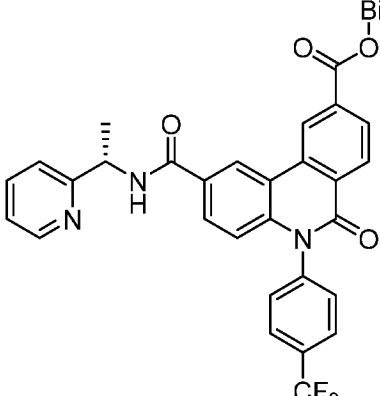
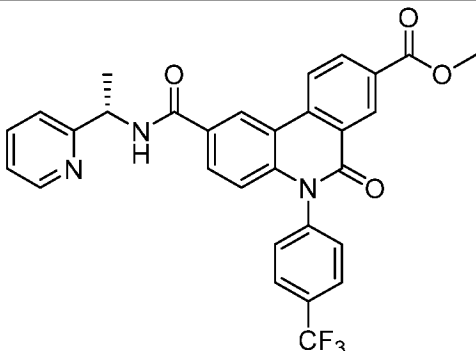
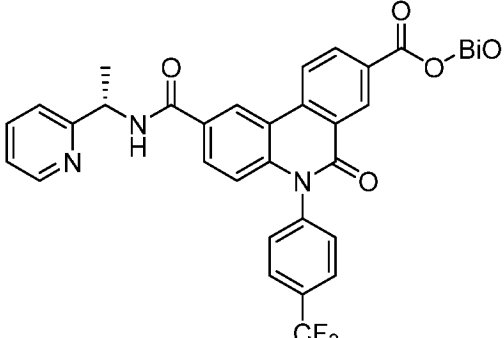
T-328		<p>ЖХ-МС [M+1]: 494,49 ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 9,47 (синглет, 1H), 8,54 (дублет, J = 2,1 Гц, 1H), 8,48 (дублет, J = 4,9 Гц, 1H), 7,94 (дублет, J = 7,1 Гц, 1H), 7,85 (дублет, J = 7,9 Гц, 2H), 7,67 (дублет дублета дублетов, J = 15,1, 8,7, 4,4 Гц, 2H), 7,43 (дублет, J = 7,9 Гц, 2H), 7,27 (дублет, J = 7,8 Гц, 1H), 6,58 (дублет, J = 8,8 Гц, 1H), 5,29 (квартет, J = 6,8 Гц, 1H), 1,18 (синглет, 3H).</p>
T-329		<p>ЖХ-МС [M+1]: 494,49</p>
T-330		<p>ЖХ-МС [M+1]: 494,49</p>
T-331		<p>ЖХ-МС [M+1]: 494,49</p>
T-332		<p>ЖХ-МС [M+1]: 489,14</p>

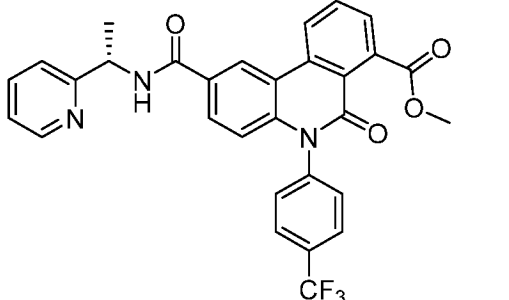
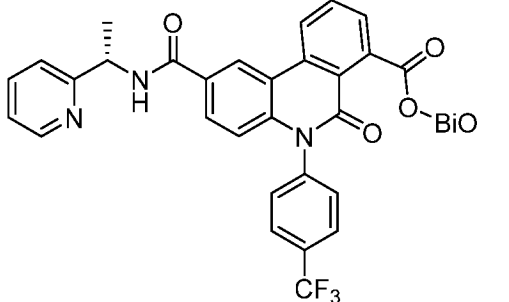
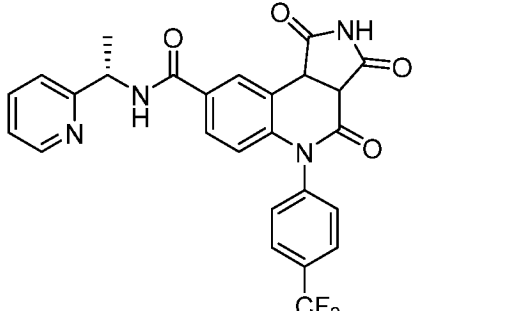
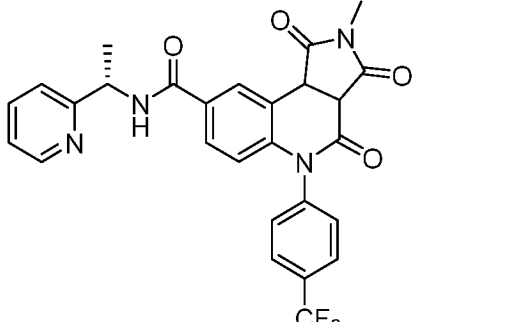
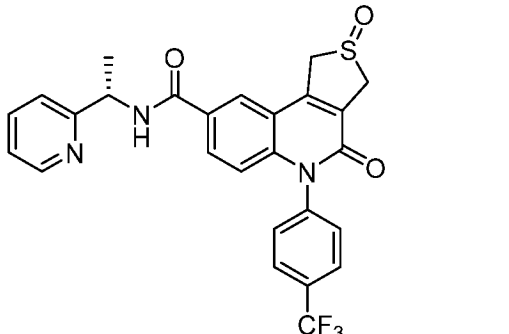
T-333		ЖХ-МС [M+1]: 489,14
T-334		ЖХ-МС [M+1]: 489,14
T-335		ЖХ-МС [M+1]: 489,14
T-336		ЖХ-МС [M+1]: 489,14
T-337		ЖХ-МС [M+1]: 489,14

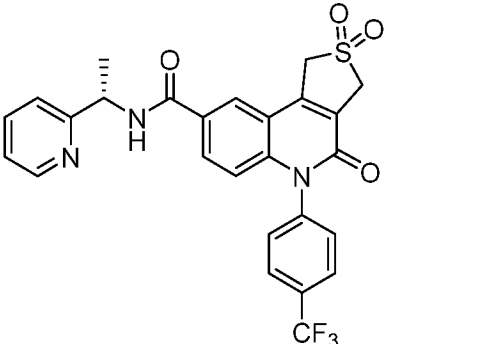
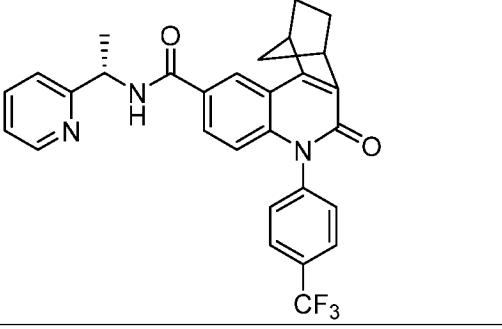
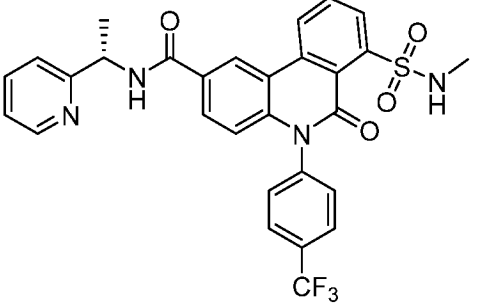
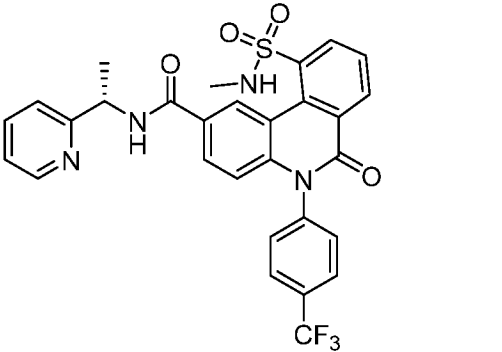
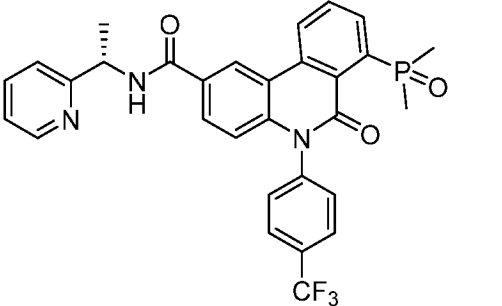
T-338		ЖХ-МС [M+1]: 491,14
T-339		ЖХ-МС [M+1]: 489,14
T-340		ЖХ-МС [M+1]: 489,14
T-341		ЖХ-МС [M+1]:
T-342		ЖХ-МС [M+1]: 489,14

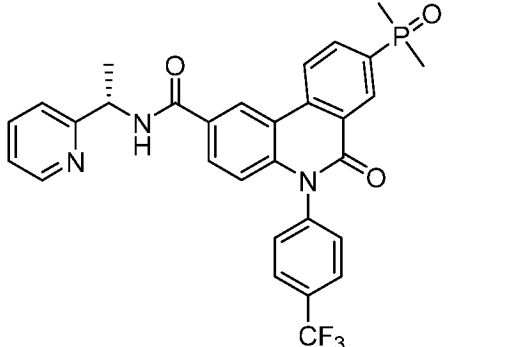
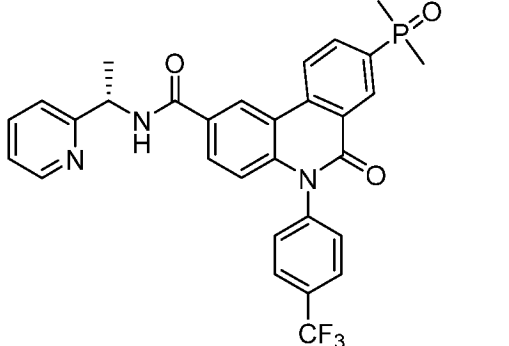
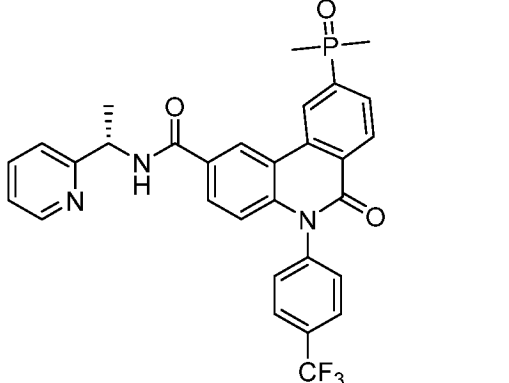
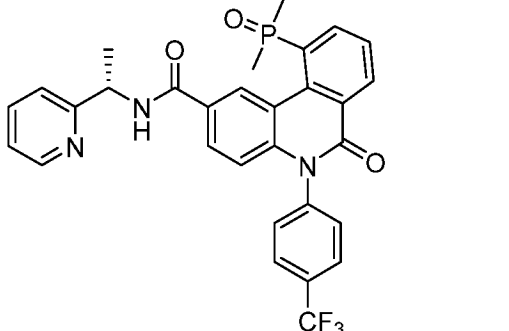
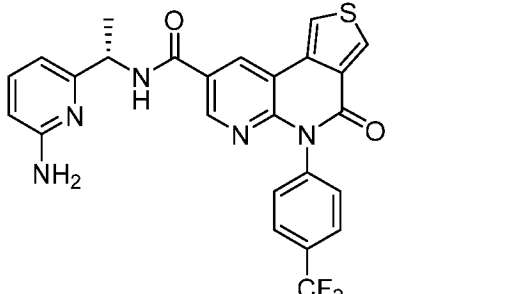
T-343		ЖХ-МС [M+1]: 489,14
T-344		ЖХ-МС [M+1]: 489,14
T-345		ЖХ-МС [M+1]: 489,14
T-346		ЖХ-МС [M+1]: 489,14
T-347		ЖХ-МС [M+1]: 504,14

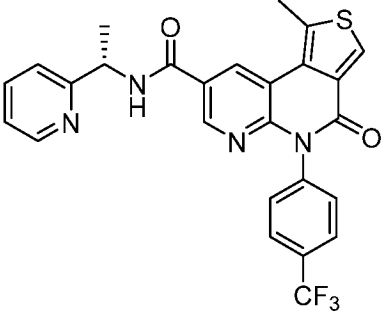
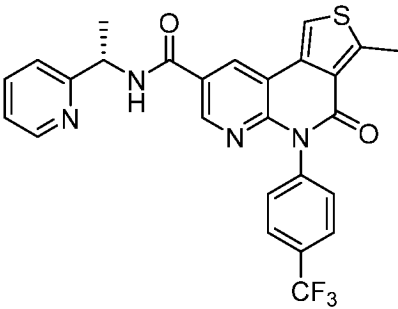
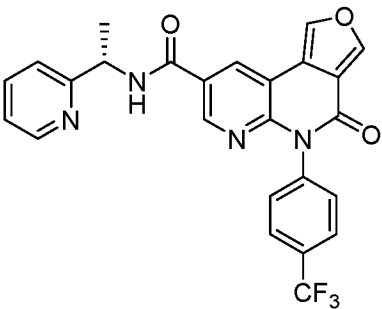
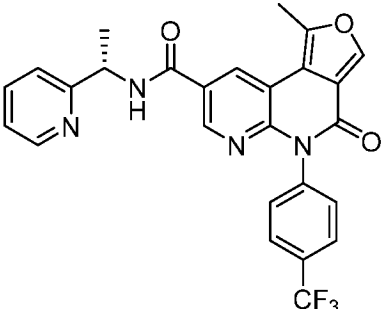
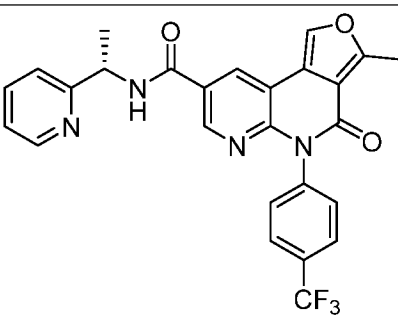
T-348		ЖХ-МС [M+1]: 492,14
T-349		ЖХ-МС [M+1]: 518,15
T-350		ЖХ-МС [M+1]: 506,15
T-351		ЖХ-МС [M+1]: 545,15
T-352		ЖХ-МС [M+1]: 755,10

T-353		ЖХ-МС [M+1]: 545,15
T-354		ЖХ-МС [M+1]: 755,10
T-355		ЖХ-МС [M+1]: 545,15
T-356		ЖХ-МС [M+1]: 755,10

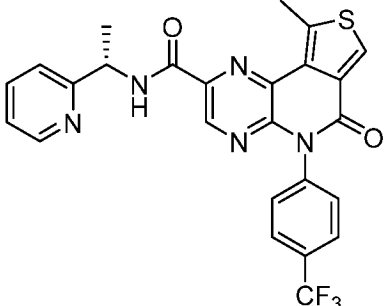
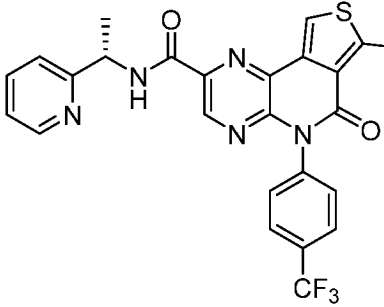
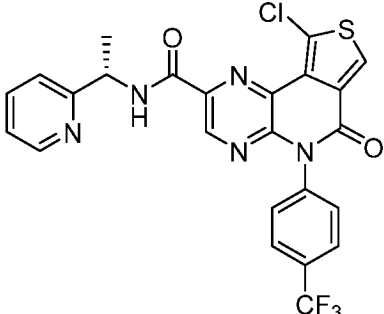
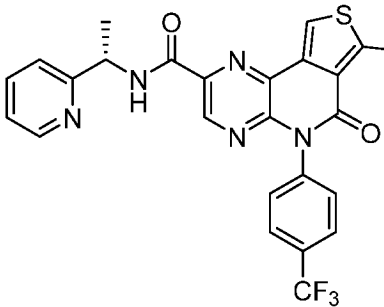
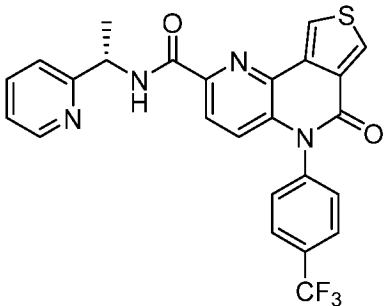
T-357		ЖХ-МС [M+1]: 545,15
T-358		ЖХ-МС [M+1]: 755,10
T-359		ЖХ-МС [M+1]: 508,13
T-360		ЖХ-МС [M+1]: 522,15
T-361		ЖХ-МС [M+1]: 511,12

T-362		ЖХ-МС [M+1]: 527,11
T-363		ЖХ-МС [M+1]: 503,18
T-364		ЖХ-МС [M+1]: 580,58
T-365		ЖХ-МС [M+1]: 580,58
T-366		ЖХ-МС [M+1]: 560,15

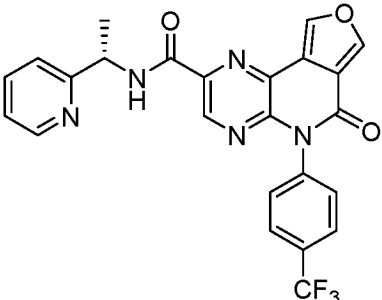
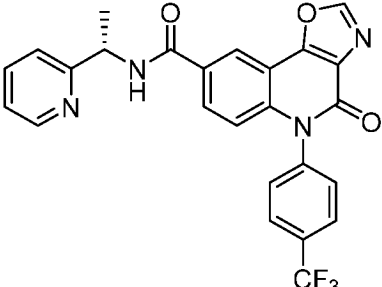
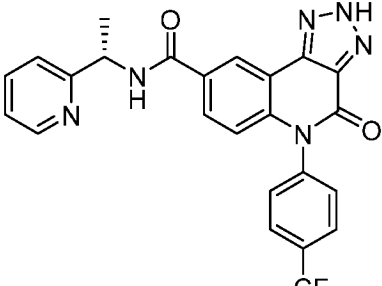
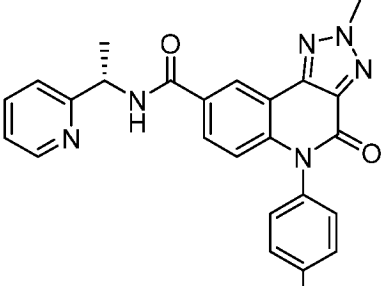
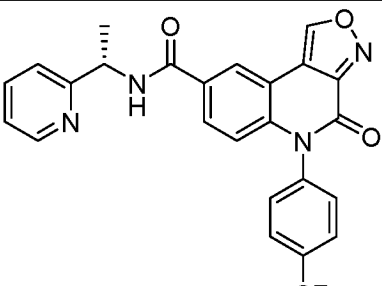
T-367		ЖХ-МС [M+1]: 560,15
T-368		ЖХ-МС [M+1]: 560,15
T-369		ЖХ-МС [M+1]: 560,15
T-370		ЖХ-МС [M+1]: 560,15
T-454		ЖХ-МС [M+1]: 510,5

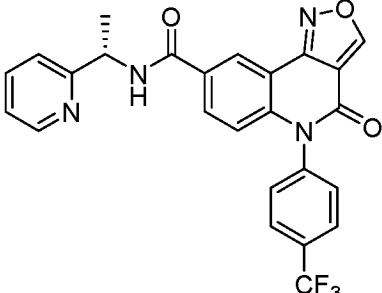
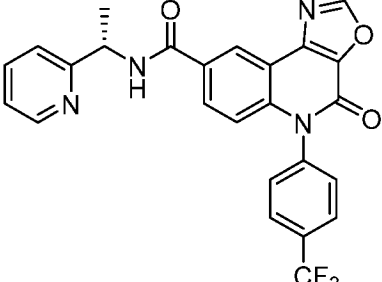
T-372		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,98 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,73 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,52 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,28 (синглет, 1H), 8,24 (синглет, 1H), 7,83 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,76 (триплет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,42 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,35 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,28 (синглет, 1H), 5,34 (квинтет, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,05 (синглет, 3H), 1,62 (дублет, $J = 6,7$ Гц, 3H).
T-373		ЖХ-МС [M+1]: 508,11
T-374		ЖХ-МС [M+1]: 478,12
T-375		ЖХ-МС [M+1]: 492,14
T-376		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,05 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,91–8,82 (мультиплет, 1H), 8,57 (дублет, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,55–8,48 (мультиплет, 1H), 7,94 (дублет, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,76 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,58–7,46 (мультиплет, 2H), 7,41 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,27 (дублет дублета дублетов, $J = 7,6, 4,8,$

		1,2 Гц, 1H), 5,49 (дублет дублетов, $J = 14,2, 4,3$ Гц, 1H), 5,42–5,30 (мультиплет, 2H), 5,21 (квартет, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1,51 (дублет дублетов, $J = 15,5, 6,6$ Гц, 3H), 1,50 (дублет дублетов, 3H).
T-377		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,20 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,94 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,81 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,58–8,52 (мультиплет, 1H), 8,02 (дублет, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,95 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,79 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,71 (дублет, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,65 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,46 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,29 (дублет дублета дублетов, $J = 7,6, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 5,25 (квинтет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1,56 (дублет, $J = 7,0$ Гц, 3H).
T-378		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,19 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 9,08 (дублет, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,83 (дублет, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,55 (дублет дублетов, $J = 4,9, 2,2$ Гц, 1H), 8,40 (дублет, $J = 5,3$ Гц, 1H), 8,25 (дублет, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,96 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,79 (триплет дублетов, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,67 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,47 (дублет, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,29 (дублет дублетов, $J = 7,5, 4,9$ Гц, 1H), 5,25 (квинтет, $J = 7,0$ Гц, 1H), 1,56 (дублет, $J = 7,1$ Гц, 3H).
T-379		ЖХ-МС [M+1]: 495,09

T-380		ЖХ-МС [M+1]: 509,11
T-381		ЖХ-МС [M+1]: 509,11
T-382		ЖХ-МС [M+1]: 529,05
T-383		ЖХ-МС [M+1]: 529,05
T-384		ЖХ-МС [M+1]: 494,10

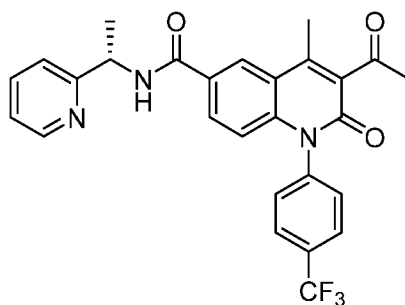
T-385		ЖХ-МС [M+1]: 508,11
T-386		ЖХ-МС [M+1]: 508,11
T-387		ЖХ-МС [M+1]: 528,06
T-388		ЖХ-МС [M+1]: 528,06
T-389		ЖХ-МС [M+1]: 478,12

T-390		ЖХ-МС [M+1]: 479,12
T-391		ЖХ-МС [M+1]: 478,12
T-392		ЖХ-МС [M+1]: 478,13
T-393		ЖХ-МС [M+1]: 492,12
T-394		ЖХ-МС [M+1]: 478,12

T-395		ЖХ-МС [M+1]: 478,12
T-396		ЖХ-МС [M+1]: 478,12

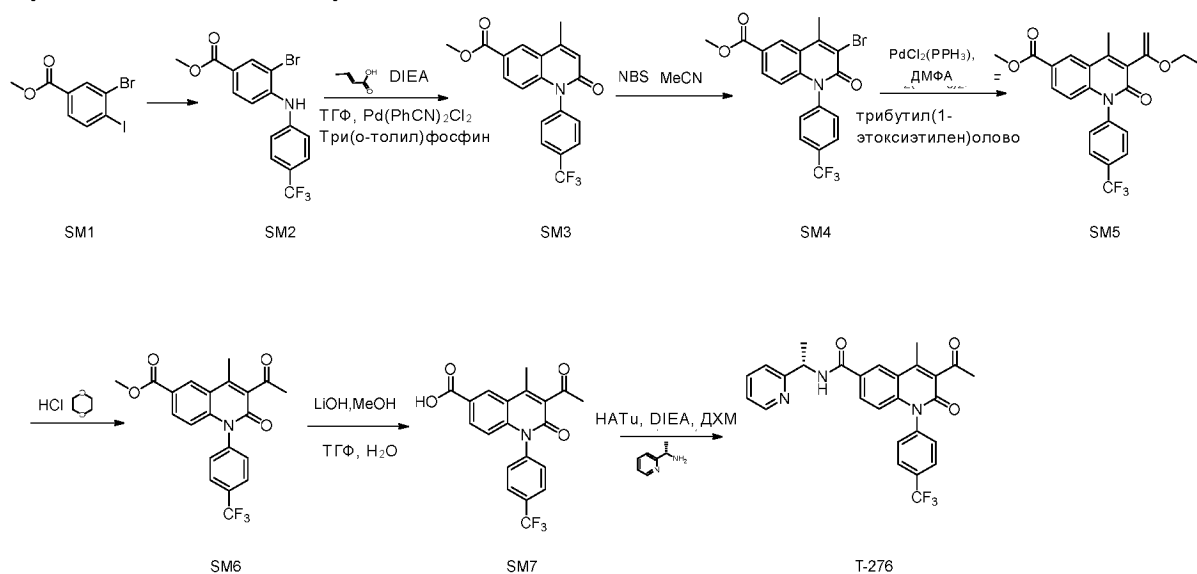
Пример T-276

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



T-276

Путь синтеза был следующим:



Экспериментальные процессы были следующими:

Синтез соединения SM3:

Круглодонную колбу вместимостью 50 мл сначала помещали в защитную азотную среду, затем добавляли соединение SM2 (2 г, 5,362 ммоль, 1 экв.), кротоновую кислоту (1,154 г, 13,4 ммоль, 2,5 экв.), DIEA (6,92 г, 53,62 ммоль, 10 экв.) и ТГФ (10 мл). Затем круглодонную колбу вакуумировали и заполняли азотом, после чего добавляли Pd(PHCN)₃Cl₂ (102,8 мг, 0,268 ммоль, 0,05 экв), три(о-толил)фосфин (81,6 г, 0,26 ммоль, 0,05 экв) и уксусный ангидрид (1,68 мл). Реакционную систему помещали в защитную азотную среду, нагревали с обратным холодильником при 70 °С и выдерживали для реакции в течение ночи. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1) показал, что исходные соединения прореагировали полностью. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 20 мл 2 н. раствора HCl и 10 мл воды, экстрагировали 50 мл этилацетата, затем промывали NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3), промывали насыщенным раствором натрия хлорида (20 мл x 2), сушили над безводным натрием сульфатом, смешивали с силикагелем, сушили и очищали колоночной хроматографией с получением в итоге 892 мг соединения SM5.

Синтез соединения SM4:

Соединение SM3 (85 мг, 0,235 ммоль, 1 экв.), LiOH (16,9 мг, 0,705 ммоль, 3 экв.), MeOH (1,2 мл), H₂O (0,3 мл) и ТГФ (0,6 мл) выдерживали для реакции в защитной азотной среде в течение 4,5 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал завершение реакции. Реакционный раствор охлаждали, упаривали на ротаторном испарителе и добавляли ДХМ и сушили на центрифуге с получением 80 мг продукта.

Синтез соединения SM5:

В круглодонную колбу помещали соединение SM4 (640 мг, 1,458 ммоль, 1 экв.), трибутил(1-этоксиэтилен)олово (789,8 мг, 52,187 ммоль, 1,5 экв.), Pd(PPh₃)Cl₂ (102,3 мг, 0,1458 ммоль, 0,1 экв.) и ДМФА (13 мл). Смесь помещали в защитную азотную среду и нагревали с обратным холодильником при 120 °С в течение 0,5 ч. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор охлаждали, добавляли 15 мл воды, фильтровали через диатомит, экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3), промывали насыщенным раствором натрия хлорида (40 мл x 2), сушили над безводным натрием сульфатом, смешивали с силикагелем, сушили и очищали колоночной хроматографией с получением в итоге 363 мг соединения SM4.

Синтез соединения SM6:

В круглодонную колбу помещали соединение SM5 (363 мг, 0,842 ммоль, 1 экв.), метанол (10 мл) и HCl/1,4-диоксан (10 мл), смесь помещали в защитную азотную среду и выдерживали для реакции в течение ночи. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Смесь сушили на ротаторной сушилке с получением 312 мг соединения SM6.

Синтез соединения SM7:

Соединение SM6 (312 мг, 0,774 ммоль, 1 экв.), LiOH (55,6 мг, 2,322 ммоль, 3 экв.), MeOH (6 мл), H₂O (1,5 мл) и ТГФ (3 мл) выдерживали для реакции в течение ночи при 25 °С в защитной азотной среде. Анализ методом ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) показал

завершение реакции. Реакционный раствор охлаждали, упаривали на ротаторном испарителе и добавляли 5 мл воды и 2 мл 2 н. раствора HCl. Выпадало большое количество твердого вещества белого цвета. После фильтрации фильтрат экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным натрия сульфатом, а затем на центрифуге с получением в итоге 280 мг соединения SM7.

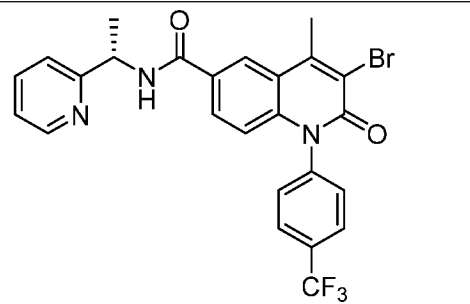
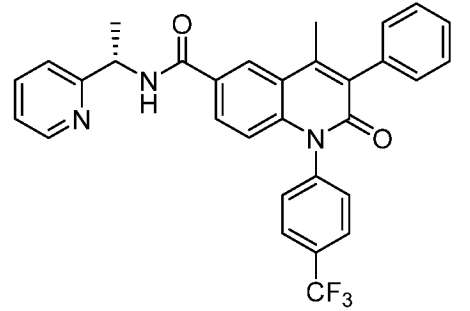
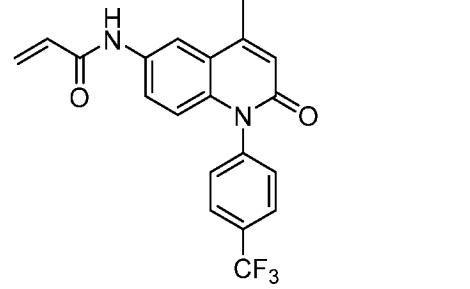
Синтез соединения T-276:

Соединение SM7 (280 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.), пиридинэтиламин (105,4 мг, 0,864 ммоль, 1,2 экв.), NATu (237,8 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.) и DIEA (185,8 мг, 1,44 ммоль, 2 экв.) добавляли к 5 мл ДХМ. Смесь помещали в защитную азотную среду и выдерживали для реакции в течение ночи при обычной температуре, Анализ методом ТСХ (ЭА) показал, что исходное соединение прореагировало полностью и был получен требуемый продукт. В реакционный раствор добавляли воду и экстрагировали этилацетатом, промывали 0,5 % раствором лимонной кислоты, промывали насыщенным раствором натрия хлорида, сушили над безводным натрия сульфатом и очищали колоночной хроматографией с получением 335 мг продукта. Чистота методом ВЭЖХ: 97 %

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,55 (дублет, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,50 (дублет дублетов, *J* = 5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,97 (дублет дублетов, *J* = 8,5, 2,8 Гц, 3H), 7,80 (триплет дублетов, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (дублет, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (дублет, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,29 (дублет дублетов, *J* = 7,6, 5,0 Гц, 1H), 6,74 (дублет, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,27 (квартет, *J* = 7,1 Гц, 1H), 2,58 (синглет, 3H), 2,53 (синглет, 3H), 1,60 (дублет, *J* = 7,1 Гц, 3H).

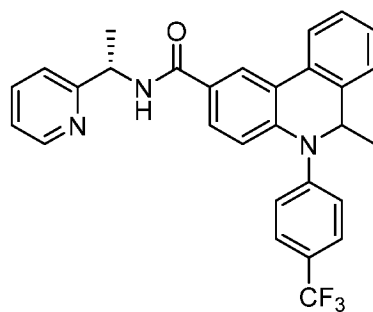
Применяя способ синтеза, описанный в примере T-276, были получены следующие соединения:

Пример	Структурная формула соединения	Характеристика соединения
T-277		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,49 (мультиплет, <i>J</i> = 10,9, 3,3 Гц, 2H), 8,01–7,92 (мультиплет, 3H), 7,81 (триплет дублетов, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (дублет, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,31 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,6, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 6,73 (дублет, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 5,28 (квартет, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 2,68 (дублет, <i>J</i> = 1,2 Гц, 3H), 1,61 (дублет, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H).

T-278		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,48 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,41 (мультиплет, <i>J</i> = 4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,92–7,84 (мультиплет, 3H), 7,71 (триплет дублетов, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (дублет, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,44–7,35 (мультиплет, 1H), 7,21 (мультиплет, <i>J</i> = 7,6, 5,0, 1,2 Гц, 1H), 6,64 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,19 (квартет, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 2,81 (синглет, 3H), 1,51 (дублет, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H).
T-279		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,30 (дублет, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 8,64–8,56 (мультиплет, 2H), 8,12–8,05 (мультиплет, 3H), 7,83 (триплет дублетов, <i>J</i> = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,74 (дублет, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 7,61–7,50 (мультиплет, 1H), 7,53 (синглет, 1H), 7,51 (синглет, 1H), 7,52– 7,42 (мультиплет, 1H), 7,46–7,36 (мультиплет, 2H), 7,32 (дублет дублета дублетов, <i>J</i> = 7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 6,69 (дублет, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,31 (квинтет, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 2,53 (синглет, 3H), 1,62 (дублет, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H).
T-280		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,42 (синглет, 1H), 8,37 (дублет, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (дублет, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,66 (триплет, <i>J</i> = 10,1 Гц, 3H), 6,70 (синглет, 1H), 6,60 (дублет, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 6,49 (дублет дублетов, <i>J</i> = 16,9, 10,0 Гц, 1H), 6,33 (дублет дублетов, <i>J</i> = 17,0, 2,1 Гц, 1H), 5,84 (дублет, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H).

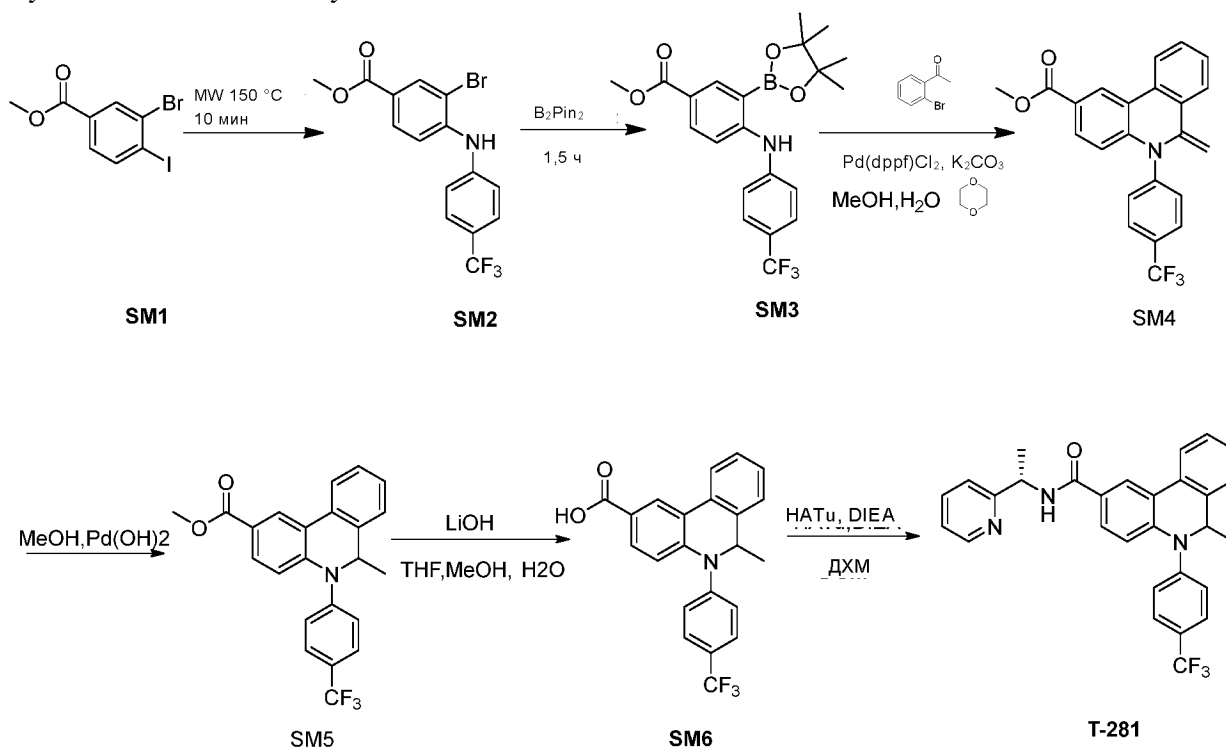
Пример T-281

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



T-281

Путь синтеза был следующим:



Экспериментальные процессы были следующими:

Синтез соединения SM4:

В круглодонную колбу помещали соединение SM3 (2,54 г, 6,02 ммоль, 1,2 экв.), о-бромацетофенон (1 г, 5,02 ммоль, 1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (183,7 мг, 0,251 ммоль, 0,05 экв.), K_2CO_3 (1,385 мг, 10,04 ммоль, 2 экв.), метанол (10 мл), воду (5 мл) и 1,4-диоксан (25 мл). Смесь помещали в защитную азотную среду, нагревали с обратным холодильником при 90 °С и выдерживали для реакции в течение ночи. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) показал, что исходное соединение в значительной мере прореагировало. Реакционный раствор охлаждали, добавляли 15 мл воды, фильтровали через диатомит, экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), промывали насыщенным раствором натрия хлорида (50 мл x 2), сушили над безводным натрия сульфатом, смешивали с силикагелем, сушили и очищали колоночной хроматографией с получением в итоге 161 мг соединения SM4.

Синтез соединения SM5:

В круглодонную колбу помещали соединение SM4 (161 мг, 0,393 ммоль, 1 экв.), $Pd(OH)_2$ (20 мг, 0,142 ммоль, 0,36 экв.) и этанол (3 мл). Смесь выдерживали для реакции

при обычной температуре в защитной азотной среде. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор фильтровали через диатомит, смешивали с силикагелем, сушили и очищали колоночной хроматографией с получением в итоге 100 мг соединения SM5.

Синтез соединения SM6:

Соединение SM5 (100 мг, 0,252 ммоль, 1 экв.), LiOH (18,1 мг, 0,756 ммоль, 3 экв.), MeOH (2 мл), H₂O (0,5 мл) и ТГФ (1 мл) выдерживали для реакции в течение ночи при 25 °С в защитной азотной среде. Анализ методом ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) показал завершение реакции. Реакционный раствор охлаждали, упаривали на роторном испарителе и добавляли воду и 2 н. раствор HCl с выпадением большого количества твердого вещества белого цвета, которое фильтровали с получением 85 мг соединения SM6.

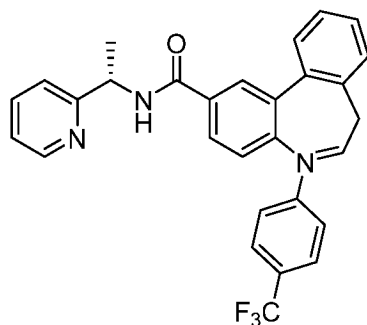
Синтез соединения T-281

Соединение SM6 (85 мг, 0,222 ммоль, 1 экв.), пиридинэтиламин (32,5 мг, 0,2664 ммоль, 1,2 экв.), NATu (84,4 мг, 0,222 ммоль, 1 экв.) и DIEA (57,3 мг, 0,444 ммоль, 2 экв.) добавляли к 2 мл ДХМ. Смесь помещали в защитную азотную среду и выдерживали для реакции в течение ночи при обычной температуре, Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:3) показал, что исходное соединение прореагировало полностью и был получен требуемый продукт. В реакционный раствор добавляли воду и экстрагировали этилацетатом, промывали 0,5 % раствором лимонной кислоты, промывали насыщенным раствором натрия хлорида, сушили над безводным натрия сульфатом и очищали проточной хроматографией с получением 62 мг продукта. Чистота методом ВЭЖХ: 99,03 %

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,59 (триплет, *J* = 5,3 Гц, 1H), 8,42 (синглет, 1H), 7,93 (дублет, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,78 (дублет, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,68 (дублет триплетов, *J* = 15,6, 6,7 Гц, 2H), 7,54 (дублет, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44–7,38 (мультиплет, 1H), 7,32 (квартет, *J* = 8,6 Гц, 5H), 7,13 (дублет, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,38 (дублет триплетов, *J* = 12,6, 6,2 Гц, 1H), 5,03 (квартет, *J* = 6,7 Гц, 1H), 1,62 (дублет, *J* = 6,7 Гц, 3H), 1,40 (дублет, *J* = 6,7 Гц, 3H).

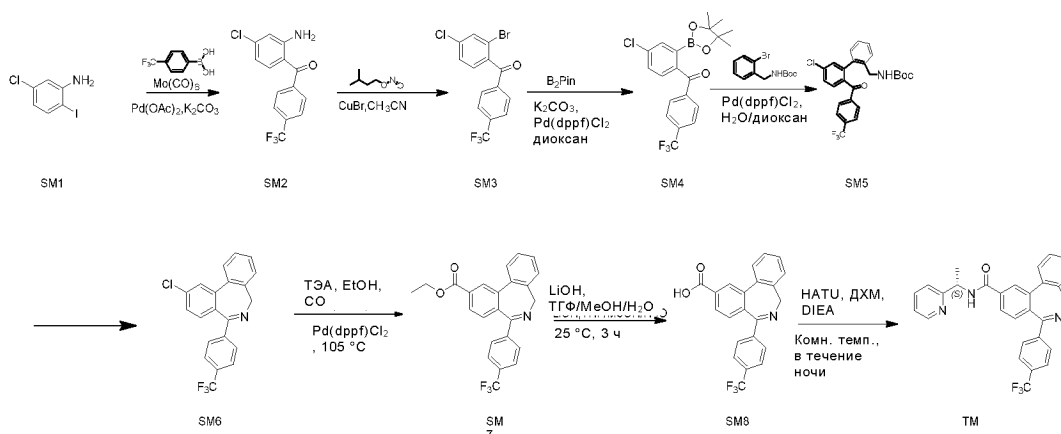
Пример T-282

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



T-282

Путь синтеза был следующим:



Экспериментальные процессы были следующими:

Синтез соединения SM2:

В трехгорлую колбу вместимостью 500 мл последовательно добавляли соединение SM1 (15 г, 59,18 ммоль, 1,0 экв.), п-трифторметилфенилбороновую кислоту (16,86 г, 88,77 ммоль, 1,5 экв.), $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (15,62 г, 39,18 ммоль, 1,0 экв.), калия карбонат (24,54 г, 177,54 ммоль, 3,0 экв.), палладия ацетат (398,59 мг, 1,78 ммоль, 0,03 экв.) и анизол (150 мл). Колбу вакуумировали и заполняли азотом, после чего смесь нагревали до 105 °С и выдерживали для реакции в течение 16 ч. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1, УФ) показал, что исходное соединение прореагировало полностью.

Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 300 мл метанола для разбавления реакционной системы. Затем реакционную систему фильтровали с отсасыванием через воронку Бюхнера с диатомитом и остаток на фильтре промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при 45 °С и добавляли 300 мл этилацетата и 300 мл воды. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (300 мл*2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором натрия хлорида и сушили над натрия сульфатом. После концентрирования к остатку добавляли 40 г силикагеля, перемешивали, сушили и очищали колоночной хроматографией с получением 2,8 г соединения SM2 (в виде маслянистого вещества желтого цвета)

Синтез соединения SM3

В реакционную колбу вместимостью 100 мл помещали соединение SM2 (2,8 г, 0,009 моль, 1,0 экв.), меди бромид (2,68 г, 0,0186 моль, 2,0 экв.) и ацетонитрил (50 мл). По каплям добавляли изоамилнитрит (2,87 г, 3,3 мл, 0,0243 моль, 2,7 экв.) при 0 °С, затем смесь нагревали до 50 °С и выдерживали для реакции в течение 16 ч. Анализ методом ТСХ показал наличие небольшого количества соединения SM2.

Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (200 мл) и фильтровали с отсасыванием через воронку Бюхнера с диатомитом. К фильтрату добавляли воду (200 мл) и отделяли этилацетатный слой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл*2). Органические слои объединяли и сушили с добавлением насыщенного раствора натрия сульфата, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 2,2 г продукта SM3.

Синтез соединения SM4

Соединение SM3 (2,0 г, 5,5 ммоль, 1,0 экв), пинакол-боратный эфир (1,7 г, 6,6 ммоль, 1,2 экв), безводный калия ацетат (1,6 г, 16,5 ммоль, 3,0 экв), Pd(dppf)Cl₂ (0,201 г, 0,28 ммоль, 5 %) и сверхсухой диоксан (20 мл) добавляли в реакционную колбу; затем колбу вакуумировали и заполняли азотом. Смесь нагревали до 100 °С и выдерживали для реакции в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор разбавляли путем добавления этилацетата и фильтровали с отсасыванием через диатомит. Фильтрат концентрировали, и затем постепенно добавляли смесь толуол:этанол (6:1) и концентрировали с получением 2,2 г соединения SM4.

Синтез соединения SM5

Соединение SM4 (1,38 г, 4,8 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил(2-бромбензил)карбамат (2,8 г, 6,8 ммоль, 1,4 экв.), калия карбонат (1,33 г, 9,7 ммоль, 2,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,177 г, 0,24 ммоль, 5 % экв.) и диоксан/воду (50 мл:5 мл) добавляли в реакционную колбу; колбу вакуумировали и заполняли азотом. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (100 мл) и воду (50 мл) и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл*2) и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, концентрировали после высушивания и очищали колоночной хроматографией с получением 800 мг продукта.

Синтез соединения SM6:

К раствору соединения SM5 (540 мг) в метаноле (2 мл) добавляли хлористоводородную кислоту/диоксан (10 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ методом ТСХ показал, что исходное соединение прореагировало полностью (ПЭ:ЭА = 5:1). Реакционный раствор сушили, добавляли насыщенный раствор натрия бикарбоната и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 300 мг продукта SM6.

Синтез соединения SM7

В автоклав помещали соединение SM6 (300 мг, 0,806 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламин (244 мг, 334 мкл, 2,4 ммоль, 3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (30 мг, 0,0403 ммоль, 5 %) и этанол (35 мл); затем автоклав вакуумировали для заполнения углерода монооксидом. Смесь нагревали до 100 °С и выдерживали для реакции в течение 24 ч. Анализ методом ТСХ показал, что еще оставалось небольшое количество исходного соединения. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с отсасыванием через Бюхнера с диатомитом. Фильтрат разбавляли путем добавления этилацетата, затем смешивали с силикагелем (100–200 меш, 3 г) и сушили, после чего разделяли и очищали препаративной хроматографией с получением 200 мг соединения SM7 и 80 мг исходного соединения SM6.

Синтез соединения SM8

В реакционную колбу добавляли соединение SM7 (200 мг, 0), смесь ТГФ/MeOH/H₂O (4 мл: 2 мл: 1 мл) и лития гидроксид (35,2 мг, 1,46 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали

в течение ночи при комнатной температуре. Анализ методом ТСХ показал, что исходное соединение прореагировало полностью. После охлаждения до комнатной температуры к реакционному раствору добавляли 5 мл воды и несколько капель концентрированной хлористоводородной кислоты для доведения до кислотного значения pH. Выпадал осадок в виде твердого вещества белого цвета. После фильтрации с отсасыванием получали 150 мг твердого вещества белого цвета.

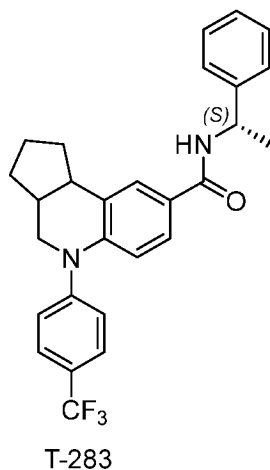
Синтез соединения ТМ:

В реакционную пробирку добавляли соединение SM9 (150 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.), НАТУ (147,38 мг, 0,387 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (100 мг, 141 мкл, 0,775 ммоль, 2,0 экв.) и ДХМ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли (S)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин (56,82 мг, 0,465 ммоль, 1,2 экв.) и смесь выдерживали для реакции в течение ночи при комнатной температуре. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор разбавляли путем добавления ДХМ (10 мл), затем промывали 0,5 % раствором лимонной кислоты и насыщенным солевым раствором. Смесь сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением 161 мг твердого вещества белого цвета.

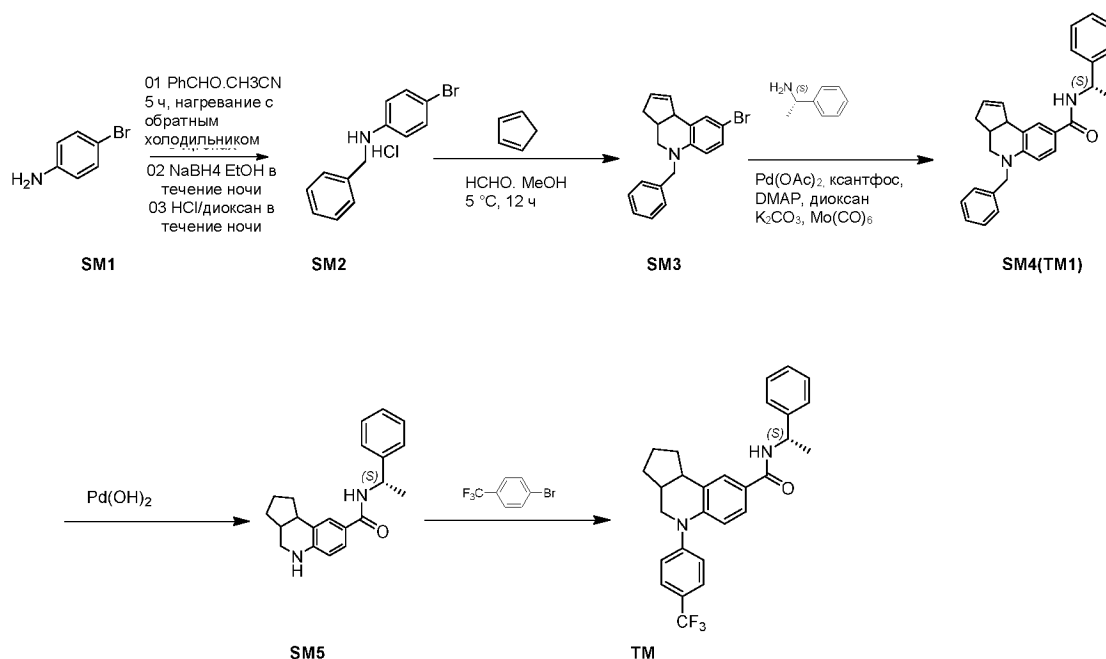
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,55–8,50 (триплет, 1H), 8,39–8,35 (дублет, 1H), 7,96–7,89 (мультиплет, 2H), 7,86–7,78 (мультиплет, 1H), 7,70–7,68 (дублет, 2H), 7,61–7,59 (дублет, 2H), 7,55–7,47 (мультиплет, 4H), 7,43–7,41 (дублет, 1H), 7,34–7,31 (мультиплет, 1H), 5,33–5,31 (квартет, 1H), 3,98–3,96 (дублет, 1H), 1,64–1,62 (квартет, 3H)

Пример T-283

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Путь синтеза был следующим:



Экспериментальные процессы были следующими:

Синтез соединения SM2

В реакционную колбу добавляли соединение SM1 (5,3 г, 0,05 моль, 1,0 экв.), бензальдегид (9,46 г, 0,055 моль, 1,1 экв.) и этанол (75 мл). Колбу вакуумировали и заполняли азотом, после чего смесь нагревали до 80 °С и выдерживали для реакции в течение 3,5 ч. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, порциями добавляли NaBH₄ (2,28 г, 0,06 моль, 1,2 экв.) на ледяной бане и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную систему переносили в колбу Эрленмейера вместимостью 1 л, медленно добавляли 1 н. раствор HCl (200 мл), после чего смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл*3), промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта. Затем к неочищенному продукту добавляли 20 мл метанола и 100 мл раствора HCl/диоксана и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После удаления газообразной хлористоводородной кислоты с помощью водяного насоса, смесь сушили на центрифуге для удаления растворителя с получением соединения SM2 (11,6 г SM2 в виде твердого вещества белого цвета).

Синтез соединения SM3

Приобретенный дициклопентадиен подвергали атмосферной перегонке с использованием электронагревательной трубки при 180 °С, сбор фракций проводили при 40–42 °С с получением мономера циклопентадиена для синтеза SM3.

Соединение SM2 (5,5 г), метанол (55 мл), циклопентадиен (3,3 г) и водный раствор формальдегида (2,86 г) добавляли в трехгорлую колбу вместимостью 250 мл при температуре около 0 °С градусов, после чего смесь выдерживали для реакции при комнатной температуре в течение 72 ч. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1) показал, что исходное соединение прореагировало полностью с осаждением твердого вещества белого цвета. Реакционный раствор фильтровали с отсасыванием с использованием воронки из боросиликатного стекла, остаток на фильтре сушили при 25 °С в вакуумной

сушильной камере с получением целевого продукта (около 2,6 г).

Синтез соединения SM4:

В микроволновую реакционную пробирку в 2 порциях добавляли соединение SM3 (425 мг, 1,25 ммоль, 1,0 экв.), безводный калия фосфат (1,59 г, 7,49 ммоль, 5,0 экв.), палладия ацетат (20,19 мг, 0,09 ммоль, 8 %), (S)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-амин (457,79 мг, 3,75 ммоль, 3,0 экв.), DMAP (302,72 мг, 2,5 ммоль, 2,0 экв.), Mo(CO)₆ (108,16 мг, 0,409 ммоль, 0,32 экв.), ксантфос (106,96 мг, 0,184 ммоль, 14 % экв.) и диоксан (10 мл), после чего смесь выдерживали для реакции при 120 °С в течение 20 мин. Анализ методом ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и две порции реакционного раствора объединяли для обработки. В объединенный раствор добавляли этилацетат (100 мл) и воду (50 мл). Этилацетатный слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл*2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором натрия хлорида, сушили над натрия сульфатом, затем концентрировали и очищали препаративной хроматографией с получением 630 мг соединения SM4 (в виде твердого вещества желтого цвета).

Синтез соединения SM5

К раствору соединения SM4 (200 мг) в этаноле (10 мл) добавляли палладия гидроксид (30 мг, 15 % (м/м)) и затем 0,2 мл 2 н. раствора HCl. Сосуд со смесью 3 раза вакуумировали и заполняли азотом, затем трижды вакуумировали и заполняли водородом (из баллона с водородом). Смесь нагревали до 80 °С и выдерживали для реакции при нагревании с обратным холодильником в течение 19 ч. Анализ методом ТСХ показал, что исходное соединение прореагировало полностью (ПЭ:ЭА = 1:1). Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (30 мл), фильтровали с отсасыванием через диатомит, полученный фильтрат смешивали с силикагелем, сушили и очищали препаративной хроматографией с получением соединения SM5 (60 мг в виде твердого вещества белого цвета).

Синтез соединения T-283

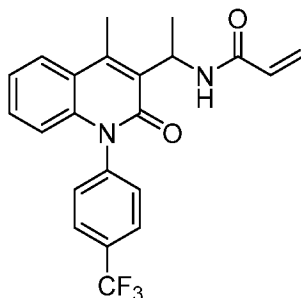
В реакционную колбу добавляли соединение SM5 (60 мг, 0,186 ммоль, 1,0 экв.), *n*-трифторметилбромбензол (50,4 мг, 0,224 моль, 1,2 экв.), цезия карбонат (121,64 мг, 0,373 ммоль, 2,0 экв.), палладия ацетат (2,1 мг, 0,01 ммоль, 5 % экв.), ксантфос (10,8 мг, 0,018 ммоль, 10 % экв.) и безводный диоксан (1 мл). Затем смесь нагревали до 105 °С и выдерживали для реакции в течение 16 ч. Анализ методом ТСХ показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1 мл воды и экстрагировали этилацетатом (6 мл*2), затем разделяли с помощью ПТСХ с получением соединения SM6 (28 мг в виде твердого вещества белого цвета).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50–8,49 (дублет, 1H), 8,39–8,35 (дублет, 1H), 7,71–7,51 (мультиплет, 2H), 7,49–7,44 (мультиплет, 3H), 7,41–7,36 (дублет, 1H), 7,25–7,23 (дублет, 2H), 7,15–7,12 (мультиплет, 2H), 6,92–6,86 (мультиплет, 1H), 5,29–5,25 (мультиплет, 1H), 4,04–3,50 (мультиплет, 1H), 3,20–3,07 (дублет, 1H), 2,43–2,26 (мультиплет, 2H), 1,96–1,87 (мультиплет, 2H), 1,74–1,60 (мультиплет, 2H), 1,49 (мультиплет, 3H), 1,40–1,26

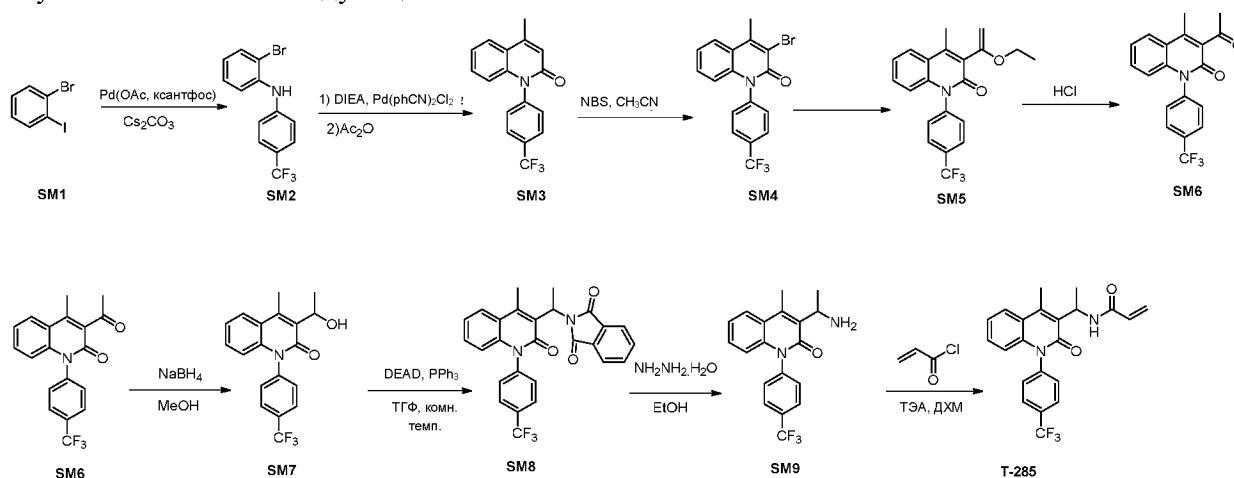
(мультиплет, 2H)

Пример T-285

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



Путь синтеза был следующим:



Экспериментальные процессы были следующими:

Синтез соединения **SM2**: соединение **SM1** (1 г, 1,0 экв), *p*-трифторанилин (728 мг, 1,28 экв), Cs₂CO₃ (1,71 г, 1,5 экв), Pd(OAc)₂ (39 мг, 0,05 экв) и ксантфос (506 мг, 0,25 экв.) растворяли в диоксане (20 мл) и смесь перемешивали в защитной среде N₂ при 105 °C в течение 14 ч. Исходное соединение в основном прореагировало. Последующая обработка: реакционный раствор разбавляли путем добавления этилацетата с последующим добавлением небольшого количества воды, затем экстрагировали этилацетатом для получения органической фазы. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным натрия сульфатом. Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного соединения **SM3** (1,02 г).

Синтез соединения **SM3**

Соединение **SM2** (200 мг, 1,0 экв.), кротоновую кислоту (137 мг, 2,5 экв.) и DIEA (813 мг, 10 экв.) добавляли к ТГФ. После вакуумирования и заполнения реакционного объема N₂ к смеси добавляли Pd(PhCN)₂Cl₂ (12 мг, 0,05 экв.) и три(*o*-толил)фосфин (10 мг, 0,05 экв.) и выдерживали для реакции в течение ночи при 70 °C. Исходное соединение в основном прореагировало, но образовалось большое количество продуктов с незамкнутым кольцом. Поэтому дополнительно добавляли уксусный ангидрид (0,2 мл) для ускорения реакции замыкания кольца. Через 1 ч большая часть из них была с замкнутым кольцом. Анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Последующая обработка: реакционный раствор разбавляли путем добавления этилацетата, добавляли

небольшое количество воды и экстрагировали этилацетатом с получением органической фазы. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным натрия сульфатом. Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного соединения **SM3** (126 г).

Синтез соединения **SM4**

Соединение **SM3** (6,0 г, 1,0 экв.) и NBS (7,13 г, 2 экв.) добавляли к ацетонитрилу (60 мл). После вакуумирования и заполнения реакционного объема N_2 смесь выдерживали для реакции в течение ночи при 90 °С. Исходное соединение в основном прореагировало. Анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Последующая обработка: реакционный раствор разбавляли путем добавления этилацетата, добавляли небольшое количество воды и экстрагировали этилацетатом с получением органической фазы. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом, очищали колоночной хроматографией (ПЭ→ПЭ:ЭА = 50:1→20:1→10:1) с получением соединения **SM4** (7,42 г).

Синтез соединения **SM5**

Соединение **SM4** (4 г, 1,0 экв.), трибутил(1-этоксиэтилен)олово (5,67 г, 1,5 экв.) и Pd(PPh₃)Cl₂ (738 мг, 0,1 экв.) добавляли к ДМФА (40 мл). После вакуумирования и заполнения реакционного объема N_2 смесь выдерживали для реакции в течение ночи при 120 °С. Исходное соединение в основном прореагировало. Анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Последующая обработка: реакционный раствор разбавляли путем добавления этилацетата, добавляли небольшое количество воды и экстрагировали этилацетатом с получением органической фазы. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом и очищали препаративной хроматографией (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения **SM5** (970 мг). ¹H ЯМР-спектр был соответствующим.

Синтез соединения **SM6**

Соединение **SM5** (970 мг, 1,0 экв.) добавляли к MeOH (10 мл), после чего добавляли хлористоводородную кислоту/диоксан (10 мл). После выдерживания для реакции в течение ночи при комнатной температуре исходное соединение в основном прореагировало и анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Последующая обработка: реакционный раствор непосредственно сушили на роторной сушилке с получением неочищенного продукта **SM6** (728 мг).

Синтез соединения **SM7**

Соединение **SM6** (728 мг, 1,0 экв.) добавляли к MeOH (5 мл), после чего на бане со льдом добавляли натрия боргидрид (200 мг, 2,5 экв.). Смесь доводили до комнатной температуры и выдерживали для реакции; последующей реакции происходить не могло. Добавляли дополнительное количество натрия боргидрида до 10-кратного объема эквивалента. После выдерживания для реакции в течение получаса исходное соединение в основном прореагировало. Анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Последующая обработка: реакционный раствор разбавляли путем добавления этилацетата, добавляли небольшое количество воды и экстрагировали этилацетатом с

получением органической фазы. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом с получением неочищенного продукта **SM7** (734 мг). ^1H ЯМР-спектр был соответствующим.

Синтез соединения **SM8**

Соединение **SM7** (690 мг, 1,0 экв.), фталимид (438 мг, 1,5 экв.) и трифенилфосфин (1,563 г, 3 экв.) добавляли к ТГФ (15 мл). На бане со льдом добавляли DEAD (865 мг, 2,5 экв.). Смесь доводили до комнатной температуры и выдерживали для реакции. После выдерживания для реакции в течение выходных исходное соединение в основном прореагировало с образованием нового продукта. Последующая обработка: реакционный раствор непосредственно сушили на роторной сушилке, очищали препаративной хроматографией (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением продукта **SM8** (2,55 г).

Синтез соединения **SM9**

Соединение **SM8** (2,5 г, 1,0 экв.) и гидразин-гидрат (2,683 г, 10 экв.) добавляли к EtOH (25 мл). Смесь выдерживали для реакции в течение ночи при нагревании с обратным холодильником. Последующая обработка: реакционный раствор непосредственно сушили на роторной сушилке и очищали колоночной хроматографией с получением неочищенного продукта **SM9** (327 мг).

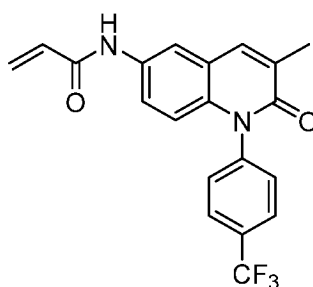
Синтез соединения **T-285**

Соединение **SM9** (166 мг, 1,0 экв.) и ТЭА (145 мг, 3 экв.) добавляли к ДХМ (1 мл). На бане со льдом по каплям добавляли акрилоилхлорид (50 мг, 1,15 экв.). Смесь доводили до комнатной температуры и выдерживали для реакции. После выдерживания для реакции в течение ночи исходное соединение в основном прореагировало и анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Последующая обработка: реакционный раствор непосредственно сушили на роторной сушилке и очищали колоночной хроматографией (ПЭ→ПЭ:ЭА = 5:1→ПЭ:ЭА = 2:1→1:1) с получением продукта **T-285** (33 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,89 (дублет дублета дублетов, $J = 7,7, 6,2, 2,1$ Гц, 3H), 7,71 (дублет, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7,50–7,39 (мультиплет, 2H), 7,35 (дублет дублета дублетов, $J = 8,5, 7,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,31–7,28 (мультиплет, 1H), 6,61 (дублет дублетов, $J = 8,3, 1,3$ Гц, 1H), 6,26 (дублет дублетов, $J = 17,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,06 (дублет дублетов, $J = 16,9, 10,2$ Гц, 1H), 5,83 (дублет квартетов, $J = 9,4, 7,0$ Гц, 1H), 5,60 (дублет дублетов, $J = 10,2, 1,5$ Гц, 1H), 2,72 (синглет, 3H), 1,54 (дублет, $J = 7,0$ Гц, 3H).

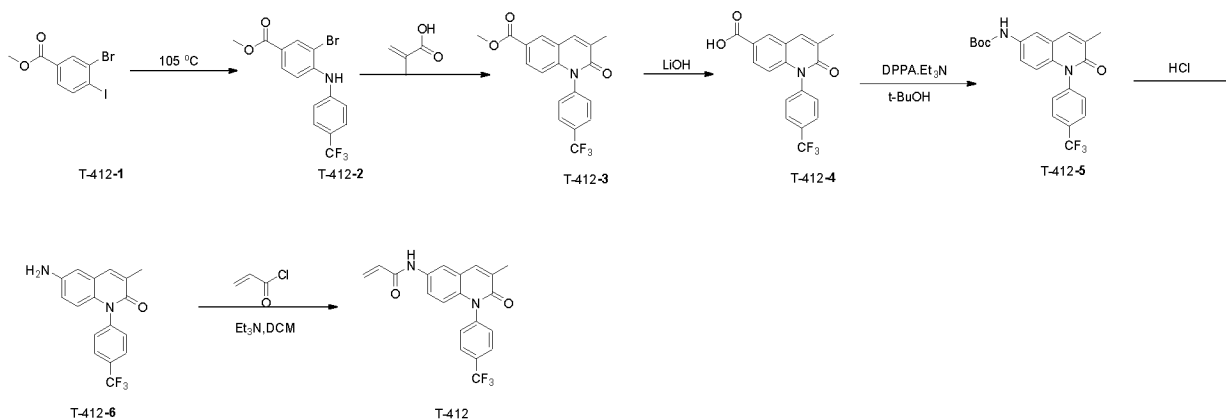
Пример T-412

Соединение, полученное по настоящему изобретению:



T-412

Путь синтеза был следующим:



Экспериментальные процессы были следующими:

Синтез соединения Т-412-2

Соединение Т-412-1 (20 г, 1,0 экв.), п-трифторанилин (12,12 г, 1,28 экв.), Cs_2CO_3 (28,75 г, 1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (660 мг, 0,05 экв.) и ксантфос (850 мг, 0,25 экв.) растворяли в диоксане (400 мл) и смесь перемешивали в защитной среде N_2 при 105 °С в течение 14 ч. Исходное соединение в основном прореагировало. Последующая обработка: реакционный раствор разбавляли путем добавления этилацетата, добавляли небольшое количество воды и экстрагировали этилацетатом с получением органической фазы. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным натрия сульфатом. Фильтрат концентрировали досуха и очищали (ПЭ→ПЭ:ЭА = 50:1) с получением неочищенного продукта Т-412-2 (20,7 г). Примечание. при недостаточной чистоте соединения Т-412-2 применяли стратегию гидролиза и этерификации, ^1H ЯМР-спектр был соответствующим.

Синтез соединения Т-412-3

Соединение Т-412-2 (10,6 г, 1,0 экв.), кротоновую кислоту (6,11 г, 2,5 экв.) и DIEA (36,09 г, 10 экв.) добавляли к ТГФ. После вакуумирования и заполнения реакционного объема N_2 к смеси добавляли $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (545 мг, 0,05 экв.) и три(о-толил)фосфин (432 мг, 0,05 экв.) и выдерживали для реакции в течение ночи при 70 °С. Исходное соединение в основном прореагировало, но было получено большое количество продукта с незамкнутым кольцом. Поэтому дополнительно добавляли уксусный ангидрид (8,9 мл) для активации и ускорения реакции замыкания кольца. Через 2 ч весь продукт реакции превратился в продукт с замкнутым кольцом. Анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Последующая обработка: реакционный раствор разбавляли путем добавления этилацетата, добавляли небольшое количество воды и экстрагировали этилацетатом с получением органической фазы. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным натрия сульфатом. Фильтрат концентрировали досуха и очищали препаративной хроматографией (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением неочищенного соединения Т-412-3 (4,6 г).

Синтез соединения Т-412-4

Соединение Т-412-3 (4,6 г, 1,0 экв.) и LiOH (917,5 мг, 2 экв.) растворяли в $\text{MeOH}/\text{TGF}/\text{H}_2\text{O}$ (76 мл/38 мл/19 мл). Смесь перемешивали в защитной среде N_2 при

50 °С. Исходное соединение в основном прореагировало и анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Последующая обработка: реакционный раствор разбавляли путем добавления этилацетата, добавляли небольшое количество воды, разделяли с получением водного слоя (в этот момент продукт представлял собой соль в водной фазе). В водную фазу добавляли 1 н. раствор HCl для доведения pH примерно до 3, экстрагировали этилацетатом с получением органической фазы (в этот момент продукт находился в органической фазе). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным натрия сульфатом. Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного соединения Т-412-4 (3,9 г). Анализ методом ЖХ-МС был соответствующим.

Синтез соединения Т-412-5

Соединение Т-412-4 (3,9 г, 1,0 экв.), DPPA (4,33 г, 1,4 экв.) и Et₃N (2,04 г, 1,8 г) добавляли к трет-бутанолу (80 мл) и смесь выдерживали для реакции в течение ночи при 90 °С. Исходное соединение в основном прореагировало. Анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Последующая обработка: реакционный раствор разбавляли путем добавления этилацетата, добавляли небольшое количество воды и экстрагировали этилацетатом с получением органической фазы. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом и очищали препаративной хроматографией (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением Т-412-5 (944 мг). ¹H ЯМР-спектр был соответствующим.

Синтез соединения Т-412-6

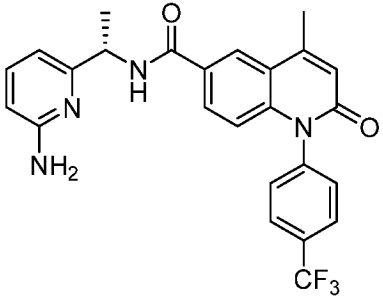
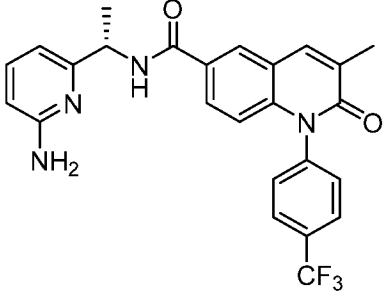
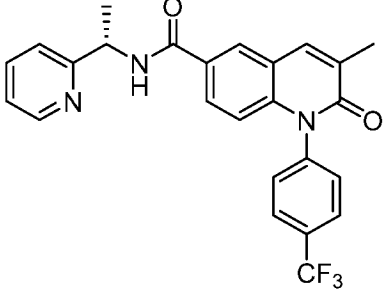
Соединение Т-412-5 (944 мг, 1,0 экв.) добавляли к MeOH (15 мл), после чего на бане со льдом добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты/диоксана (15 мл). После выдерживания для реакции в течение ночи исходное соединение в основном прореагировало. Последующая обработка: реакционный раствор непосредственно сушили на роторной сушилке с получением неочищенного соединения Т-412-6 (709 мг).

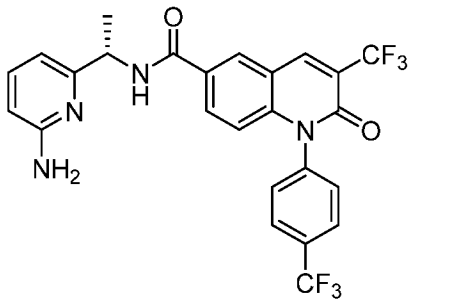
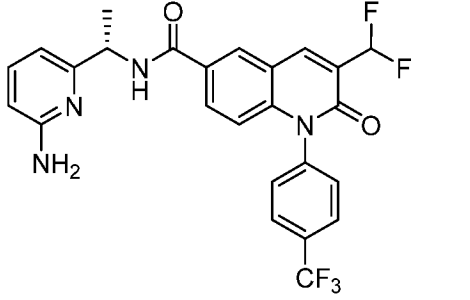
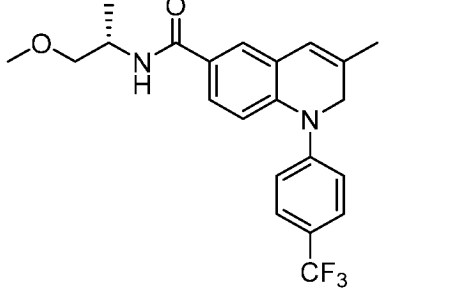
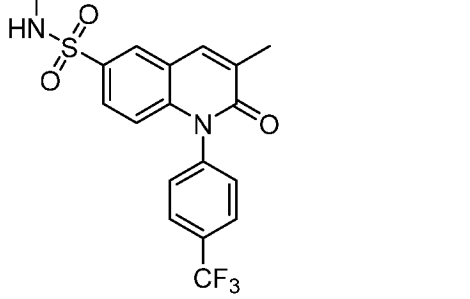
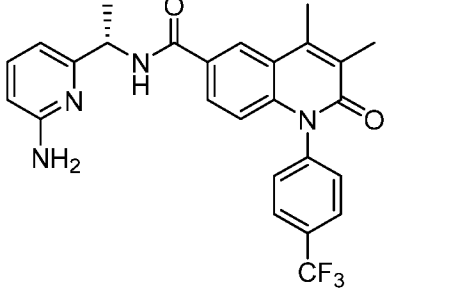
Синтез соединения Т-412

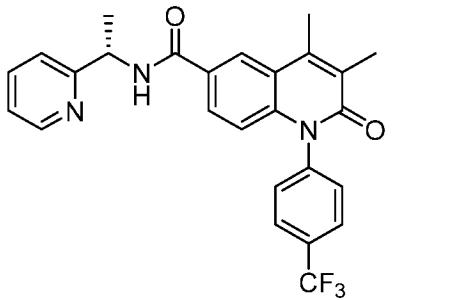
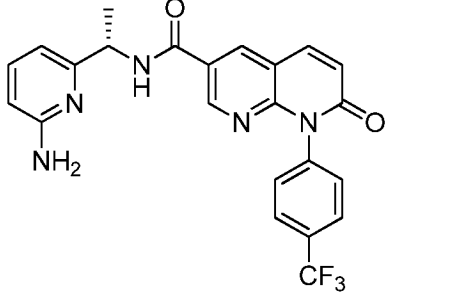
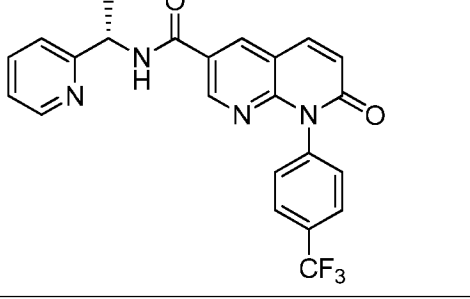
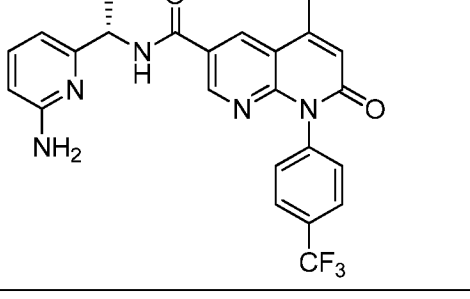
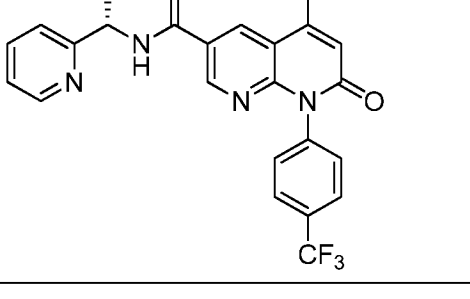
Соединение Т-412-6 (709 мг, 1,0 экв.) и ТЭА (684 мг, 3 экв.) добавляли к ДХМ (15 мл). По каплям на бане со льдом добавляли акрилоилхлорид (244 мг, 1,15 экв.). Смесь доводили до комнатной температуры и выдерживали для реакции. После выдерживания для реакции в течение ночи исходное соединение в основном прореагировало и анализ методом ЖХ-МС был соответствующим. Последующая обработка: реакционный раствор непосредственно сушили на роторной сушилке и очищали колоночной хроматографией с получением продукта Т-425 (536 мг). Проводили дальнейшую очистку с получением 363 мг продукта чистотой 93,3 %; после последующей кристаллизации получали 160 мг продукта чистотой 97,6 %, масса оставшегося смешанного продукта составляла 220 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (синглет, 1H), 8,15 (дублет, J = 2,4 Гц, 1H), 8,00 (дублет, J = 8,2 Гц, 2H), 7,93 (дублет, J = 1,4 Гц, 1H), 7,60 (дублет, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (дублет дублетов, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,47 (дублет, J = 9,3 Гц, 1H), 6,45–6,37 (мультиплет, 1H), 6,26 (дублет дублетов, J = 17,0, 2,1 Гц, 1H), 5,76 (дублет дублетов, J = 10,0, 2,1 Гц, 1H), 2,15 (дублет, J = 1,2 Гц, 3H).

Применяя способы синтеза, описанные в примерах Т-243 и Т-412, были получены следующие соединения:

Пример	Структурная формула соединения	Характеристика соединения
Т-413		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,82 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,37 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,04–7,99 (мультиплет, 2H), 7,94 (дублет дублетов, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,62 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,31 (триплет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,69 (дублет, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,60 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,50 (дублет, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,29 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,86 (дублет, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,98 (квинтет, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,60 (дублет, $J = 1,2$ Гц, 3H), 1,46 (дублет, $J = 7,0$ Гц, 3H).
Т-414		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,70 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,28 (дублет, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,06–7,99 (мультиплет, 3H), 7,86 (дублет дублетов, $J = 8,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,64 (дублет, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,52 (дублет дублетов, $J = 16,6, 8,1$ Гц, 2H), 6,29 (дублет, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,89 (синглет, 2H), 4,94 (квинтет, $J = 7,0$ Гц, 1H), 2,18 (дублет, $J = 1,3$ Гц, 3H), 1,43 (дублет, $J = 7,0$ Гц, 3H)
Т-415		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,56 (дублет, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,12 (синглет, 1H), 7,90 (дублет дублетов, $J = 14,9, 6,6$ Гц, 3H), 7,74 (дублет квартетов, $J = 15,4, 8,3, 7,8$ Гц, 3H), 7,43 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,32 (дублет, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,23 (дублет, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,62 (дублет, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,38–5,30 (мультиплет, 1H), 2,30 (синглет, 3H), 1,59 (дублет, $J = 6,8$ Гц, 3H).

T-416		ЖХ-МС [M+1]: 521,1
T-417		ЖХ-МС [M+1]: 503,1
T-420		ЖХ-МС [M+1]: 405,2
T-421		ЖХ-МС [M+1]: 397,1
T-431		ЖХ-МС [M+1]: 481,2

T-436		ЖХ-МС [M+1]: 466,1
T-455		ЖХ-МС [M+1]: 454,2
T-456		ЖХ-МС [M+1]: 439,1
T-457		ЖХ-МС [M+1]: 468,1
T-458		ЖХ-МС [M+1]: 453,1

T-459		ЖХ-МС [M+1]: 452,1
T-460		ЖХ-МС [M+1]: 453,1
T-461		ЖХ-МС [M+1]: 468,1
T-462		ЖХ-МС [M+1]: 452,1

Экспериментальный процесс исследования биологической активности был следующий:

Пример эксперимента 1. Экспериментальное исследование подавления пролиферации клеток

Определение подавления пролиферативной активности соединениями-ингибиторами YAP-TEAD на клетках мезотелиомы плевры человека NCI-H226

Экспериментальные материалы и оборудование: клетки мезотелиомы плевры человека NCI-H226 были приобретены у NANJING COBIOER BIOSCIENCES CO., LTD; среда RPMI-1640 (Bio-Channel), ДМСО (диметилсульфоксид), набор для анализа клеток ССК8 (WST-8) (Beuyotime), 0,25 % раствор трипсина-ЭДТА (трипсиновый гидролизат), 1xPBS (фосфатный буферный раствор, pH 7,2), 96-луночный планшет (Corning), фетальная бычья сыворотка (ФБС), пенициллин-G/стрептомицин, 10000 Ед/мл,

высокоскоростная центрифуга с охлаждением (EPPENDORF 5810R), оборудование для твердофазного иммуноферментного анализа (Tecan Spark).

Подготовка к эксперименту

1. Высеивание клеточной культуры на планшет

А) Опухолевые клетки культивировали до плотности 80–90 % в среде RPMI-1640 (содержащей 10 % ФБС и 100 Ед/мл пенициллина-G/стрептомицина) в условиях 37 °С, 5 % CO₂ и насыщенной влажности.

В) Питательную среду удаляли из чашки для культивирования диаметром 10 см.

С) Клетки промывали 10 мл 1xPBS.

Д) 4 мл 0,25 % раствора трипсина-ЭДТА добавляли к панкреатиновому гидролизату в течение 5 мин в инкубаторе при 37 °С и 5 % CO₂. Затем смесь переносили в центрифужную пробирку вместимостью 15 мл и центрифугировали 5 мин при 200g. Супернатант отбрасывали для получения клеточного осадка.

Е) Клеточный осадок ресуспендировали в 4 мл среды DMEM, проводили подсчет и доводили до концентрации 10000 клеток/мл.

Ф) Суспензию клеток добавляли в 96-луночный планшет объемом 100 мкл на лунку и культивировали в течение ночи в инкубаторе при 37 °С и 5 % CO₂.

2. Обработка соединением

Разведение соединения

А) Приготовление растворов для градиентного разведения исследуемых соединений: готовили исходные 1 мМ растворы исследуемых соединений. Затем 1,5 мкл исходного раствора растворяли в 1,5 мл питательного раствора, не содержащего ДМСО, после чего проводили 3-кратное непрерывное градиентное разведение 0,1 % питательным раствором ДМСО с получением в итоге 9 концентраций. Разведенные концентрации соединения были следующими:

333,33 нМ, 111,11 нМ, 37,03 нМ, 12,35 нМ, 4,15 нМ, 1,37 нМ, 0,46 нМ, 0,15 нМ

В) После полного смешивания отбирали 100 мкл питательного раствора с соединением для заполнения питательного раствора в планшет для культуры клеток по 4 лунки в двух повторностях для каждой концентрации;

С) Клетки переносили в инкубатор для инкубации в течение 3 дней.

3. Анализ и обнаружение клеток ССК8 (WST-8)

А) Планшет с культурой клеток вынимали и добавляли по 10 мкл раствора ССК-8 (WST-8) на лунку в боксе биологической безопасности;

В) Планшет с культурой клеток помещали обратно в инкубатор и продолжали инкубировать в течение 3 ч;

С) Для измерения оптической плотности на детекторе для иммуноферментного анализа TECAN была выбрана длина волны 450 нм.

4. Анализ данных

Для расчета жизнеспособности клеток (жизнеспособность клеток (%)) использовали следующую формулу:

Жизнеспособность клеток (%) = $[A(\text{с добавлением ЛС}) - A(\text{холостой образец})] / [A(\text{без добавления ЛС}) - A(\text{холостой образец})] \times 100$

A (с добавлением ЛС): оптическая плотность лунок, содержащих клетки, раствор ССК8 и раствор лекарственного средства (ЛС).

A (холостой образец): оптическая плотность лунок, содержащих питательную среду и раствор ССК8, но без клеток.

A (без добавления ЛС): оптическая плотность лунок, содержащих клетки, раствор ССК8, но без раствора ЛС.

Жизнеспособность клеток: жизнеспособность и пролиферацию клеток или их жизнеспособность и цитотоксичность определяли по значениям IC50, полученным методом аппроксимации кривых с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.

Пример 2: Активность ингибитора YAP-TEAD, обнаруженная методом на основе нанолуциферазы

(1) Экспериментальные материалы и оборудование: клетки 293Т были приобретены у NANJING SOBIOER BIOSCIENCES CO., LTD.; среда DMEM (с высоким содержанием сахара, без фенолового красного, Bio-Channel), ДМСО (диметилсульфоксид), трансфекционный реактив Lipofectamine™ (Beyotime), плазмида pGL3B-8xGT10C-nLuc-CMV-fLuc, 0,25% раствор трипсина-ЭДТА (трипсиновый гидролизат), 1xPBS (фосфатный буферный раствор, pH 7,2), 96-луночный планшет для культуры лейкоцитов (PerkinElmer), фетальная бычья сыворотка (ФБС), пенициллин-G/стрептомицин, 10000 Ед/мл, высокоскоростная центрифуга с охлаждением (EPPENDORF 5810R), инкубатор, 37 °C с CO2, счетчик клеток Vi-cell®, считыватель микропланшетов Envision (PerkinElmer).

Реактив

Реактив	Номер по каталогу	Концентрация
Буферный раствор MES, pH 6,0	69892-25G	100 мМ
CDTA	CAS №: 125572-95-4	1 мМ
Тергитол	NP10-100ML	0,5 % (o/o)
Mazu DF 204	A8311-50ML	0,05 % (o/o)
KCl	CAS №: 7447-40-7	150 мМ
DTT	Roche 10197777001	1 мМ
Тиомочевина	T8656-50G	35 мМ
Фуримазин	1374040-24-0	20 мкМ, добавление перед использованием

(2) Временная трансфекция клеток 293Т

Восстановленные клетки 293Т высевали в чашку для культивирования диаметром 10 см, помещали в инкубатор с 5 % CO2 и культивировали при постоянной температуре

37 °С. Для эффективной трансфекции необходимо использовать клетки в логарифмической фазе роста (плотность клеток примерно 50–70 %).

За день до трансфекции клетки в логарифмической фазе роста расщепляли трипсином-ЭДТА и добавляли питательную среду для прекращения расщепления. Клеточную суспензию готовили путем продувки и перемешивания с помощью пипетки.

Концентрацию клеток измеряли с помощью Vi-cell, и суспензию клеток разводили до суспензии с плотностью $5 \cdot 10^5$ клеток на миллилитр. После приготовления клеточной суспензии ее осторожно перемешивали. В чашку для культивирования диаметром 10 см добавляли 10 мл жидкости. Таким образом, количество клеток в каждой чашке для культивирования диаметром 10 см составляло $5 \cdot 10^6$. Клетки инкубировали при постоянной температуре 37 °С в течение 1 суток в инкубаторе с 5 % CO₂.

В две чистые и стерильные центрифужные пробирки добавляли 750 мкл питательной среды Opti-MEM без антибиотиков и сыворотки соответственно. Затем в одну пробирку добавляли 15 мкг плазмиды (pGL3B-8xGTiiC-nLuc-CMV-fLuc), осторожно продували и тщательно перемешивали с помощью пипетки; в другую пробирку добавили трансфекционный реактив Lipofectamine 2000, осторожно продували и перемешивали с помощью пипетки. После выдерживания при комнатной температуре в течение 5 мин питательный раствор, содержащий ДНК, медленно добавляли к питательному раствору, содержащему трансфекционный реактив Lipofectamine 2000, и тщательно перемешивали, осторожно переворачивая центрифужную пробирку, а затем выдерживали при комнатной температуре в течение 5 мин.

Полученную смесь равномерно добавляли в чашку для культивирования диаметром 10 см и заменяли на свежую полную питательную среду после 6 ч культивирования.

(3) Высевание на 96-луночные планшеты

После трансфекции в течение 1 суток клетки расщепляли трипсином-ЭДТА и добавляли питательную среду для прекращения расщепления. Клеточную суспензию готовили путем продувки и перемешивания с помощью пипетки.

Концентрацию клеток измеряли с помощью Vi-cell, и суспензию клеток разводили до суспензии с плотностью 20000 клеток на миллилитр.

После приготовления клеточной суспензии ее осторожно перемешивали и добавляли в 96-луночный планшет по 100 мкл на лунку. Таким образом, плотность исследуемых клеток составляла 2000 клеток на лунку.

(4) добавление соединений

Планшет с культурой клеток помещали в инкубатор для культивирования и примерно через 24 ч добавляли соединения с градиентом концентрации.

Исходный 10 мМ раствор соединения разбавляли питательной средой до 50 мкМ. Раствор соединения в концентрации 50 мкМ добавляли в третью колонку глубоколоночного планшета, 216 мкл питательной среды, содержащей 0,5 % ДМСО, последовательно добавляли в колонки с четвертой до одиннадцатой.

Градиентное разведение: берут 100 мкл раствора из третьей колонки, добавляют его в четвертую колонку и хорошо перемешивают; затем берут 100 мкл раствора из

четвертой колонки и добавляют его в пятую колонку, повторяя эту операцию до одиннадцатой колонки.

Отбор 25 мкл раствора соединения из глубоколоночного планшета и его добавление в 96-луночный планшет для культивирования выполняется с помощью многоканальной пипетки. Перенос на 96-луночный планшет выполняется в четырех повторностях для каждого соединения. В итоге на 96-луночном планшете был получен градиент концентрации 1:3,16 с максимальной концентрацией 10000 нМ.

(5) Добавление реактива для обнаружения нанолуциферазы и считывание

96-луночные планшеты инкубировали при постоянной температуре 37 °С в течение 48 ч в инкубаторе с 5 % CO₂, после чего 96-луночные планшеты извлекали и выдерживали при комнатной температуре в течение 10 мин.

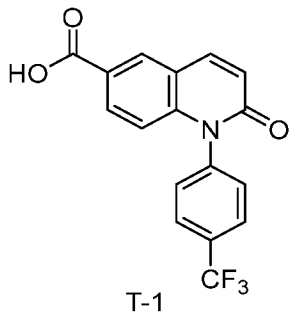
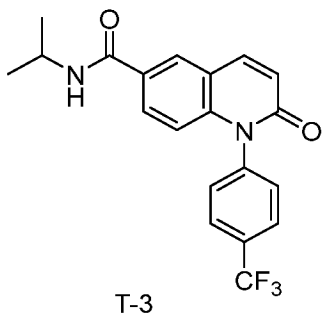
В каждую лунку добавляли по 100 мкл реактива для обнаружения, помещали на горизонтальный шейкер и встряхивали с низкой скоростью в течение 10 мин до полного лизиса клеток. Значение флуоресценции каждой лунки определяли с помощью считывателя микропланшетов PerkinElmer Envision.

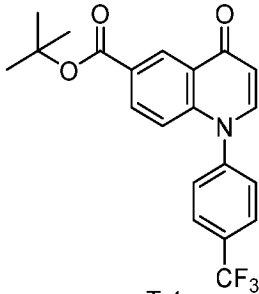
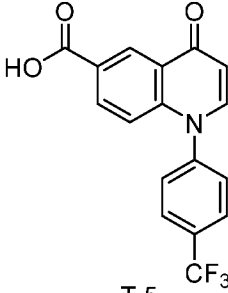
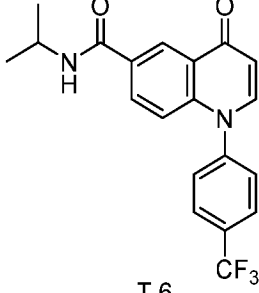
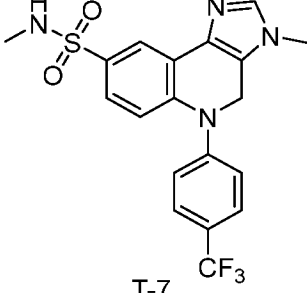
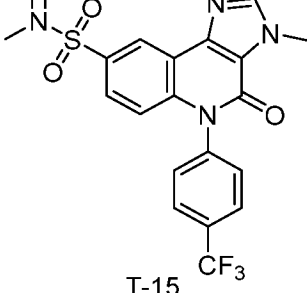
(6) Вычисление результата

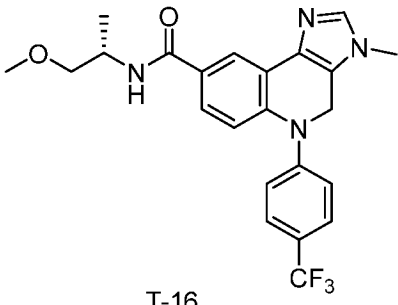
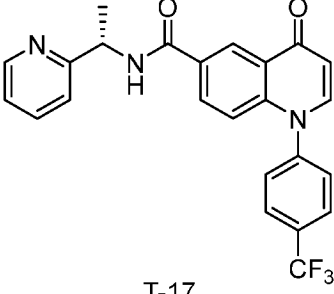
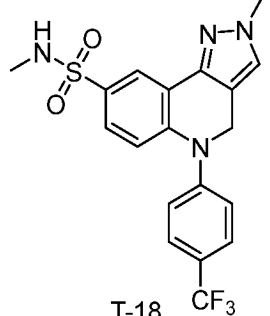
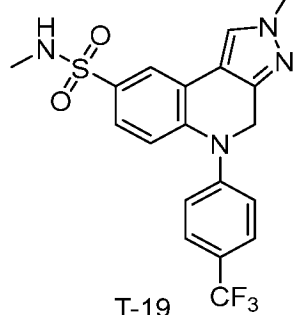
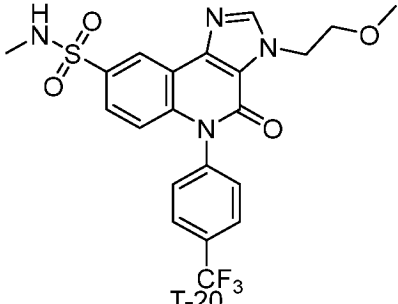
Принимая 0 нМ в качестве контроля, значение для каждой лунки преобразовывали в проценты и рассчитывали IC₅₀ методом нелинейной аппроксимации с использованием функции [Inhibitor] (Ингибитор) в зависимости от отклика (по трем параметрам) в программном обеспечении GraphPad Prism.

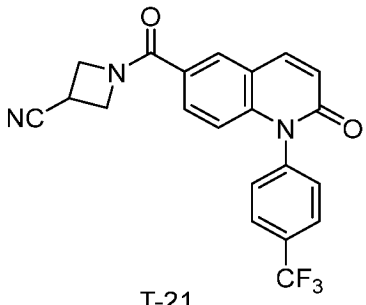
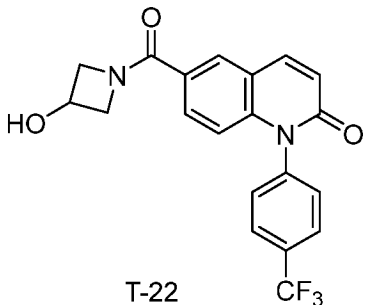
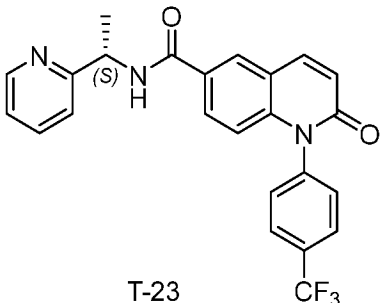
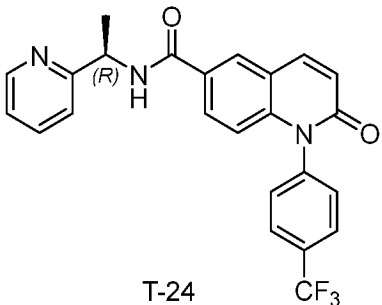
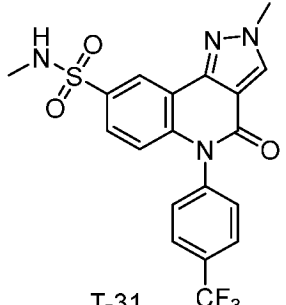
Результаты приведены в таблице 1, где A ≤ 1 мкм; 1 мкм < B < 5 мкм; C ≥ 5 мкм

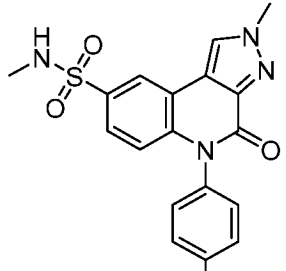
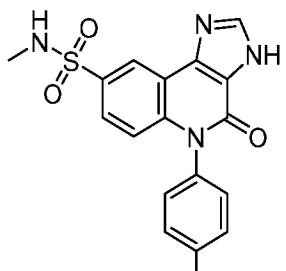
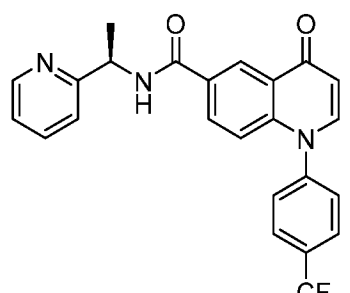
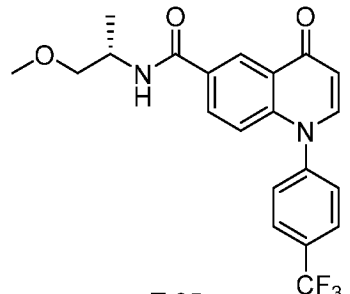
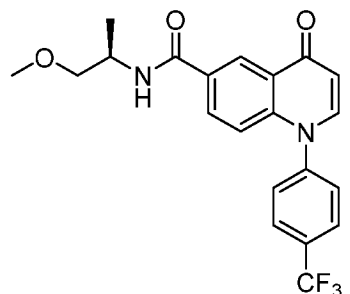
Таблица 1

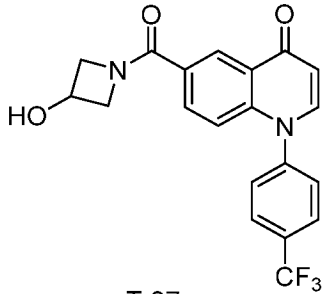
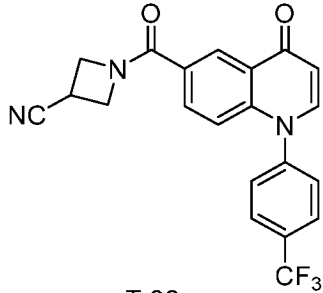
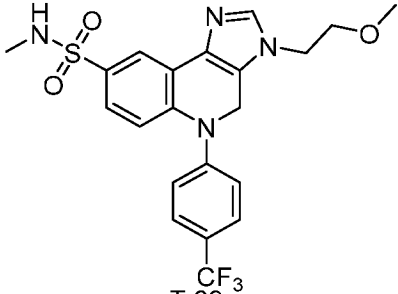
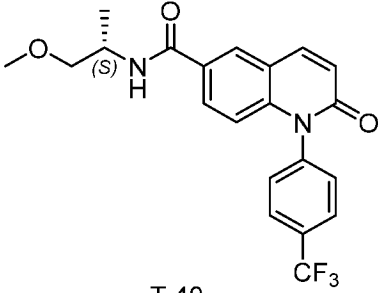
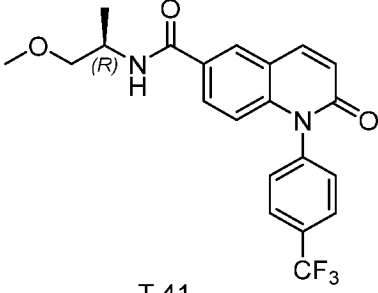
Пример	Структурная формула	Активность NCI-H226 (IC ₅₀)	Обнаружение нанолуциферазы (IC ₅₀)
T-1	 <p style="text-align: center;">T-1</p>	B	B
T-3	 <p style="text-align: center;">T-3</p>	A	A

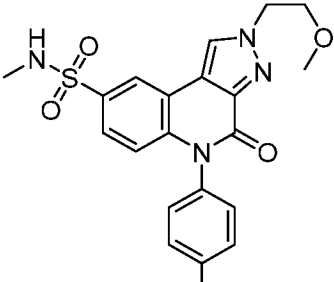
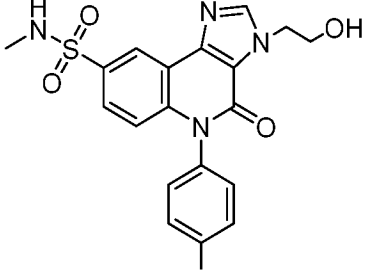
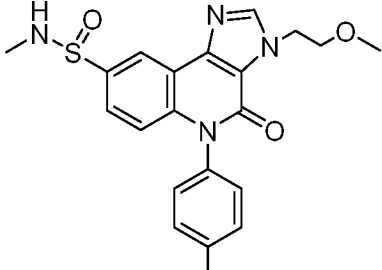
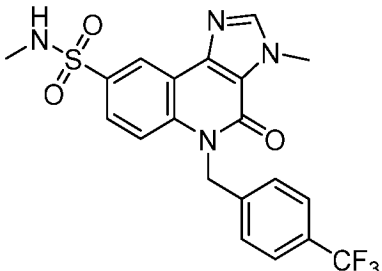
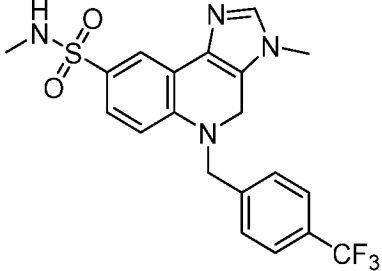
T-4	 <p style="text-align: center;">T-4</p>		B
T-5	 <p style="text-align: center;">T-5</p>	B	A
T-6	 <p style="text-align: center;">T-6</p>	A	A
T-7	 <p style="text-align: center;">T-7</p>	A	A
T-15	 <p style="text-align: center;">T-15</p>	A	A

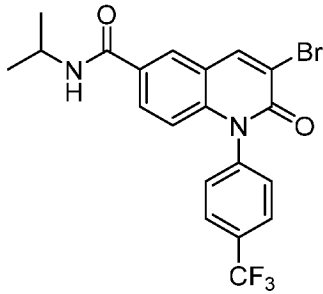
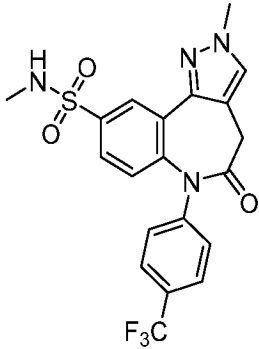
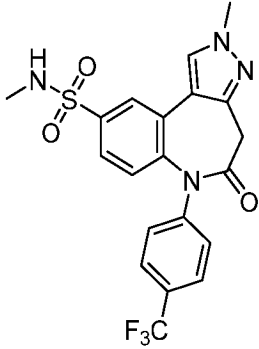
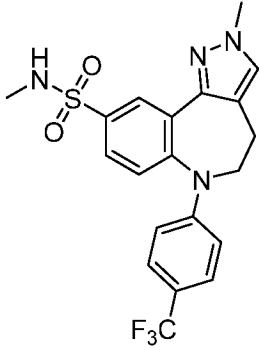
T-16	 <p style="text-align: center;">T-16</p>	A	A
T-17	 <p style="text-align: center;">T-17</p>	B	A
T-18	 <p style="text-align: center;">T-18</p>	A	A
T-19	 <p style="text-align: center;">T-19</p>	A	A
T-20	 <p style="text-align: center;">T-20</p>	A	A

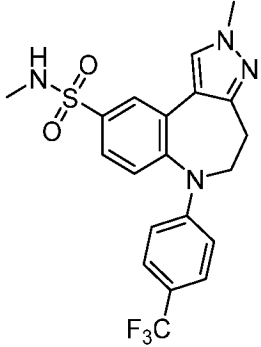
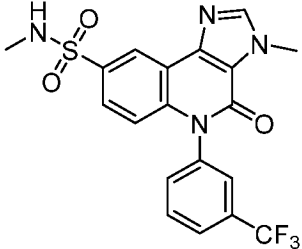
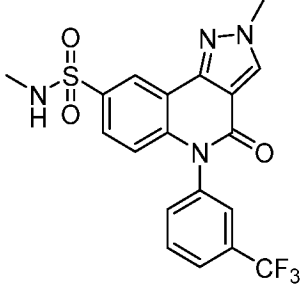
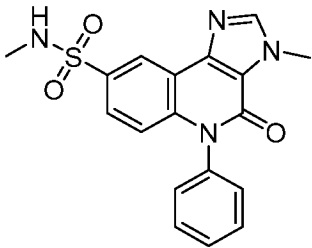
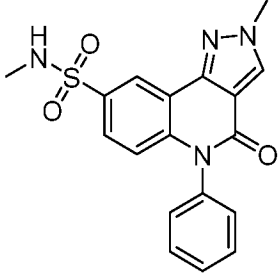
T-21	 <p style="text-align: center;">T-21</p>	B	B
T-22	 <p style="text-align: center;">T-22</p>	B	B
T-23	 <p style="text-align: center;">T-23</p>	B	A
T-24	 <p style="text-align: center;">T-24</p>	B	B
T-31	 <p style="text-align: center;">T-31</p>	A	A

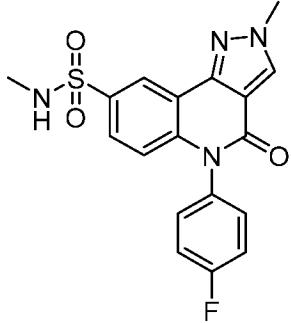
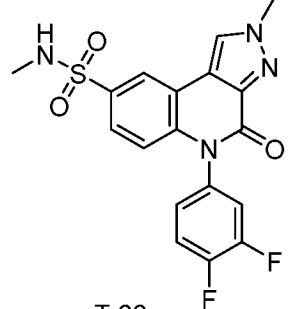
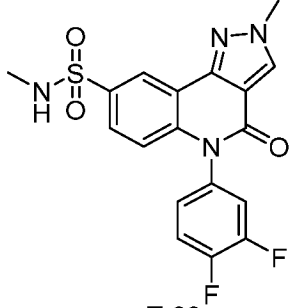
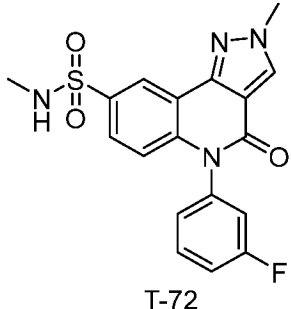
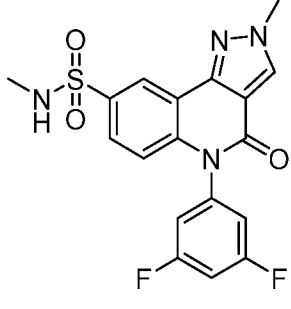
T-32	 <p style="text-align: center;">T-32</p>	A	A
T-33	 <p style="text-align: center;">T-33</p>	A	A
T-34	 <p style="text-align: center;">T-34</p>	B	A
T-35	 <p style="text-align: center;">T-35</p>	B	A
T-36	 <p style="text-align: center;">T-36</p>		B

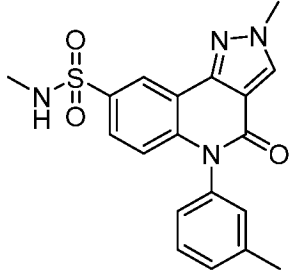
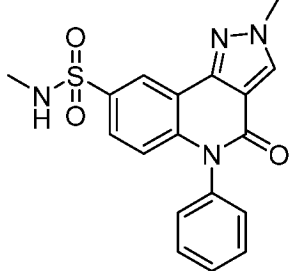
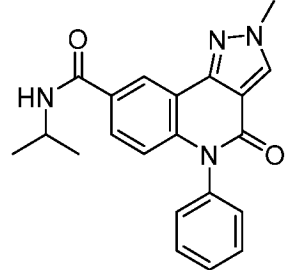
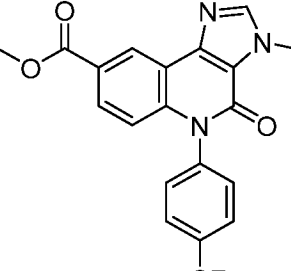
T-37	 <p style="text-align: center;">T-37</p>		B
T-38	 <p style="text-align: center;">T-38</p>	B	B
T-39	 <p style="text-align: center;">T-39</p>	A	A
T-40	 <p style="text-align: center;">T-40</p>	B	B
T-41	 <p style="text-align: center;">T-41</p>		B

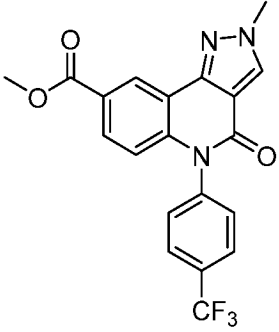
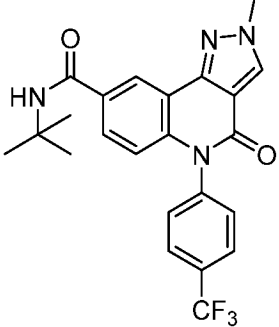
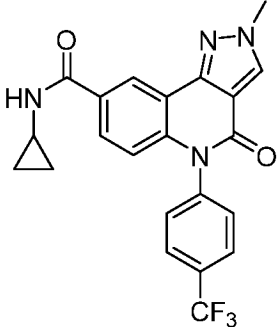
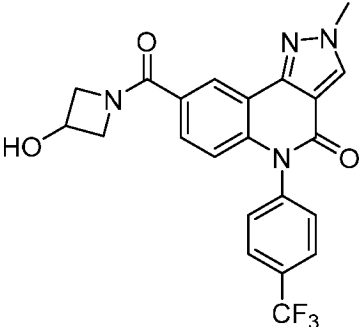
T-45	 <p style="text-align: center;">T-45 CF₃</p>	A	A
T-46	 <p style="text-align: center;">T-46 CF₃</p>	A	A
T-47	 <p style="text-align: center;">T-47 CF₃</p>	A	A
T-48	 <p style="text-align: center;">T-48 CF₃</p>	A	A
T-49	 <p style="text-align: center;">T-49 CF₃</p>	A	A

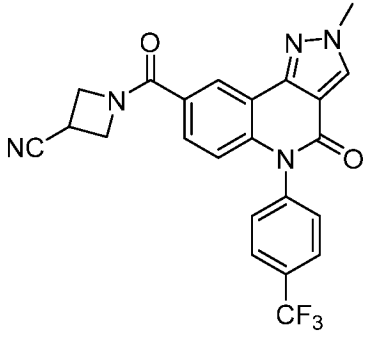
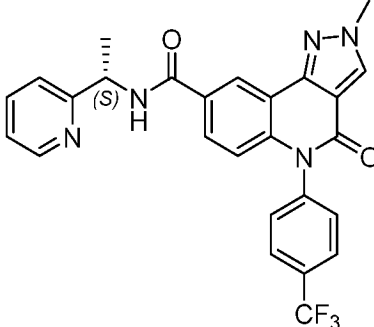
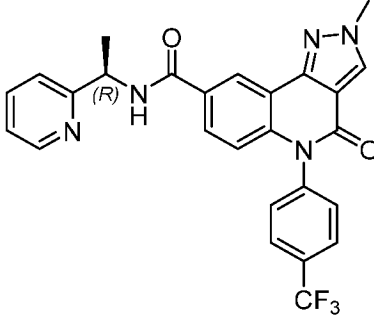
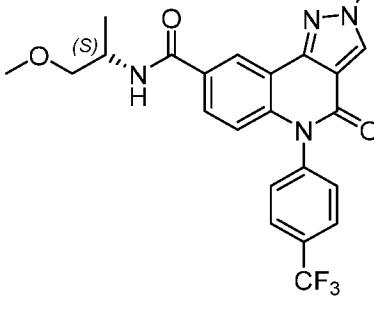
T-50	 <p style="text-align: center;">T-50</p>	B	B
T-51	 <p style="text-align: center;">T-51</p>	A	A
T-52	 <p style="text-align: center;">T-52</p>	A	A
T-54	 <p style="text-align: center;">T-54</p>	A	A

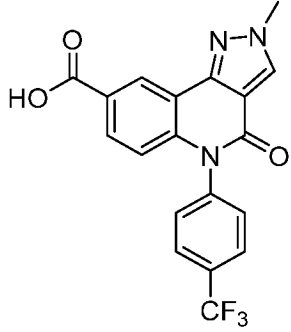
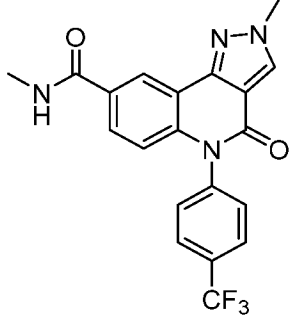
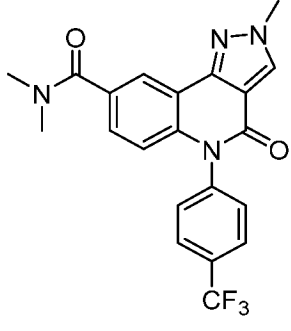
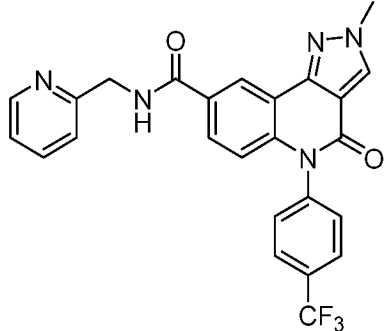
T-55	 <p style="text-align: center;">T-55</p>	A	A
T-57	 <p style="text-align: center;">T-57</p>	A	A
T-58	 <p style="text-align: center;">T-58</p>	A	A
T-60	 <p style="text-align: center;">T-60</p>	A	A
T-61	 <p style="text-align: center;">T-61</p>	A	A

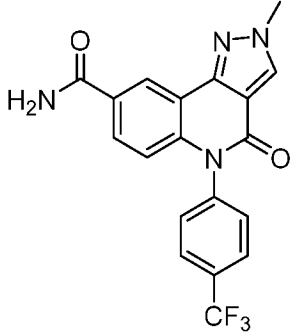
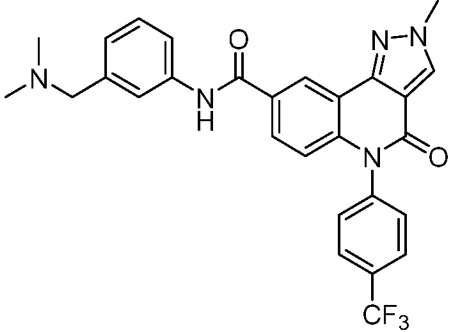
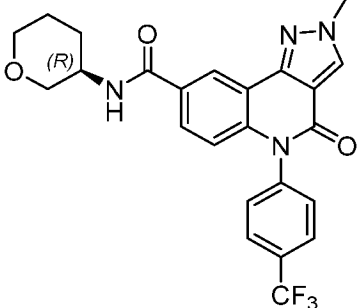
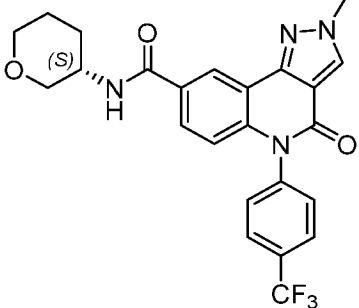
T-65	 <p style="text-align: center;">T-65</p>	A	A
T-66	 <p style="text-align: center;">T-66</p>	A	A
T-68	 <p style="text-align: center;">T-68</p>	A	A
T-72	 <p style="text-align: center;">T-72</p>	A	A
T-75	 <p style="text-align: center;">T-75</p>	A	A

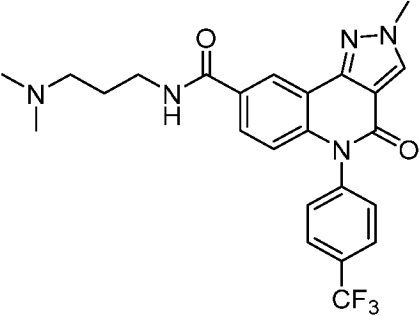
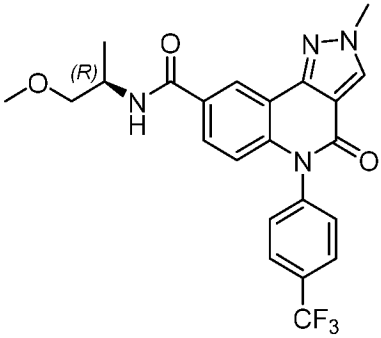
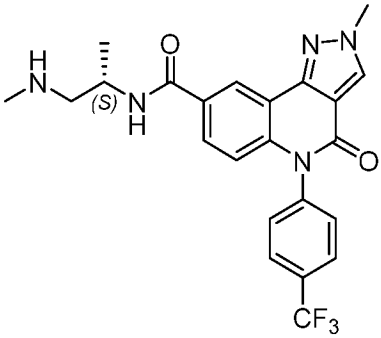
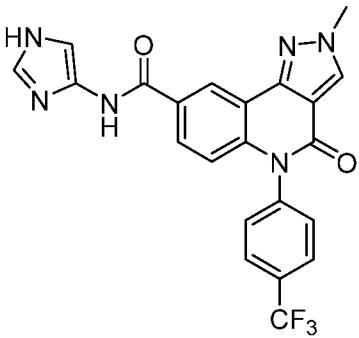
T-79	 <p style="text-align: center;">T-79</p>	B	A
T-82	 <p style="text-align: center;">T-82</p>	A	A
T-86	 <p style="text-align: center;">T-86</p>	A	A
T-99	 <p style="text-align: center;">T-99</p>	B	B

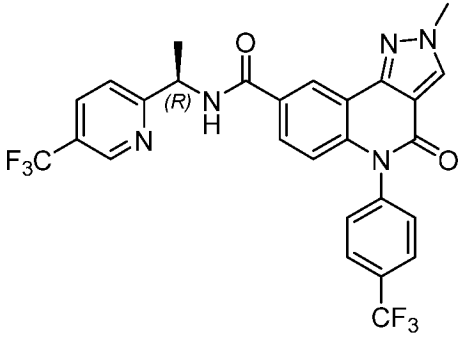
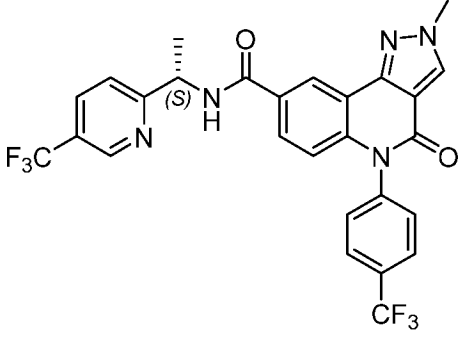
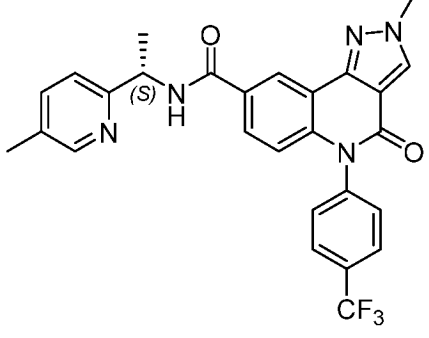
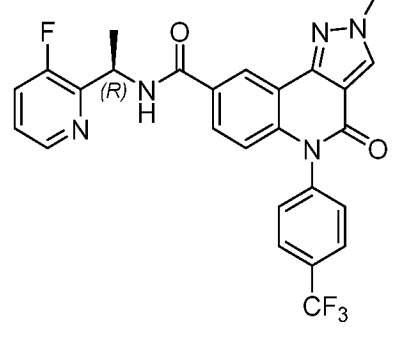
T-100	 <p style="text-align: center;">T-100</p>	B	B
T-101	 <p style="text-align: center;">T-101</p>	A	A
T-102	 <p style="text-align: center;">T-102</p>	A	A
T-103	 <p style="text-align: center;">T-103</p>	B	

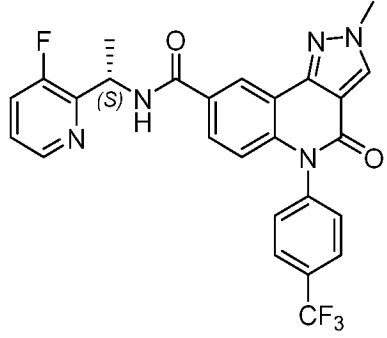
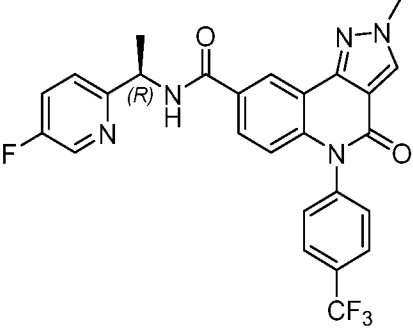
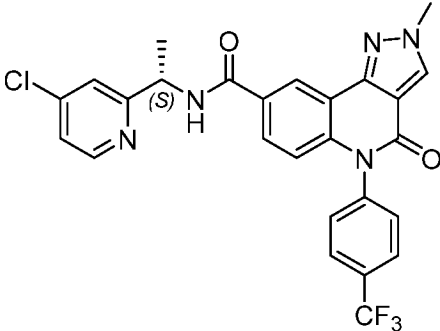
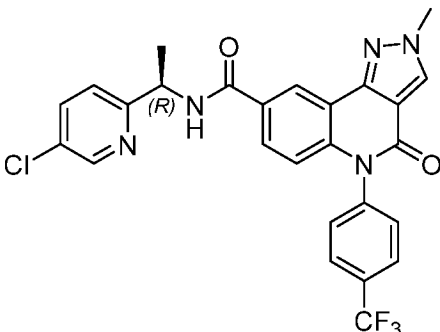
T-104	 <p style="text-align: center;">T-104</p>	B	
T-105	 <p style="text-align: center;">T-105</p>	A	A
T-106	 <p style="text-align: center;">T-106</p>	B	
T-107	 <p style="text-align: center;">T-107</p>	A	A

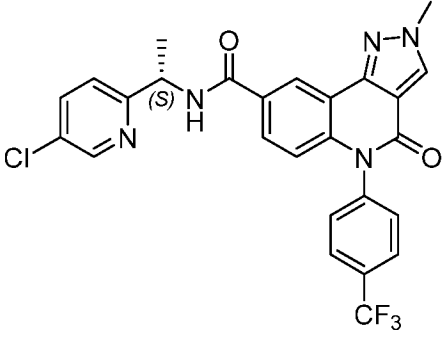
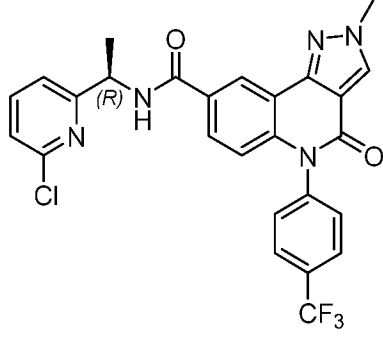
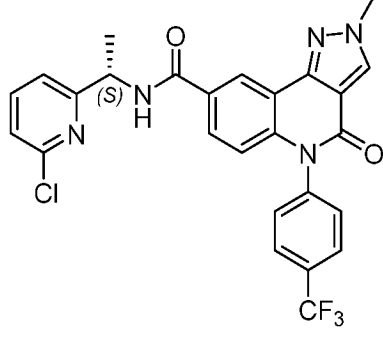
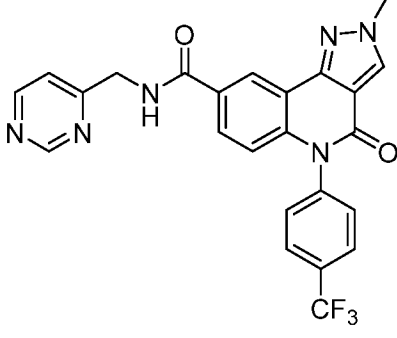
T-110	 <p style="text-align: center;">T-110</p>	B	B
T-111	 <p style="text-align: center;">T-111</p>	A	A
T-112	 <p style="text-align: center;">T-112</p>	B	
T-113	 <p style="text-align: center;">T-113</p>	A	A

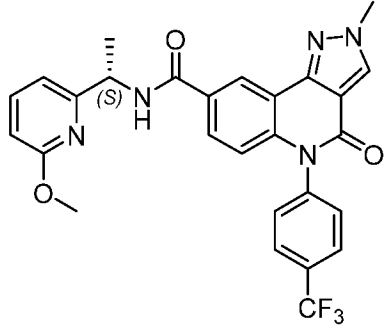
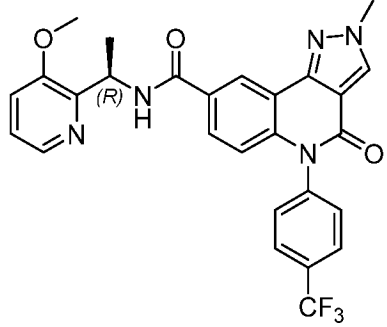
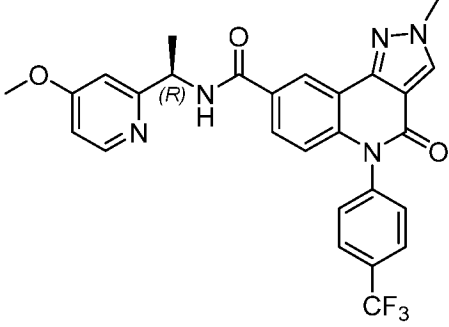
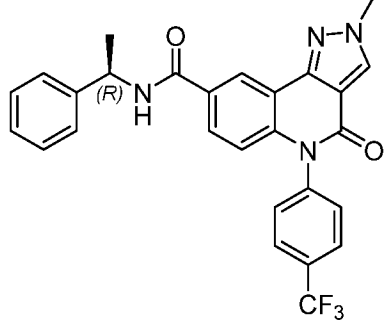
T-114	 <p style="text-align: center;">T-114</p>	A	B
T-115	 <p style="text-align: center;">T-115</p>	B	B
T-116	 <p style="text-align: center;">T-116</p>		
T-117	 <p style="text-align: center;">T-117</p>		

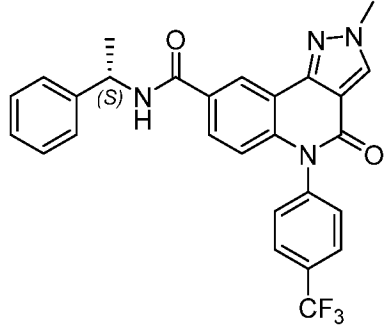
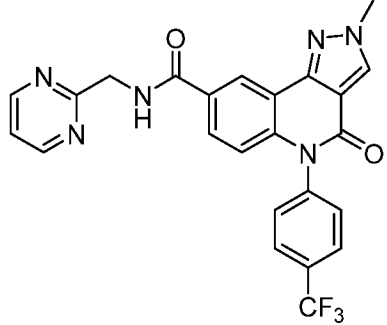
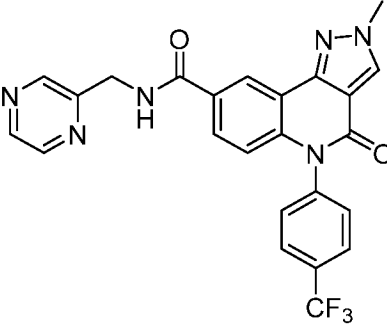
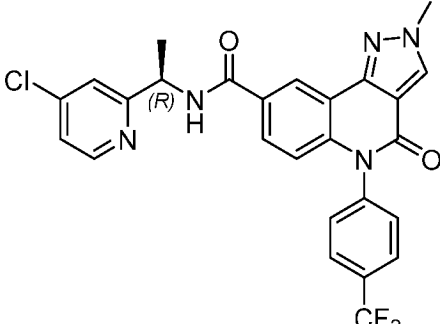
T-118	 <p style="text-align: center;">T-118</p>	B	B
T-119	 <p style="text-align: center;">T-119</p>	B	
T-120	 <p style="text-align: center;">T-120</p>	B	B
T-121	 <p style="text-align: center;">T-121</p>	B	B

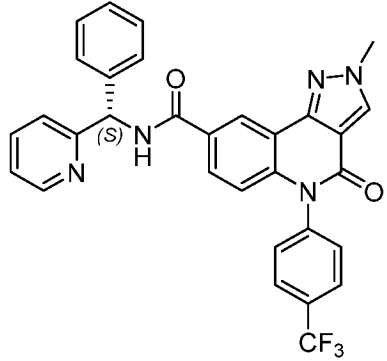
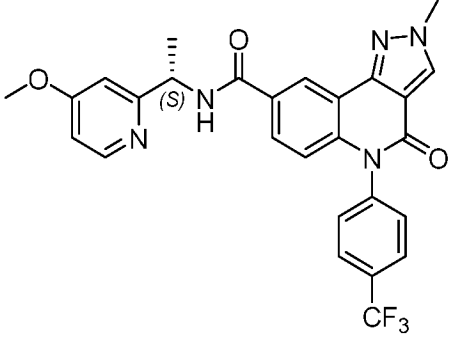
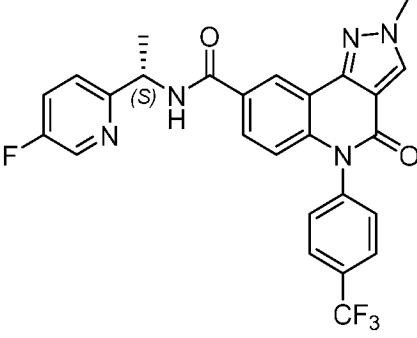
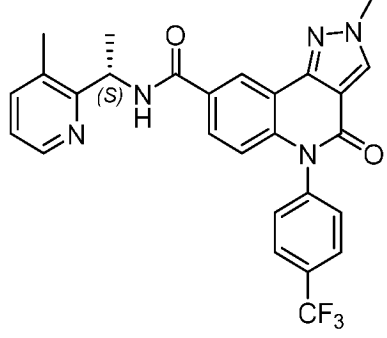
T-122	 <p style="text-align: center;">T-122</p>		
T-123	 <p style="text-align: center;">T-123</p>	B	B
T-124	 <p style="text-align: center;">T-124</p>	B	B
T-125	 <p style="text-align: center;">T-125</p>	B	B

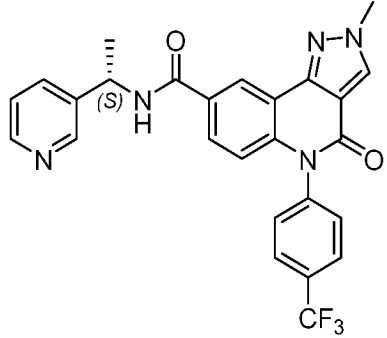
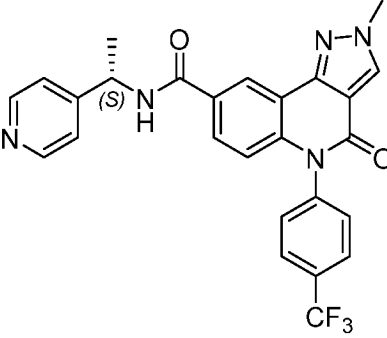
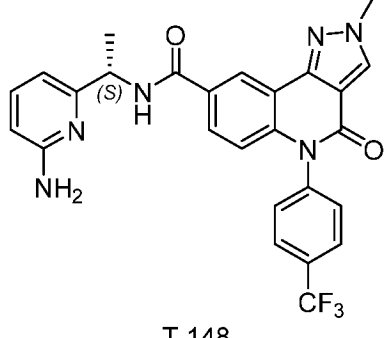
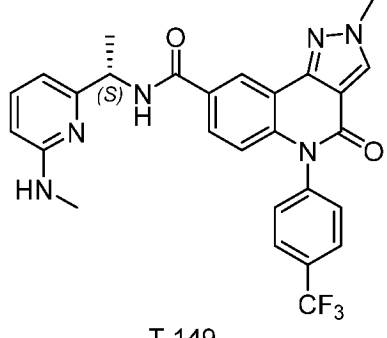
T-126	 <p style="text-align: center;">T-126</p>	A	A
T-127	 <p style="text-align: center;">T-127</p>	B	B
T-128	 <p style="text-align: center;">T-128</p>	A	A
T-129	 <p style="text-align: center;">T-129</p>		

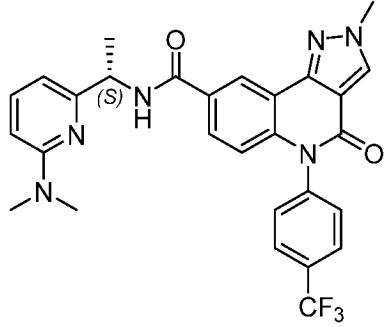
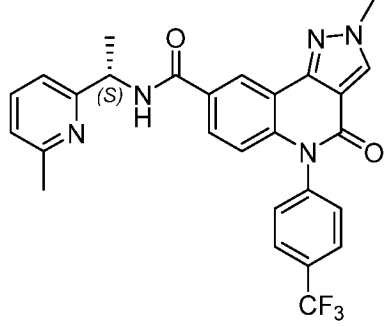
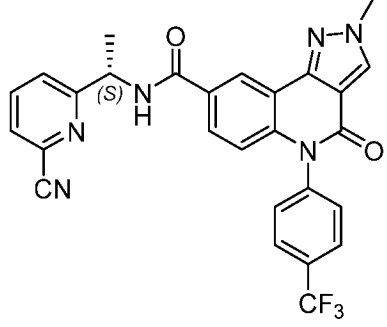
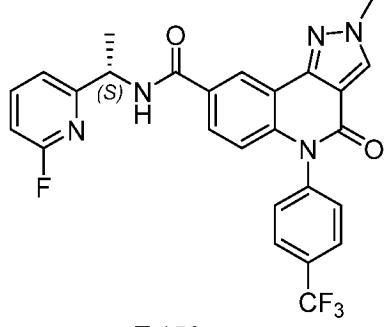
T-130	 <p style="text-align: center;">T-130</p>	B	B
T-131	 <p style="text-align: center;">T-131</p>		
T-132	 <p style="text-align: center;">T-132</p>	B	B
T-133	 <p style="text-align: center;">T-133</p>	B	B

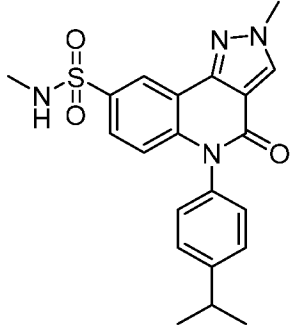
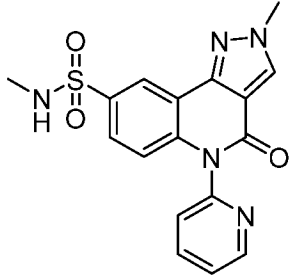
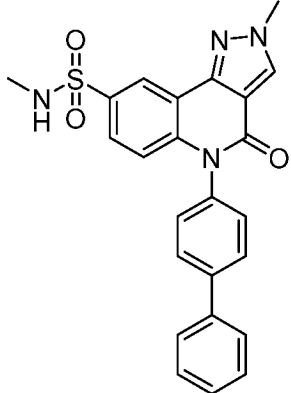
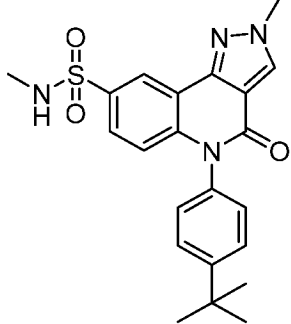
T-134	 <p style="text-align: center;">T-134</p>	A	A
T-135	 <p style="text-align: center;">T-135</p>	B	B
T-136	 <p style="text-align: center;">T-136</p>	B	B
T-137	 <p style="text-align: center;">T-137</p>		

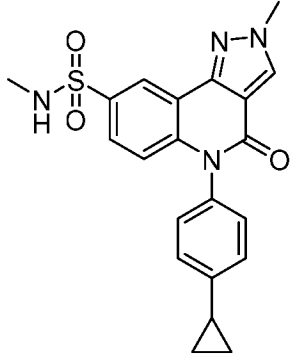
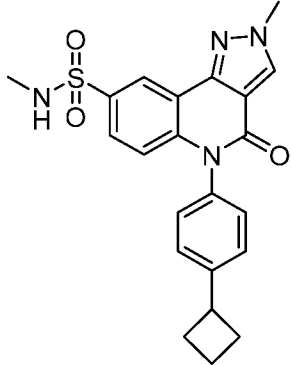
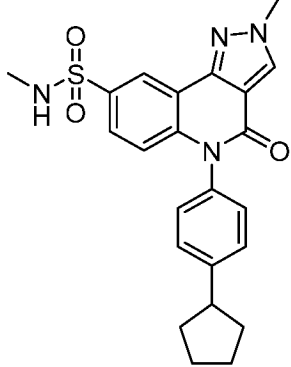
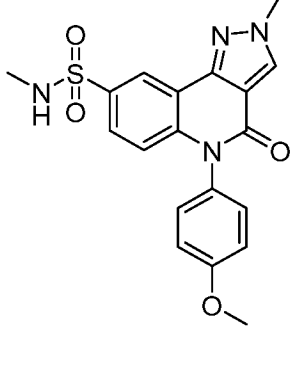
T-138	 <p style="text-align: center;">T-138</p>	A	A
T-139	 <p style="text-align: center;">T-139</p>	B	B
T-140	 <p style="text-align: center;">T-140</p>	B	B
T-141	 <p style="text-align: center;">T-141</p>		

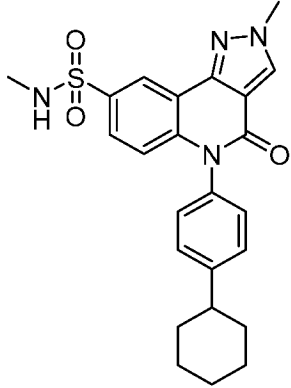
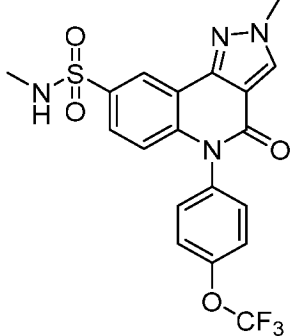
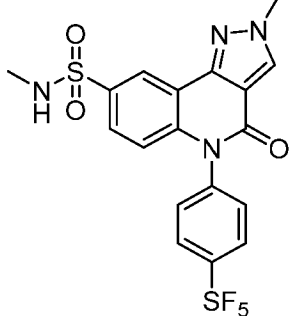
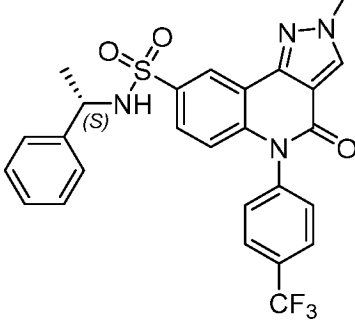
T-142	 <p style="text-align: center;">T-142</p>	B	B
T-143	 <p style="text-align: center;">T-143</p>	B	B
T-144	 <p style="text-align: center;">T-144</p>	B	B
T-145	 <p style="text-align: center;">T-145</p>	A	A

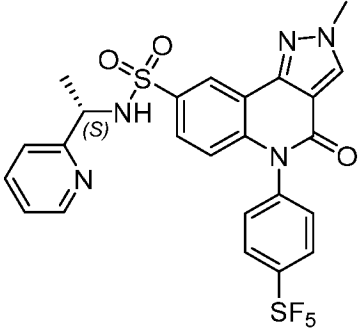
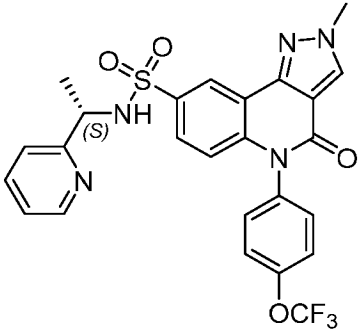
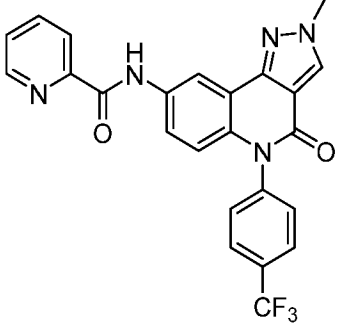
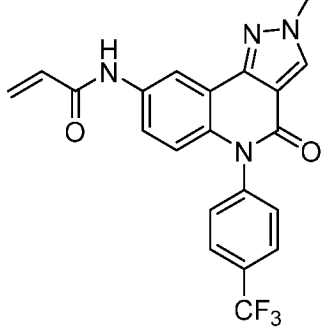
T-146	 <p style="text-align: center;">T-146</p>	B	B
T-147	 <p style="text-align: center;">T-147</p>	B	B
T-148	 <p style="text-align: center;">T-148</p>	A	A
T-149	 <p style="text-align: center;">T-149</p>	A	A

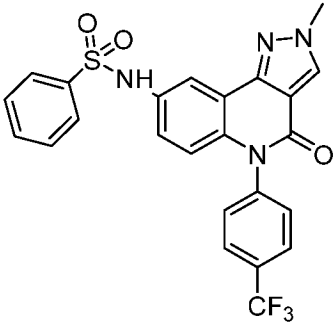
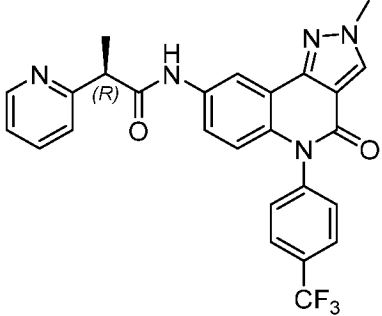
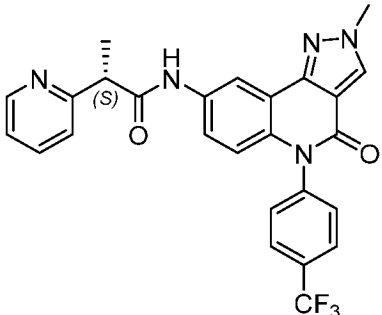
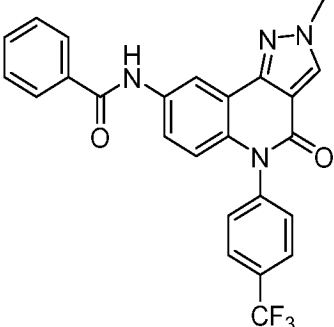
T-150	 <p style="text-align: center;">T-150</p>	A	A
T-151	 <p style="text-align: center;">T-151</p>	A	A
T-152	 <p style="text-align: center;">T-152</p>	A	A
T-153	 <p style="text-align: center;">T-153</p>	A	A

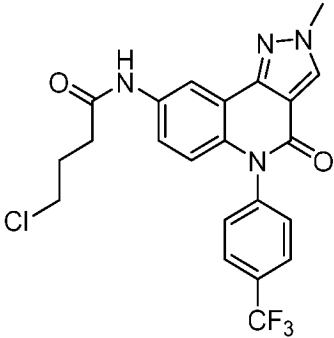
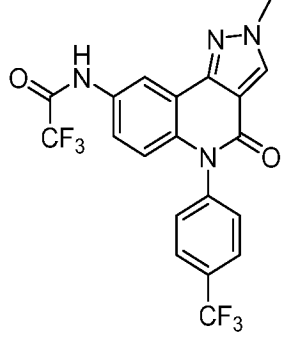
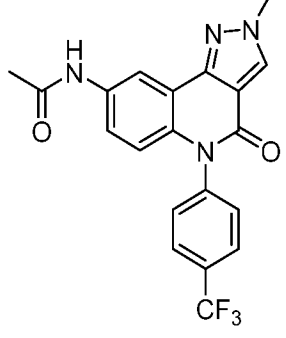
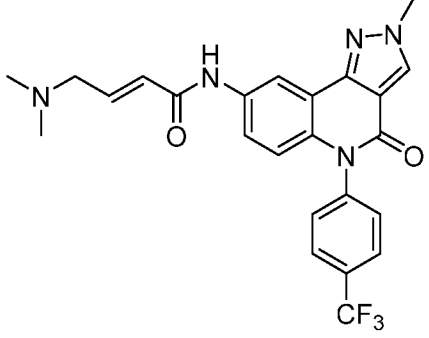
T-154	 <p style="text-align: center;">T-154</p>	A	A
T-155	 <p style="text-align: center;">T-155</p>	B	B
T-156	 <p style="text-align: center;">T-156</p>	B	B
T-157	 <p style="text-align: center;">T-157</p>	A	A

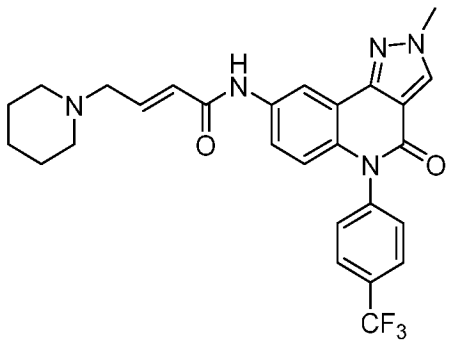
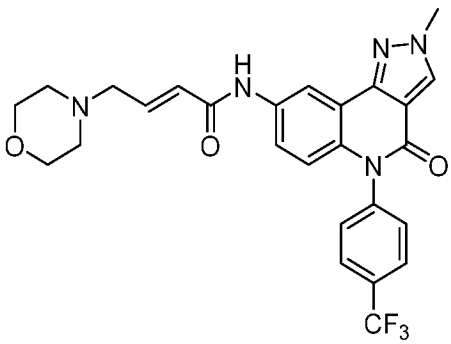
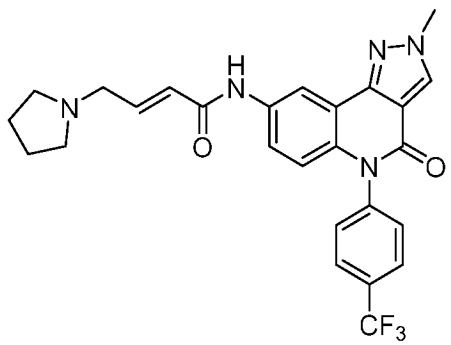
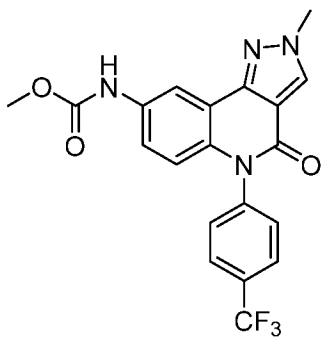
T-158	 <p style="text-align: center;">T-158</p>	A	A
T-159	 <p style="text-align: center;">T-159</p>	A	A
T-160	 <p style="text-align: center;">T-160</p>	A	A
T-161	 <p style="text-align: center;">T-161</p>	B	B

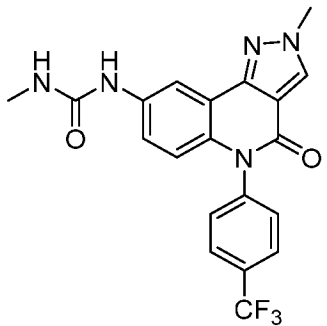
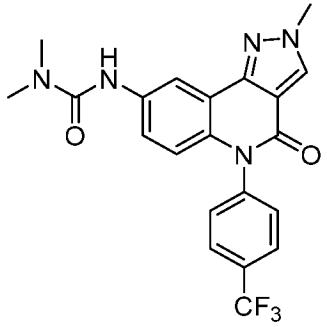
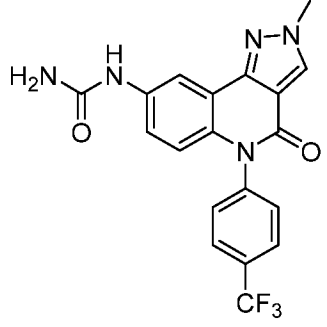
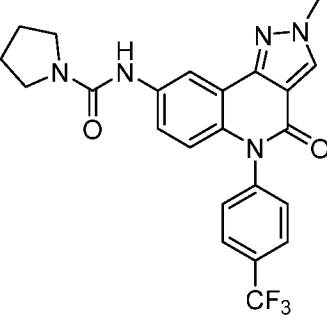
T-162	 <p style="text-align: center;">T-162</p>	B	B
T-163	 <p style="text-align: center;">T-163</p>	A	A
T-164	 <p style="text-align: center;">T-164</p>	A	A
T-165	 <p style="text-align: center;">T-165</p>	B	B

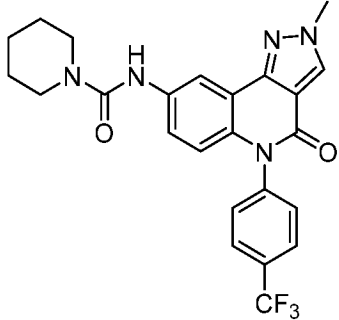
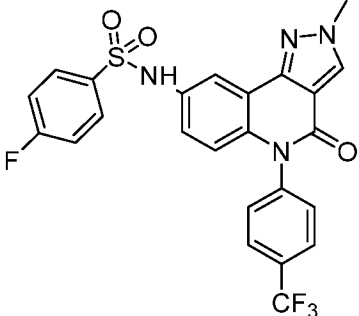
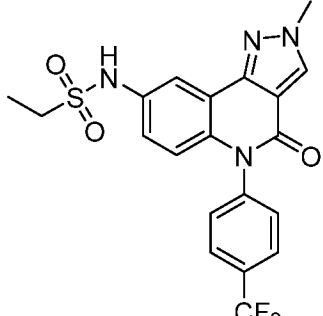
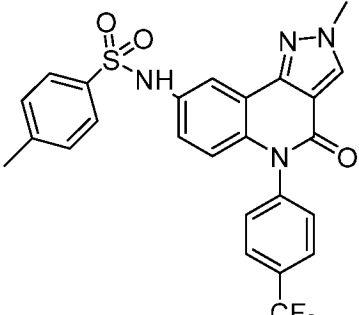
T-166	 <p style="text-align: center;">T-166</p>	B	B
T-167	 <p style="text-align: center;">T-167</p>	B	B
T-170	 <p style="text-align: center;">T-170</p>	A	A
T-172	 <p style="text-align: center;">T-172</p>	A	A

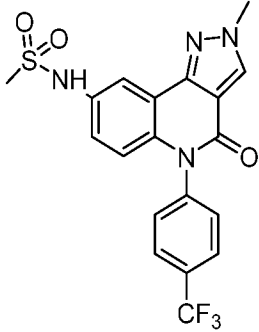
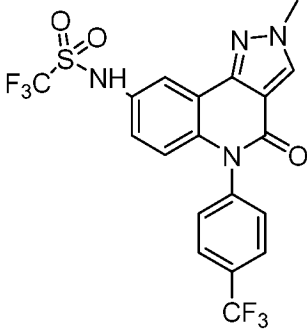
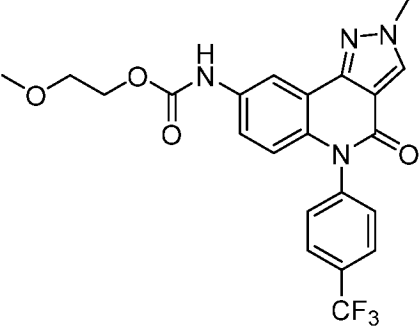
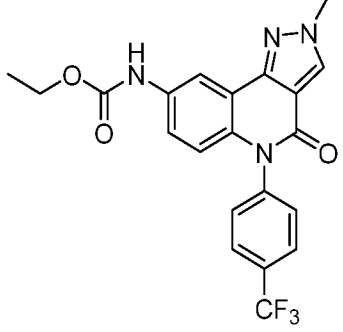
T-186	 <p style="text-align: center;">T-186</p>	A	A
T-168	 <p style="text-align: center;">T-168</p>	B	B
T-169	 <p style="text-align: center;">T-169</p>	B	B
T-171	 <p style="text-align: center;">T-171</p>	A	A

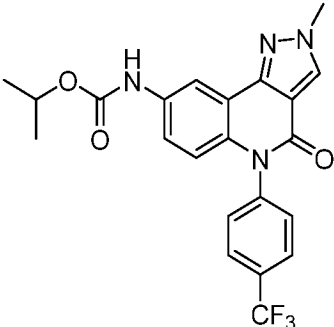
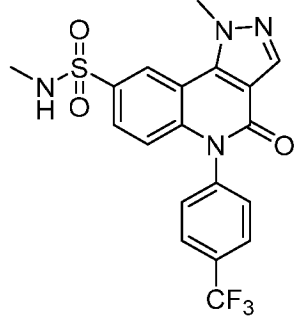
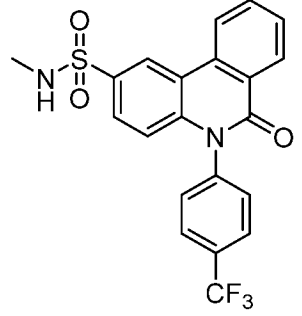
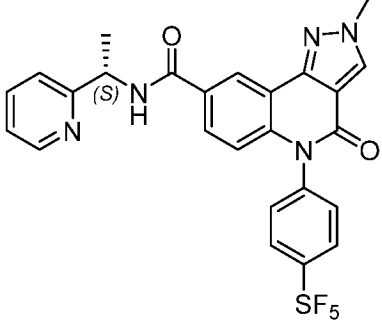
T-173	 <p style="text-align: center;">T-173</p>	B	B
T-174	 <p style="text-align: center;">T-174</p>	A	A
T-175	 <p style="text-align: center;">T-175</p>	A	A
T-176	 <p style="text-align: center;">T-176</p>	A	A

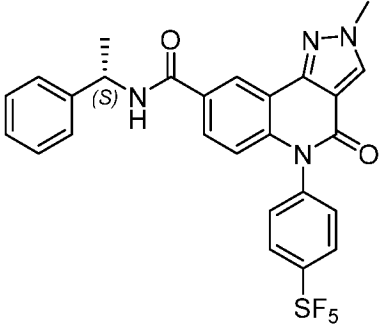
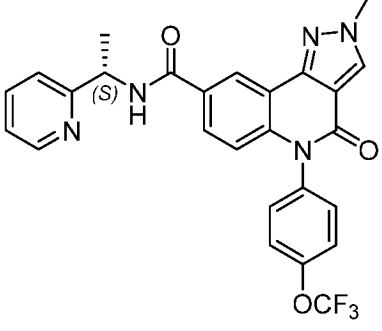
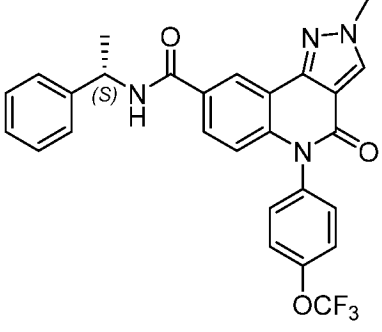
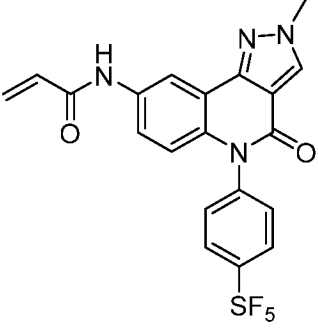
T-177	 <p style="text-align: center;">T-177</p>	A	A
T-178	 <p style="text-align: center;">T-178</p>	A	A
T-179	 <p style="text-align: center;">T-179</p>	A	A
T-180	 <p style="text-align: center;">T-180</p>	A	A

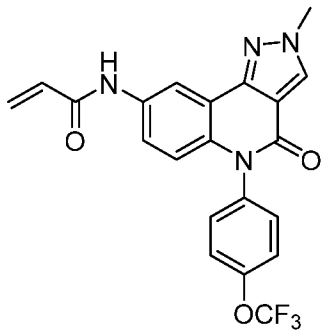
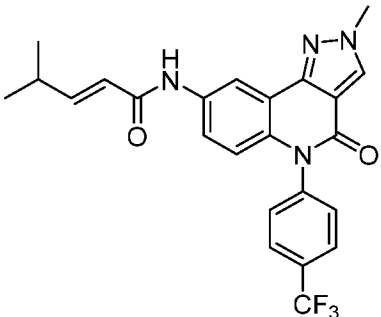
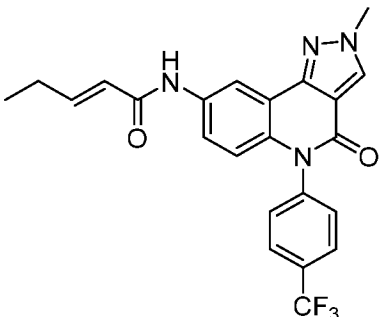
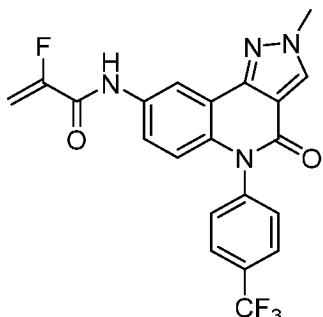
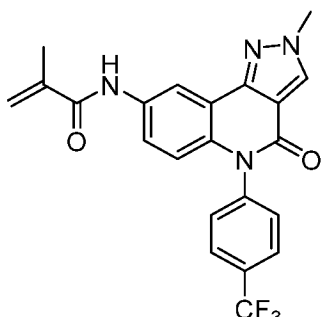
T-181	 <p style="text-align: center;">T-181</p>	A	A
T-182	 <p style="text-align: center;">T-182</p>	A	A
T-183	 <p style="text-align: center;">T-183</p>	A	A
T-184	 <p style="text-align: center;">T-184</p>	A	A

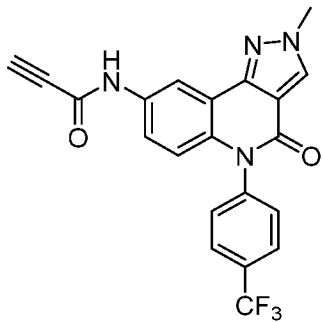
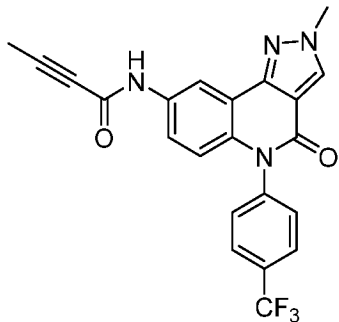
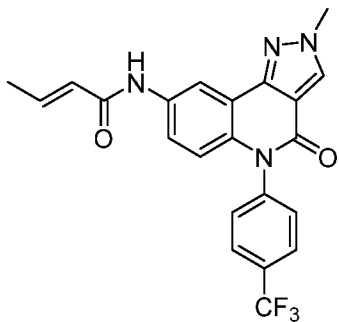
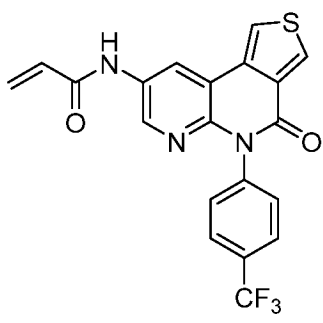
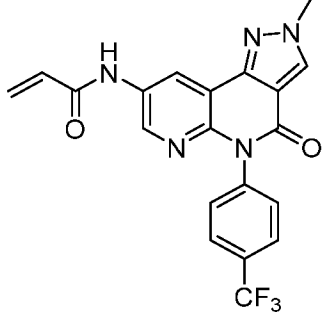
T-185	 <p style="text-align: center;">T-185</p>	A	A
T-187	 <p style="text-align: center;">T-187</p>	A	A
T-188	 <p style="text-align: center;">T-188</p>	A	A
T-189	 <p style="text-align: center;">T-189</p>	A	A

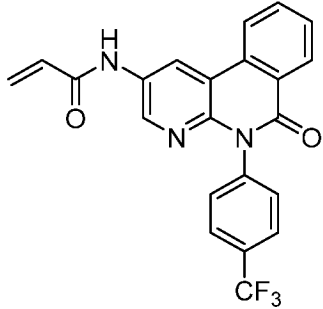
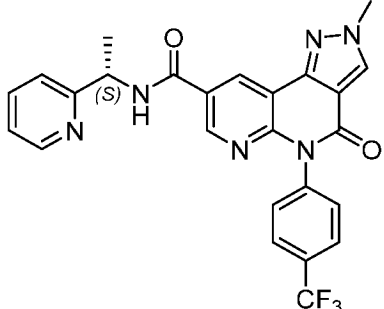
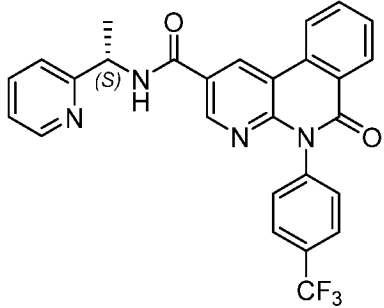
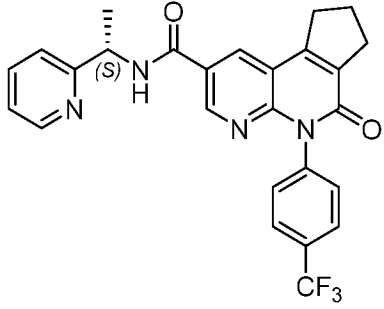
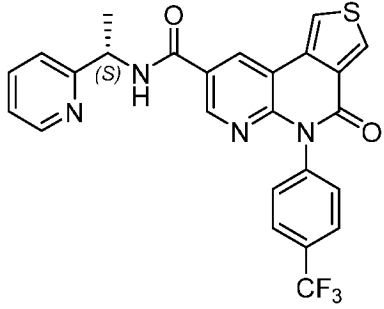
T-190	 <p style="text-align: center;">T-190</p>	A	A
T-191	 <p style="text-align: center;">T-191</p>	A	A
T-192	 <p style="text-align: center;">T-192</p>	A	A
T-193	 <p style="text-align: center;">T-193</p>	A	A

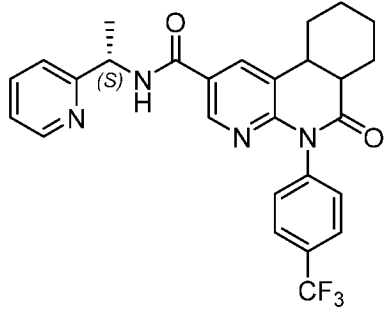
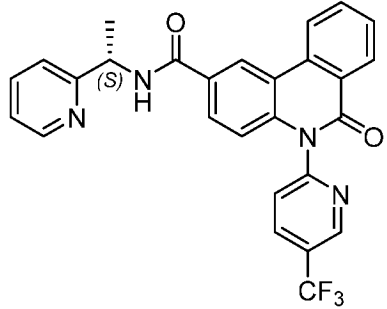
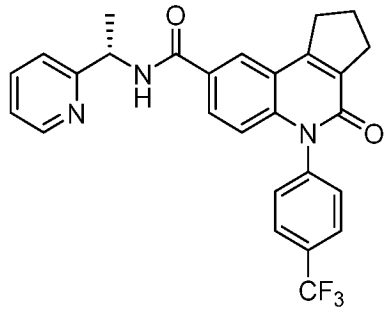
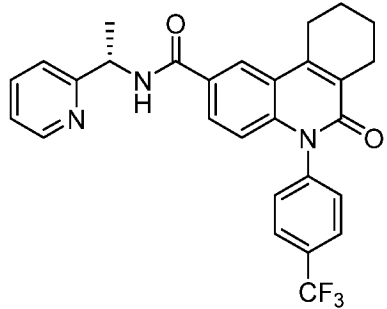
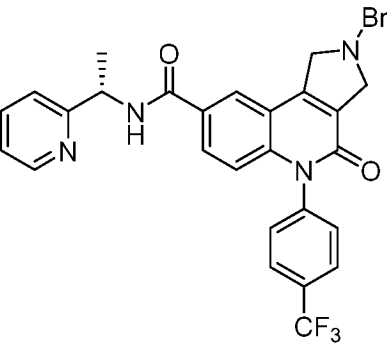
T-194	 <p style="text-align: center;">T-194</p>	A	A
T-195	 <p style="text-align: center;">T-195</p>	B	B
T-199	 <p style="text-align: center;">T-199</p>	B	B
T-227	 <p style="text-align: center;">T-227</p>	A	A

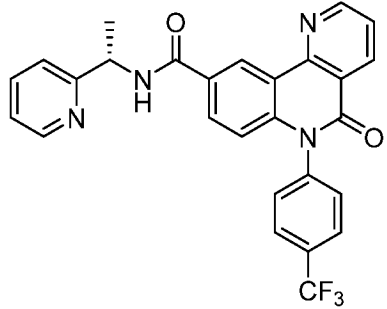
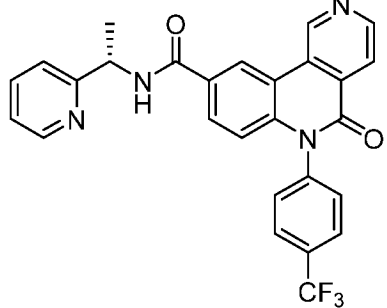
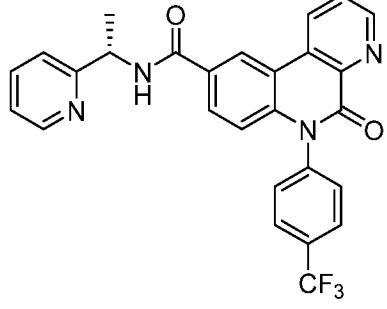
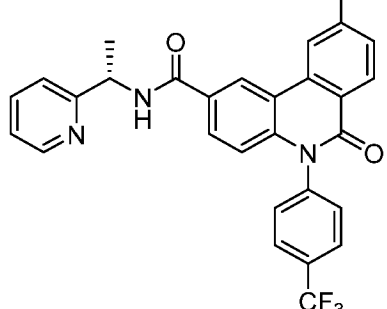
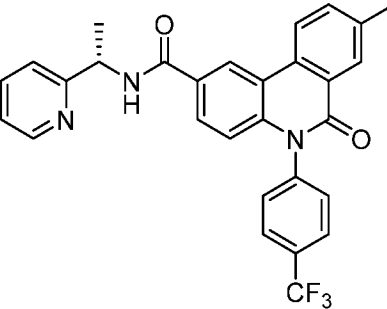
T-228	 <p style="text-align: center;">T-228</p>	A	A
T-229	 <p style="text-align: center;">T-229</p>	A	A
T-230	 <p style="text-align: center;">T-230</p>	A	A
T-231	 <p style="text-align: center;">T-231</p>	A	A

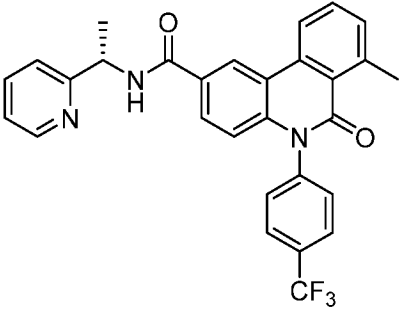
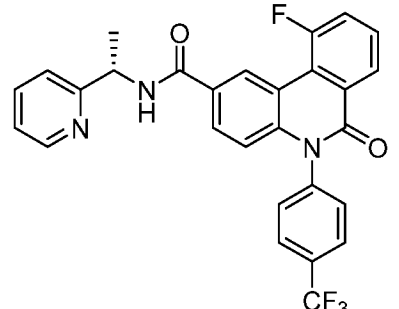
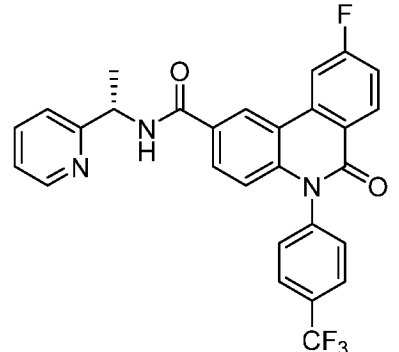
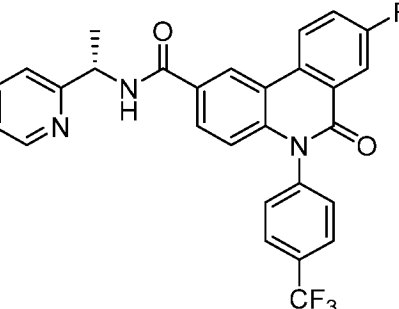
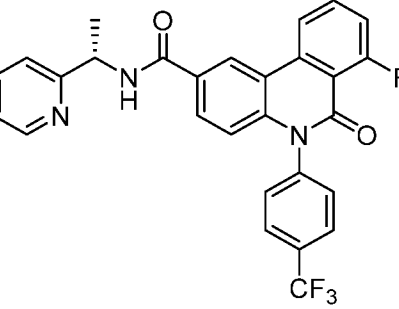
T-232	 <p style="text-align: center;">T-232</p>	A	A
T-233		A	A
T-234		A	A
T-235		A	A
T-236		A	A

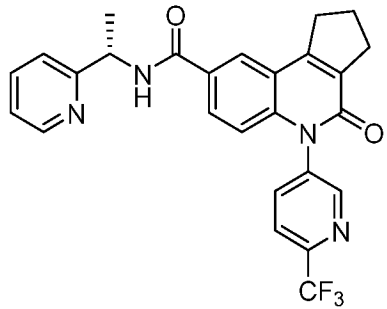
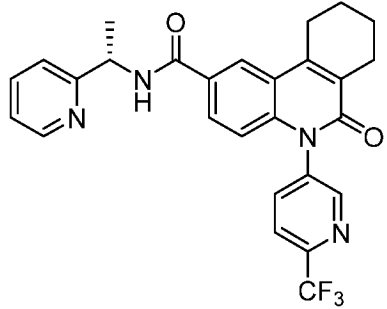
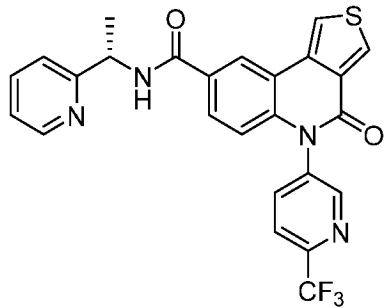
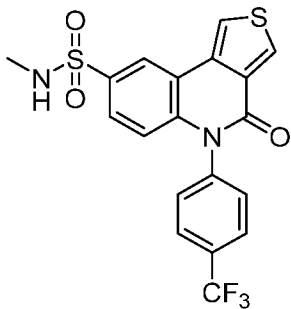
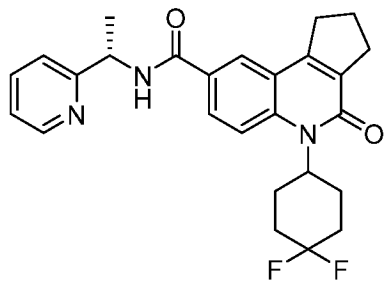
T-237		A	A
T-238		A	A
T-239		A	A
T-240		A	A
T-241		A	A

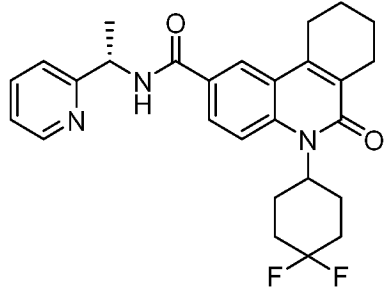
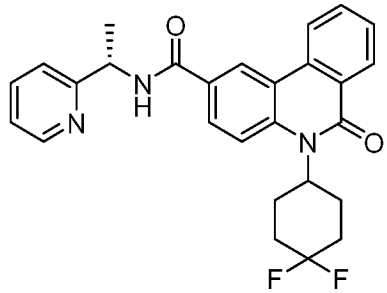
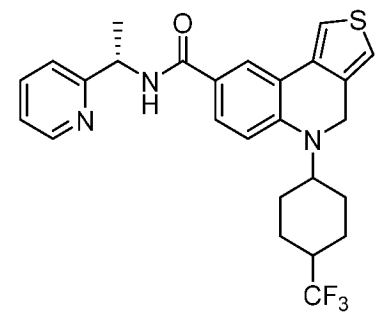
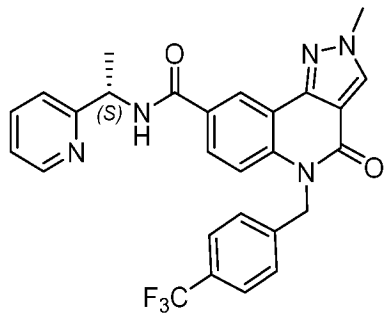
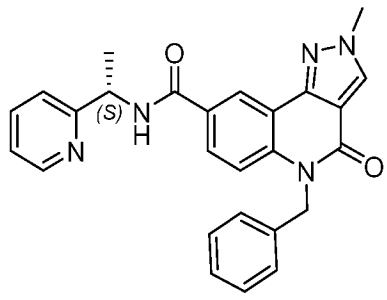
T-242		A	A
T-243		A	A
T-244		A	A
T-245		A	A
T-246		A	A

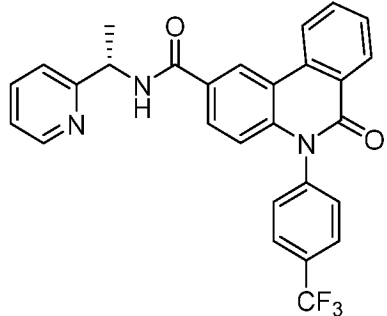
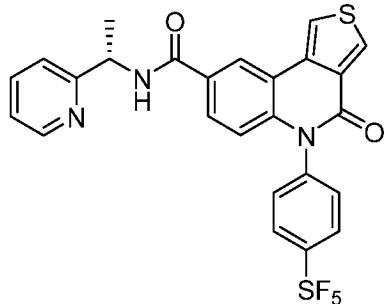
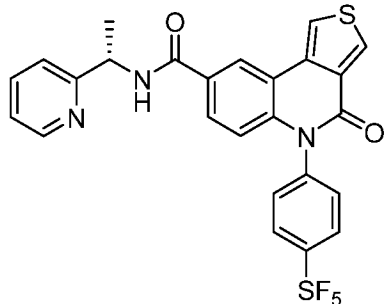
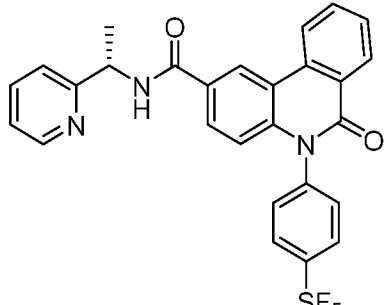
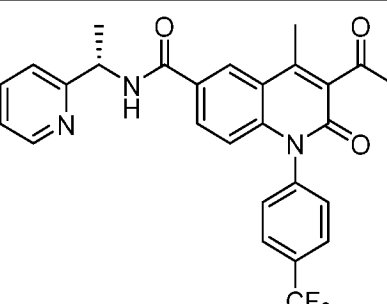
T-247		A	A
T-248		A	A
T-249		A	A
T-250		A	A
T-251		B	B

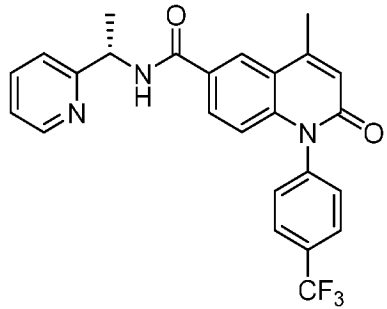
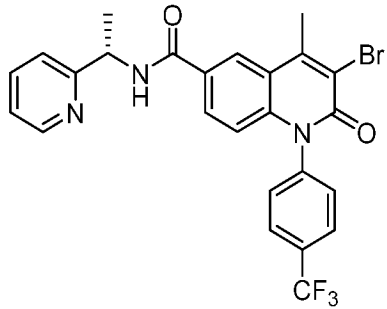
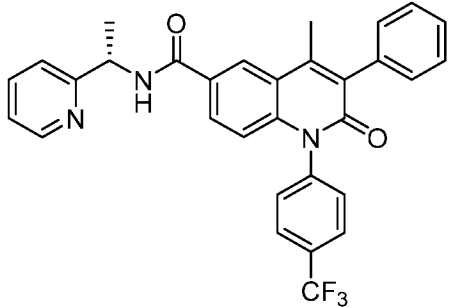
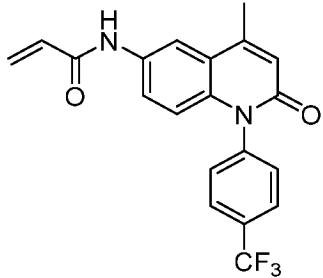
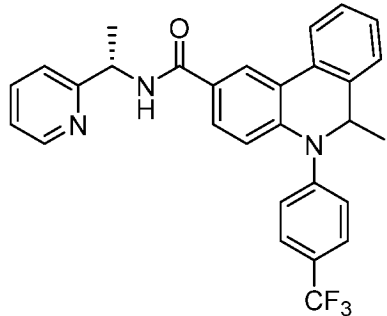
T-252		A	A
T-253		A	A
T-254		A	A
T-255		A	A
T-256		A	A

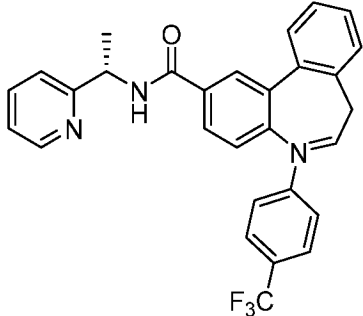
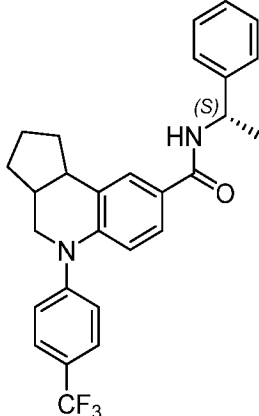
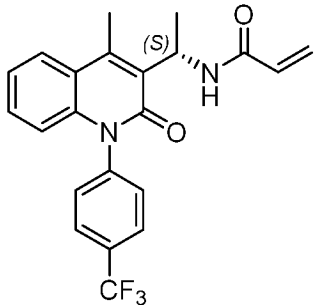
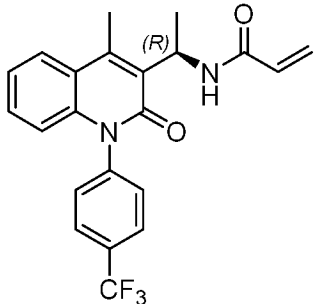
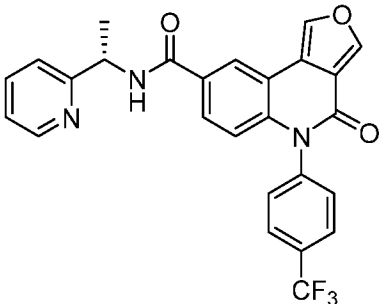
T-257		A	A
T-258		A	A
T-259		A	A
T-260		A	B
T-261		A	B

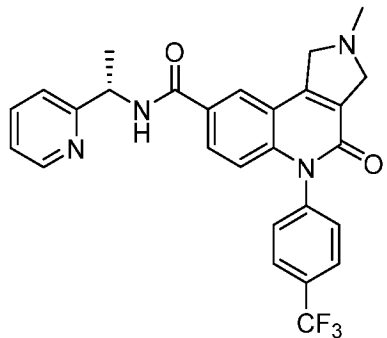
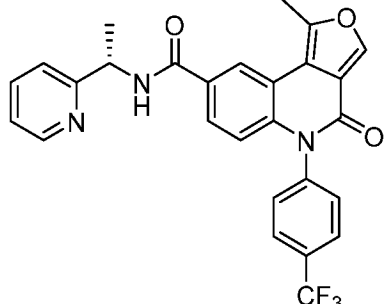
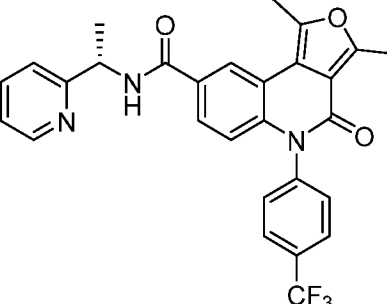
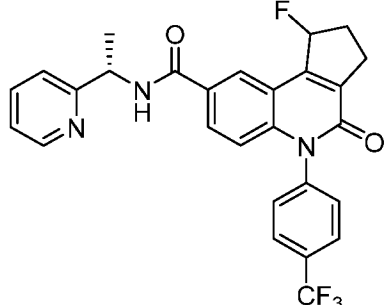
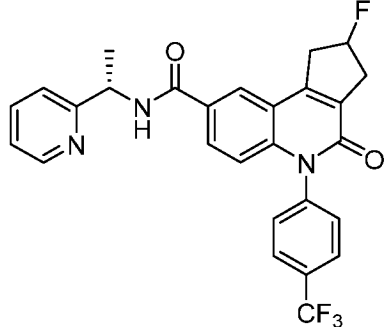
T-262		A	A
T-263		A	A
T-264		A	A
T-265		A	A
T-266		A	A

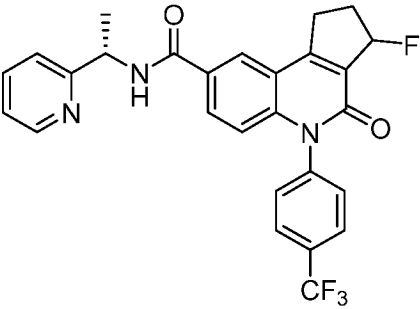
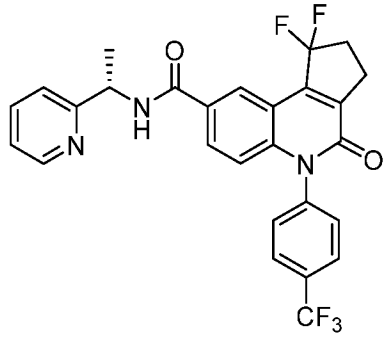
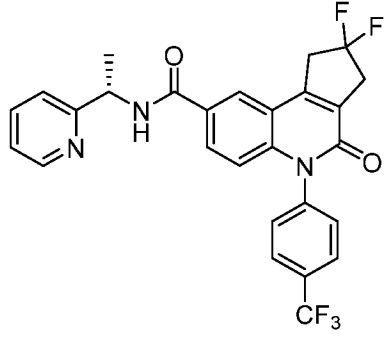
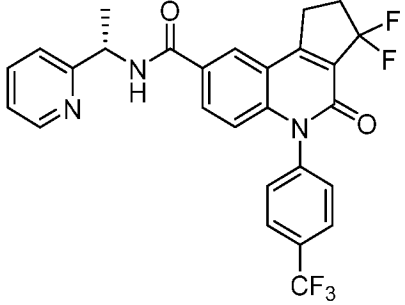
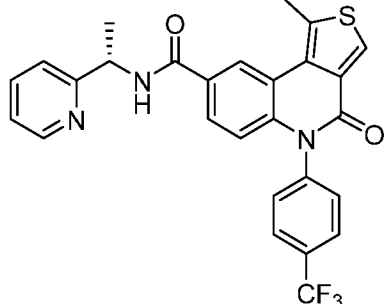
T-267		A	A
T-268		A	A
T-269		A	A
T-270		A	A
T-271		A	A

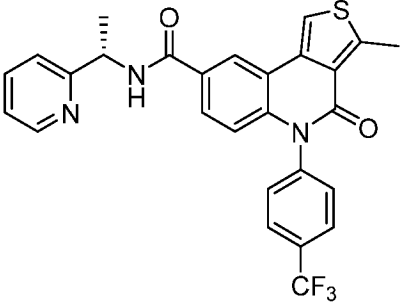
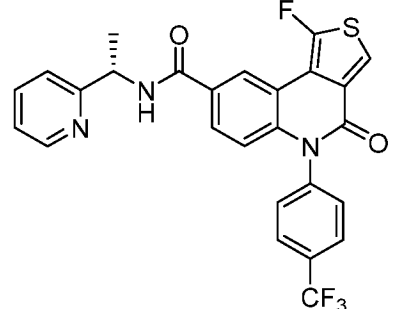
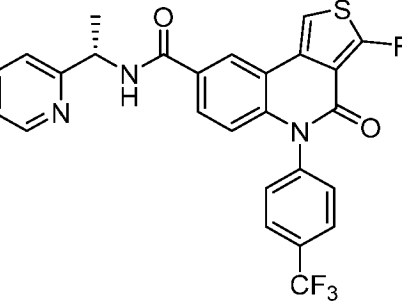
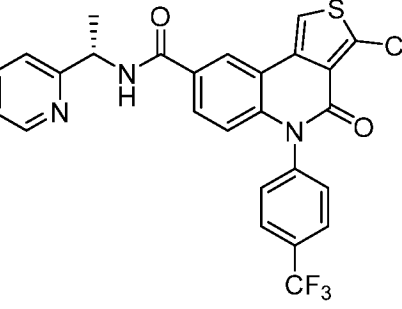
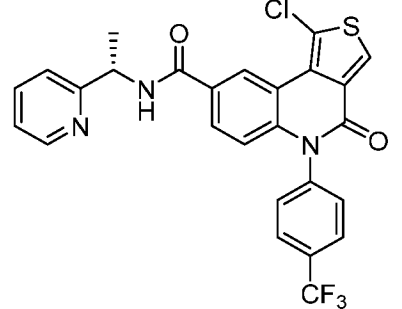
T-272		A	A
T-273		A	A
T-274		A	A
T-275		A	A
T-276		B	B

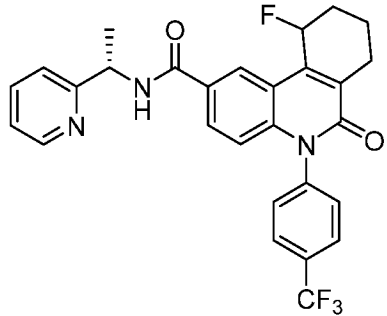
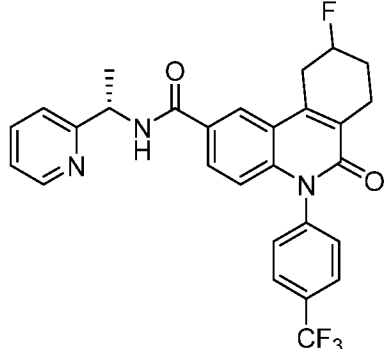
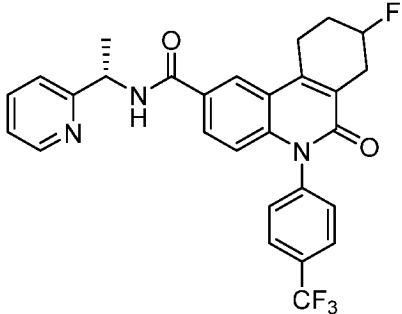
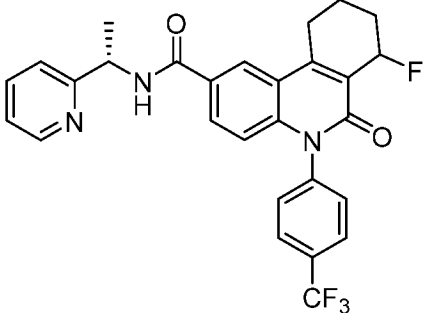
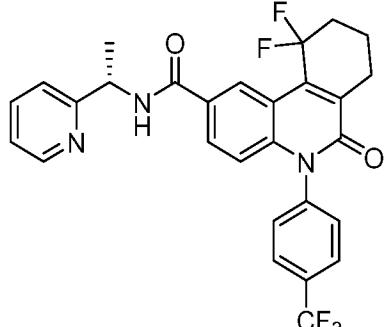
T-277		A	A
T-278		A	A
T-279		A	B
T-280		A	A
T-281		A	A

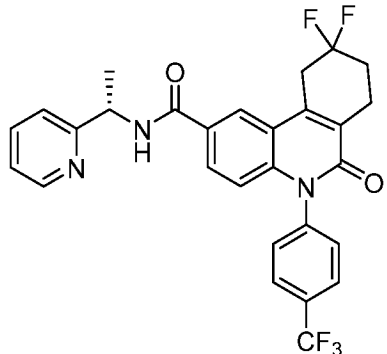
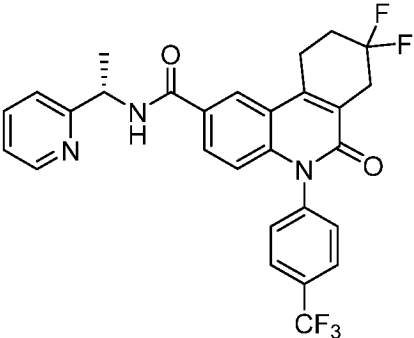
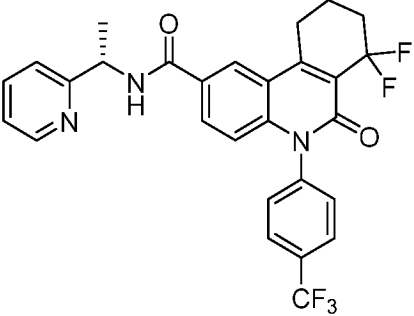
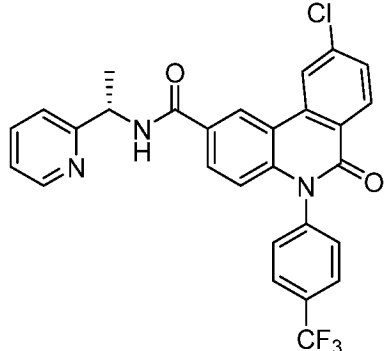
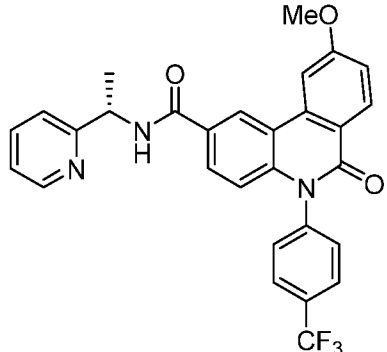
T-282		B	B
T-283		B	B
T-284		B	B
T-285		B	B
T-286		A	A

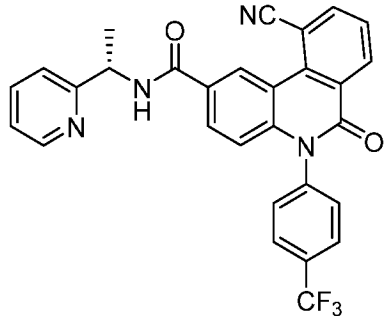
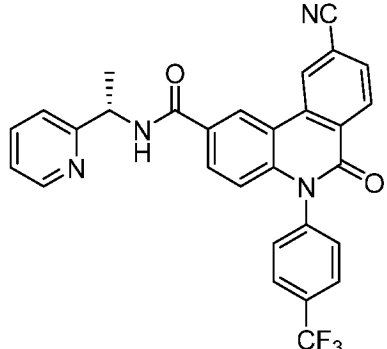
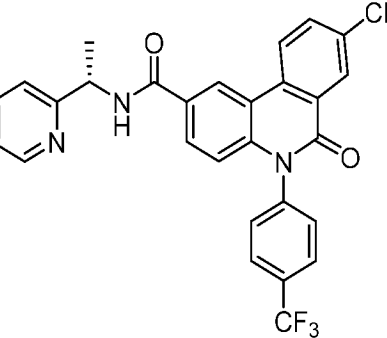
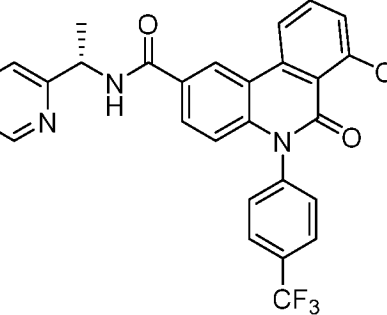
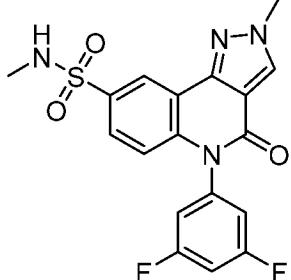
T-287		A	A
T-288		A	A
T-289		A	A
T-290		A	A
T-291		A	A

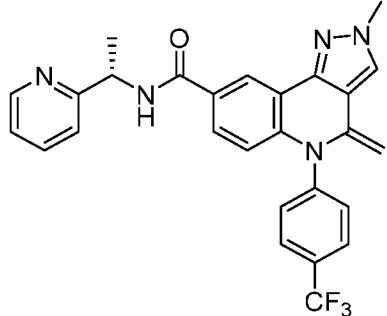
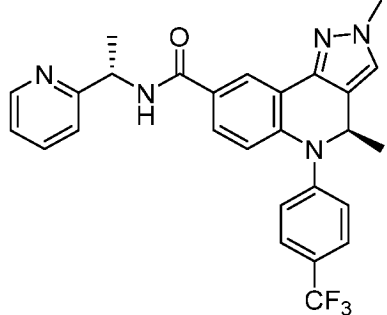
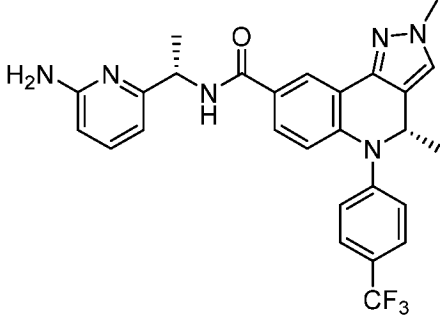
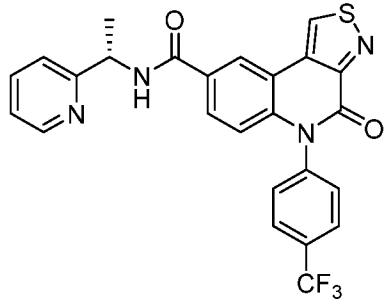
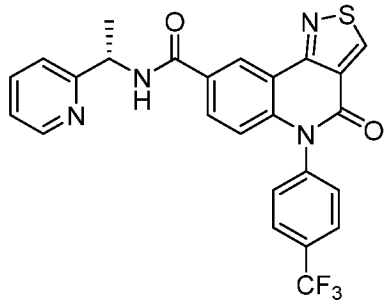
T-292		A	A
T-293		A	A
T-294		A	A
T-295		A	A
T-296		A	A

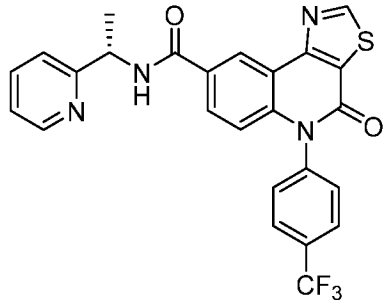
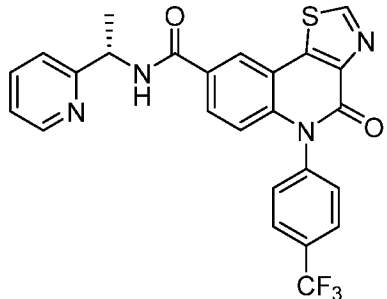
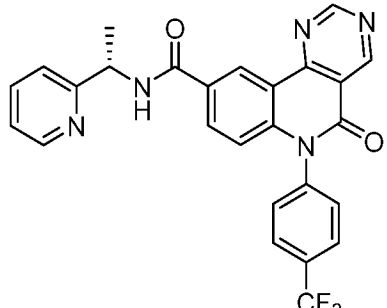
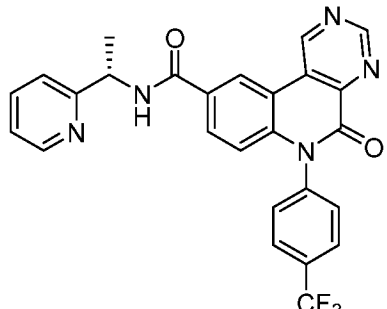
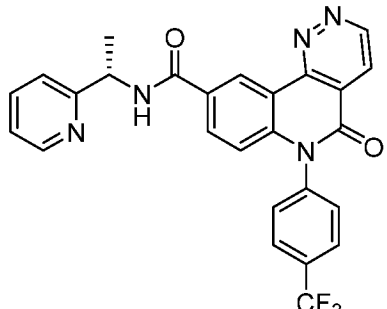
T-297		A	A
T-298		A	A
T-299		A	A
T-300		A	A
T-301		A	A

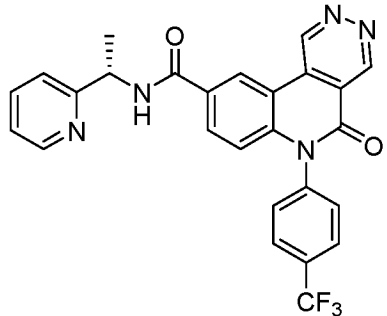
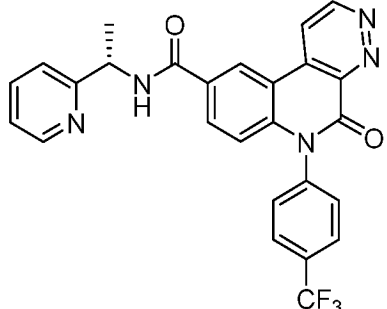
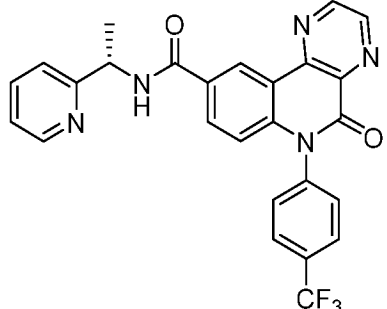
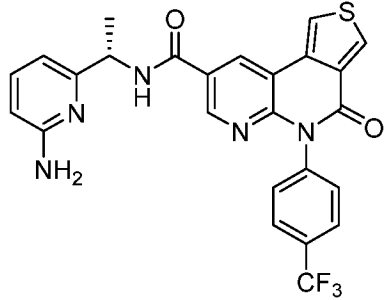
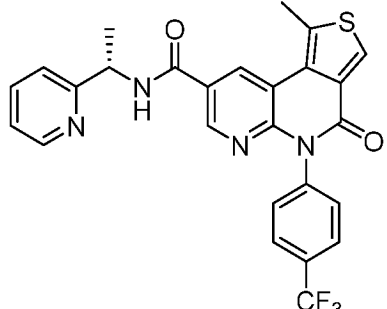
T-302		A	A
T-303		A	A
T-304		H/Π	A
T-305		H/Π	A
T-306		A	A

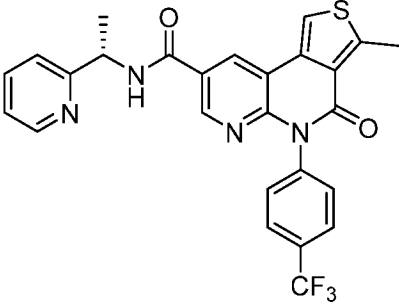
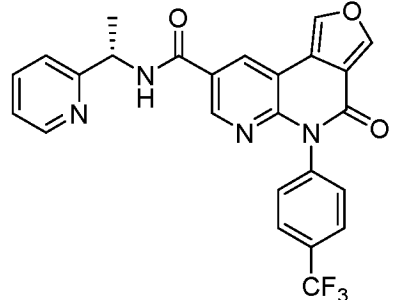
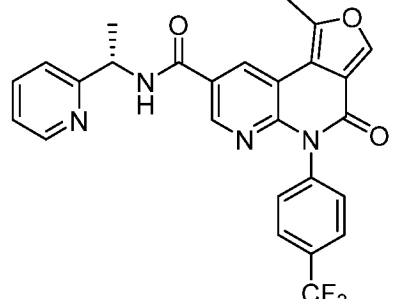
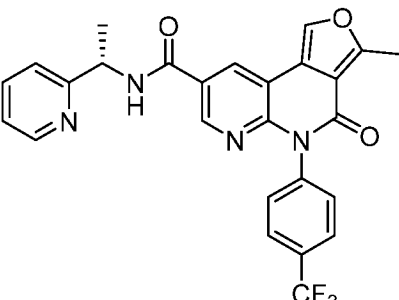
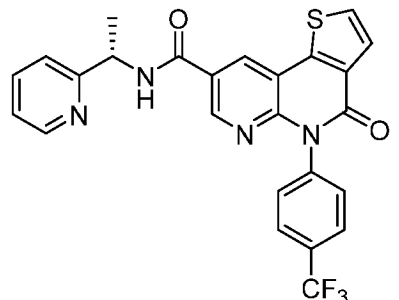
T-307		A	A
T-308		H/II	A
T-309		H/II	A
T-311		A	A
T-315		A	A

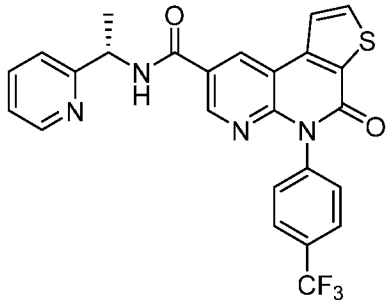
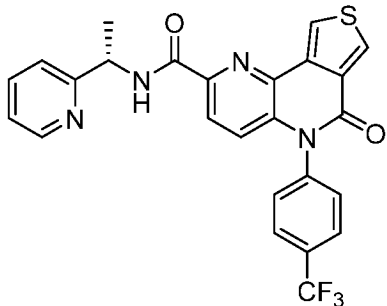
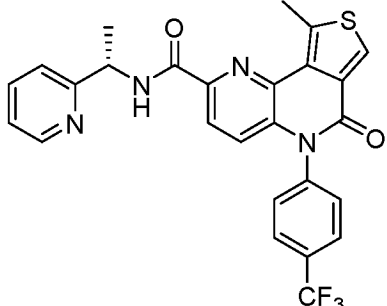
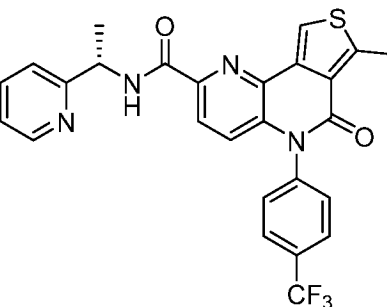
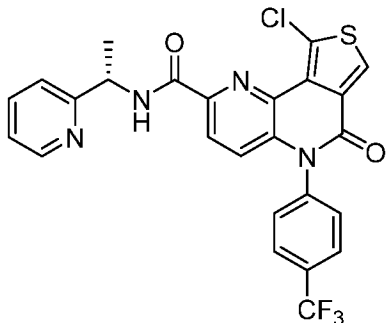
T-318		A	A
T-319		A	A
T-320		A	A
T-321		A	A
T-322		A	A

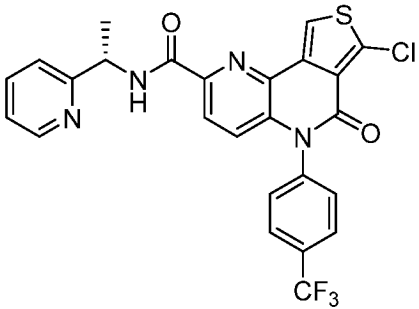
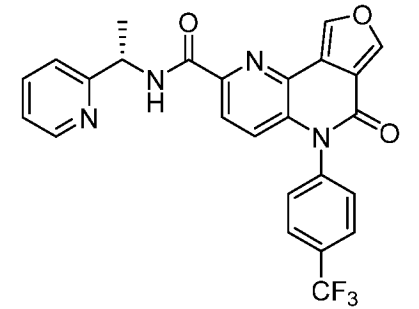
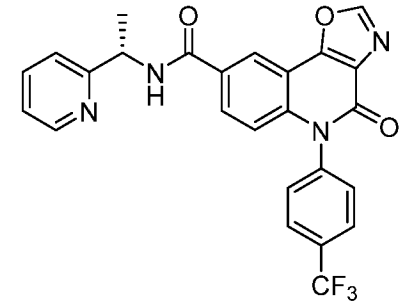
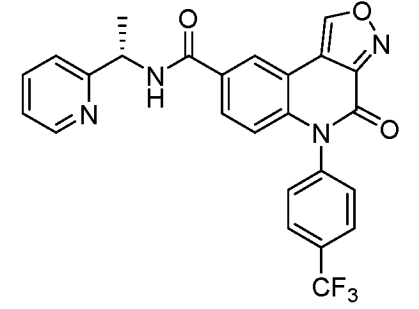
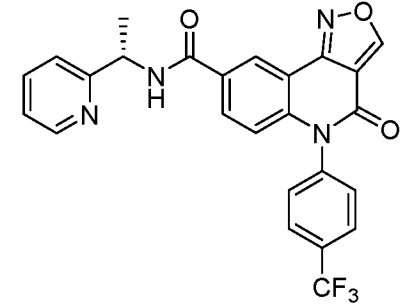
T-324		A	A
T-326		A	A
T-327		A	A
T-328		A	A
T-329		A	A

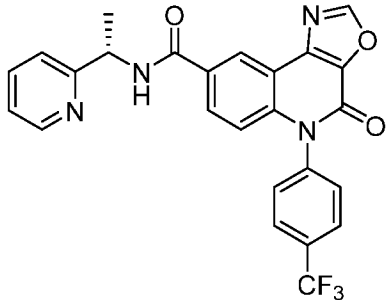
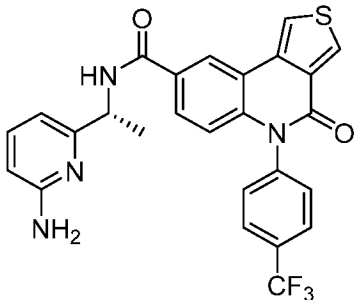
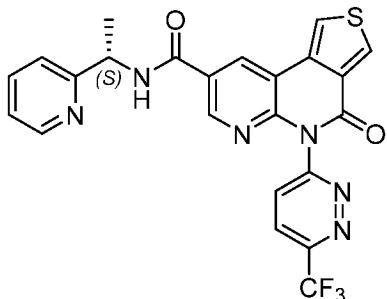
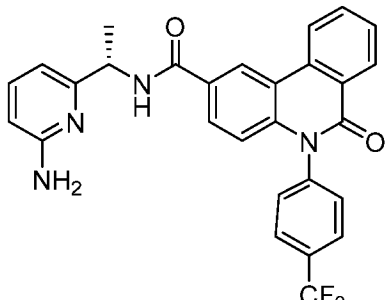
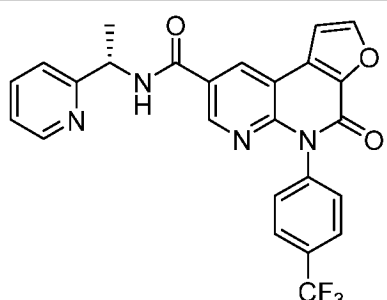
T-330		A	A
T-331		A	A
T-332		A	A
T-333		A	A
T-334		A	A

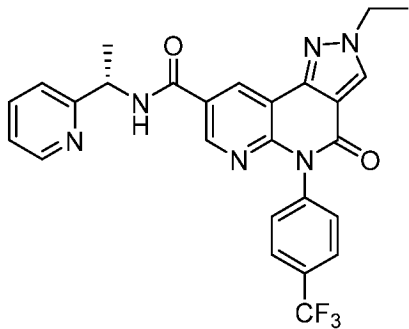
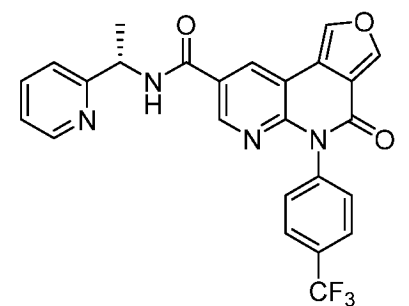
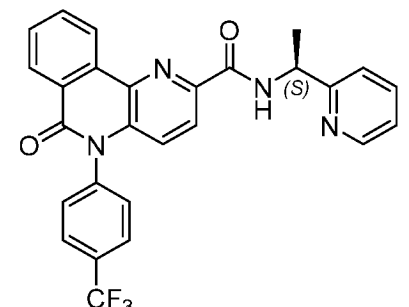
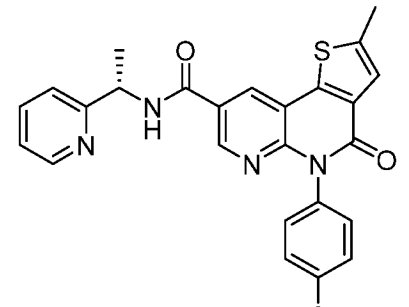
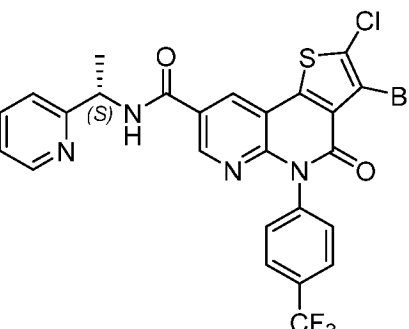
T-335		A	A
T-336		A	A
T-337		A	A
T-454		A	A
T-372		B	B

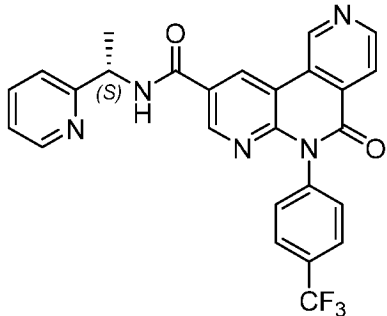
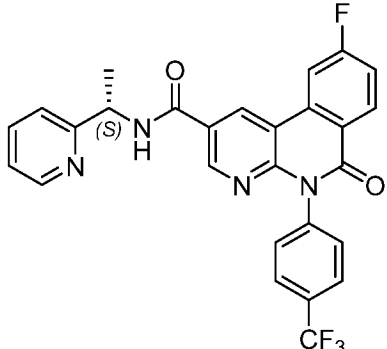
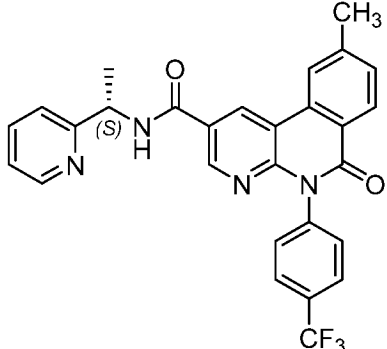
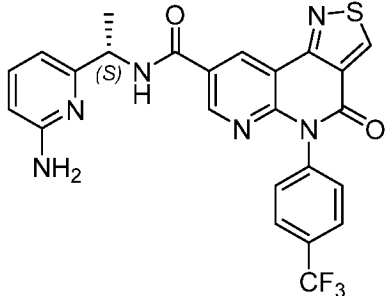
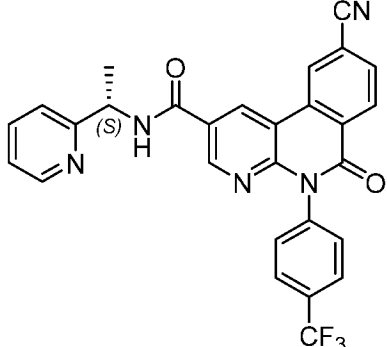
T-373		B	B
T-374		A	A
T-375		A	A
T-376		A	A
T-377		A	A

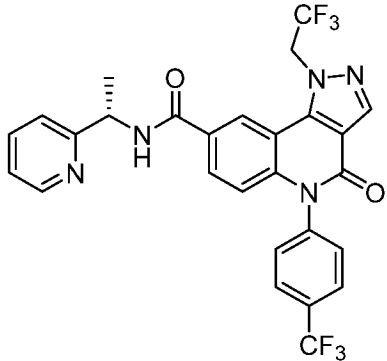
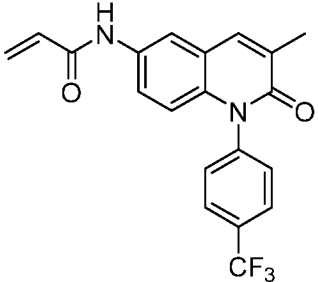
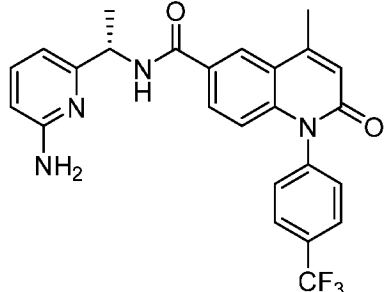
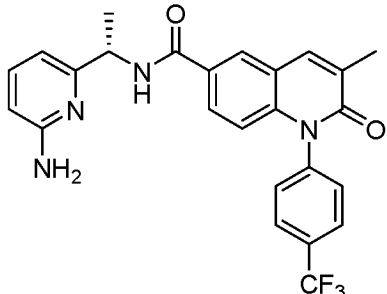
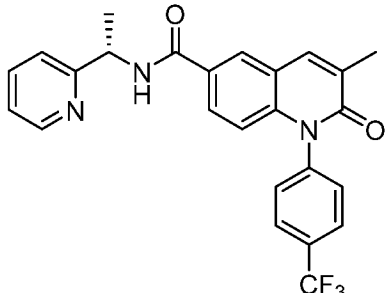
T-378		A	A
T-384		A	A
T-385		A	A
T-386		A	A
T-387		A	A

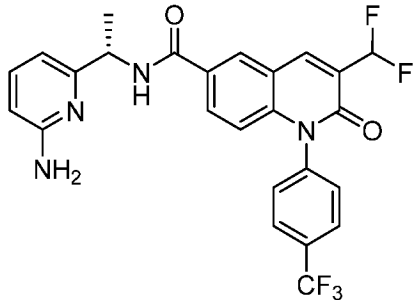
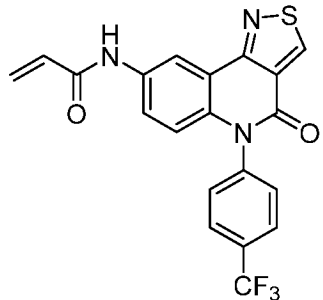
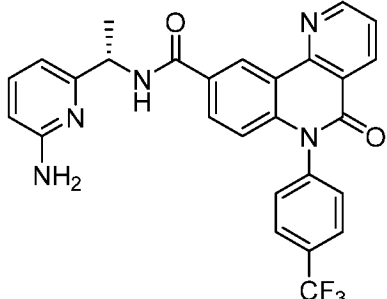
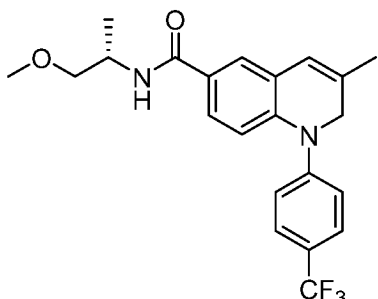
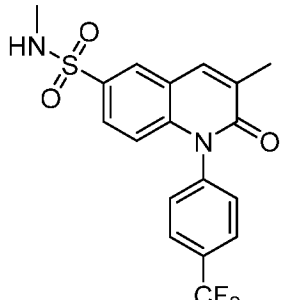
T-388		A	A
T-389		A	A
T-391		A	A
T-394		A	A
T-395		A	A

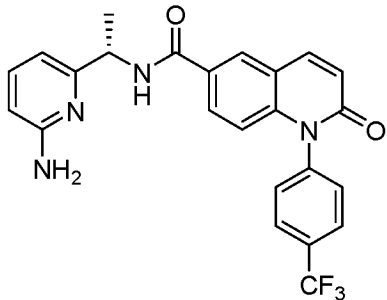
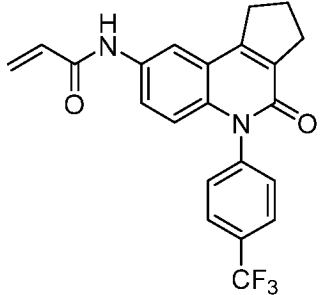
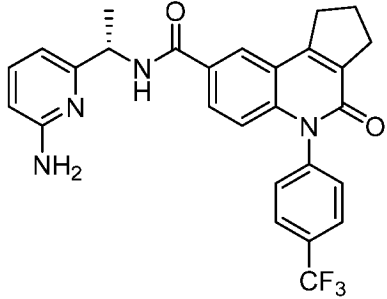
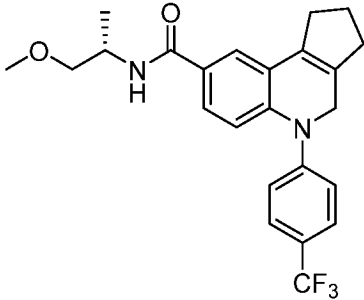
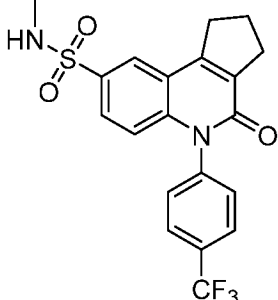
T-396		A	A
T-397		A	A
T-398		B	B
T-399		A	A
T-400		A	A

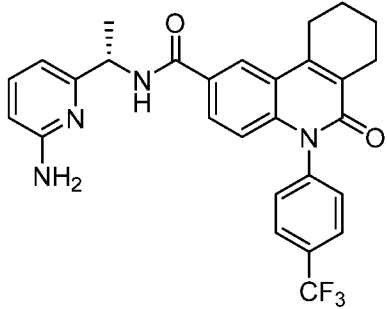
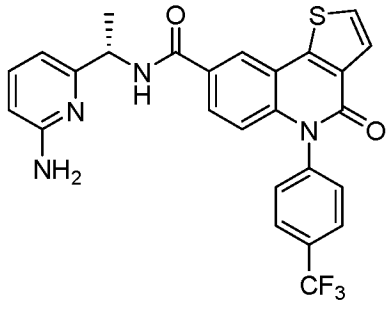
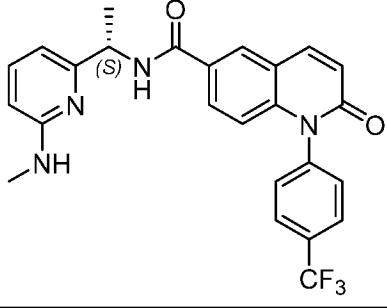
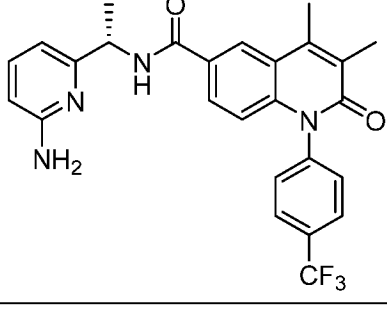
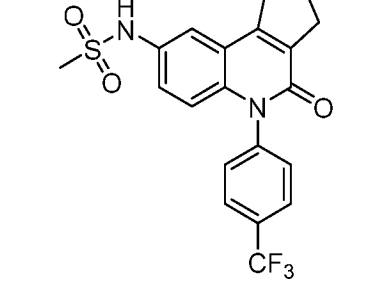
T-401		A	A
T-402		A	A
T-403		A	A
T-404		A	A
T-405		A	A

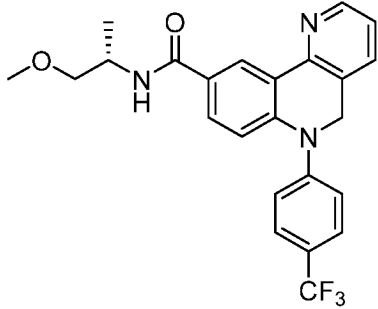
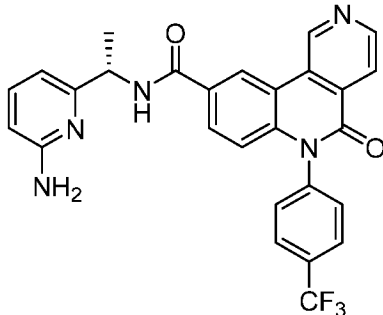
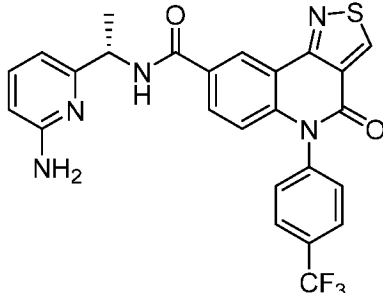
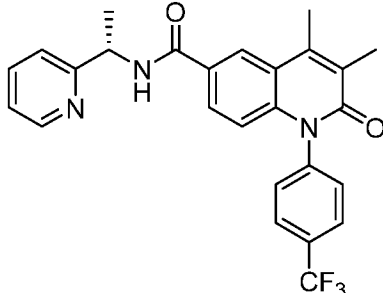
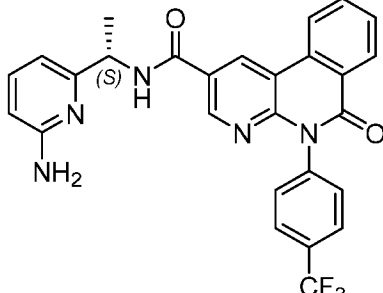
T-406		A	A
T-407		A	A
T-408		A	A
T-409		A	A
T-410		A	A

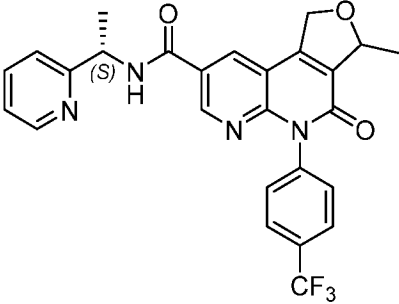
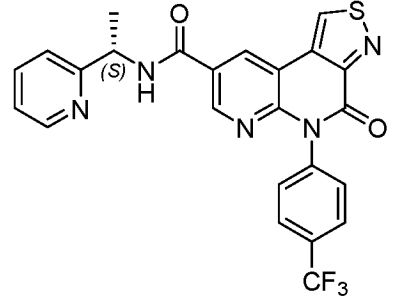
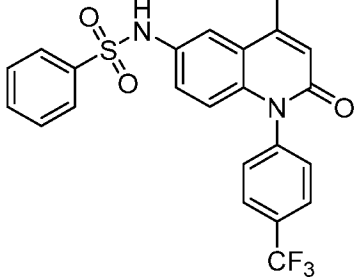
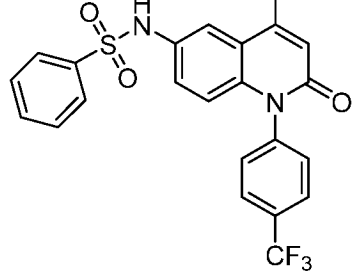
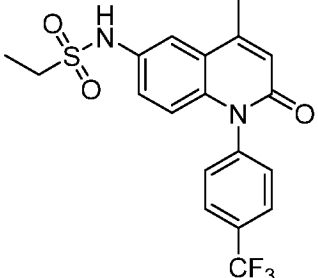
T-411		B	A
T-412		A	A
T-413		A	A
T-414		A	A
T-415		A	A

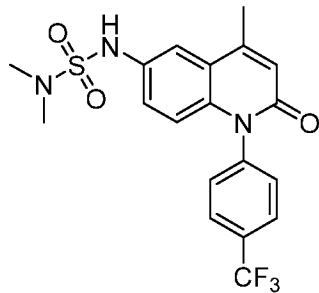
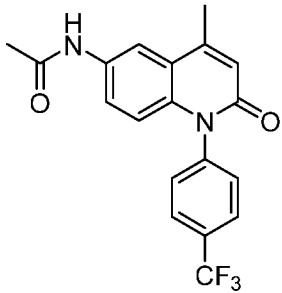
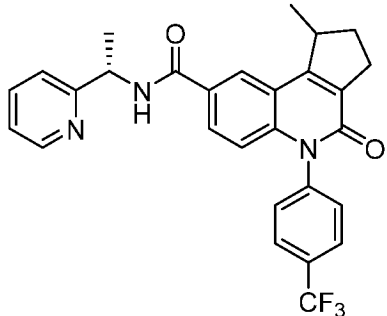
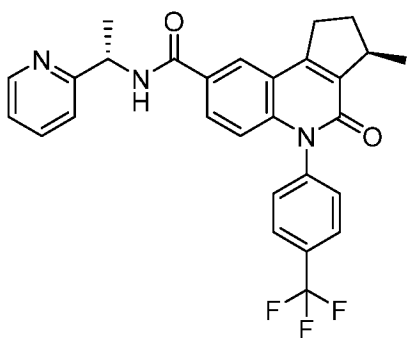
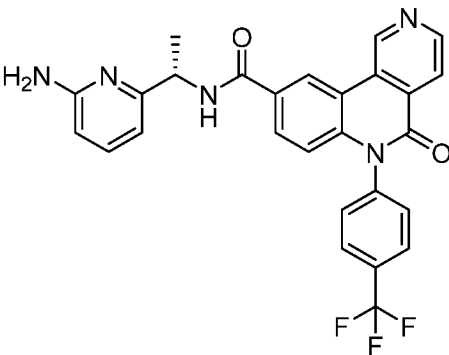
T-417		A	A
T-418		A	A
T-419		A	A
T-420		A	A
T-421		A	A

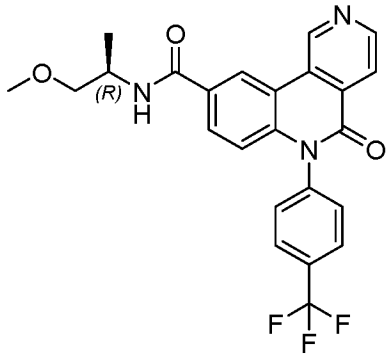
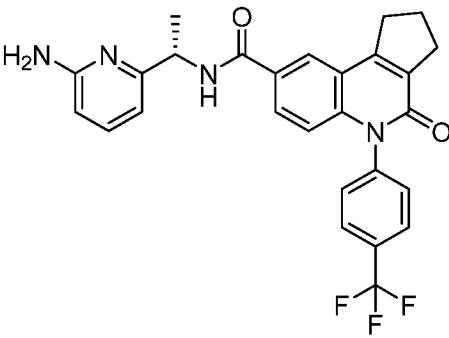
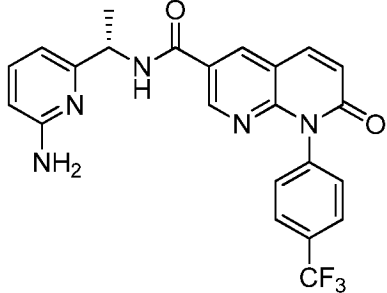
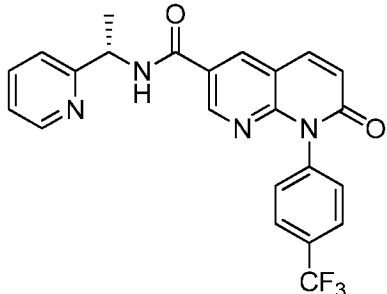
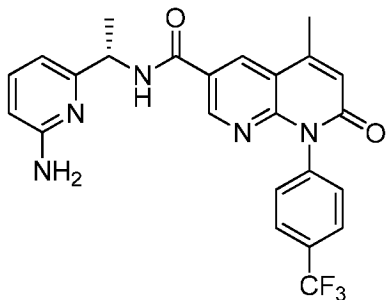
T-423		A	A
T-424		A	A
T-425		A	A
T-426		A	A
T-427		A	A

T-428		A	A
T-429		A	A
T-430		A	A
T-431		A	A
T-432		A	A

T-433		A	A
T-434		A	A
T-435		A	A
T-436		A	A
T-437		A	A

T-438			B
T-439		A	A
T-440			
T-441			
T-442			A

T-443			
T-444			B
T-445		A	A
T-446		A	A
T-447		A	A

T-448		B	B
T-449		A	A
T-455		A	A
T-456		A	A
T-457		A	A

T-458		A	A
T-459		A	A
T-460		A	A
T-461		A	A
T-462		A	A

Из таблицы 1 видно, что большая часть соединений по настоящему изобретению обладают высокой ингибирующей активностью в отношении клеток мезотелиомы плевры человека NCI-H226.

Пример эксперимента 3. Экспериментальное фармакокинетическое исследование соединений

Фармакокинетическое исследование соединений T-32/T-105/T-253/T-272/T-273/T-

277 по настоящему изобретению.

Протокол экспериментального исследования фармакокинетики у крыс

(1) Необходимые животные: здоровые взрослые крысы-самцы линии SD, 3 особи возрастом от 6 до 8 недель и массой 200–300 г.

(2) Необходимое оборудование: аналитические весы, весы для взвешивания животных, магнитная мешалка, центрифуга с охлаждением, одноканальный ручной дозатор и т. д.

(3) Необходимые реактивы: антикоагулянт ЭДТА-Na₂ и т. д. В колбу помещали навеску 11,2 г ЭДТА-Na₂, добавляли 100 мл физиологического раствора и встряхивали до полного растворения. После приготовления полученный раствор распределяли по 20 мкл в центрифужные пробирки вместимостью 1,5 мл для забора проб цельной крови.

(3) К примерно 10 мг (точная навеска) испытуемого образца после преобразования добавляли 5 % раствора ДМСО для растворения, 30 % ПЭГ400 и 65 % (10 % раствора Нр-β-CD в PBS) для обработки ультразвуком и равномерно перемешивали на вихревой мешалке для получения раствора с концентрацией 1 мг/мл, который нужно использовать свежеприготовленным.

(4) 0,1 мл образца помещали в центрифужную пробирку вместимостью 1,5 мл и хранили при -80 °С для анализа концентрации раствора для введения лекарственного средства.

(5) Животных содержали в клетках для крыс и им не давали корм (в течение не менее 10 ч) со дня, предшествующего испытанию (но можно было пить воду). В день испытания животных по отдельности взвешивали и на хвосты прикрепляли бирки. Перед введением препарата отбирали холостую пробу крови. Кровь отбирали из хвостовой вены.

(6) Путь введения: через зонд (внутри); дозировка: 10 мг/кг; объем введения: 10 мл/кг.

(7) Процедура: в перчатках для защиты от укусов левой рукой берут крысу, ставят ее вертикально, в горло через рот протягивают желудочный зонд 16, зонд вставляют, когда животное перестает сопротивляться, после чего вводят препарат в желудок.

(8) У испытуемых животных отбирали пробы по 0,2 мл цельной крови, которые добавляли в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-Na₂, перед введением и через 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч после введения, соответственно. Пробирки переворачивали вверх-вниз 3–4 раза для равномерного перемешивания, центрифугировали при 4 °С и 10000g в течение 5 мин для отделения плазмы и хранили при -80 °С для анализа. Кровь отбирали из хвостовой вены.

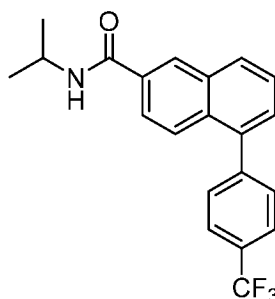
(9) Концентрацию исходного лекарственного средства в плазме определяли методом ЖХ-МС/МС, строили кривую зависимости концентрации лекарственного средства в крови от времени и рассчитывали основные фармакокинетические параметры с использованием некомпартментной модели.

(10) Фармакокинетические параметры T-32/T-105/T-253/T-272/T-273/T-277 представлены ниже в таблице 2.

Таблица 2

Параметры таблицы 2	T _{макс} (ч)	C _{макс} (нг/мл)	AUC _{last} (ч*нг/мл)	MRT _{last} (ч)
T-32	2,5	2220	22233,5	6,88
T-105	4,0	3873,02	53858,70	9,48
T-253	4,7	2640	39243	9,78
T-272	5,3	1407	21201	9,96
T-273	4,0	1377	11544	6,34
T-277	4,7	2653	26919	7,28
Контрольное соединение 1	2,0	584	2181	2,92

Контрольное соединение 1 представляет собой соединение, которое раскрыто в патенте WO2020097389A1, и имеет лучшие свойства, его структурная формула представлена на следующем рисунке:

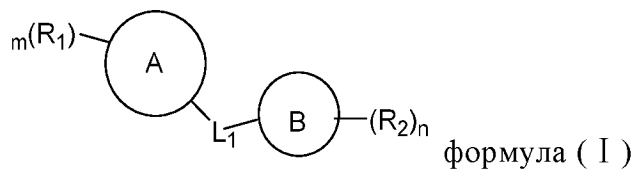


Контрольное соединение 1

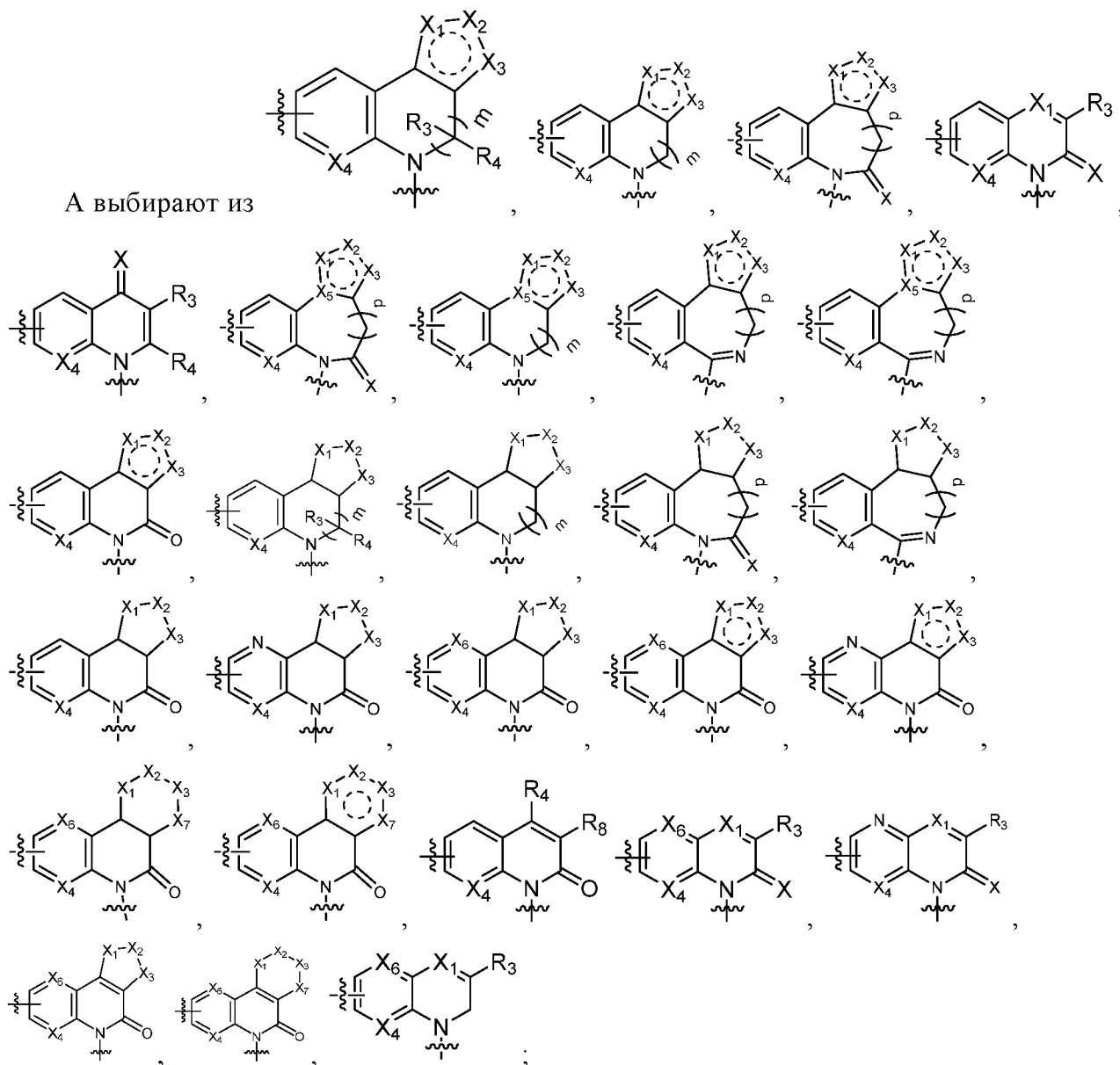
Все документы, упомянутые в настоящем изобретении, приведены в настоящей заявке в виде ссылок, как если бы каждый документ был отдельно приведен в виде ссылки. Кроме того, следует понимать, что после изучения вышеизложенного описания настоящего изобретения специалисты в этой области могут вносить в настоящее изобретение различные изменения или модификации, при этом такие эквивалентные формы также попадают в объем, определенный прилагаемой формулой изобретения настоящей заявки.

Формула изобретения

1. Соединение согласно формуле I, либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство,



где:



L_1 может отсутствовать или представлять собой CR_3R_4 ;

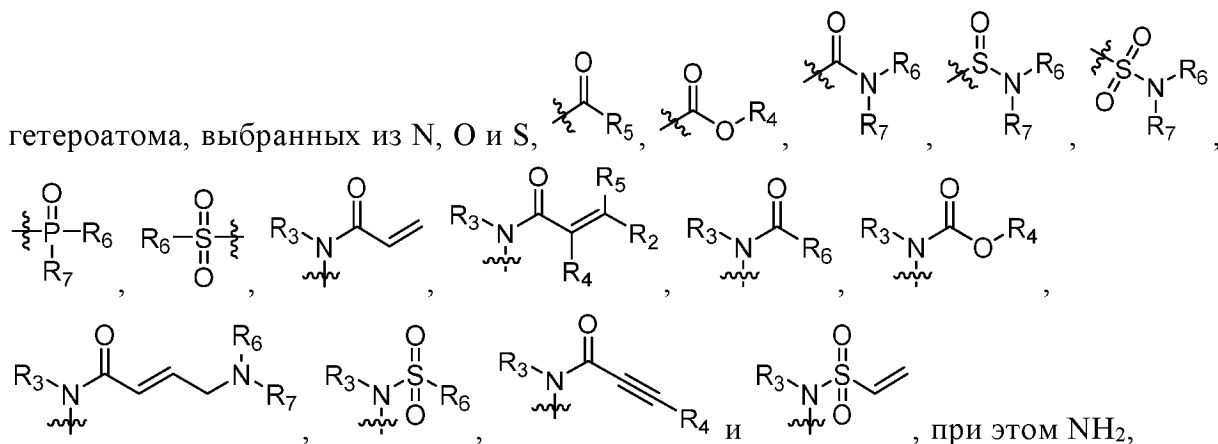
B выбирают из C6-C10 арила или 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, C5-C10 циклоалкила;

X выбирают из O, NH, CR_3R_4 и S;

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ и X_7 независимо выбирают из $CR_3, (CR_3)_2, N, O, S, SR_3, SR_3R_4,$

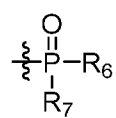
NR_4 , CR_3R_4 , $(\text{CR}_3\text{R}_4)_2$;

R_1 независимо выбирают из H, D, галогена, CN, NH_2 , уреидогруппы, карбоксила, карбаматной группы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкоксигруппы, С6-С10 арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3



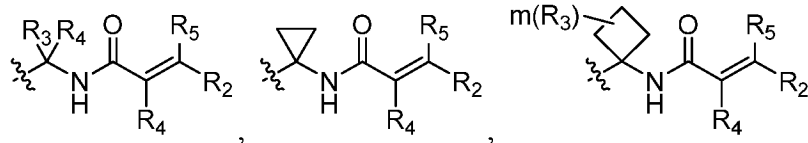
сложноэфирная группа, уреидогруппа, карбаматная группа, ациламиногруппа, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкоксигруппа, С6-С10 арил и 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R;

каждый из R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбирают из H, D, галогена, CN, NH_2 , $-\text{CO}-(\text{C}_{1-6}$ алкил)-группы, =O, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ алкил)-группы, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{OBi}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_6\text{R}_7$,

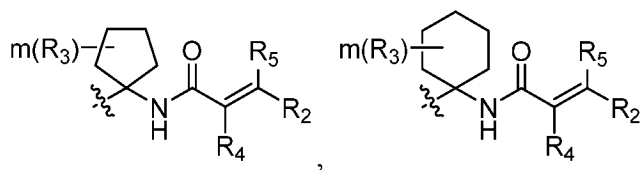


, сложноэфирной группы, уреидогруппы, карбаматной группы, ациламиногруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкоксигруппы, С6-С10 арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, SF_5 , при этом NH_2 , сложноэфирная группа, уреидогруппа, карбаматная группа, ациламиногруппа, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксигруппа, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкоксигруппа, С6-С10 арил и 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R; либо X_1 и X_7 независимо представляют собой CR_3R_4 , а X_1 и X_7 имеют общий R3 и R3 представляет собой С1-С6 алкилен;

R_6 и R_7 независимо выбирают из водорода, D, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, С6-С10 арила, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил)-группы, $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$ -группы, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5–10-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_{1-6}$ алкил)-группы, $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_{2-6}$ алкенил)-группы, при этом C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, С6-С10 арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R, либо R_6 и R_7 образуют 3–7-членный карбоцикл, либо R_6 и R_7 образуют 3–7-членный гетероцикл, содержащий N, O или S;



R_8 выбирают из



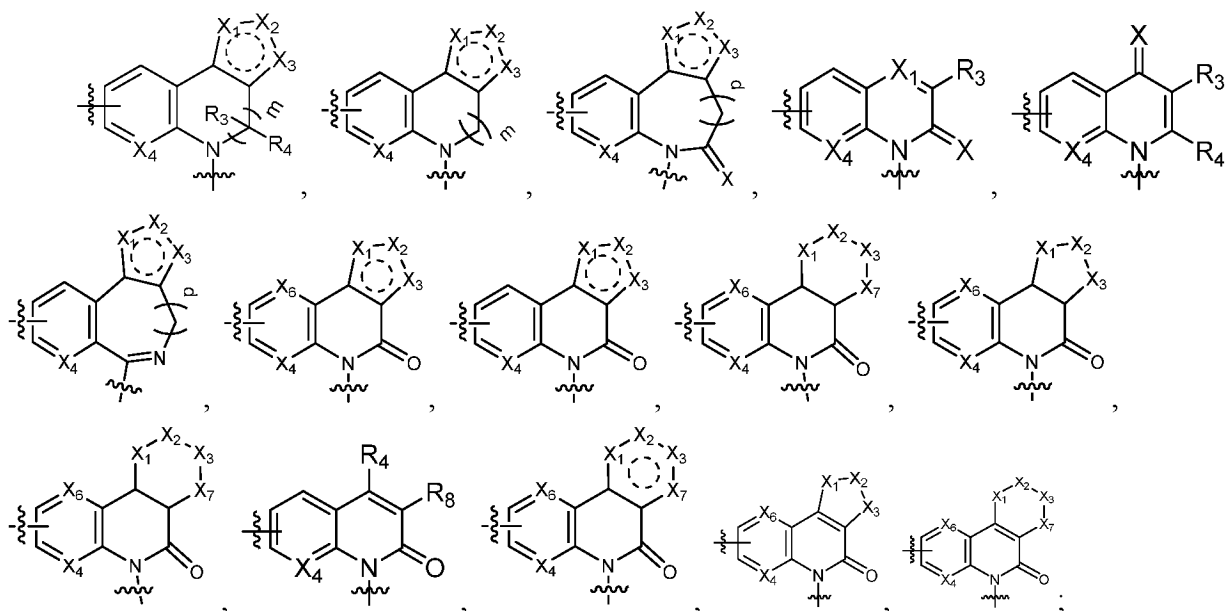
каждый R независимо выбирают из галогена, CN, OH, $-(C_{1-6}$ алкилен)- $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ -группы, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил)-группы, сложноэфирной группы, уреидогруппы, карбаматной группы, ациламиногруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкоксигруппы, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_6-C_{10} арила, 5–10-членного гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных или незамещенных R' ; R' независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил)-группы, $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ -группы, CN, галогена, =O;

каждый m и n независимо выбирают из 1, 2, 3 и 4;

r выбирают из 0, 1 и 2.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где:

A выбирают из

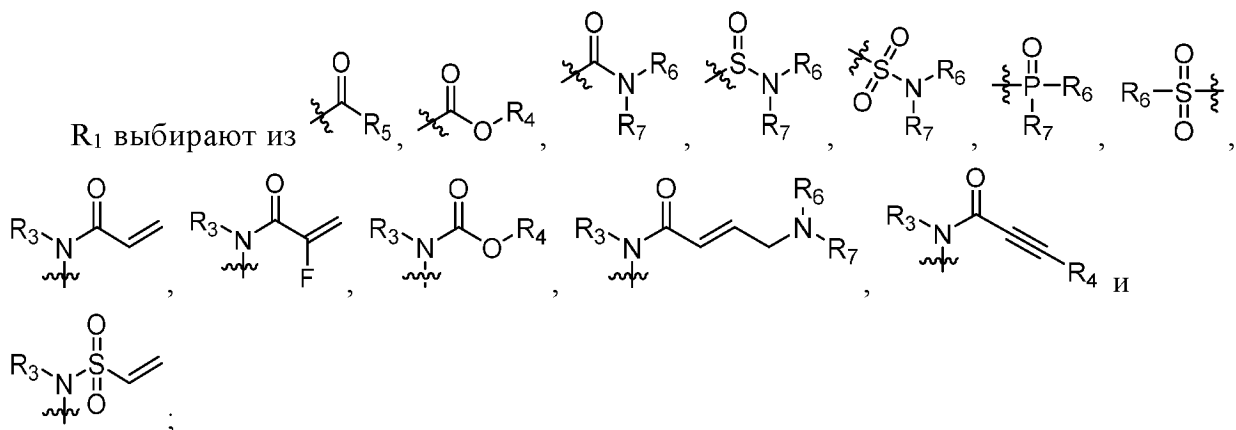


L_1 может отсутствовать или представлять собой CR_3R_4 ;

V представляет собой C_6-C_{10} арил;

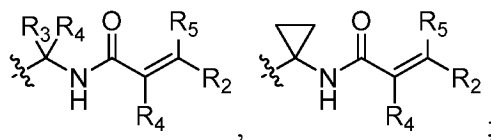
X представляет собой O;

X_1, X_2, X_3, X_4, X_6 и X_7 независимо выбирают из CR_3, N, CR_3R_4 и NR_4 ;



каждый из R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбирают из H, галогена, CN, NH₂, -CO-(C₁₋₆ алкил)-группы, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкоксигруппы, C₆₋₁₀ арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом NH₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкоксил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкоксигруппа, C₆₋₁₀ арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R;

R₆ и R₇ независимо выбирают из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, -S(O)₂-(C₁₋₆ алкил)-группы, -S(O)₂-(C₂₋₆ алкенил)-группы, при этом C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещены 1, 2 или 3 R, либо R₆ и R₇ образуют 3–7-членный карбоцикл или R₆ и R₇ образуют 3–7-членный гетероцикл, содержащий N, O или S;

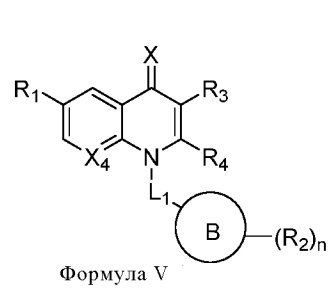
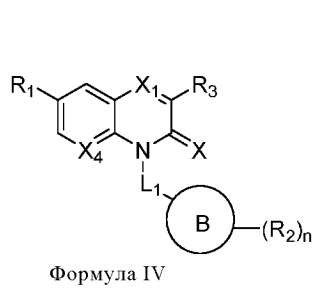
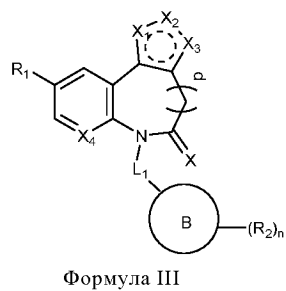
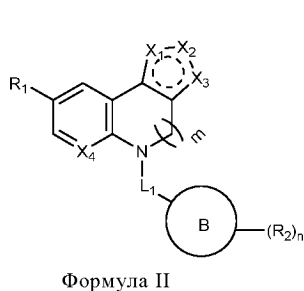


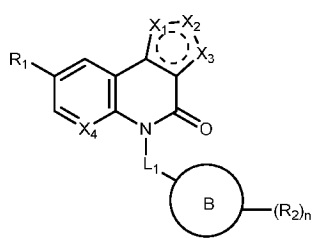
каждый R независимо выбирают из галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкоксигруппы, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила или 5–10-членного гетероарила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый m и n независимо выбирают из 1, 2, 3 и 4;

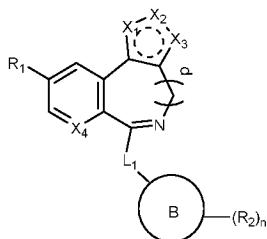
p выбирают из 0, 1 и 2.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где соединение выбирают из группы, состоящей из:

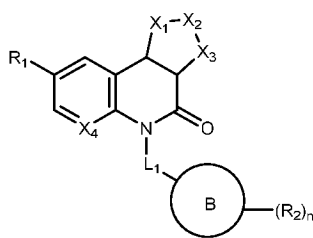




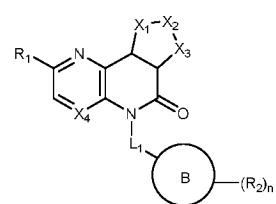
Формула VI



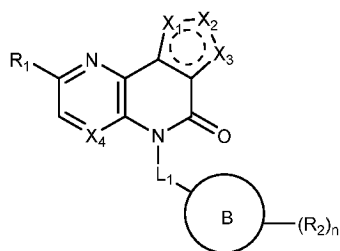
Формула VII



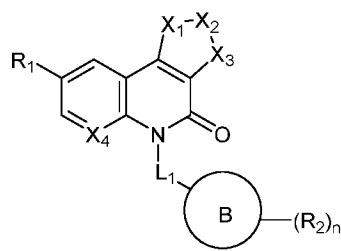
Формула VIII



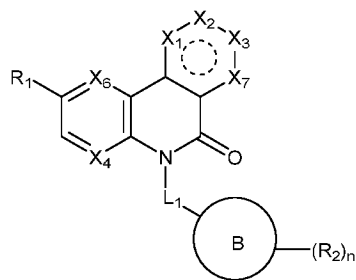
Формула IX



Формула X



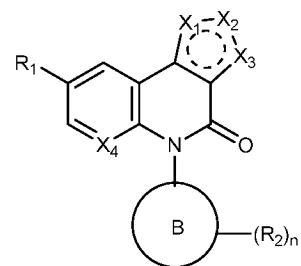
Формула 13



Формула 14

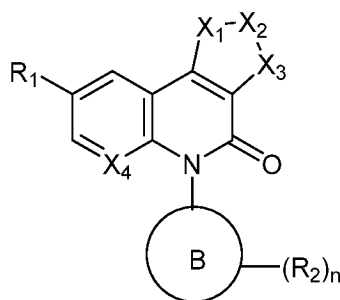
где каждая группа определена, как указано в п. 1.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или

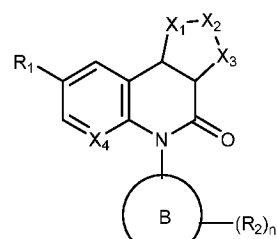


Формула XI

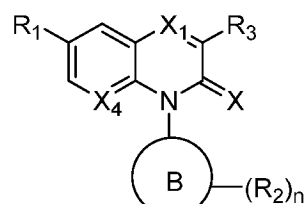
пролекарство, где соединение выбирают из группы, состоящей из:



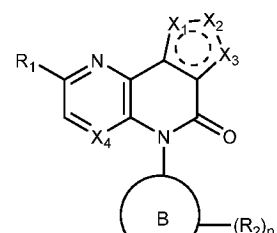
Формула 13'



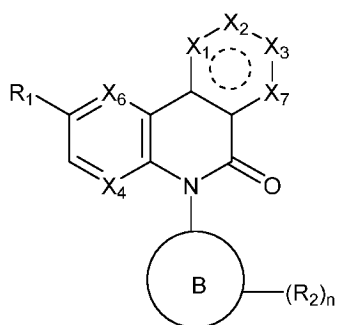
Формула XI'



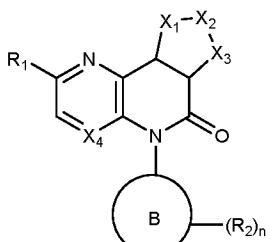
Формула IV'



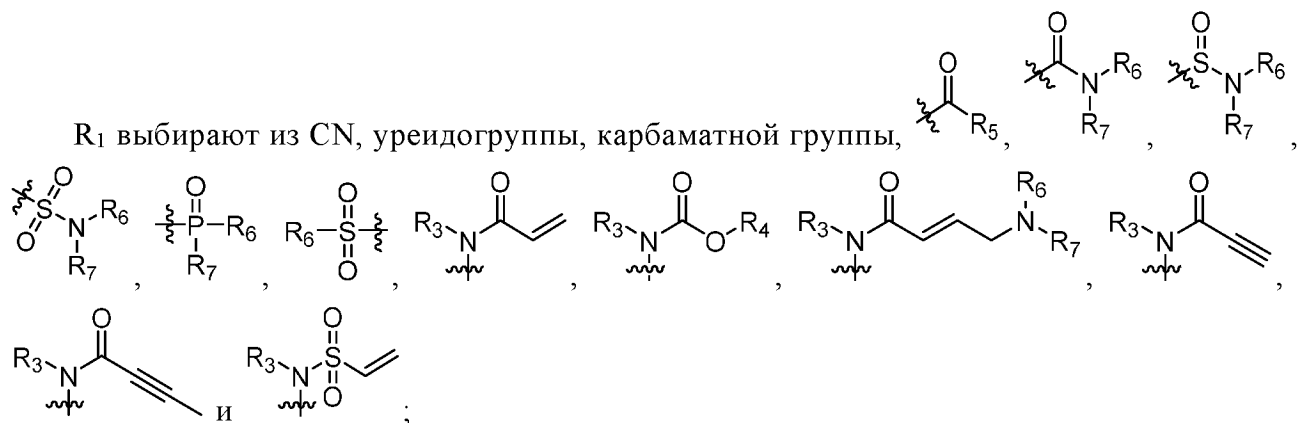
Формула XII



Формула 14'



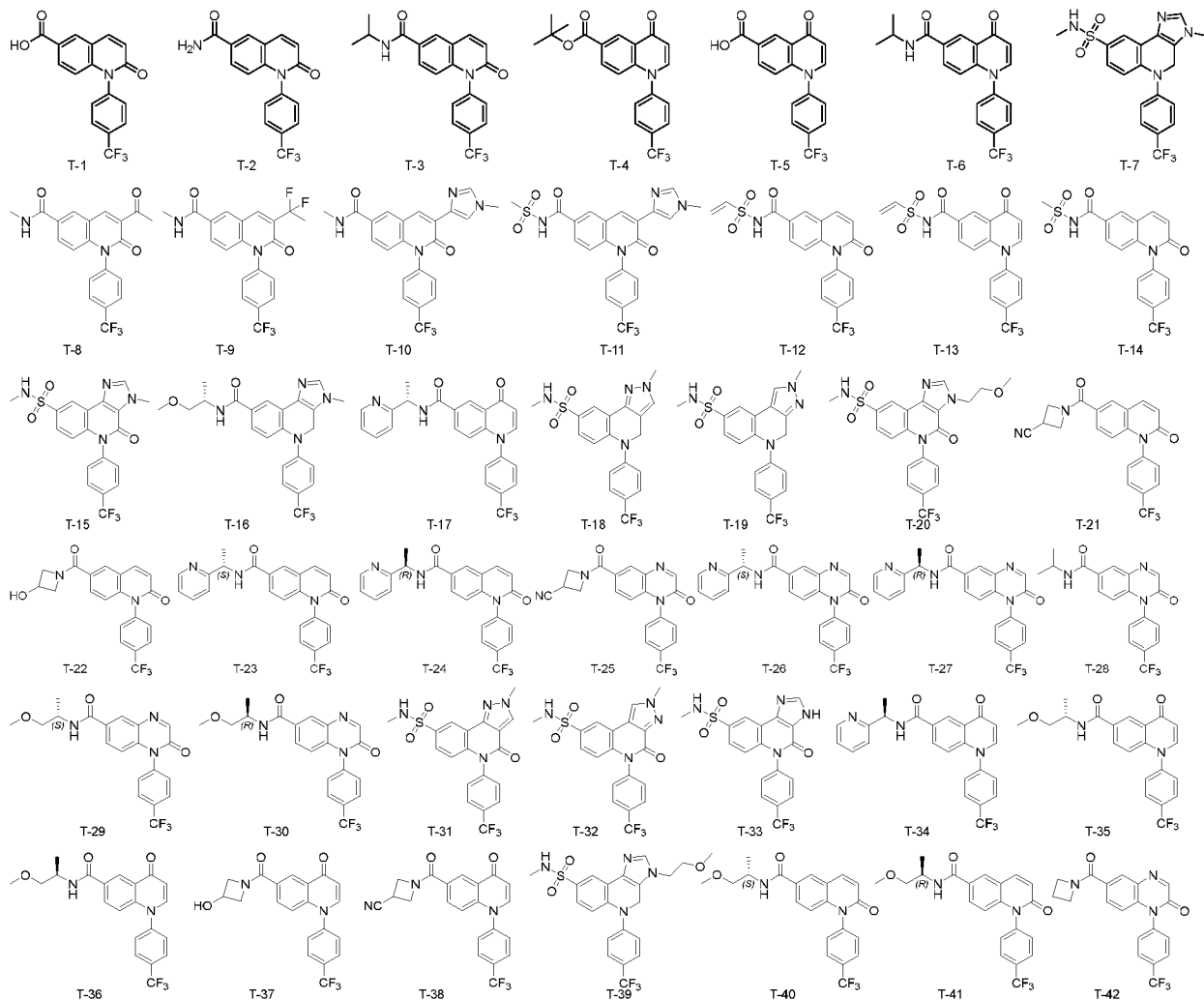
Формула XII'

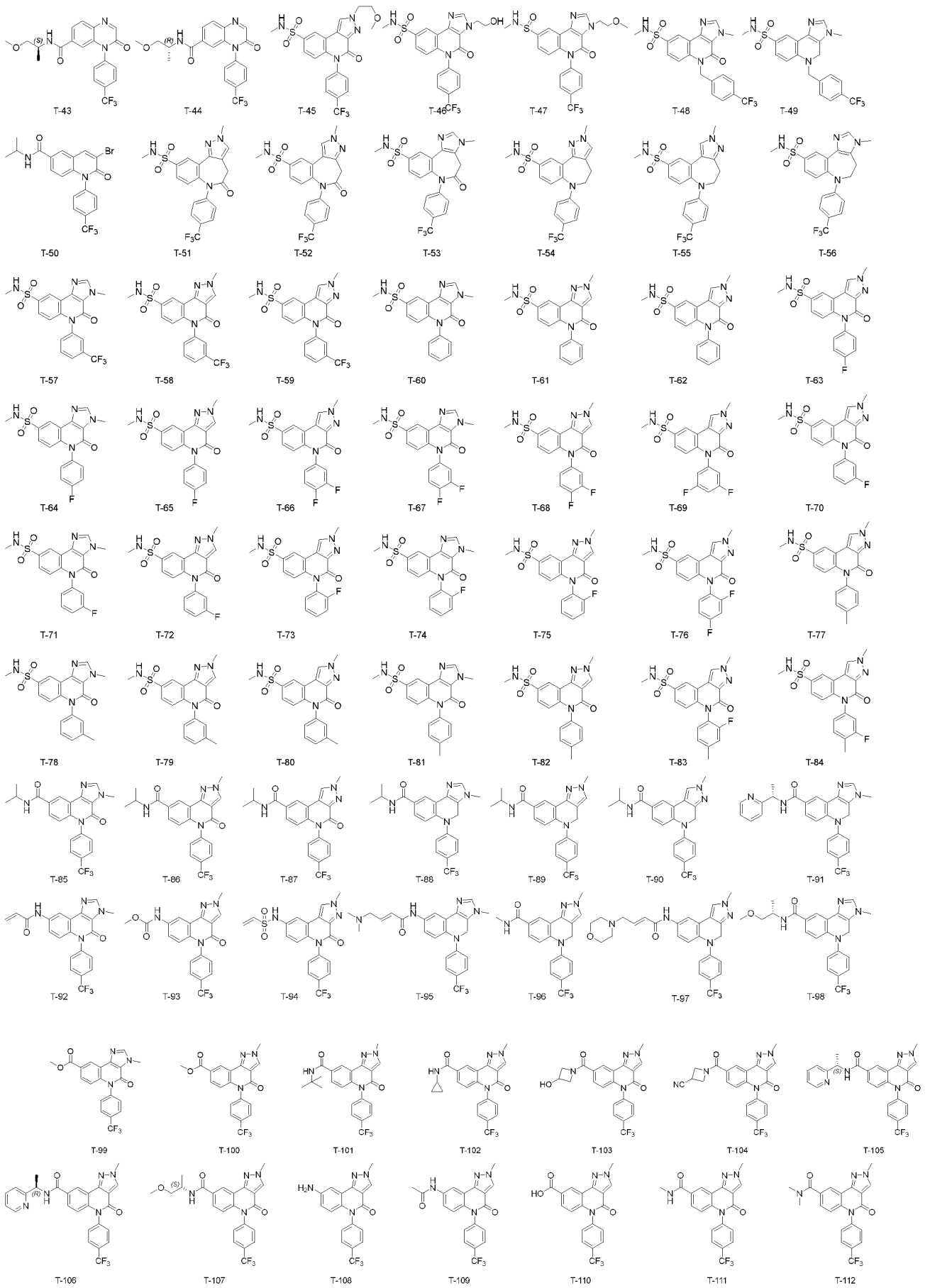


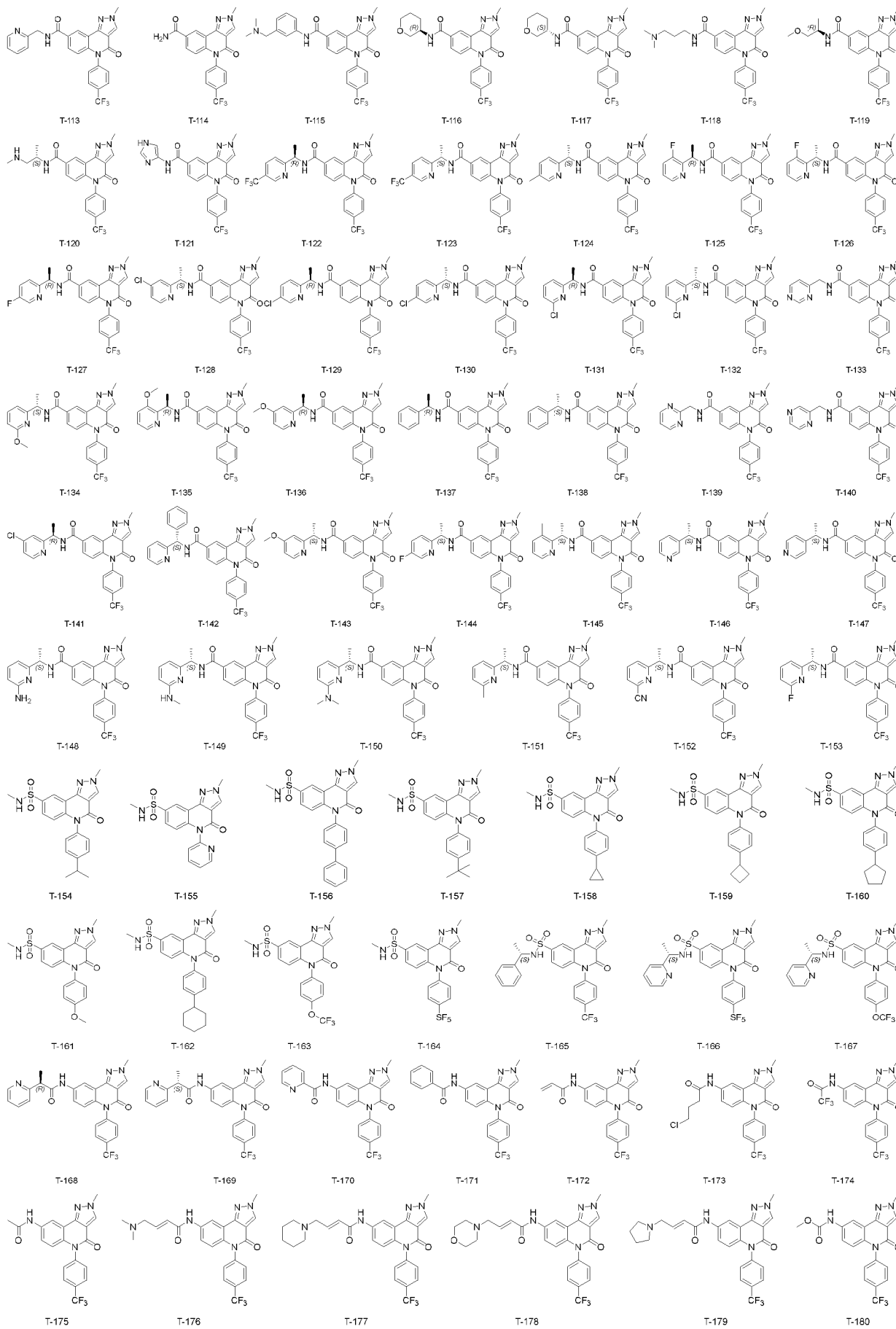
где каждая группа определена, как указано в п. 1.

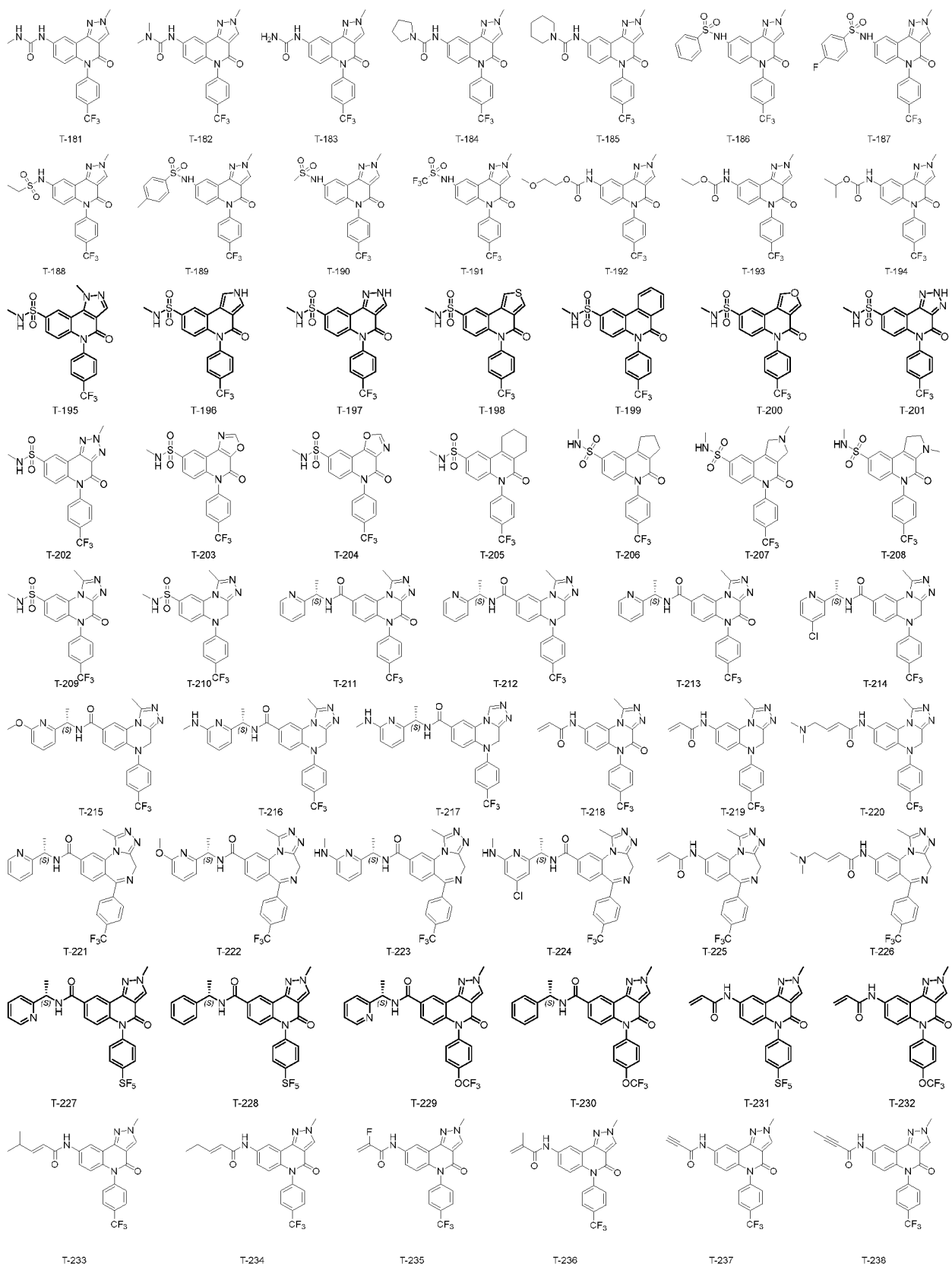
5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R_2 выбирают из трифторметила, фтора, хлора, брома, йода, метила, циклопентила и циклогексила и пентафтортиогруппы.

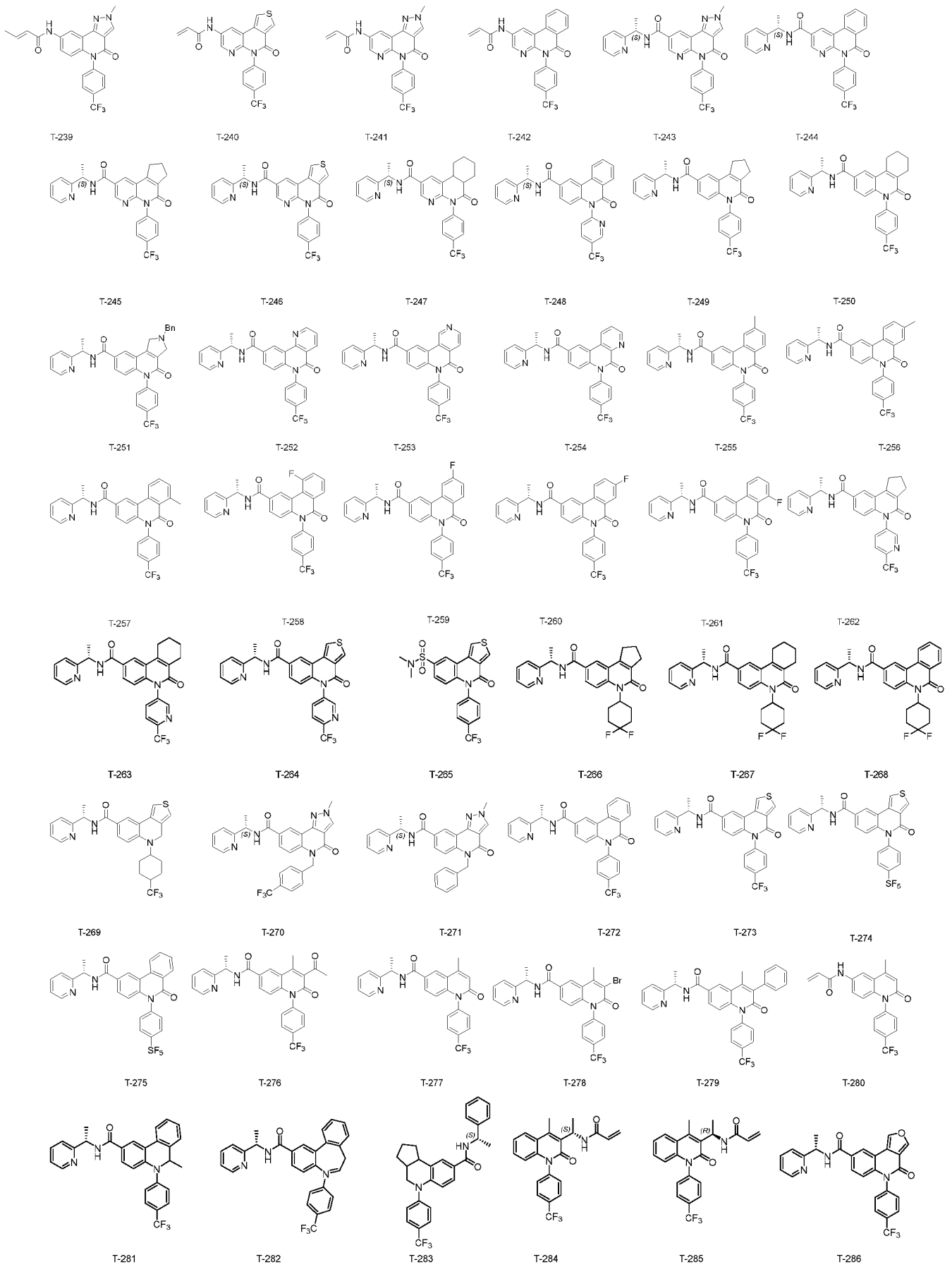
6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где соединение выбирают из группы, состоящей из:

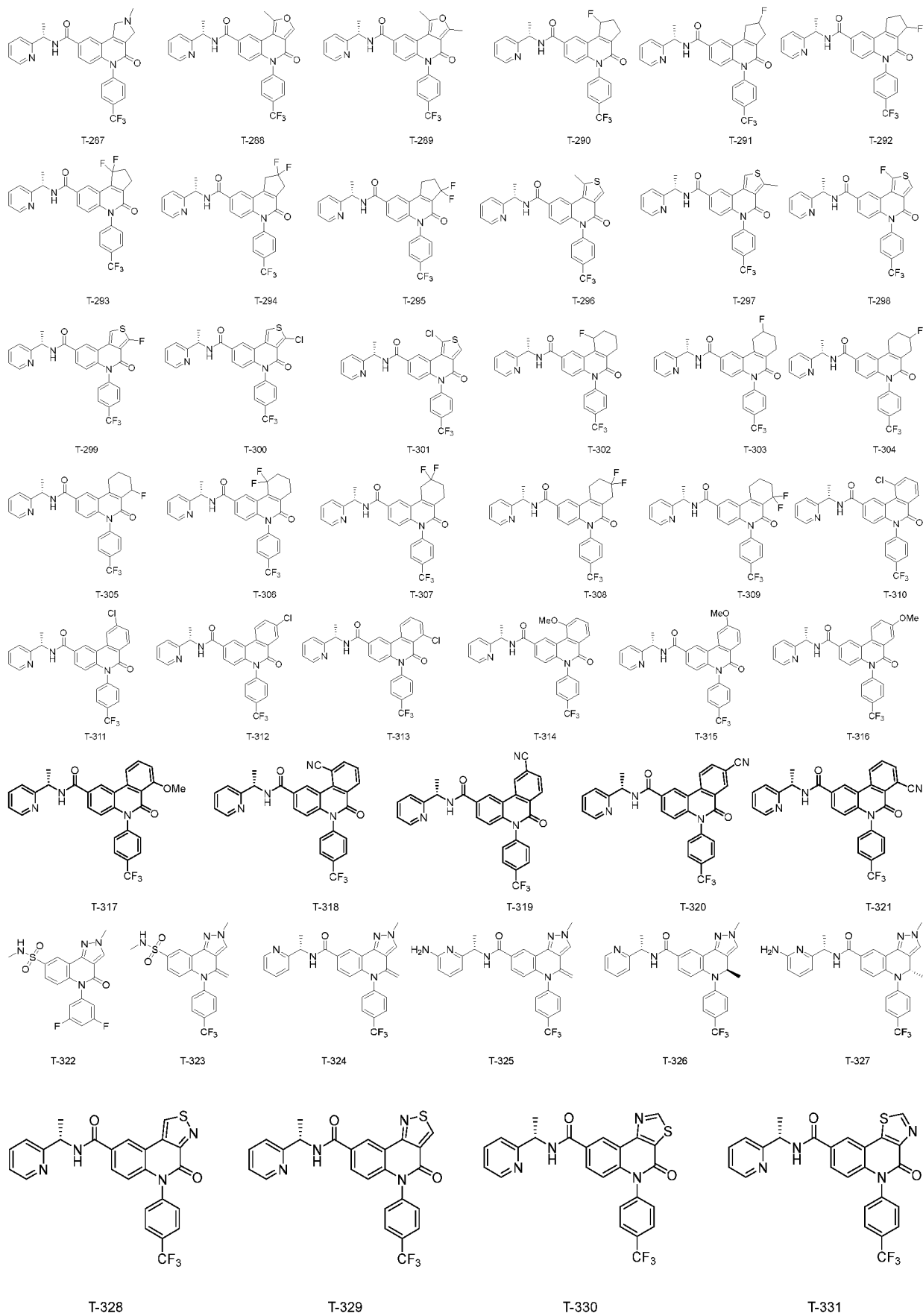


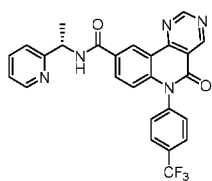




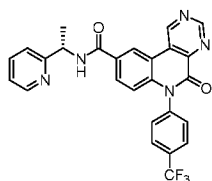




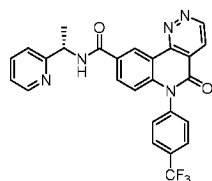




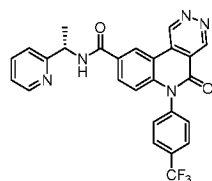
T-332



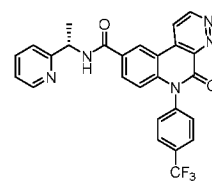
T-333



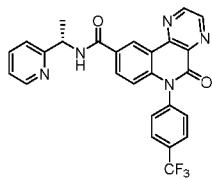
T-334



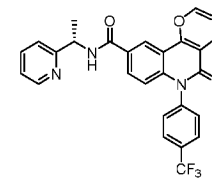
T-335



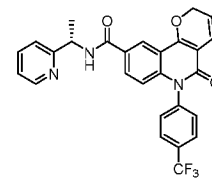
T-336



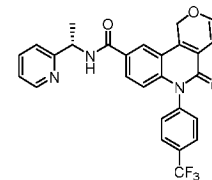
T-337



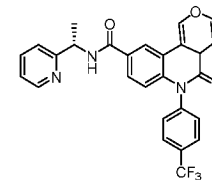
T-338



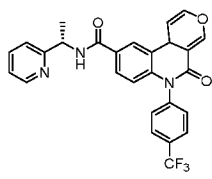
T-339



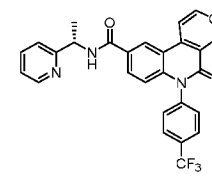
T-340



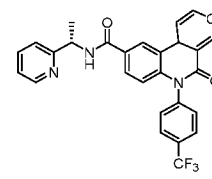
T-341



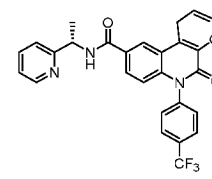
T-342



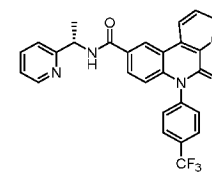
T-343



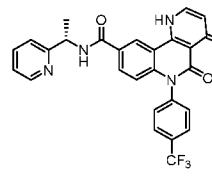
T-344



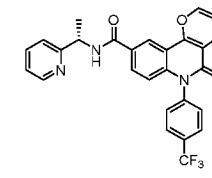
T-345



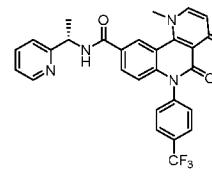
T-346



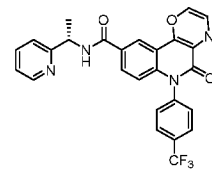
T-347



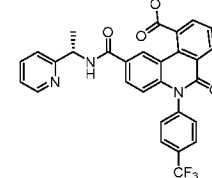
T-348



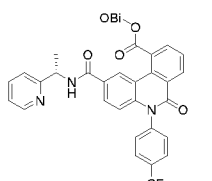
T-349



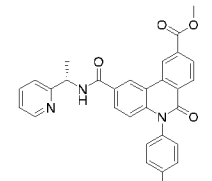
T-350



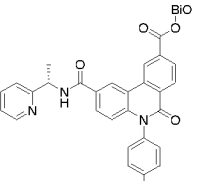
T-351



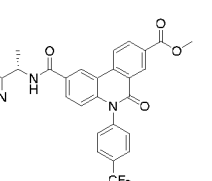
T-352



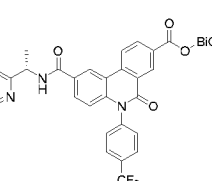
T-353



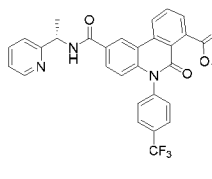
T-354



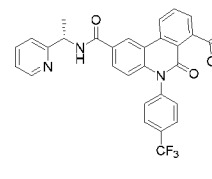
T-355



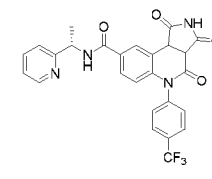
T-356



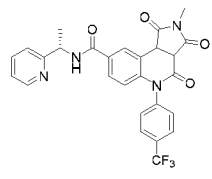
T-357



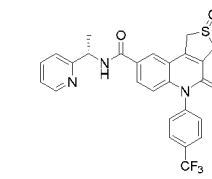
T-358



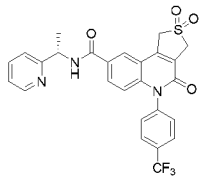
T-359



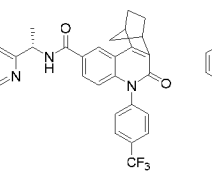
T-360



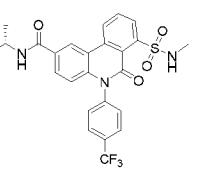
T-361



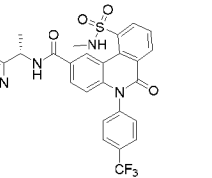
T-362



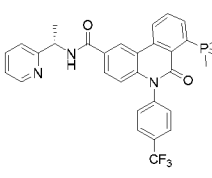
T-363



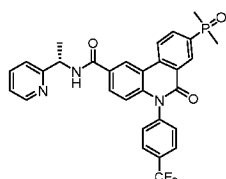
T-364



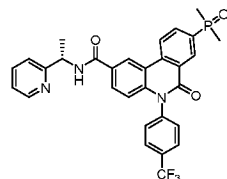
T-365



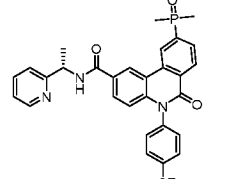
T-366



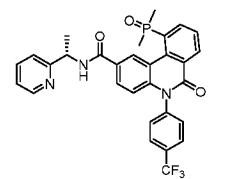
T-367



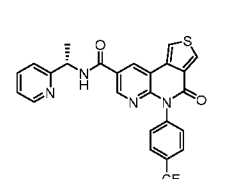
T-368



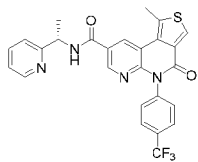
T-369



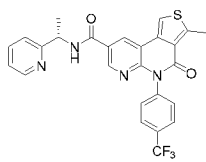
T-370



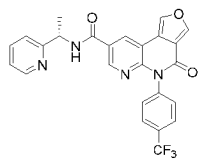
T-371



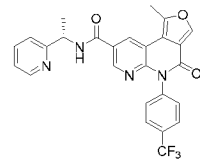
T-372



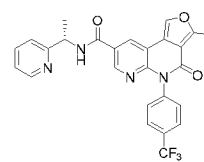
T-373



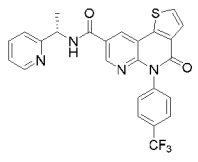
T-374



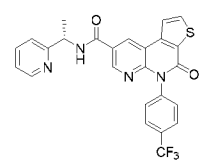
T-375



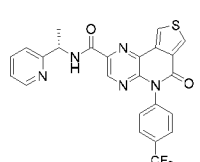
T-376



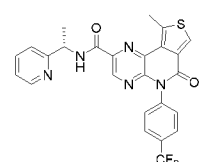
T-377



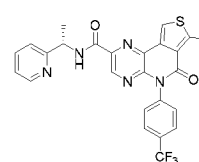
T-378



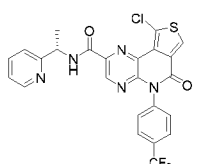
T-379



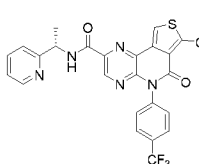
T-380



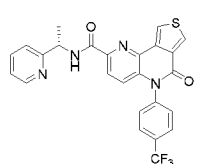
T-381



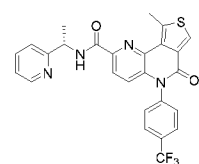
T-382



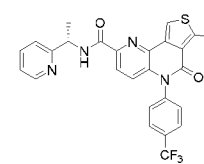
T-383



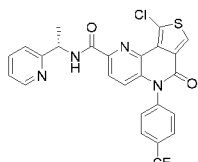
T-384



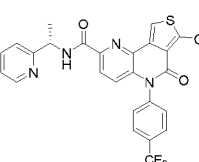
T-385



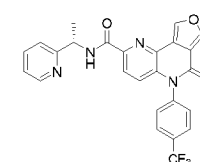
T-386



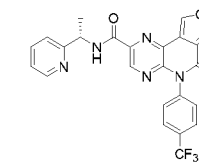
T-387



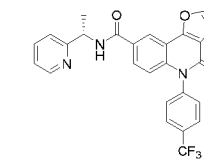
T-388



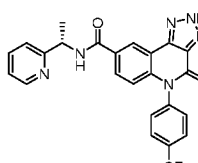
T-389



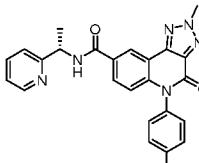
T-390



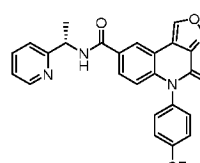
T-391



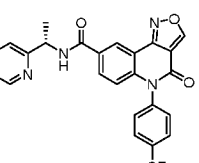
T-392



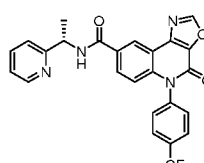
T-393



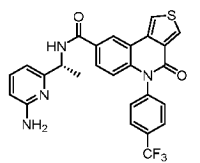
T-394



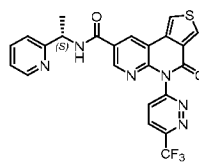
T-395



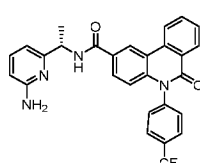
T-396



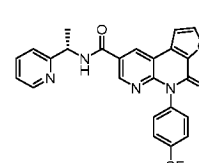
T-397



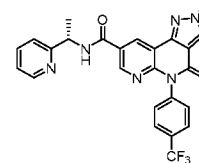
T-398



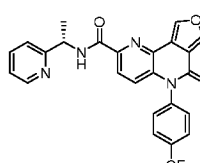
T-399



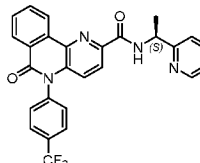
T-400



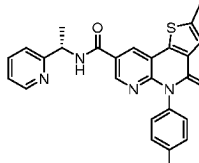
T-401



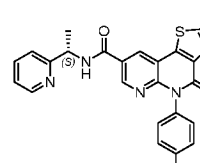
T-402



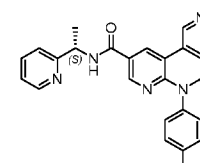
T-403



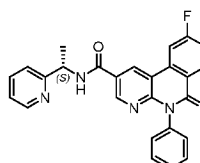
T-404



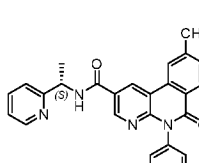
T-405



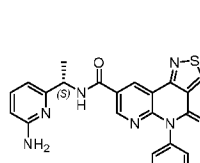
T-406



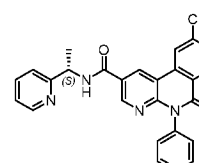
T-407



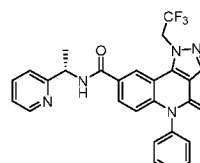
T-408



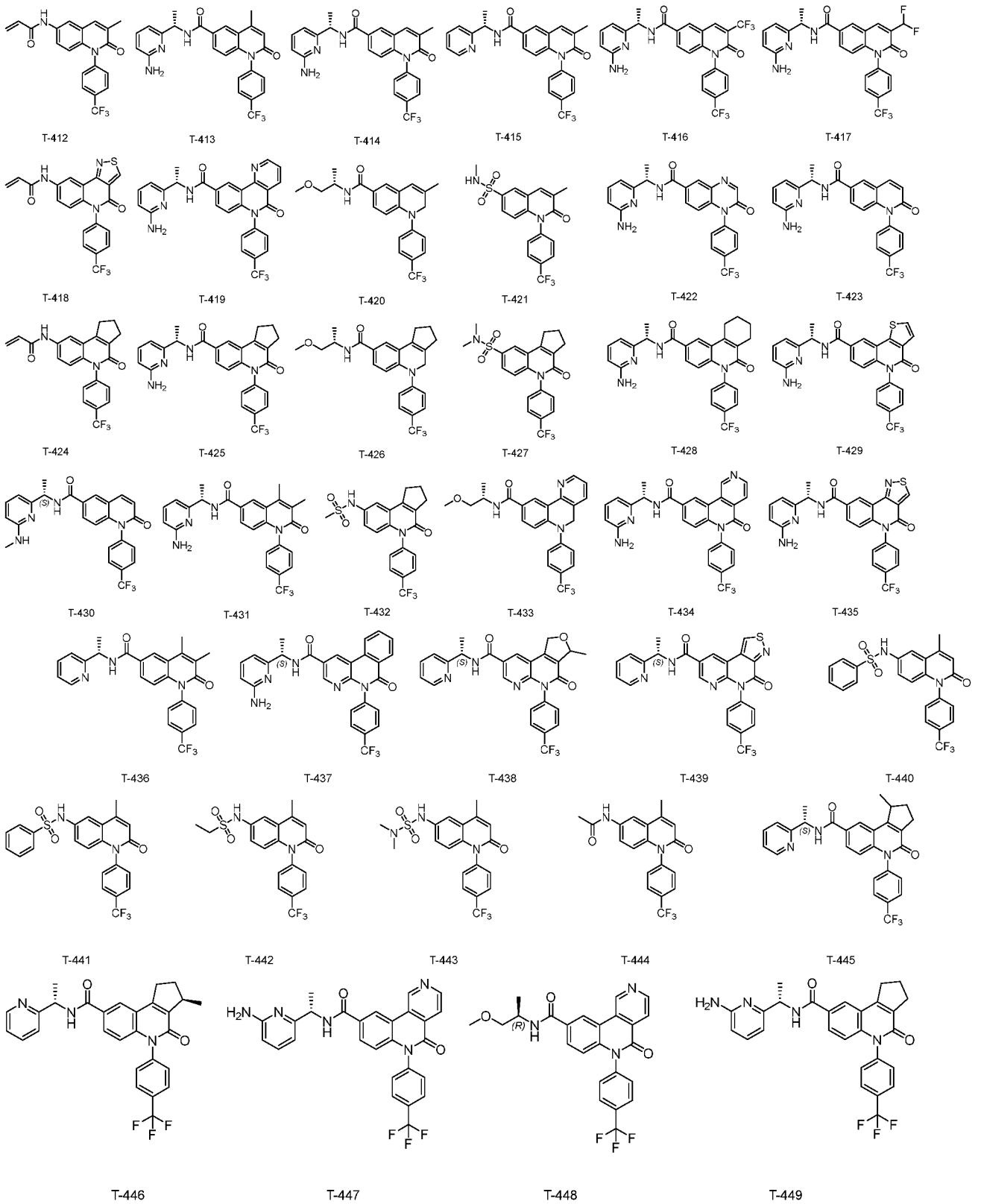
T-409

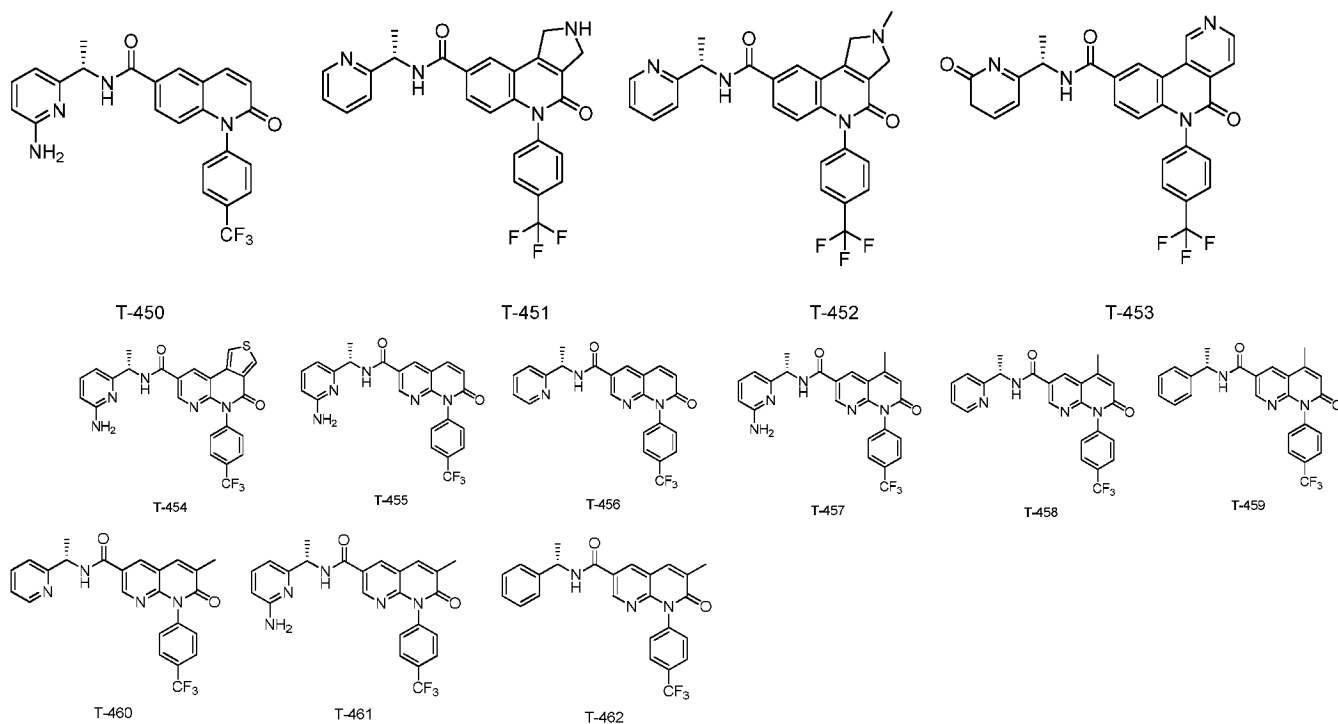


T-410



T-411





7. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и одно или несколько соединений в безопасном и эффективном количестве по п. 1, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

8. Применение фармацевтической композиции по п. 7 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, обусловленных дисрегуляцией пути Hippo.

9. Применение фармацевтической композиции по п. 7 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, обусловленных дисрегуляцией YAP, TAZ, YAP/TAZ, YAP/TEAD или YAP/TAZ/TEAD.

10. Комбинация соединения по п. 1 со вторым лекарственным средством для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения онкологических заболеваний;

второе лекарственное средство выбирают из группы, состоящей из ингибиторов киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK), ингибиторов митоген-активируемых протеинкиназ (MEK), ингибиторов протоонкогенов KRAS, ингибиторов протоонкогенов BRAF, ингибиторов РЭФР, ингибиторов Wnt, ингибиторов белков апоптоза (PD-1) и их комбинаций.