

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490445 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.31

(22) Дата подачи заявки
2021.03.11

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)
C07D 419/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/558 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРИМИДОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202010172140.2; 202010323035.4;
202010953203.8; 202011593642.9
(32) 2020.03.12; 2020.04.22; 2020.09.11;
2020.12.29

(33) CN

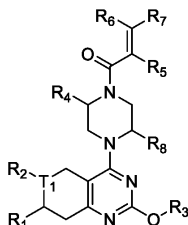
(62) 202292597; 2021.03.11

(71) Заявитель:
ДЗ БАЙО (УСИ) КО., ЛТД (CN)

(72) Изобретатель:
Чжан Ян, У Вэньтао, Чжан Цзин,
Сунь Цзикуй, Сюй Яньян, Чэнь
Чжицзянь, Цзинь Джон Фэньюй, Чэнь
Шухуэй (CN)

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

(57) Описан класс пиримидогетероциклических соединений и, в частности, соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль.



A1

202490445

202490445

A1

ПИРИМИДОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается класса пиримидогетероциклических соединений, конкретнее – соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

Предшествующий уровень техники

RAS онкогенные мутации являются наиболее распространенными активирующими мутациями при раке человека, они наблюдаются в 30% случаев опухолей человека. Семейство генов RAS включает три подтипа (KRAS, HRAS и NRAS), из которых 85% случаев RAS-вызванного рака вызваны мутациями в подтипе KRAS. KRAS мутации обычно обнаруживаются в солидных опухолях, таких как аденокарцинома легкого, рак протоков поджелудочной железы и колоректальный рак, и т.д. В опухолях с мутациями KRAS 80% онкогенных мутаций наблюдаются в кодоне 12, и наиболее распространенные мутации включают: p.G12D (41%), p.G12V (28%) и p.G12C (14%).

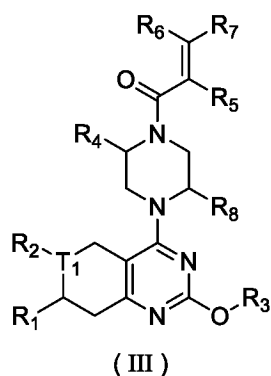
Полное название гена KRAS – гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен. KRAS играет важную роль в сигнальном регулировании роста клеток. Рецепторы на поверхности клетки, такие как EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4, после получения внешнего сигнала передают сигнал далее через белок RAS. Когда KRAS белок неактивирован, он прочно связывается с ГДФ (гуанозиндифосфатом). После активации фактором обмена гуанозинового нуклеотида, таким как SOS1, KRAS белок связывается с ГТФ (гуанозинтрифосфатом) и становится активной формой киназы. После мутации ген KRAS может независимо передать сигналы к росту и пролиферации далее по сигнальному пути, независимо от сигналов рецепторов фактора роста, расположенных ранее в сигнальном пути, это приводит к неконтролируемому росту клеток и развитию опухоли. Таким образом, наличие мутаций в KRAS гене является также важным индикатором для прогноза развития опухоли.

Хотя KRAS является первым открытым онкогеном, он долго считался мишенью, не поддающейся медикаментозному воздействию. К 2019 году Amgen и Mirati Therapeutics последовательно опубликовали результаты клинических исследований их низкомолекулярных KRAS ингибиторов AMG510 и MRTX849, которые впервые подтвердили клиническую эффективность KRAS ингибиторов в клиническом лечении опухолей. AMG 510 и MRTX849 оба представляют собой необратимые низкомолекулярные ингибиторы, которые подавляют активность KRAS путем образования необратимых ковалентных связей с цистеиновыми остатками мутантного белка KRAS G12C.

Статистика показывает, что 12-36% случаев аденокарциномы легких запускается мутациями KRAS; 27-56% случаев рака толстой кишки запускается мутациями KRAS; и 90% случаев рака поджелудочной железы, 21% случаев рака эндометрия и 12-36% случаев аденокарциномы легких запускается мутациями KRAS, а это означает огромное число потенциальных пациентов. При мутациях гена KRAS 97% мутаций происходит по аминокислотному остатку в положении 12 или 13, из которых мутации G12D, G12V и G13D плохо поддаются воздействию лекарств, а мутация KRAS (G12C), при которой глицин в положении 12 заменен на цистеин, является перспективным направлением для разработки ковалентных ингибиторов.

Краткое описание изобретения

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



где

T₁ выбран из O и N;

R₁ выбран из C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, где C₆₋₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_a;

когда T₁ представляет собой O, R₂ отсутствует;

когда T₁ представляет собой N, R₂ выбран из H, C₁₋₃ алкила, -C(=O)-C₁₋₃ алкила и -S(=O)₂-C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил, -C(=O)-C₁₋₃ алкил и -S(=O)₂-C₁₋₃ алкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_b;

R₃ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c;

R₄ выбран из H и C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I и C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами F;

R₈ выбран из H и CH₃;

R_a каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃

алкокси-группы, C₂₋₃ алкинила и C₂₋₃ алкенила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси-группа, C₂₋₃ алкинил и C₂₋₃ алкенил необязательно замещены 1, 2 или 3 атомами F;

R_b каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH и NH₂;

R_c каждый независимо выбран из 4-8-членного гетероциклоалкила, где 4-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R;

R_d каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CN;

R каждый независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси-группы и -C₁₋₃ алкил-О-СО-C₁₋₃ алкиламино-группы;

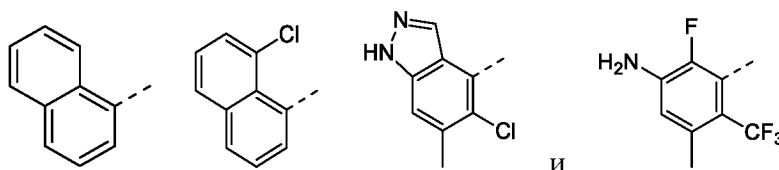
при условии, что когда R₁ представляет собой нафтил, этот нафтил необязательно замещен F, Cl, Br, OH, NH₂, CF₃, CH₂CH₃ и -C≡CH, и R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_a каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂ и -C≡CH, где CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂ и -C≡CH необязательно замещены 1, 2 или 3 атомами F, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_a каждый независимо выбран из F, OH, NH₂, CH₃, CF₃, CH₂CH₃ и -C≡CH, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₁ выбран из фенила, нафтила, индолила и индазолила, где фенил, нафтил, индолил и индазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

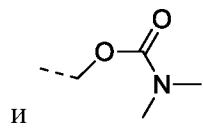
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R₁ выбран из , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₂ выбран из H, CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂, где CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂ необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_b, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

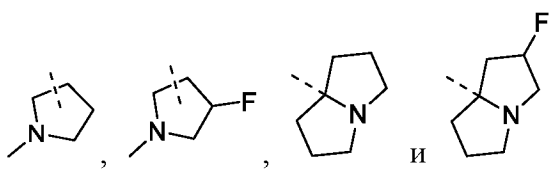
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₂ выбран из H и CH₃, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R каждый независимо выбран из H, F, Cl, Br, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃

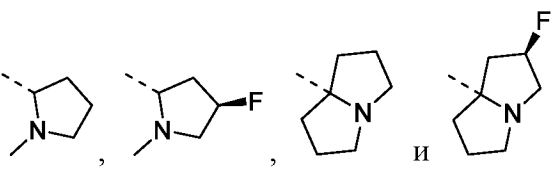


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_c выбран из тетрагидропирролила и гексагидро-1H-пирролизинила, где тетрагидропирролил и гексагидро-1H-пирролизинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

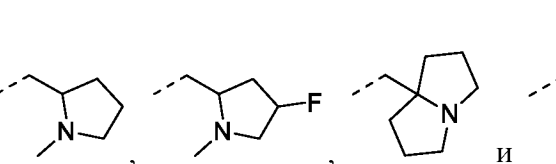
R_c выбран из , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

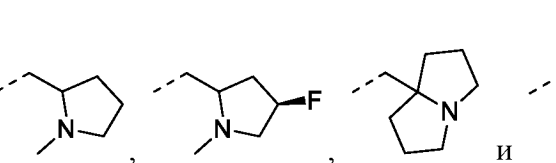
R_c выбран из , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₃ представляет собой CH₃, где CH₃ необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R₃ выбран из , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

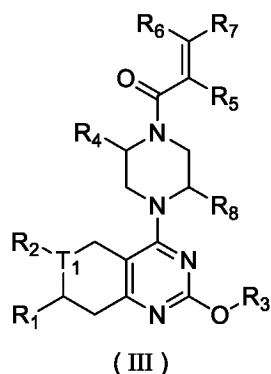
R₃ выбран из , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R₄ выбран из H и CH₃, где CH₃ необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_a, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₄ выбран из H, CH₃ и CH₂CN, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

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



где

T₁ выбран из O и N;

R₁ выбран из фенила, нафтила и индазолила, где фенил, нафтил и индазолил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_a;

когда T₁ представляет собой O, R₂ отсутствует;

когда T₁ представляет собой N, R₂ выбран из H, C₁₋₃ алкила, -C(=O)-C₁₋₃ алкила и -S(=O)₂-C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил, -C(=O)-C₁₋₃ алкил и -S(=O)₂-C₁₋₃ алкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_b;

R₃ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c;

R₄ выбран из H и C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, OH и NH₂;

R₈ выбран из H и CH₃;

R_a каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CF₃ и OCH₃;

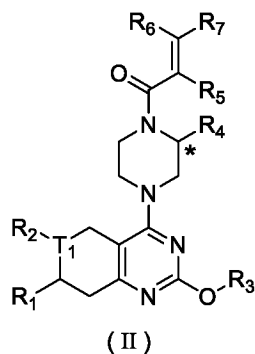
R_b каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH и NH₂;

R_c каждый независимо выбран из тетрагидропирролила и гексагидро-1H-пирролизинила, где тетрагидропирролил и гексагидро-1H-пирролизинил замещены 1, 2 или 3 заместителями R;

R_d каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CN;

R каждый независимо выбран из H, F, Cl, Br и CH₃.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раскрыто описанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



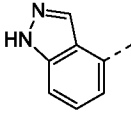
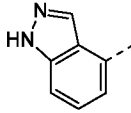
где

R₄ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d;

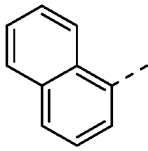
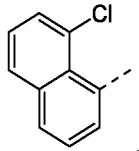
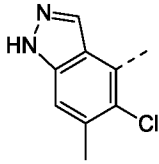
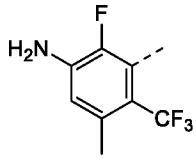
T₁, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ и R_d имеют значения, указанные в настоящем тексте;

атом углерода с “*” представляет собой хиральный атом углерода, который существует в форме (R) или (S) индивидуального энантиомера или обогащен одним энантиомером.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R₁ выбран из фенила, нафтила и , где фенил, нафтил и  необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

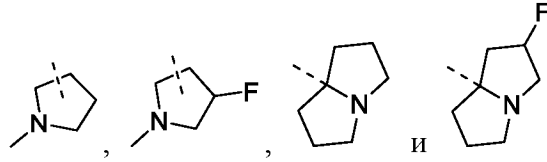
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R₁ выбран из , ,  и , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

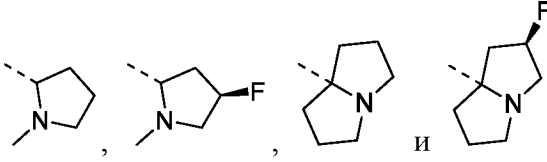
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₂ выбран из H, CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂, где CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂ необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_b, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₂ выбран из H и CH₃, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

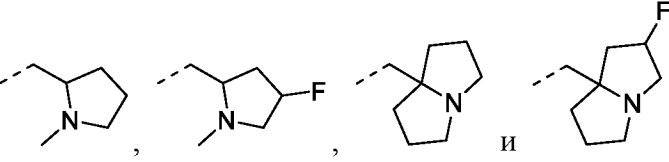
R_c выбран из , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_3 представляет собой CH_3 , где CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R_3 выбран из , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

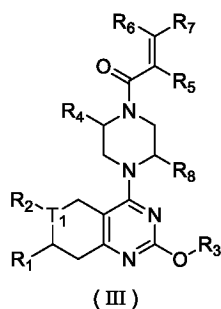
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R_3 выбран из , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_4 выбран из H и CH_3 , где CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_4 выбран из H, CH_3 и CH_2CN , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

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



где

T₁ выбран из O и N;

R₁ выбран из фенила, нафтила и индазолила, где фенил, нафтил и индазолил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_a;

когда T₁ представляет собой O, R₂ отсутствует;

когда T₁ представляет собой N, R₂ выбран из H, C₁₋₃ алкила, -C(=O)-C₁₋₃ алкила и -S(=O)₂-C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил, -C(=O)-C₁₋₃ алкил и -S(=O)₂-C₁₋₃ алкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_b;

R₃ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c;

R₄ выбран из H и C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, OH и NH₂;

R₈ выбран из H и CH₃;

R_a каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CF₃ и OCH₃;

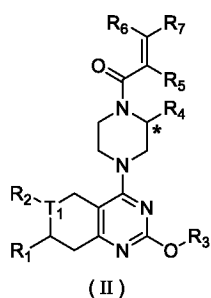
R_b каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CH₃;

R_c каждый независимо представляет собой тетрагидропирролил, где тетрагидропирролил замещен 1, 2 или 3 заместителями R;

R_d каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CN;

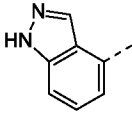
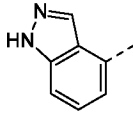
R каждый независимо выбран из F, Cl, Br и CH₃.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раскрыто описанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

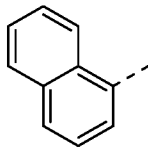
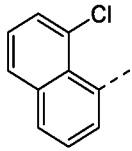
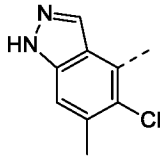
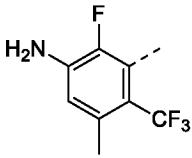


где T₁, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ имеют значения, указанные в настоящем тексте;
 атом углерода с “*” представляет собой хиральный атом углерода, который существует в форме (R) или (S) индивидуального энантиомера или обогащен одним энантиомером.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R₁ выбран из фенила, нафтила и , где фенил, нафтил и  обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R₁ выбран из , ,  и , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₂ выбран из H, CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂, где CH₃, CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂ обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_b, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

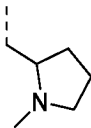
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₂ выбран из H и CH₃, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R_c представляет собой , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₃ представляет собой CH₃, где CH₃ обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

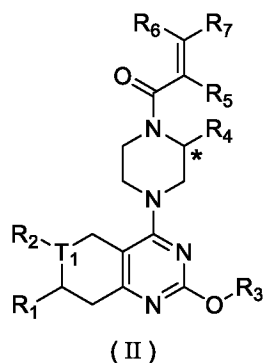
R₃ представляет собой , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R₄ представляет собой CH₃, где CH₃ необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R₄ представляет собой CH₂CN, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

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



где

T₁ выбран из O и N;

R₁ выбран из фенила и нафтила, где фенил и нафтил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a;

когда T₁ представляет собой O, R₂ отсутствует;

когда T₁ представляет собой N, R₂ выбран из C₁₋₃ алкила, -C(=O)-C₁₋₃ алкила и -S(=O)₂-C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил, -C(=O)-C₁₋₃ алкил и -S(=O)₂-C₁₋₃ алкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_b;

R₃ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c;

R₄ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, OH и NH₂;

R_a каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃ и OCH₃;

R_b каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CH₃;

R_c каждый независимо представляет собой тетрагидропирролил, где тетрагидропирролил замещен 1, 2 или 3 заместителями R;

R_d каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CN;

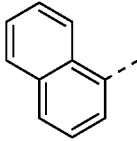
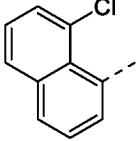
R каждый независимо выбран из F, Cl, Br и CH₃;

атом углерода с "*" представляет собой хиральный атом углерода, который существует в форме (R) или (S) индивидуального энантиомера или обогащен одним

энантимером.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_1 представляет собой нафтил, где нафтил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_a , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

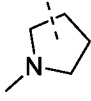
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R_1 выбран из  и , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_2 выбран из CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$, где CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$ необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_b , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

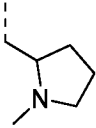
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_2 представляет собой CH_3 , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R_c представляет собой , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_3 представляет собой CH_3 , где CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

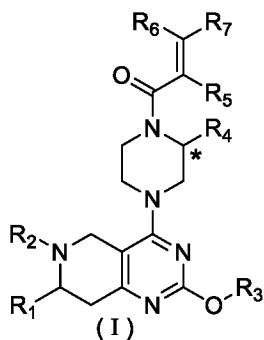
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

R_3 представляет собой , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_4 представляет собой CH_3 , где CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_4 представляет собой CH_2CN , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

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



где

R_1 выбран из фенила и нафтила, где фенил и нафтил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a ;

R_2 выбран из C_{1-3} алкила, $-C(=O)-C_{1-3}$ алкила и $-S(=O)_2-C_{1-3}$ алкила, где C_{1-3} алкил, $-C(=O)-C_{1-3}$ алкил и $-S(=O)_2-C_{1-3}$ алкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_b ;

R_3 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c ;

R_4 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d ;

R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, OH и NH_2 ;

R_a и R_b каждый независимо выбраны из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 и CH_3 ;

R_c каждый независимо представляет собой тетрагидропирролил, где тетрагидропирролил замещен 1, 2 или 3 заместителями R;

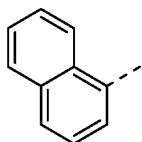
R_d каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 и CN;

R каждый независимо выбран из F, Cl, Br и CH_3 ;

атом углерода с "*" представляет собой хиральный атом углерода, который существует в форме (R) или (S) индивидуального энантиомера или обогащен одним энантиомером.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_1 представляет собой нафтил, и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше

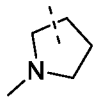


R_1 представляет собой , и остальные переменные имеют значения, указанные в

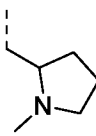
настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_2 выбран из CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$, где CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$ необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R_b , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_2 представляет собой CH_3 , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

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

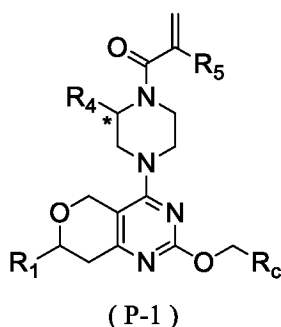
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_3 представляет собой CH_3 , где CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_3 представляет собой , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_4 представляет собой CH_3 , где CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, указанный выше R_4 представляет собой CH_2CN , и остальные переменные имеют значения, указанные в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раскрыто описанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



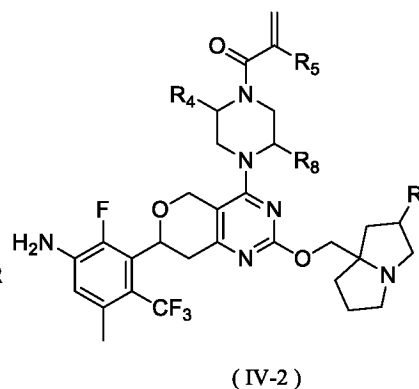
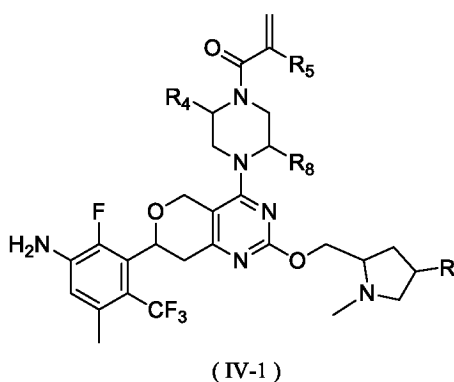
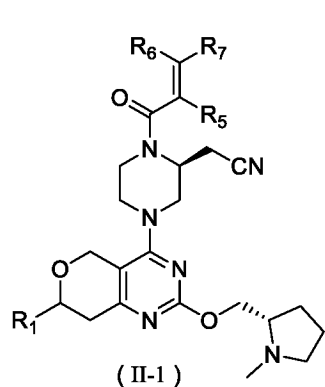
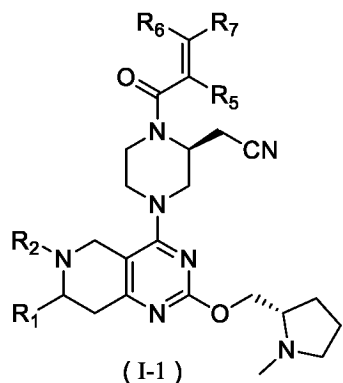
где R₁, R₅, и R_с имеют значения, указанные в настоящем тексте;

R₄ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d;

R_d каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CN;

атом углерода с “*” представляет собой хиральный атом углерода, который существует в форме (R) или (S) индивидуального энантиомера или обогащен одним энантиомером.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раскрыто описанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

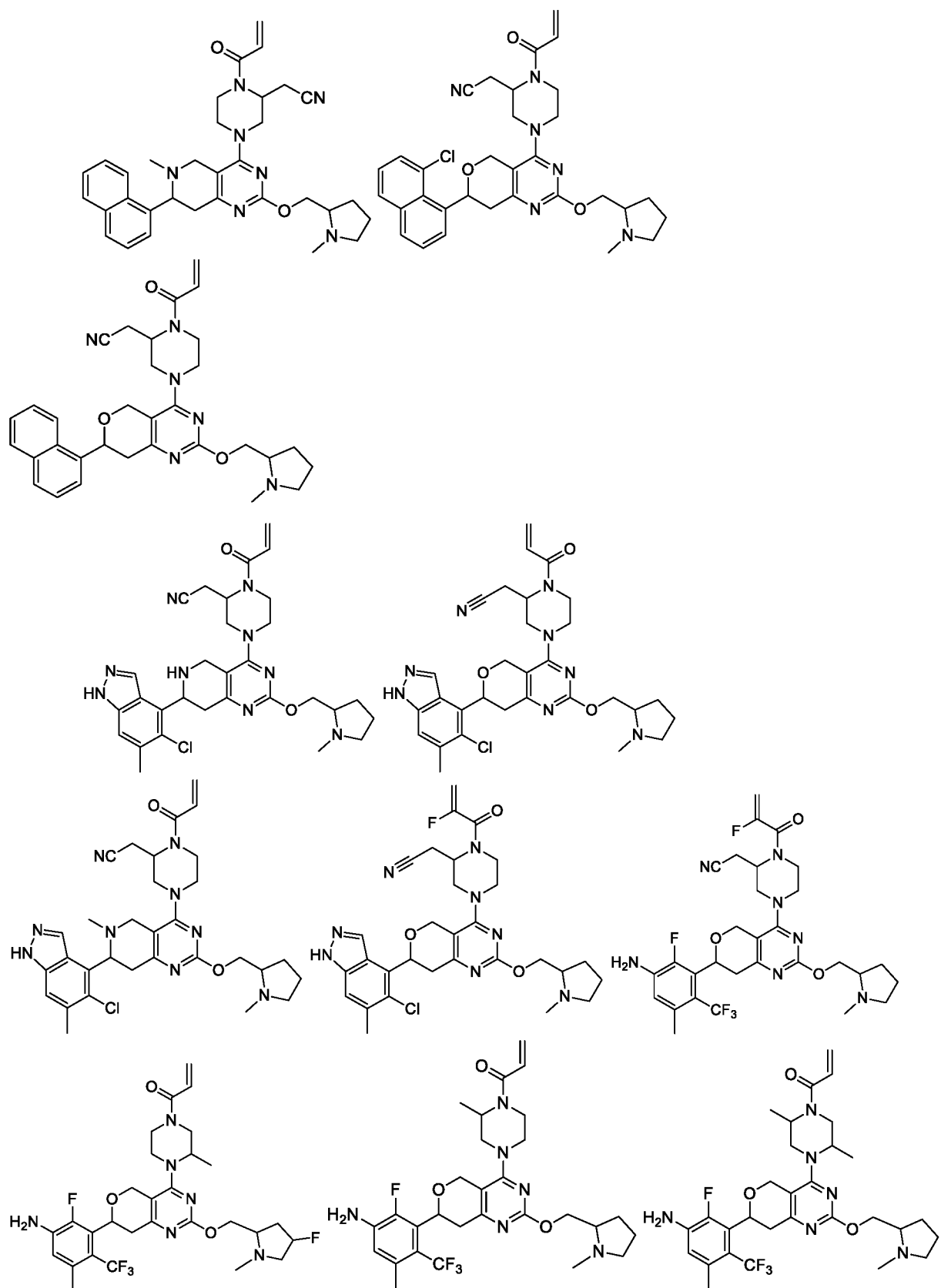


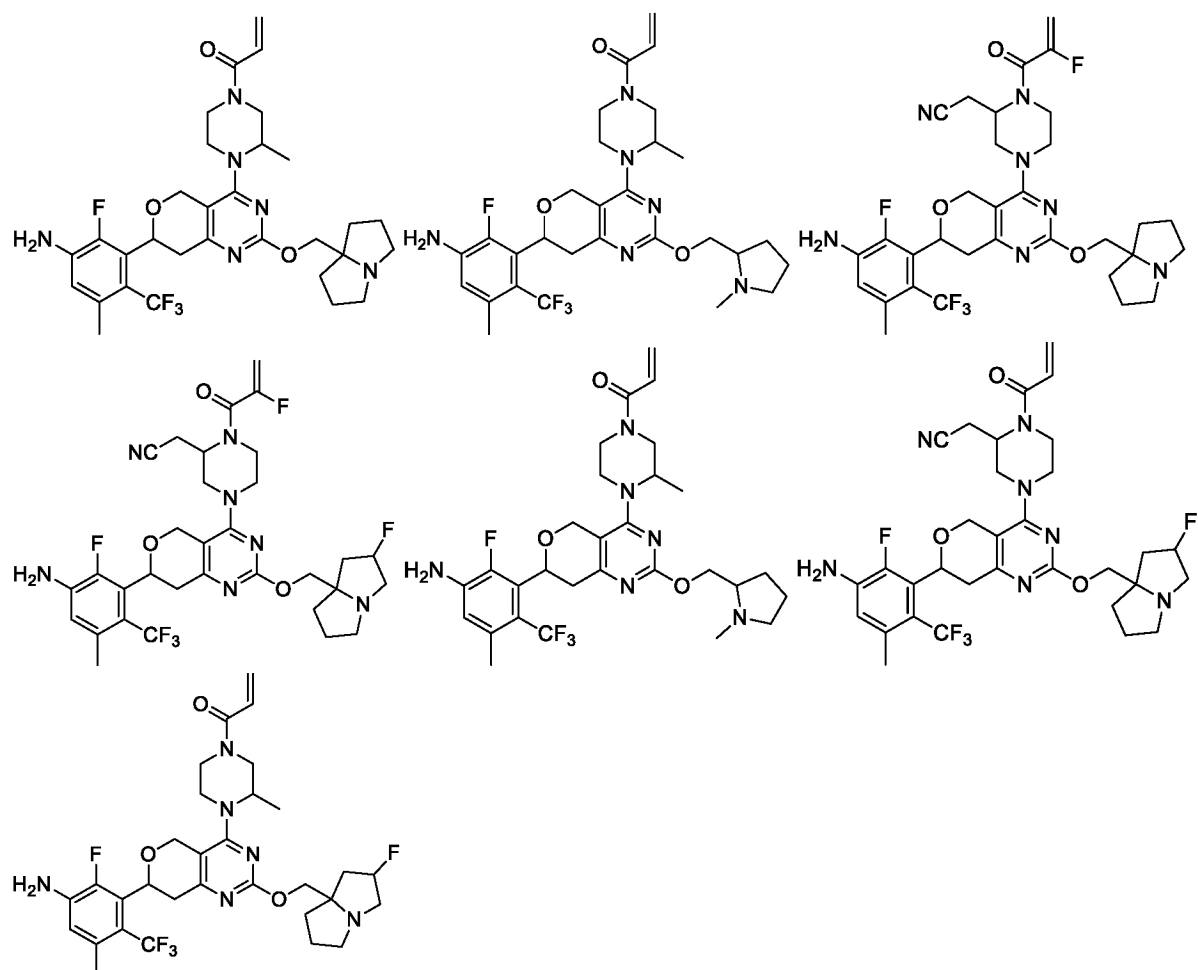
где

R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R имеют значения, указанные в настоящем тексте.

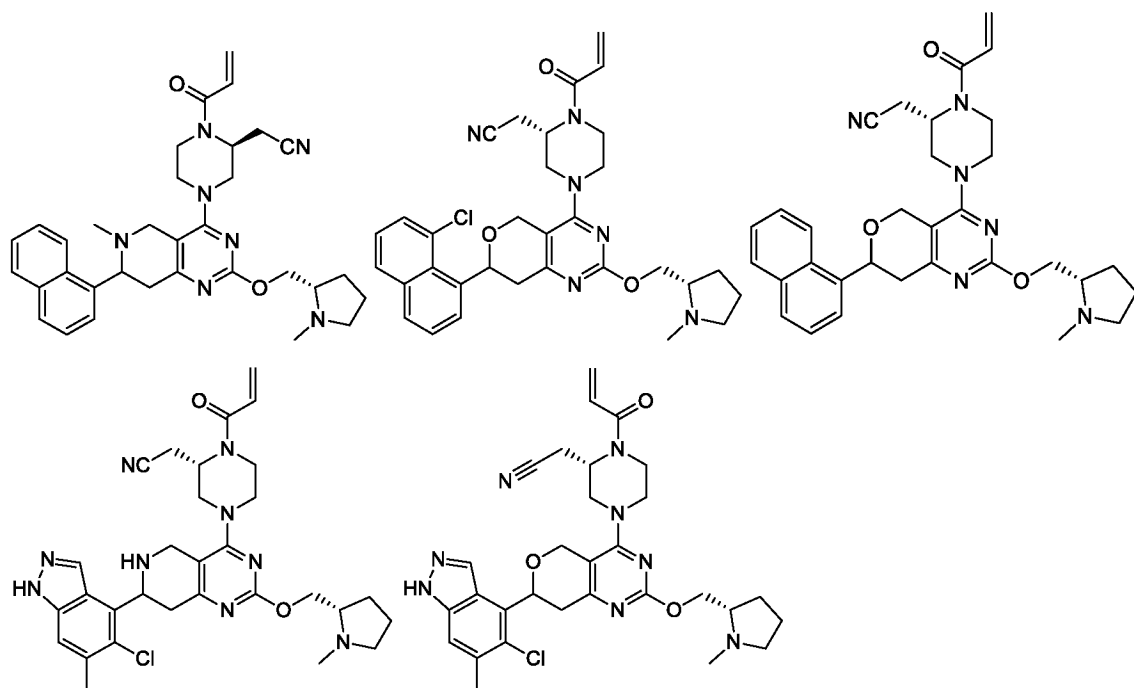
Настоящее изобретение включает также варианты осуществления, получаемые любым комбинированием описанных выше переменных.

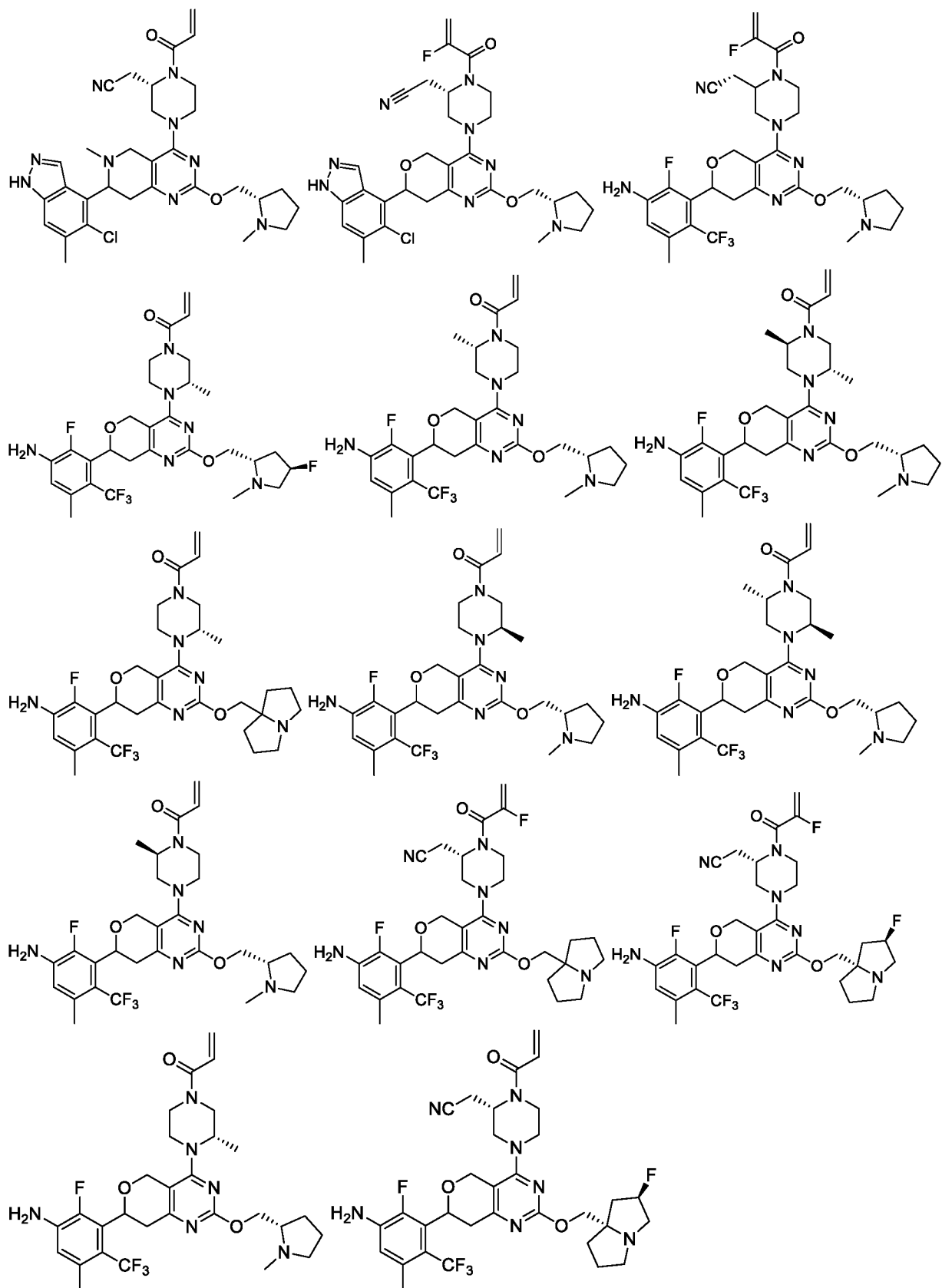
В настоящем изобретении описано соединение, имеющее изображенные ниже формулы, или его фармацевтически приемлемая соль

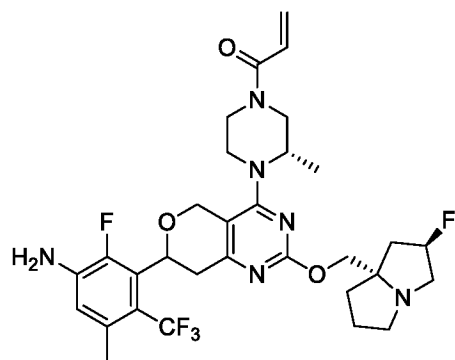




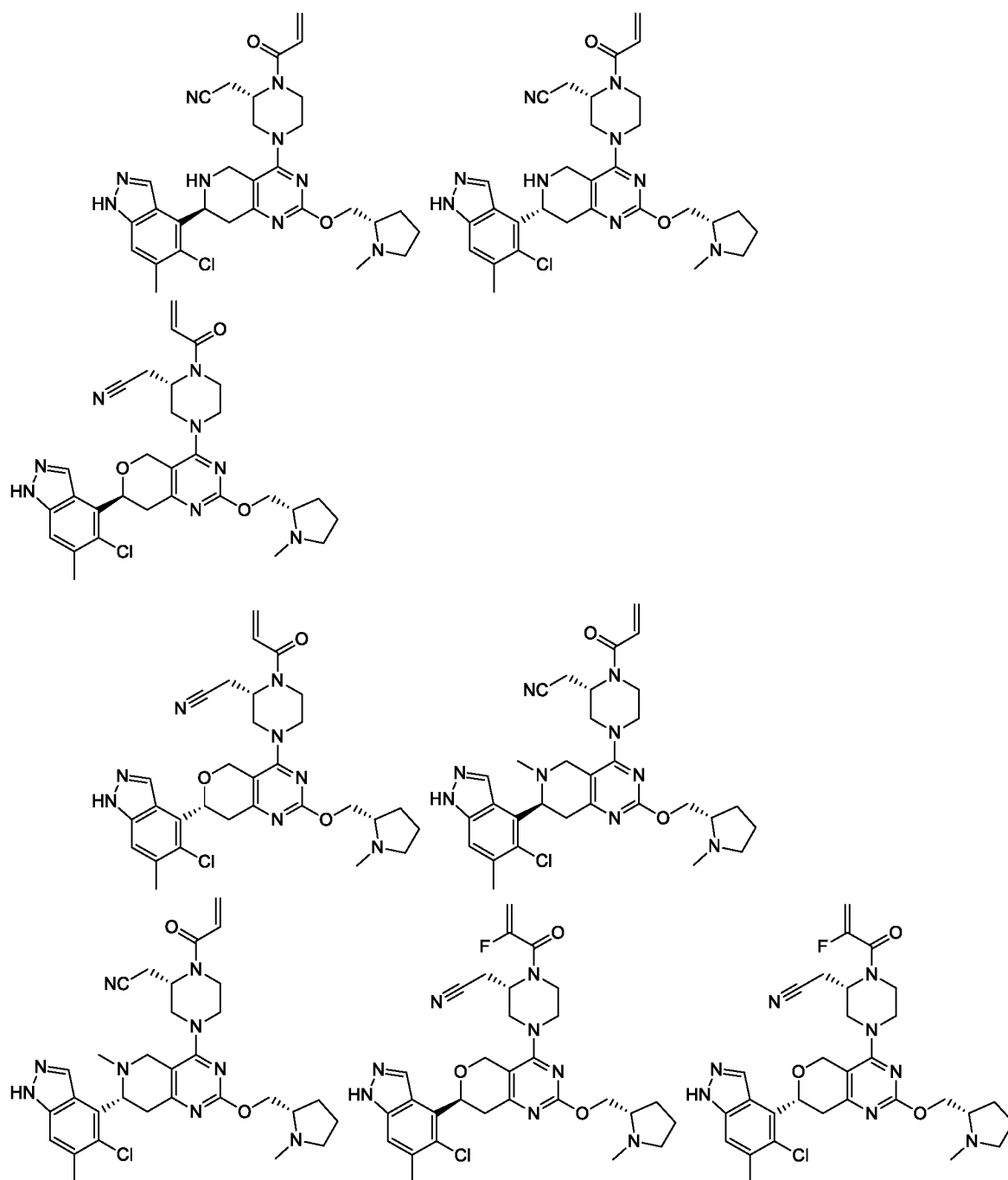
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раскрыто описанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

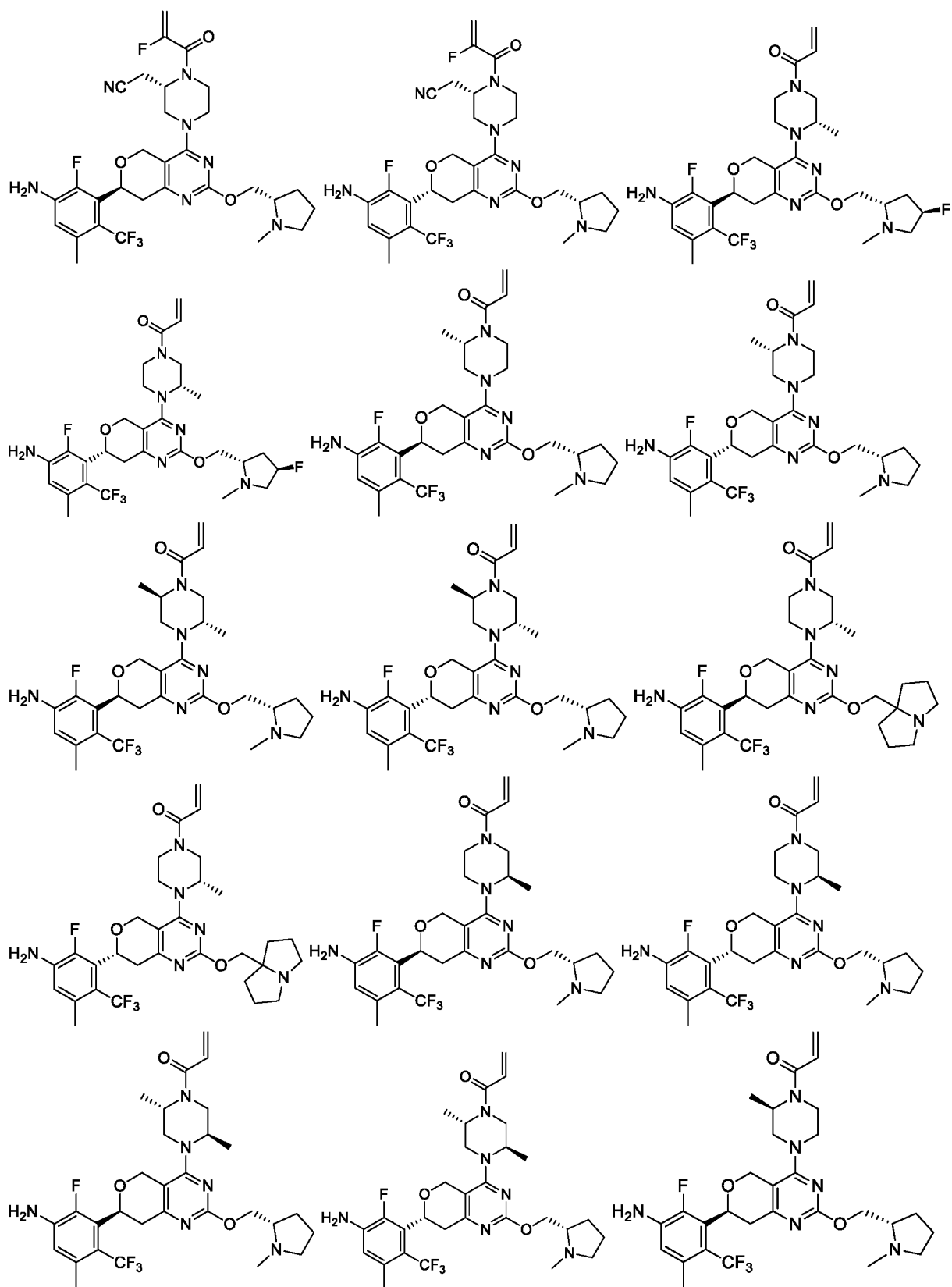


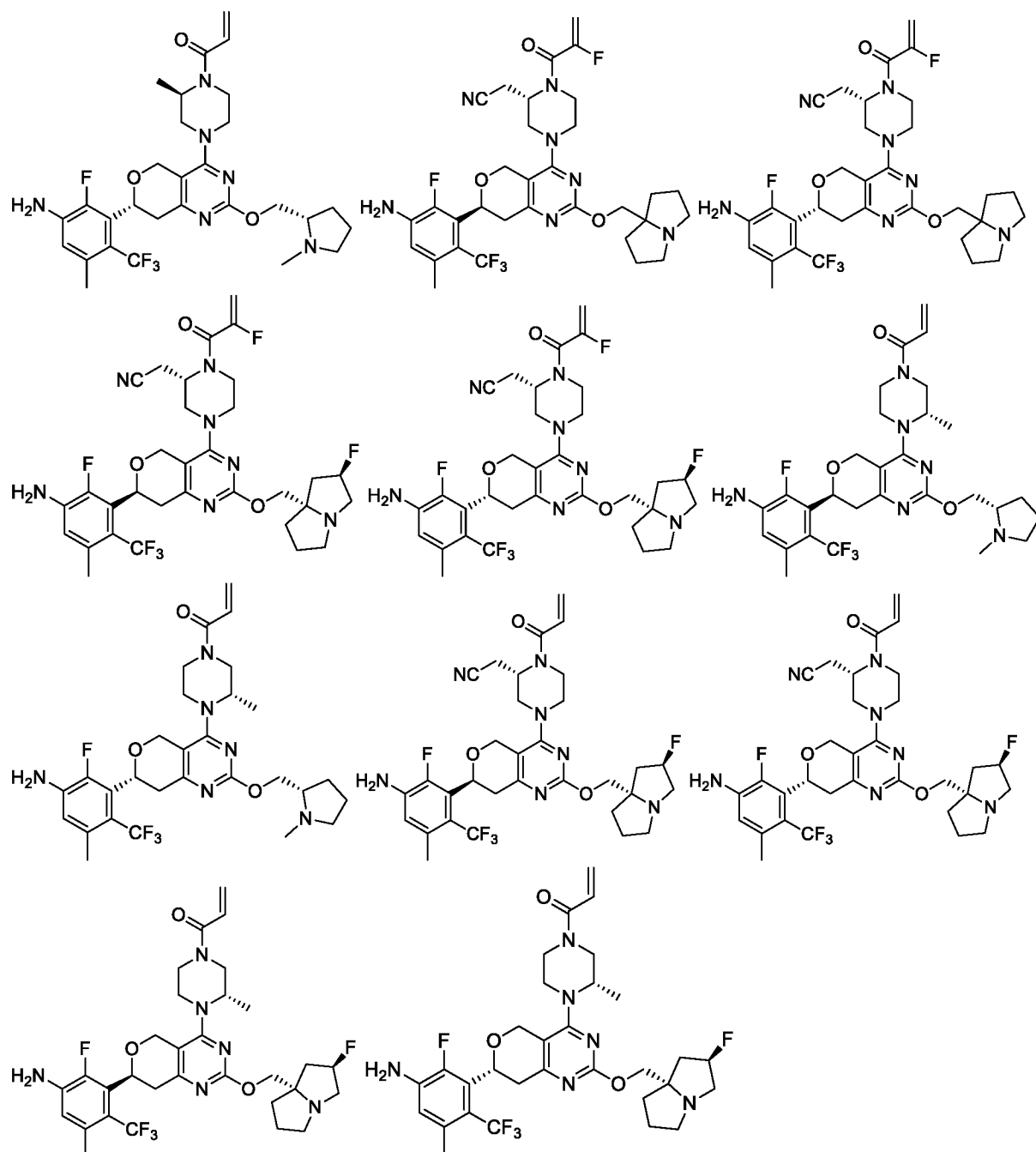




В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раскрыто описанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из







В настоящем изобретении описано также применение описанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с KRASG12C мутантным белком.

Технический эффект

Соединения по настоящему изобретению обладают хорошей активностью в ингибировании пролиферации клеток KRASG12C-мутантной линии MIA-PA-CA-2 и клеток NCI-H358. Соединения по настоящему изобретению обладают хорошей стабильностью в микросомах печени, гепатоцитах, плазме крови и цельной крови, а также имеют хорошие фармакокинетические параметры и оказывают существенное противоопухолевое действие.

Определения

Если не указано иное, применяющиеся в настоящем тексте термины и выражения имеют указанные ниже значения. Конкретные термины или выражения не должны считаться неопределенными или непонятными при отсутствии специально данного определения, а должны пониматься в их общепринятом значении. Когда в настоящем тексте указано торговое название, это означает соответствующий материал или его активный компонент.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает в настоящем тексте такие соединения, материалы, композиции и/или дозированные формы, которые подходят для применения в контакте с тканями человека и животных в рамках обоснованных медицинских представлений, без проявления избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и обладают разумным соотношением польза/риск.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает соль соединения по настоящему изобретению, которую получают реакцией соединения, имеющего определенный заместитель, описанный в настоящем тексте, с относительно нетоксичной кислотой или основанием. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислую функциональную группу, можно получить соли с основаниями путем введения соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом виде или в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли с основанием включают соль натрия, калия, кальция, аммиака, органического амина или магния, или схожие с ними соли. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основную функциональную группу, можно получить соли с кислотами путем введения соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом виде или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей с кислотами включают соли с неорганической кислотой, где неорганическая кислота включает, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, бикарбонат, фосфористую кислоту, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серную кислоту, гидросульфат, иодистоводородную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.; и соли с органической кислотой, где органическая кислота включает, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и метансульфокислоту и т.п.; а также соли с аминокислотами

(такими как аргинин и т.п.) и соли с органической кислотой, такой как глюкуроновая кислота, и т.п. Некоторые частные соединения по настоящему изобретению содержат и основную, и кислотную функциональные группы, и могут быть превращены в любую соль с основанием или кислотой.

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

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

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

Термин «опциональный», «опционально», «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или условие может иметь место, но не является необходимым, что данный термин включает случаи, в которых событие или условие имеет место, и случаи, в которых событие или условие не имеет места.

Термин «замещенный» означает, что один или больше одного атома водорода у

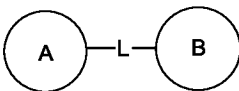
определенного атома заменены на заместитель, включая дейтериевые и водородные варианты, при условии, что валентность у данного определенного атома остается нормальной, и замещенное соединение устойчиво. Когда заместителем является оксо-группа (т.е. =O), это означает что замещены два атома водорода. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены оксо-группой. Термин «необязательно замещенный» означает, что атом может быть замещен на заместитель или нет, если не указано иное, при этом тип и число заместителей может быть любым, при условии, что они химически допустимы.

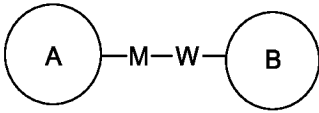
Когда любая переменная (такая как R) содержится в структуре соединения более одного раза, значение переменной в каждом случае является независимым. Так, например, если группа замещена 0-2 заместителями R, данная группа может опционально иметь от 0 до 2 заместителей R, где значение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его варианта допускается только тогда, когда эта комбинация дает устойчивое соединение.

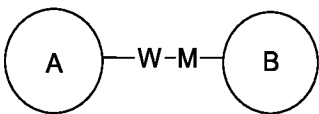
Когда число линкерных групп равно 0, например $-(CRR)_0-$, это означает, что линкерная группа представляет собой простую связь.

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

Когда для линкерной группы не указано направление связывания, значит направление связывания может быть произвольным. Например, когда линкерная группа L

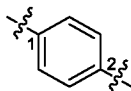
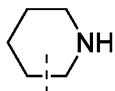
в  представляет собой -M-W-, то фрагмент -M-W- может быть связан с кольцом A и кольцом B в порядке прочтения слева направо и давать фрагмент

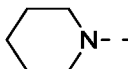
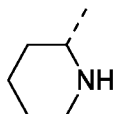
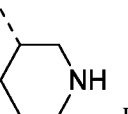
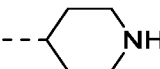
, или он может быть связан с кольцом A и кольцом B в направлении, обратном порядку прочтения слева направо, давая фрагмент

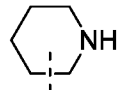
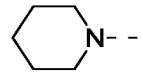
 . Комбинация линкерных групп, заместителей и/или их вариантов допустима только тогда, когда такая комбинация приводит к устойчивому соединению.

Если не указано иное, когда группа имеет один или больше сайтов связывания, любые один или больше сайтов в этой группе могут быть соединены с другими группами посредством химических связей. Когда положение присоединения химической связи

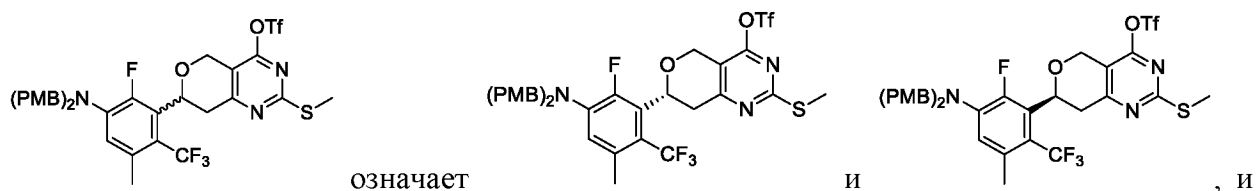
переменное, и есть атом(ы) Н у сайтов присоединения, то если с химической связью соединен(ы) сайт(ы) связывания, имеющие атом(ы) Н, тогда число атомов Н у этого сайта соответственно уменьшается по мере увеличения числа присоединенных химических связей, и у группы сохраняется нужная валентность. Химическая связь между сайтом и другими группами может быть изображена в виде прямой сплошной линии (\diagup), прямой пунктирной линии (\cdots) или волнистой линии (\sim). Например, прямая сплошная линия в $-\text{OCH}_3$ показывает, что данная группа соединена с остальными группами через атом кислорода в этой группе; прямая пунктирная линия в $\text{N}-\text{H}$ показывает, что данная группа соединена с остальными группами по двум концам через атом кислорода в этой группе;

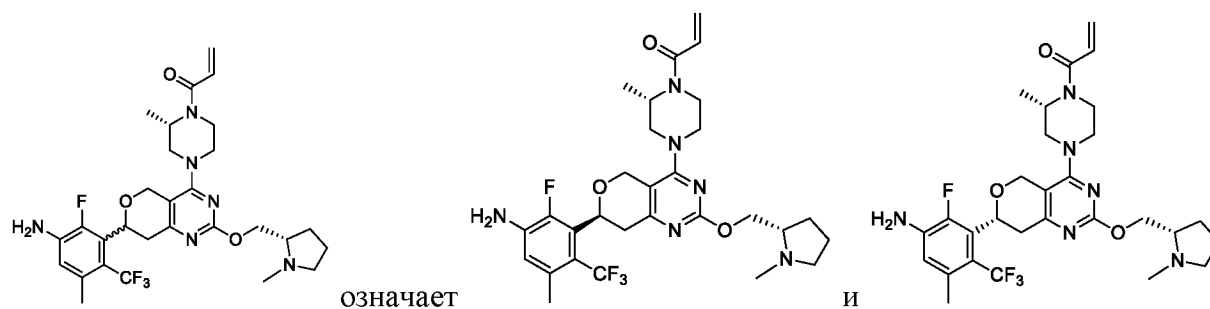
волнистая линия в  показывает, что данная группа соединена с остальными группами через атомы углерода 1 и 2 в фенильной группе;  показывает, что любой способный к соединению сайт в пиперидинильной группе может быть соединен с другими группами одной химической связью, включая по меньшей мере четыре способа

связывания: , ,  и ; даже если атом Н изображен у -

N-, то  тем не менее включает в себя возможность связывания ; просто когда присоединяется одна химическая связь, число атомов Н у этого сайта уменьшается на один, и группа становится соответствующей одновалентной пиперидинильной группой.

Если не указано иное, сплошная клиновидная связь (\blacktriangleright) и пунктирная клиновидная связь (\cdots) показывают абсолютную конфигурацию стереоцентра; прямая сплошная связь (\diagup) и прямая пунктирная связь (\cdots) показывают относительную конфигурацию стереоцентра; волнистая линия (\sim) означает сплошную клиновидную связь (\blacktriangleright) или пунктирную клиновидную связь (\cdots); или волнистая линия (\sim) означает прямую сплошную связь (\diagup) и прямую пунктирную связь (\cdots). Например,





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

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

Оптически активный (*R*)- и (*S*)-изомер, или *D* и *L* изомер можно получить с применением хирального синтеза или хиральных реагентов или других общеизвестных методик. Если нужно получить один энантиомер определенного соединения, описанного в настоящем изобретении, этот чистый целевой энантиомер можно получить асимметрическим синтезом или воздействием хирального модифицирующего агента с последующим разделением полученной смеси диастереомеров и отщеплением модифицирующей группы. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как амино-группа) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксил), соединение реагирует с подходящей оптически активной кислотой или основанием с формированием диастереомерной соли, которую затем подвергают диастереомерному разделению стандартными методами, известными в данной области, получая чистый энантиомер. Кроме того, энантиомер и диастереомер обычно выделяют хроматографически с применением хиральной неподвижной фазы, и опционально комбинируют с методом химической дериватизации (например, получают карбамат из амина).

Если не указано иное, термин «C₁₋₆ алкил» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. C₁₋₆ алкил

включает C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, и C₅ алкил, и т.д. Он может быть одновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или многовалентным (таким как метенил). Примеры C₁₋₆ алкила включают (но не ограничиваются только ими) метил (Me), этил (Et), пропил (включая н-пропил и изопропил), бутил (включая н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (включая н-пентил, изопентил и неопентил), гексил и т.п.

Если не указано иное, термин «C₁₋₃ алкил» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода. C₁₋₃ алкил включает C₁₋₂ алкил, C₂₋₃ алкил и т.д. Он может быть одновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или многовалентным (таким как метенил). Примеры C₁₋₃ алкила включают (но не ограничиваются только ими) метил (Me), этил (Et), пропил (включая н-пропил и изопропил) и т.п.

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

Если не указано иное, термин «C₁₋₃ алкиламино» означает алкильные группы, содержащие от 1 до 3 атомов углерода и присоединенные к остальной части молекулы через амино-группы. C₁₋₃ алкиламино-группа включает C₁₋₂, C₃ и C₂ алкиламино группы, и т.п. Примеры C₁₋₃ алкиламино-группы включают (но не ограничиваются только ими) -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂ и т.п.

Если не указано иное, «C₂₋₃ алкенил» означает линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую 2 - 3 атома углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, где углерод-углеродная двойная связь может располагаться в любом положении группы. C₂₋₃ алкенил включает C₃ и C₂ алкенил. C₂₋₃ алкенил может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₂₋₃ алкенила включают (но не ограничиваются только ими) винил, пропенил и т.п.

Если не указано иное, «C₂₋₃ алкинил» означает линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую 2 - 3 атома углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, где углерод-углеродная тройная связь может располагаться в любом положении группы. C₂₋₃ алкинил включает C₃ и C₂ алкинил. Примеры C₂₋₃ алкинила включают (но не ограничиваются только ими) этинил, пропирил и т.п.

Если не указано иное, термины «C₆₋₁₀ ароматическое кольцо» и «C₆₋₁₀ арил» в

настоящем тексте могут использоваться взаимозаменяемо. Термин «С₆₋₁₀ ароматическое кольцо» или «С₆₋₁₀ арил» означает циклическую углеводородную группу, имеющую сопряженную пи-электронную систему и содержащую от 6 до 10 атомов углерода. Она может представлять собой моноциклическую, сопряженную бициклическую, сопряженную трициклическую систему, где каждое кольцо является ароматическим. Она может быть одновалентной, двухвалентной или многовалентной. С₆₋₁₀ арил включает С₆₋₉, С₉, С₁₀ и С₆ арил, и т.д. Примеры С₆₋₁₀ арила включают (но не ограничиваются только ими) фенил, нафтил (включая 1-нафтил и 2-нафтил, и т.д.).

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

Если не указано иное, термин «4-8-членный гетероциклоалкил» в отдельности или

в комбинации с другими терминами соответственно означает насыщенную циклическую группу, содержащую от 4 до 8 атомов в цикле, где 1, 2, 3 или 4 атома в цикле представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные представляют собой атомы углерода, где атом азота опционально кватернизован, и гетероатомы азота и серы опционально окислены (т.е. NO и S(O)_p, p равен 1 или 2). Это кольцо включает моноциклические и бициклические системы, где бициклические системы включают спиро, сопряженные и мостиковые циклы. Кроме того, в «4-8-членном гетероциклоалкиле» гетероатом может присутствовать в положении присоединения гетероциклоалкильной группы к остальной части молекулы. 4-8-членный гетероциклоалкил включает 4-6-членный, 5-6-членный, 4-членный, 5-членный и 6-членный гетероциклоалкил, и т.д. Примеры 4-8-членного гетероциклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиен-2-ил и тетрагидротиен-3-ил, и т.п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т.п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил, и т.п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил и 2-пиперазинил, и т.п.), морфолинил (включая 3-морфолинил и 4-морфолинил, и т.п.), диоксанил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил или диоксепанил и т.п.

Если не указано иное, C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} включает любые частные случаи с числом атомов углерода от n до n+m, например, C₁₋₁₂ включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂, также включает любой диапазон от n до n+m, например, C₁₋₁₂ включает C₁₋₃, C₁₋₆, C₁₋₉, C₃₋₆, C₃₋₉, C₃₋₁₂, C₆₋₉, C₆₋₁₂ и C₉₋₁₂, и т.д.; сходным образом, от n-членного до n+m-членного указывает, что число атомов в кольце составляет от n до n+m, например, 3-12-членное кольцо включает 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо, а также включает любой диапазон от n до n+m, например, 3-12-членное кольцо включает 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо и 6-10-членное кольцо, и т.п.

Термин «уходящая группа» означает функциональную группу или атом, который может быть замещен другой функциональной группой или атомом в ходе реакции замещения (такой как реакция нуклеофильного замещения). Например, репрезентативные уходящие группы включают трифлат; хлор, бром и иод; сульфонатную группу, такую как мезилат, тозилат, п-бромбензолсульфонат, п-толуолсульфонат и т.п.; ацилокси, такую как

ацетокси, трифторацетокси и т.п.

Термин «защитная группа» включает (но не ограничивается только ими) «амино-защитную группу», «гидрокси-защитную группу» или «тио-защитную группу». Термин «амино-защитная группа» относится к защитной группе, подходящей для блокирования побочной реакции по атому азота в аминогруппе. Репрезентативные амино-защитные группы включают (но не ограничиваются только ими): формил, ацил, такой как алканоил (например, ацетил, трихлорацетил или трифторацетил); алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc); арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-бис-(4'-метоксифенил)метил; силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т.п. Термин «гидрокси-защитная группа» означает защитную группу, подходящую для блокировки побочных реакций по гидрокси-группе. Репрезентативные гидрокси-защитные группы включают (но не ограничиваются только ими): алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, такой как алканоил (например, ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (бензгидрид, DPM); силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS), и т.п.

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

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

Растворители, применяющиеся в рамках настоящей заявки, являются коммерчески доступными.

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

Краткое описание чертежей

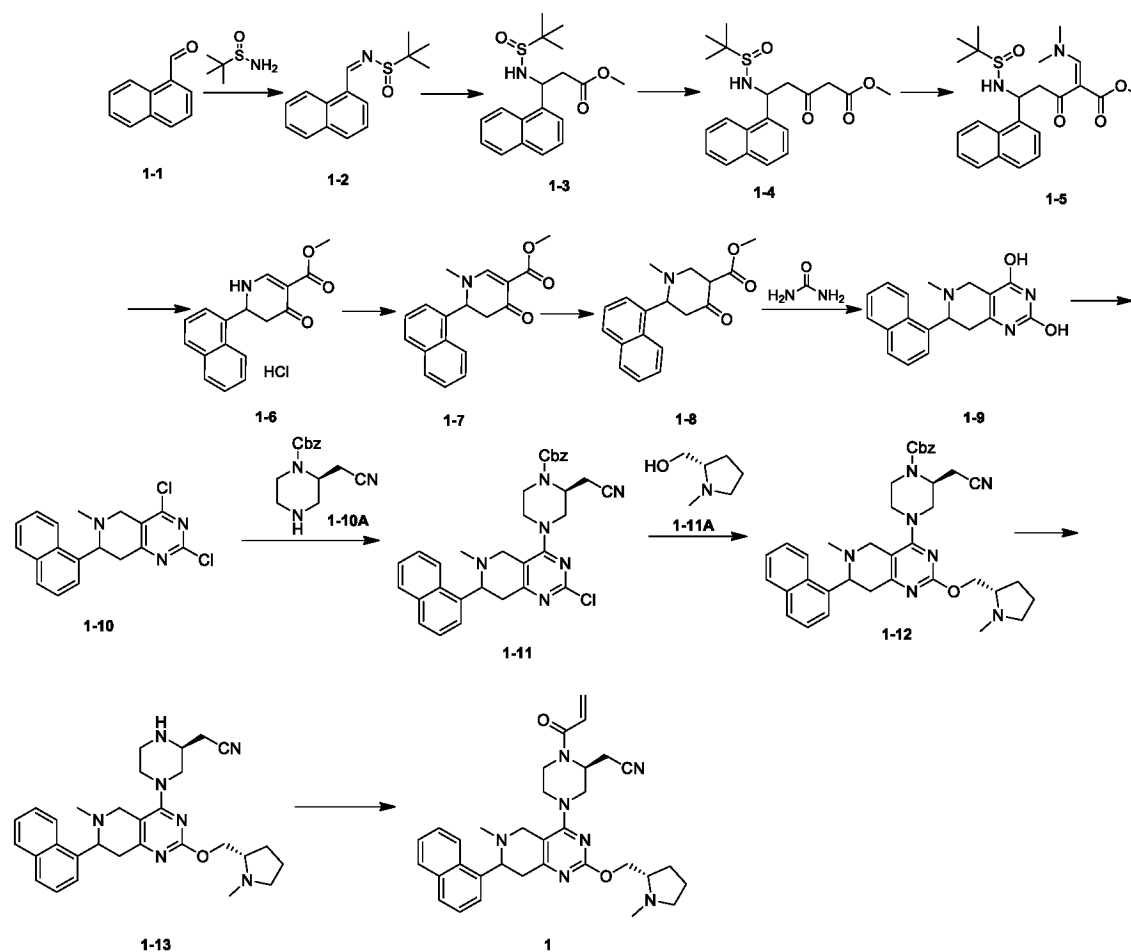
На фиг. 1 показаны изменения объема опухоли с течением времени при разных дозировках.

На фиг. 2 показаны изменения веса тела животных с течением времени при разных дозировках.

Подробное описание изобретения

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

Пример 1



Стадия 1: Синтез соединения 1-2

Соединение **1-1** (10 г, 64.03 ммоль, 8.70 мл, 1 экв.) и трет-бутилсульфинамид (7.76 г, 64.03 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и затем добавляли тетраэтилтитанат (29.21 г, 128.06 ммоль, 26.56 мл, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. После окончания реакции добавляли 10 г льда при охлаждении на ледяной бане, выпадало большое количество твердого осадка. Затем добавляли тетрагидрофуран (100 мл), и смесь фильтровали. Фильтрат собирали и упаривали, получая соединение **1-2**, которое напрямую использовали без очистки в следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9.17 (с, 1H), 9.05 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 8.05 (дд, J = 7.9, 10.8 Гц, 2H), 7.94 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.72 - 7.63 (м, 1H), 7.59 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 1.34 (с, 9H); LCMS *m/z* = 260.1 [M+1]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения 1-3

Метилацетат (4.28 г, 57.83 ммоль, 4.60 мл, 1.5 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл), и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Гексаметилдисилазид лития (1 M, 59.76 мл, 1.55 экв.) медленно добавляли по каплям в реакционный раствор. После перемешивания при -78°C в течение 1 часа, соединение **1-2** (10 г, 38.56 ммоль, 1 экв.) медленно добавляли по каплям в реакционный раствор, и смесь перемешивали при той же температуре еще 1 час. После окончания реакции реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат собирали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 50/1 - 1/1), получая соединение **1-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.17 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.89 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.82 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.57 (т, J = 6.8 Гц, 2H), 7.54 - 7.52 (м, 1H), 7.52 - 7.44 (м, 2H), 4.78 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 3.69 (с, 3H), 3.09 (д, J = 6.4 Гц, 2H), 1.25 - 1.22 (с, 9H); LCMS *m/z* = 334.1 [M+1]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения 1-4

Метилацетат (5.55 г, 74.98 ммоль, 5.96 мл, 5 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл), и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Гексаметилдисилазид натрия (1M, 74.98 мл, 5 экв.) добавляли в реакционный раствор. После перемешивания при -78°C в течение 1 часа, медленно добавляли соединение **1-3** (5 г, 15.00 ммоль, 1 экв.) по каплям в реакционный раствор, и смесь перемешивали при той же температуре еще 1 час. После окончания реакции реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили

над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат собирали и упаривали, получая соединение **1-4**, которое напрямую использовали без очистки в следующей стадии. LCMS $m/z = 376.1 [M+1]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения 1-5

Соединение **1-4** (5 г, 13.32 ммоль, 11.92 мл, 1 экв.) растворяли в толуоле (50 мл), добавляли N,N-диметилформамид диметилацеталь (15.87 г, 133.16 ммоль, 17.69 мл, 10 экв.), и смесь перемешивали при 19°C в течение 10 часов. После окончания реакции реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат собирали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 100/1 - 10/1), получая соединение **1-5**. LCMS $m/z = 431.1 [M+1]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения 1-6:

Соединение **1-5** (2.4 г, 5.57 ммоль, 1 экв.) растворяли в растворе хлороводорода в диоксане (4M, 60.00 мл), и смесь перемешивали при 18°C в течение 10 часов. После окончания реакции реакционный раствор сразу упаривали, получая гидрохлоридную соль соединения **1-6**, которую напрямую использовали без очистки в следующей стадии. LCMS $m/z = 282.1 [M+1]^+$.

Стадия 6: Синтез соединения 1-7

Соединение **1-6** в виде гидрохлорида (2 г, 6.29 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл), затем последовательно добавляли карбонат калия (6.15 г, 18.88 ммоль, 3 экв.) и иодметан (1.79 г, 12.59 ммоль, 783.65 мкл, 2 экв.) и перемешивали при 18°C в течение 10 часов. После окончания реакции реакционный раствор выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол=50/1 - 10/1), получая соединение **1-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta =$ 8.47 (с, 1H), 7.96 - 7.88 (м, 2H), 7.85 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.62 - 7.51 (м, 2H), 7.48 - 7.41 (м, 1H), 7.35 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 5.52 - 5.39 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.19(с, 3H), 3.23 - 3.14 (м, 1H), 2.98 - 2.87 (м, 1H).

Стадия 7: Синтез соединения 1-8

Соединение **1-7** (20 мг, 67.72 мкмоль, 1 экв.) растворяли в этаноле (0.2 мл) и 1,4-диоксане (1 мл). Затем добавляли гексагидрат хлорида никеля (19.32 мг, 81.26 мкмоль, 1.2

экв.). После охлаждения до 5 - 10°C добавляли боргидрид натрия (1.28 мг, 33.86 мкмоль, 0.5 экв.), и смесь перемешивали при 10°C в течение 0.5 часа. После окончания реакции реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом тонкослойной хроматографии на препаративной пластинке (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 3/1), получая соединение **1-8**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 11.99 - 11.85 (м, 1H), 8.67 - 8.49 (м, 1H), 7.92 - 7.85 (м, 1H), 7.85 - 7.77 (м, 1H), 7.57 - 7.41 (м, 4H), 3.82 (с, 3H), 3.56 - 3.51 (м, 1H), 3.16 - 2.95 (м, 2H), 2.68 - 2.47 (м, 1H), 2.15 (с, 3H).

Стадия 8: Синтез соединения 1-9

Соединение **1-8** (240 мг, 807.14 мкмоль, 1 экв.) и мочевины (242.36 мг, 4.04 ммоль, 216.40 мкл, 5 экв.) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли метоксид натрия (130.80 мг, 2.42 ммоль, 3 экв.). После перемешивания при 85°C в течение 10 часов, реакционный раствор медленно выливали в воду и затем добавляли этилацетат (5 мл). Выпадал твердый осадок. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок собирали, получая соединение **1-9**. LCMS $m/z = 308.1 [M+1]^+$.

Стадия 9: Синтез соединения 1-10

Соединение **1-9** (400 мг, 1.30 ммоль, 1 экв.) растворяли в оксихлориде фосфора (132.00 г, 860.89 ммоль, 80 мл). Полученную смесь нагревали до 105°C и вели реакцию в течение 10 часов, и затем упаривали при пониженном давлении для удаления избытка оксихлорида фосфора. Остаток от упаривания растворяли в этилацетате (50 мл), полученный раствор добавляли в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 20/1 - 0/1), получая соединение **1-10**. LCMS $m/z = 344.0 [M+1]^+$.

Стадия 10: Синтез соединения 1-11

Соединение **1-10** (250 мг, 726.24 мкмоль, 1 экв.) и интермедиат **1-10A** в виде гидрохлорида (279.24 мг, 944.12 мкмоль, 1.3 экв.) растворяли в изопропанол (2 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (375.44 мг, 2.90 ммоль, 505.98 мкл, 4 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 12 часов, реакционный раствор упаривали. Остаток

от упаривания очищали методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 10/1 - 1/1), получая соединение **1-11**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.60 - 8.48 (м, 1H), 7.93 - 7.87 (м, 1H), 7.86 - 7.80 (м, 1H), 7.58 - 7.34 (м, 9H), 5.21 (м, 2H), 4.77 - 4.61 (м, 1H), 4.06 (м, 2H), 3.97 - 3.75 (м, 2H), 3.62 - 3.40 (м, 3H), 3.30 - 3.00 (м, 4H), 2.78 - 2.64 (м, 1H), 2.26 (с, 1.5H), 2.21 (с, 1.5H); LCMS m/z = 567.3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 11: Синтез соединения 1-12

Соединение **1-11** (100 мг, 176.34 мкмоль, 1 экв.) и **1-11A** (60.93 мг, 529.03 мкмоль, 62.81 мкл, 3 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (1.5 мл) и добавляли карбонат цезия (172.37 мг, 529.03 мкмоль, 3 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (16.46 мг, 35.27 мкмоль, 0.2 экв.) и трис(дибензилиден)дипалладий (32.30 мг, 35.27 мкмоль, 0.2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 24 часов. После окончания реакции реакционную смесь упаривали. Остаток от упаривания очищали методом колоночной хроматографии (элюент: дихлорметан/метанол = 100/1 - 10/1), получая соединение **1-12**. LCMS m/z = 646.4 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 12: Синтез соединения 1-13

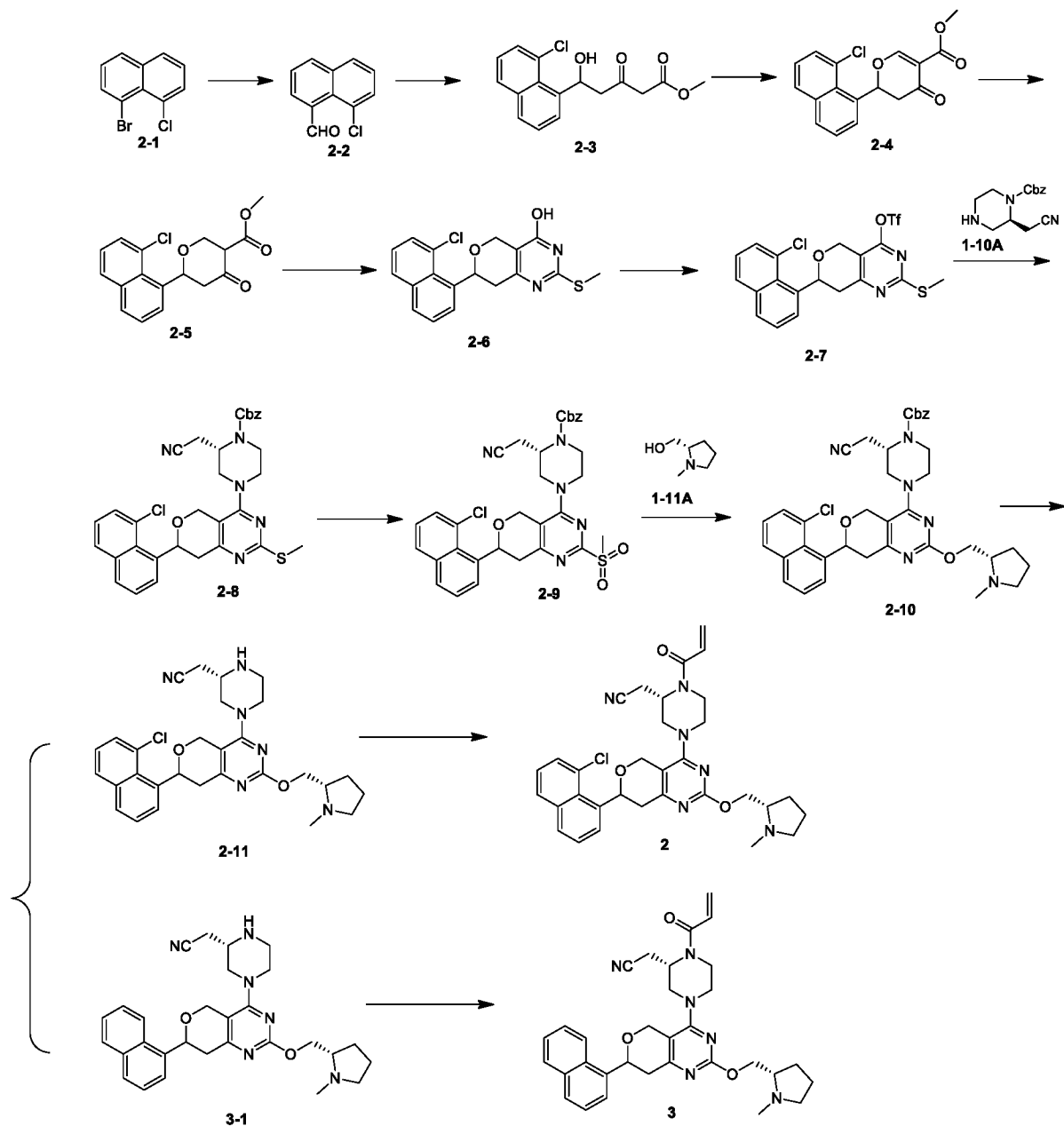
Соединение **1-12** (50 мг, 77.42 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и добавляли Pd/C (77.4 мг, 10% чистота). Атмосферу в реакционной колбе три раза замещали на H_2 . Полученную смесь перемешивали при 15 фунт/кв.дюйм, 20°C в течение 10 часов. После окончания реакции смесь фильтровали, получая тетрагидрофурановый раствор соединения **1-13** (70 мл), который напрямую использовали в следующей стадии. LCMS m/z = 512.3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 13: Синтез соединения 1

В тетрагидрофурановый раствор соединения **1-13** (70 мл), полученный на предыдущей стадии, добавляли N,N-диизопропилэтиламин (17.18 мг, 132.90 мкмоль, 23.15 мкл, 2 экв.). Полученную смесь охлаждали до температуры от -20 до -30°C, и добавляли акрилоил хлорид (6.01 мг, 66.45 мкмоль, 5.42 мкл, 1 экв.). Проводили реакцию 30 минут при этой температуре, реакционный раствор выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex Luna 80*30мм*мкм; подвижная фаза: [10 mM NH_4HCO_3 водный раствор-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 30%-60%, 7мин), получая соединение **1**, которое состояло из двух диастереомеров по данным сверхкритической жидкостной хроматографии (Chiralcel OD-3 колонка, P1 Rt =1.93 мин, P2 Rt =2.08 мин, P1:P2=50.6:49.4). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.66 - 8.53 (м, 1H), 7.93 - 7.87 (м, 1H), 7.82

(д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.56 - 7.41 (м, 4H), 6.70 - 6.50 (м, 1H), 6.47 - 6.34 (м, 1H), 5.84 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.38 (м, 1H), 4.27 - 4.09 (м, 2H), 4.05 - 3.78 (м, 4H), 3.60 - 3.35 (м, 3H), 3.23 - 3.01 (м, 4H), 2.84 - 2.60 (м, 3H), 2.50 - 2.41 (м, 3H), 2.30 - 2.21 (м, 4H), 2.10 - 1.98 (м, 1H), 1.90 - 1.66 (м, 4H). LCMS $m/z = 566.4$ $[M+1]^+$.

Примеры 2 и 3



Стадия 1: Синтез соединения 2-2

Соединение **2-1** (2.2 г, 9.11 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном тетрагидрофуране (15 мл), и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Затем добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 3.64 мл, 1 экв.), и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Добавляли N,N -диметилформамид (3.33 г, 45.55 ммоль, 3.50 мл, 5 экв.), и смесь перемешивали при -78°C в течение еще 0.5 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (10 мл), и затем добавляли воду (10 мл).

Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления осушителя. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0 - 15%), получая соединение **2-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 11.32 (с, 1H), 8.04 (дд, J=1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.92 (дд, J=1.2, 7.2 Гц, 1H), 7.87 (дд, J=1.2, 8.4 Гц, 1H), 7.71 (дд, J=1.2, 7.2 Гц, 1H), 7.59 (т, J=7.6 Гц, 1H), 7.51 - 7.44 (м, 1H).

Стадия 2: Синтез соединения 2-3

Гидрид натрия (248.01 мг, 6.20 ммоль, 60% чистота, 1.2 экв.) суспендировали в безводном тетрагидрофуране (5 мл), и смесь охлаждали до 0°C в атмосфере азота, затем добавляли по каплям метил ацетоацетат (600 мг, 5.17 ммоль, 555.56 мкл, 1 экв.). После перемешивания в течение 10 минут, добавляли по каплям н-бутиллитий (2.5 М, 2.27 мл, 1.1 экв.), и смесь перемешивали при 0°C еще 20 минут. Реакционную систему охлаждали до -78°C в бане ацетон-сухой лед и добавляли по каплям раствор соединения **2-2** (1.08 г, 5.68 ммоль, 1.1 экв.) в тетрагидрофуране (6 мл). Реакционную смесь перемешивали 30 минут, затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали 30 минут. Реакцию гасили добавлением воды (30 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и фильтровали для удаления осушителя. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0 - 20%), получая соединение **2-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.07 (д, J=7.6 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.0 Гц, 2H), 7.63 - 7.49 (м, 2H), 7.35 (т, J=8.0 Гц, 1H), 6.92 (ушир.д, J=9.6 Гц, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.55 (с, 2H), 3.37 (дд, J=1.6, 18.1 Гц, 1H), 3.24 (д, J=1.2 Гц, 1H), 2.86-2.77 (м, 1H).

Стадия 3: Синтез соединения 2-4

Соединение **2-3** (520 мг, 1.70 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли N,N-диметилформаид диметилацеталь (202.01 мг, 1.70 ммоль, 225.20 мкл, 1 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа, затем добавляли комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром (240.60 мг, 1.70 ммоль, 209.22 мкл, 1 экв.), и реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционный раствор упаривали в вакууме, и остаток доводили до pH 3-4 добавлением 2M раствора соляной кислоты. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические фазы упаривали в вакууме, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии

(этилацетат/петролейный эфир = 0 - 35%), получая соединение **2-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.56 (д, $J=0.8$ Гц, 1H), 7.91 (т, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.85 (дд, $J=1.2, 8.4$ Гц, 1H), 7.65 (дд, $J=1.6, 7.6$ Гц, 1H), 7.59 (т, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.44 - 7.35 (м, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.27 - 3.17 (м, 1H), 2.92-2.82 (м, 1H). LCMS m/z = 317.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения 2-5

Соединение **2-4** (780 мг, 2.46 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл), и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Затем добавляли по каплям три-втор-бутилборгидрид лития (1M, 2.46 мл, 1 экв.), и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические фазы объединяли и упаривали в вакууме, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0 - 15%), получая соединение **2-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 11.81 (с, 1H), 7.99 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.85-7.80 (м, 2H), 7.63 - 7.53 (м, 2H), 7.36 (т, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.30 (дд, $J=2.8, 10.4$ Гц, 1H), 4.68 - 4.62 (м, 1H), 4.56 - 4.47 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.07 - 2.98 (м, 1H), 2.57 - 2.46 (м, 1H).

Стадия 5: Синтез соединения 2-6

Соединение **2-5** (497 мг, 1.56 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (2 мл), затем добавляли 2-метилтиомочевины сульфат (528.27 мг, 2.81 ммоль, 1.8 экв.) и метоксид натрия (421.14 мг, 7.80 ммоль, 5 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 25°C в атмосфере азота 18 часов. Метанол удаляли при пониженном давлении и добавляли в остаток воду (1 мл). Полученную смесь доводили до pH 5-6 добавлением 2M раствора соляной кислоты, и выпадало большое количество белого твердого осадка. Осадок отделяли фильтрованием и сушили в вакууме, получая соединение **2-6**. Полученный сырой продукт напрямую использовали в следующей стадии. LCMS m/z = 359.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: Синтез соединения 2-7

Соединение **2-6** (440.00 мг, 1.23 ммоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (316.95 мг, 2.45 ммоль, 427.15 мкл, 2 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (5 мл), и смесь охлаждали до 0°C . Добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (449.74 мг, 1.59 ммоль, 263.00 мкл, 1.3 экв.). После окончания добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 60 минут. Реакционный раствор упаривали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0 - 6%), получая соединение **2-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.99 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.90-7.82 (м, 2H), 7.66 - 7.54 (м, 2H), 7.44 - 7.33 (м, 1H), 6.46 (дд, $J=2.4, 10.4$ Гц, 1H), 5.12 - 5.04 (м, 1H), 4.97 - 4.89 (м, 1H), 3.63 (дд, $J=2.0, 18.0$ Гц, 1H), 3.05-2.90 (м, 1H), 2.57 (с, 3H). LCMS m/z = 491.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: Синтез соединения 2-8

Соединение **2-7** (121 мг, 246.48 мкмоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (95.57 мг, 739.45 мкмоль, 128.80 мкл, 3 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (1.5 мл), затем добавляли соединение **1-10A** в виде гидрохлорида (70.31 мг, 237.71 мкмоль, 1.1 экв.). Атмосферу над реакционным раствором заменяли на азот, и реакционный раствор перемешивали на масляной бане при 100°C в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0 - 30%), получая соединение **2-8**. LCMS $m/z = 600.2 [M+H]^+$.

Стадия 8: Синтез соединения 2-9

Соединение **2-8** (125 мг, 208.29 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (1 мл), затем добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (84.57 мг, 416.58 мкмоль, 85% чистота, 2 экв.), и реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 8 часов. Реакционный раствор фильтровали для удаления неарстворенных частиц, и фильтрат упаривали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0 - 60%), получая соединение **2-9**. LCMS $m/z = 632.3 [M+H]^+$.

Стадия 9: Синтез соединения 2-10

Соединение **2-9** (101 мг, 159.78 мкмоль, 1 экв.) и **1-11A** (55.21 мг, 479.34 мкмоль, 56.91 мкл, 3 экв.) растворяли в толуоле (0.8 мл). Полученный раствор охлаждали до -5°C, затем добавляли t-BuONa (30.71 мг, 319.56 мкмоль, 2 экв.), и реакционный раствор перемешивали при температуре от -5 до 0°C в течение 1 час. Реакционный раствор разбавляли добавлением 3 мл этилацетата и промывали водой (1 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 мл). Органическую фазу упаривали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан = 0 - 8%), получая соединение **2-10**. LCMS $m/z = 667.3 [M+H]^+$.

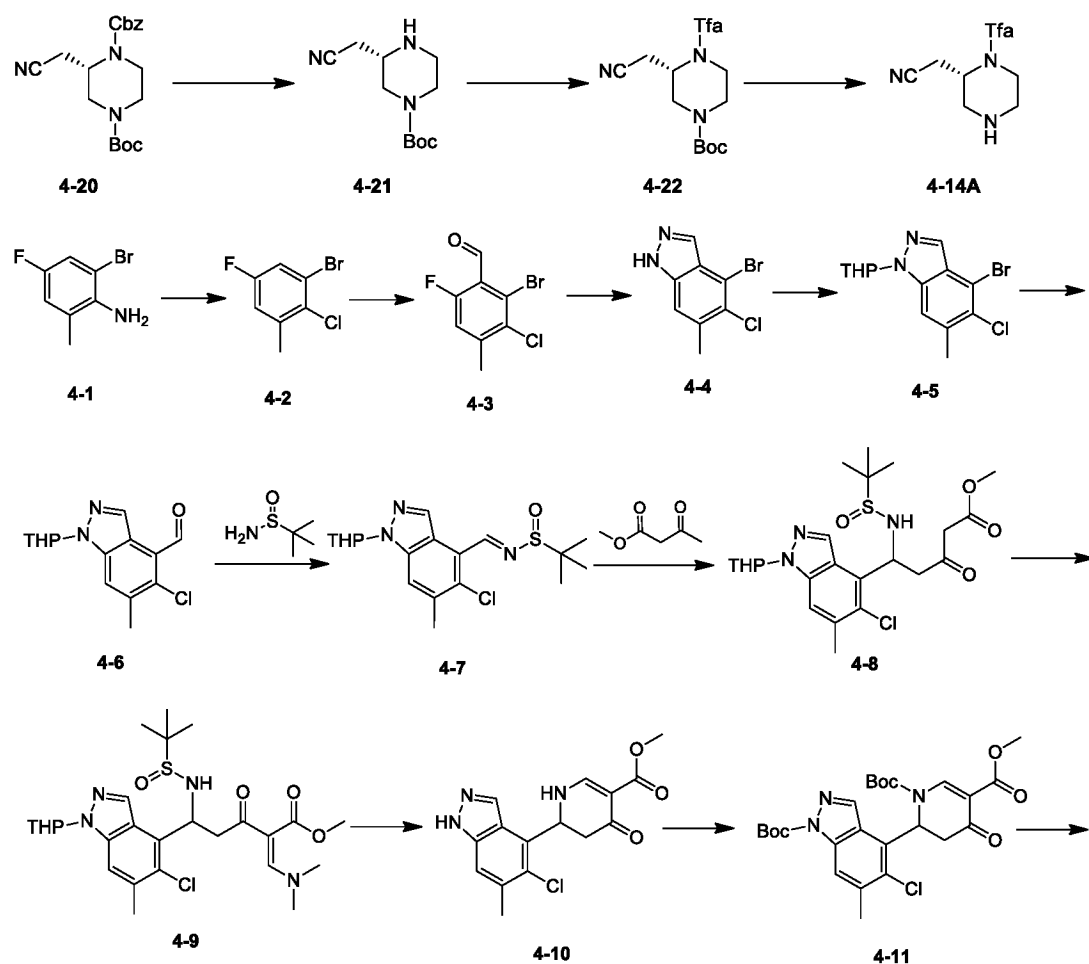
Стадия 10: Синтез смеси соединений 2-11 и 3-1

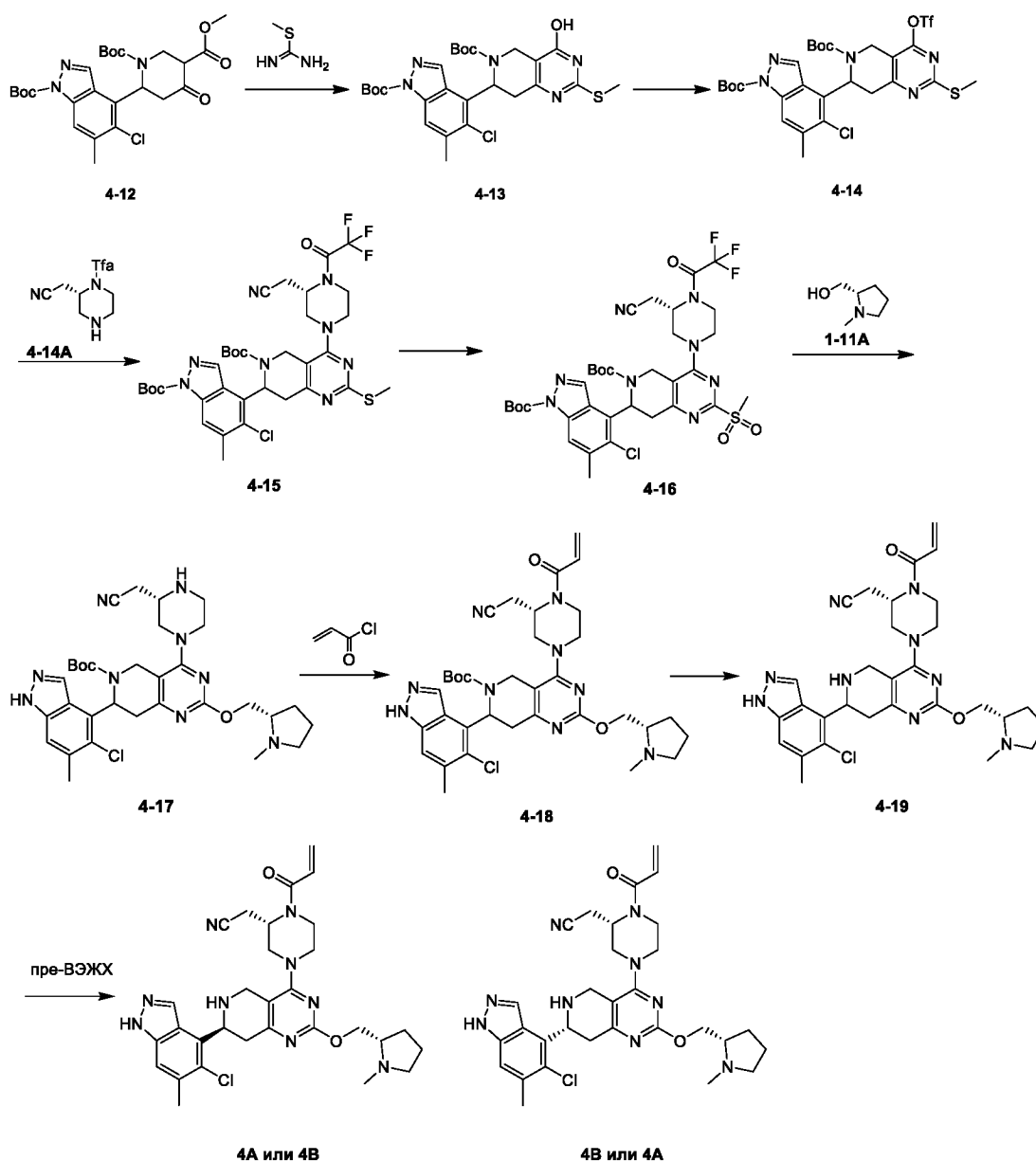
Соединение **2-10** (101 мг, 151.38 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (1 мл), затем добавляли ацетат палладия (6.80 мг, 30.28 мкмоль, 0.2 экв.) и триэтилсилан (88.01 мг, 756.90 мкмоль, 120.90 мкл, 5 экв.), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор упаривали в вакууме, получая смесь соединений **2-11** и **3-1**, которую напрямую использовали в следующей стадии без очистки. Соединение **2-11**: LCMS $m/z = 555.3 [M+Na]^+$; Соединение **3-1**: LCMS $m/z = 521.3 [M+Na]^+$.

Стадия 11: Синтез соединений 2 и 3

Смесь соединений **2-11** и **3-1** растворяли в дихлорметане (1 мл) и затем добавляли триэтиламин (45.95 мг, 454.14 мкмоль, 63.21 мкл, 3 экв.). Реакционный раствор охлаждали до 0°C, добавляли акрилоил хлорид (20.55 мг, 227.07 мкмоль, 18.52 мкл, 1.5 экв.), и смесь перемешивали 30 минут. Реакционный раствор упаривали в вакууме, получая сырой продукт, который разделяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (условия разделения: колонка: Welch Xtimate C18 150*30мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 15%-55%, 8 мин), получая соединения **2** и **3**. Соединения **2** и **3** представляют собой пару диастереомеров, соответственно. Соединение **2**: LCMS $m/z = 587.3 [M+H]^+$; Соединение **3**: LCMS $m/z = 553.3 [M+H]^+$.

Пример 4





Синтез интермедиата 4-14A

Стадия 1: Синтез соединения 4-21

Соединение **4-20** (3 г, 8.35 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и добавляли влажный палладий на угле (1.2 г, 10% масс.). Атмосферу в реакционной колбе трижды заменяли на водород (562.02 мкг, 278.23 мкмоль, 1 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре 25°C и давлении 15 фунт/кв.дюйм 2 часа. Реакционный раствор фильтровали, маточный раствор собирали и упаривали, получая соединение **4-21**. LCMS $m/z = 170.1[M-55+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения 4-22

Соединение **4-21** (0.2 г, 887.76 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли триэтиламин (269.50 мг, 2.66 ммоль, 370.70 мкл, 3 экв.). Полученную смесь охлаждали до 0°C в атмосфере азота и добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (205.10 мг, 976.53 мкмоль, 135.83 мкл, 1.1 экв.). Полученную смесь

перемешивали при 0°C в течение 0.5 часа. Полученную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) и добавляли этилацетат (5 мл * 2). Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл) и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1 - 1/1, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 3/1), получая соединение **4-22**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4.86 (с, 1H), 4.51 - 4.06 (м, 2H), 3.88 (д, J = 14.0 Гц, 1H), 3.52 - 3.33 (м, 1H), 3.24 (дд, J = 4.0, 14.2 Гц, 1H), 3.12 - 2.92 (м, 1H), 2.91 - 2.73 (м, 1H), 2.67 (с, 1H), 1.50 (с, 9H); LCMS: MS m/z = 222.0 [M-100+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения 4-14A

Соединение **4-22** (150 мг, 466.86 мкмоль, 1 экв.) растворяли в растворе хлороводорода в диоксане (5M, 8 мл, 85.68 экв.). Полученную смесь перемешивали при 18°C в атмосфере азота 1 час и затем сразу упаривали на роторном испарителе досуха, получая гидрохлоридную соль соединения **4-14A**. LCMS: MS m/z = 222.0 [M+H]⁺

Синтез примера 4

Стадия 1: Синтез соединения 4-2

Смешивали воды (210 мл) и соляную кислоту (210 мл, 36 - 38% содержание по массе), добавляли соединение **4-1** (36.00 г, 176.44 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь нагревали до 65°C, перемешивали 1 час и затем охлаждали до 0 - 5°C. Добавляли по каплям раствор нитрита натрия (14.61 г, 211.72 ммоль, 1.2 экв.) в воде (70 мл), и смесь перемешивали 15 минут. Хлорид меди (26.20 г, 264.65 ммоль, 6.33 мл, 1.5 экв.) растворяли в соляной кислоте (350 мл, 36 - 38% содержание по массе), и раствор охлаждали до 0 - 5°C. Этот раствор добавляли по каплям в реакционный раствор, и смесь перемешивали еще 6 часов. Добавляли в реакционную систему 750 мл дихлорметана, и смесь перемешивали 20 минут. Слои разделяли. Органическую фазу промывали один раз 350 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над 30.00 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C, получая соединение **4-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.24 - 7.21 (м, 1H), 6.94 (дд, J = 2.8, 8.8 Гц, 1H), 2.43 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез соединения 4-3

Тетрагидрофуран (395 мл) и соединение **4-2** (39.50 г, 176.76 ммоль, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Полученную смесь охлаждали до температуры от -70 до -65°C. Диизопропиламид лития (2M, 106.05 мл, 1.2 экв.) добавляли по каплям и смесь перемешивали еще 1 час. Затем добавляли N,N-диметилформамид (18.76 г, 256.70 ммоль, 19.75 мл, 1.45 экв.), и смесь перемешивали еще 1 час. Добавляли в реакционную систему 500 мл насыщенного раствора хлорида аммония,

и слои разделяли. Органическую фазу промывали один раз 300 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, затем сушили над 20 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C, получая соединение **4-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10.28 (с, 1H), 7.08 (д, J = 10.8 Гц, 1H), 2.51 (с, 3H); LCMS *m/z* = 245.0[M+H]⁺, 247.0[M+3H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения 4-4

Диметилсульфоксид (300 мл) и соединение **4-3** (20.00 г, 79.53 ммоль, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем добавляли гидразин гидрат (48.75 г, 954.35 ммоль, 47.33 мл, 98% содержание по массе, 12 экв.), и смесь нагревали до 130°C и перемешивали 3 часа. Реакционный раствор объединяли реакционным раствором от опыта в малом количестве, и смесь выливали в 700 мл воды. Полученную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (100 мл x 3 раза). Отфильтрованный осадок растворяли в 300 мл этилацетата, и слои разделяли. Органическую фазу сушили над 50.00 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C, получая соединение **4-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10.38 (ушир.с, 1H), 8.03 (с, 1H), 7.33 (с, 1H), 2.57 (с, 3H); LCMS *m/z* = 245.1[M+H]⁺, 247.1[M+3H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения 4-5

Дихлорметан (200 мл) и соединение **4-4** (20.00 г, 81.47 ммоль, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем последовательно добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (2.05 г, 8.15 ммоль, 0.1 экв.) и 2-метилгидрокси-3,4-дигидропиран (20.56 г, 244.40 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. 200 мл воды добавляли в реакционную систему, и слои реакционного раствора разделяли. Органическую фазу сушили над 20.00 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат= 100/0 - 70/30, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат= 5/1), получая соединение **4-5**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.95 (с, 1H), 7.44 (с, 1H), 5.67 (дд, J = 2.8, 8.8 Гц, 1H), 4.02 - 3.98 (м, 1H), 3.79 - 3.71 (м, 1H), 2.57 (с, 3H), 2.54 - 2.46 (м, 1H), 2.18 - 2.05 (м, 2H), 1.80 - 1.66 (м, 3H); LCMS *m/z* = 329.0[M+H]⁺, 331.0[M+3H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения 4-6

Тетрагидрофуран (160 мл) и соединение **4-5** (16 г, 48.54 ммоль, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Смесь охлаждали до температуры от -70 до -65°C, медленно добавляли по каплям н-бутиллитий (2.5 М, 21.36

мл, 1.1 экв.), и смесь перемешивали еще 1 час. Затем добавляли N,N-диметилформамид (35.48 г, 485.41 ммоль, 37.35 мл, 10 экв.), и смесь перемешивали еще 0.5 часа. Добавляли 250 мл насыщенного раствора хлорида аммония, слои разделяли. Органическую фазу промывали один раз 150 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C, получая маслянистое вещество. Полученное маслянистое вещество смешивали с 7 мл этилацетата. Полученную смесь перемешивали 20 минут и фильтровали. Осадок на фильтре упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C, получая соединение **4-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10.72 (с, 1H), 8.63 (с, 1H), 7.74 (с, 1H), 5.70 (дд, J = 2.8, 8.8 Гц, 1H), 3.98 - 3.94 (м, 1H), 3.75 - 3.68 (м, 1H), 2.55 (с, 3H), 2.53 - 2.45 (м, 1H), 2.16 - 2.05 (м, 2H), 1.83 - 1.61 (м, 3H); LCMS *m/z* = 279.1[M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез соединения 4-7

Тетрагидрофуран (54 мл) и соединение **4-6** (5.4 г, 19.37 ммоль, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем добавляли трет-бутилсульфинамид (2.58 г, 21.31 ммоль, 232.15 мкл, 1.1 экв.) и тетраизопропилтитанат (8.84 г, 38.75 ммоль, 8.04 мл, 2 экв.), и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Добавляли 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония в реакционную систему, слои разделяли. Органическую фазу сушили над 3.00 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 100/0 до 50/50, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 10/1), получая соединение **4-7**. LCMS *m/z* = 382.2[M+H]⁺.

Стадия 7: Синтез соединения 4-8

Тетрагидрофуран (35 мл) и гидрид натрия (829.50 мг, 20.74 ммоль, 60% содержание по массе, 1.2 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем смесь охлаждали до 0 - 5°C и добавляли по каплям метилацетоацетат (2.41 г, 20.74 ммоль, 2.23 мл, 1.2 экв.). Полученную смесь перемешивали 20 минут. Затем добавляли по каплям н-бутиллитий (2.5 М, 7.60 мл, 1.1 экв.), и смесь перемешивали еще 20 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры от -70 до -65°C, добавляли по каплям раствор соединения **4-7** (6.60 г, 17.28 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (35 мл), и смесь перемешивали еще 20 минут. Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры 20°C и вели реакцию еще 0.5 часа. Реакционный раствор выливали в 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Объединяли с реакцией в масштабе 1 г, и слои разделяли. Органическую фазу сушили над

3.00 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100/0 - 20/80, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 0:1), получая соединение **4-8**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.20 (с, 1H), 7.44 (д, J = 5.6 Гц, 1H), 5.72 - 5.64 (м, 2H), 4.04 - 3.99 (м, 1H), 3.77 - 3.69 (м, 4H), 3.57 - 3.46 (м, 2H), 3.15 - 3.08 (м, 1H), 2.59 - 2.52 (м, 4H), 2.16 - 2.05 (м, 2H), 1.83 - 1.65 (м, 4H), 1.20 - 1.18 (м, 9H); LCMS *m/z* = 498.2[M+H]⁺.

Стадия 8: Синтез соединения 4-9

Толуол (66 мл) и соединение **4-8** (6.60 г, 13.25 ммоль, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем добавляли N,N-диметилформамид диметилацеталь (4.74 г, 39.76 ммоль, 5.28 мл, 3 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре 20°C в течение 12 часов. Добавляли в реакционную систему 60 мл воды и 60 мл этилацетата, и смесь перемешивали 5 минут. Слои разделяли. Органическую фазу промывали один раз 60 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над 5.00 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 50°C, получая соединение **4-9**, которое напрямую использовали в следующей стадии.

Стадия 9: Синтез соединения 4-10

Соединение **4-9** (50 мг, 90.40 мкмоль, 1 экв.) растворяли в растворе хлороводорода в этилацетате (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 18°C в течение 20 минут. Реакционный раствор упаривали, получая сырой продукт в виде гидрохлоридной соли соединения **4-10**. LCMS *m/z* = 320.0[M+H]⁺

Стадия 10: Синтез соединения 4-11

Соединение **4-10** (5.00 г, 14.04 ммоль, 1 экв., HCl) растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли триэтиламин (5.97 г, 58.96 ммоль, 8.21 мл, 4.2 экв.), трет-бутил дикарбонат (12.25 г, 56.15 ммоль, 12.90 мл, 4 экв.) и 4-диметиламинопиридин (1.71 г, 14.04 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 10 часов. Реакционную смесь объединяли с реакцией, проводившейся в масштабе 0.5 г. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл*2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 50/1 - 0/1, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 1/1), получая соединение **4-11**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9.02 (с, 1H), 8.12 (с, 1H), 7.89 (с, 1H), 6.16 (дд, J = 5.2, 8.8 Гц, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.10 (дд, J = 8.4, 16.0 Гц, 1H), 2.82 (м, 1H), 2.48 (с, 3H), 1.63 (с, 9H), 1.18 (с,

9H). LCMS $m/z = 520.1[M+H]^+$.

Стадия 11: Синтез соединения 4-12

Соединение **4-11** (3.00 г, 5.77 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл), и раствор охлаждали до -78°C . Три-втор-бутилборгидрид лития (1 М, 5.77 мл, 1 экв.) добавляли по каплям в реакционный раствор в атмосфере азота, и смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая сырой продукт соединения **4-12**. LCMS $m/z = 522.2 [M+H]^+$, 466.1 $[M-56+H]^+$.

Стадия 12: Синтез соединения 4-13

Соединение **4-12** (2.30 г, 4.41 ммоль, 1 экв.) и 2-метил-2-тиопсевдомочевина дисульфат (1.66 г, 8.81 ммоль, 2 экв., H_2SO_4) растворяли в метаноле (430 мл) и добавляли метоксид натрия (476.05 мг, 8.81 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 18°C в течение 1.5 часов. Затем добавляли в реакционный раствор метоксид натрия (357.04 мг, 6.61 ммоль, 1.5 экв.), и смесь перемешивали при 18°C в течение 10 часов. Полученную смесь упаривали на роторном испарителе досуха и добавляли воду (50 мл). Полученную смесь доводили до pH 2 – 3 добавлением 1М раствора соляной кислоты, выпадал белый твердый осадок. Осадок отделяли фильтрованием. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1 - 0/1, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 1/1), получая соединение **4-13**. LCMS $m/z = 562.1[M+H]^+$.

Стадия 13: Синтез соединения 4-14

Соединение **4-13** (0.328 г, 583.55 мкмоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (377.09 мг, 2.92 ммоль, 508.21 мкл, 5 экв.) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (246.96 мг, 875.32 мкмоль, 144.42 мкл, 1.5 экв.) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Полученную смесь объединяли с реакцией, проводившейся в масштабе 0.56 г, для дальнейшей обработки. Полученную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 20/1 - 5/1, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 5/1), получая соединение **4-14**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8.21 - 8.11$ (м, 1H), 8.00 - 7.90 (м, 1H), 5.86 - 5.69 (м, 1H), 5.25 - 5.09 (м, 1H), 4.68 - 4.46 (м, 1H), 3.57 - 3.42 (м, 1H), 3.27 - 3.08 (м, 1H), 2.66 - 2.41 (м, 6H), 1.79 - 1.67 (м,

9H), 1.21 - 1.07 (м, 9H); LCMS m/z = 637.9 [M-56+H]⁺, 639.8 [M-56+3H]⁺.

Стадия 14: Синтез соединения 4-15

Соединение **4-14** (630 мг, 907.60 мкмоль, 1 экв.) и соединение **4-14A** (420.90 мг, 1.63 ммоль, 1.8 экв., HCl) растворяли в N,N-диметилформамиде (15 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (469.19 мг, 3.63 ммоль, 632.33 мкл, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 50/1 - 1/1, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 0/1), получая соединение **4-15**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.18 - 8.05 (м, 1H), 8.04 - 7.93 (м, 1H), 5.75 - 5.45 (м, 1H), 5.06 - 4.89 (м, 1H), 4.66 - 4.35 (м, 1H), 4.19 - 3.84 (м, 3H), 3.82 - 3.45 (м, 1H), 3.43 - 3.12 (м, 2H), 3.06 - 2.75 (м, 6H), 2.61 - 2.38 (м, 5H), 1.79 - 1.60 (м, 9H), 1.14 - 0.85 (с, 9H); LCMS m/z = 765.0[M+H]⁺.

Стадия 15: Синтез соединения 4-16

Соединение **4-15** (400.00 мг, 522.71 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (8 мл) и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (200.00 мг, 985.11 мкмоль, 85% содержание по массе, 1.88 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь объединяли с реакцией, проводившейся в масштабе 200 мг, для дальнейшей обработки. Реакционный раствор промывали водным раствором сульфита натрия (20 мл, 10%), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂ 100 mesh, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 - 1/1, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 2/1), получая соединение **4-16**. LCMS m/z = 697.1 [M-100+H]⁺.

Стадия 16: Синтез соединения 4-17

Соединение **1-11A** (57.79 мг, 501.73 мкмоль, 59.57 мкл, 4 экв.) растворяли в толуоле (1 мл) и добавляли трет-бутоксид натрия (42.19 мг, 439.01 мкмоль, 3.5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали 15 минут. Затем в реакционный раствор медленно добавляли раствор соединения **4-16** (100.00 мг, 125.43 мкмоль, 1 экв.) в 0.1 мл толуола, и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 2). Органические фазы объединяли, получая соединение **4-17**. LCMS m/z = 636.1[M+H]⁺.

Стадия 17: Синтез соединения 4-18

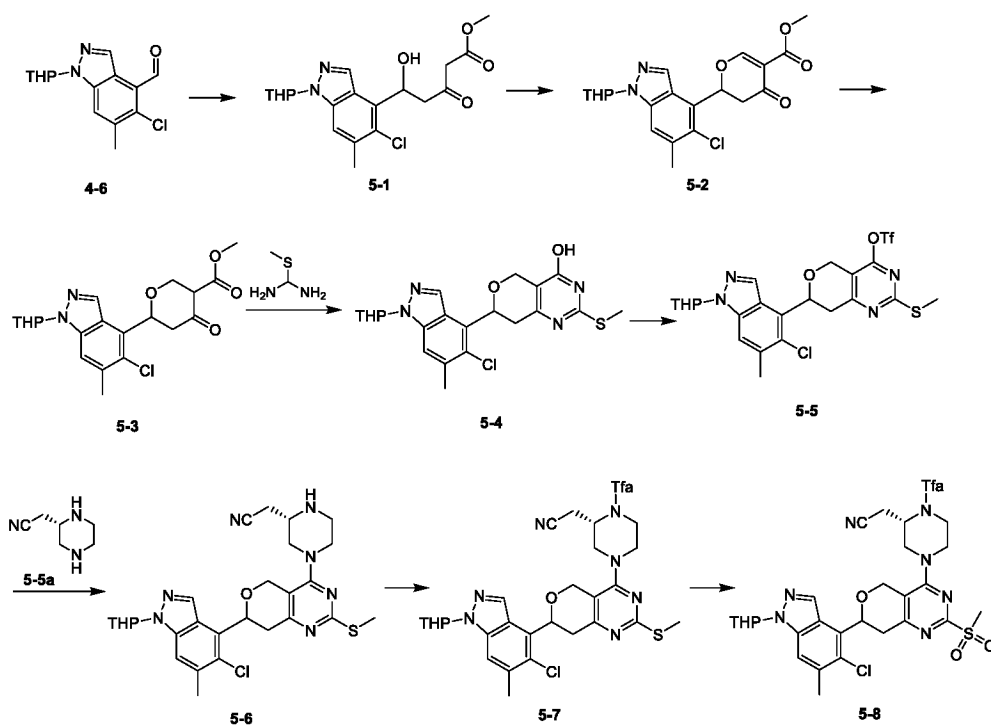
Соединение **4-17** (79.80 мг, 125.44 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (2

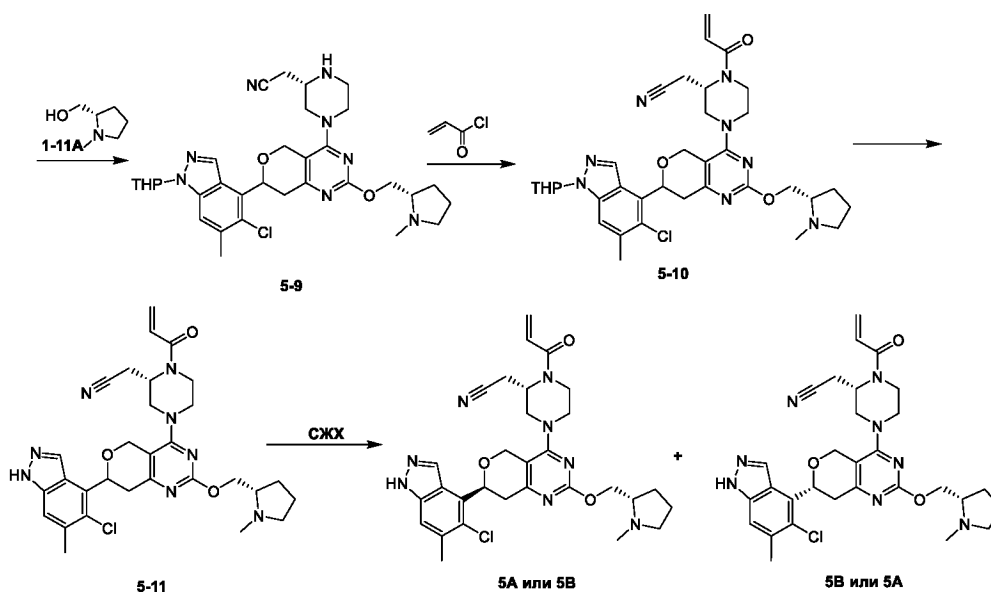
мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (81.06 мг, 627.18 мкмоль, 109.24 мкл, 5 экв.) при 18°C. Полученную смесь охлаждали до -78°C. Акрилоил хлорид (4.54 мг, 50.17 мкмоль, 4.09 мкл, 0.4 экв.) медленно добавляли в реакционный раствор, и смесь перемешивали при -78°C в течение 0.5 часа. Добавляли дополнительно 8.00 мг акрилоил хлорида, и смесь перемешивали еще 1 час. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5 мл * 2). Органические фазы объединяли. Полученный сырой продукт добавляли к смеси карбонат калия (1.7 М раствор, 1 мл)/метанол (1 мл), и смесь перемешивали при 18°C в течение 1 часа. Продукт выделяли (время = 0.943), получая соединение **4-18**. LCMS m/z = 690.3[M+H]⁺.

Стадия 18: Синтез соединений 4A и 4B

Соединение **4-18** (100 мг, 144.88 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (3.08 г, 27.01 ммоль, 2.00 мл, 186.45 экв.), и смесь перемешивали при 18°C в течение 1 часов. Полученную смесь упаривали, получая соединение **4-19**. Соединение **4-19** очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Колонка: Phenomenex luna C18 100*40мм*5 мкм; подвижная фаза: [H₂O(0.1% ТФУК)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 5%-30%, 8 мин). К образцу добавляли 0.2 мл 0.05 моль/л разбавленной соляной кислоты. Полученную смесь упаривали в вакууме, получая **гидрохлорид соединения 4A** (время удерживания: 2.417 мин, LCMS m/z = 590.1 [M+H]⁺, 295.9 [M/2+H]⁺) и **гидрохлорид соединения 4B** (время удерживания: 2.388 мин, LCMS m/z = 590.1 [M+H]⁺, 295.9 [M/2+H]⁺).

Пример 5





Стадия 1: Синтез соединения 5-1

Тетрагидрофуран (27 мл) и гидрид натрия (789.28 мг, 19.73 ммоль, 60% содержание по массе, 2 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 - 5°C и добавляли по каплям метил ацетоацетат (2.29 г, 19.73 ммоль, 2.12 мл, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали 30 минут. Затем добавляли по каплям н-бутиллитий (2.5 М, 7.50 мл, 1.9 экв.), и смесь перемешивали еще 30 минут. Полученную смесь охлаждали до температуры от -70 до -65°C. Добавляли по каплям раствор соединения 4-6 (2.75 г, 9.87 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (27 мл), и смесь перемешивали еще 0.5 часа. Реакционный раствор гасили выливанием в 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Органическую фазу сушили над 1.50 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100/0 - 70/30, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 1/1), получая соединение 5-1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.40 (д, J = 2.8 Гц, 1H), 7.41 (д, J = 11.6 Гц, 1H), 5.95 - 5.91 (м, 1H), 5.69 - 5.64 (м, 1H), 4.04 - 3.98 (м, 1H), 3.78 - 3.70 (м, 4H), 3.56 (д, J = 0.8 Гц, 2H), 3.37 (д, J = 3.2, 8.4 Гц, 1H), 3.08 - 2.99 (м, 2H), 2.61 - 2.54 (м, 1H), 2.50 (с, 3H), 2.18 - 2.04 (м, 2H), 1.81 - 1.70 (м, 2H). LCMS: MS m/z = 395.0[M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения 5-2

Дихлорметан (25 мл) и соединение 5-1 (1.6 г, 4.05 ммоль, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем добавляли N,N-диметилформаид диметилацеталь (724.30 мг, 6.08 ммоль, 807.47 мкл, 1.5 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре 20°C в течение 12 часов. Затем смесь охлаждали до 0 - 5°C. Добавляли эфират трехфтористого бора (575.13 мг, 4.05 ммоль,

500.11 мкл, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 20°C еще 1 час. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 30°C, получая соединение **5-2**, который напрямую использовали в следующей стадии.

Стадия 3: Синтез соединения 5-3

Тетрагидрофуран (58 мл) и соединение **5-2** (3.9 г, 8.40 ммоль, 87.233% содержание по массе, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Полученную смесь охлаждали до температуры от -70 до -65°C и добавляли по каплям три-втор-бутилборгидрид лития (1 М, 9.24 мл, 1.1 экв.). Полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционный раствор выливали в 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Органическую фазу сушили над 2.00 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100/0 - 70/30, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 5/1), получая соединение **5-3**. LCMS: MS m/z = 407.0 [M+H]⁺

Стадия 4: Синтез соединения 5-4

Метанол (4 мл), соединение **5-3** (0.65 г, 1.60 ммоль, 1 экв.) и сульфат метилизотиомчоевины (1.22 г, 6.39 ммоль, 4 экв., H₂SO₄) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем добавляли метоксид натрия (172.61 мг, 3.20 ммоль, 2 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре 25°C в течение 1 часа. Добавляли еще метоксид натрия (172.62 мг, 3.20 ммоль, 2 экв.), и смесь перемешивали еще 15 часов. Реакционный раствор упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Добавляли 10 мл воды к полученному белому твердому веществу, и смесь экстрагировали 10 мл этилацетата. Слои разделяли. Органическую фазу промывали один раз 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над 0.50 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100/0 - 40/60, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 1/1), получая соединение **5-4**. LCMS: MS m/z = 447.0[M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения 5-5

Дихлорметан (20 мл) и соединение **5-4** (610 мг, 1.36 ммоль, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Реакционную смесь охлаждали до 0 - 5°C, последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (617.36 мг, 4.78 ммоль, 832.02 мкл, 3.5 экв.) и ангидрид трифторуксусной кислоты (770.13 мг, 2.73

ммоль, 450.37 мкл, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционный раствор выливали в 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония, и слои разделяли. Органическую фазу промывали один раз 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100/0 - 70/30, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 5/1), получая соединение **5-5**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.26 (д, J = 5.2 Гц, 1H), 7.48 (д, J = 14.4 Гц, 1H), 5.73 - 5.67 (м, 1H), 5.53 - 5.49 (м, 1H), 5.15 (дд, J = 3.2, 15.6 Гц, 1H), 4.88 (д, J = 15.6 Гц, 1H), 4.06 - 3.99 (м, 1H), 3.80 - 3.72 (м, 1H), 3.30 - 3.25 (м, 1H), 3.12 - 3.04 (м, 1H), 2.61 - 2.49 (м, 7H), 2.19 - 2.07 (м, 2H), 1.83 - 1.68 (м, 3H).

Стадия 6: Синтез соединения 5-6

N,N-диметилформамид (5 мл) и соединение **5-5** (0.33 г, 569.94 мкмоль, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем добавляли последовательно N,N-диизопропилэтиламин (368.29 мг, 2.85 ммоль, 496.35 мкл, 5 экв.) и соединение **5-5a** (143 мг., 1.14 ммоль, 2.00 экв., 2HCl). Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали 1 час. Реакционный раствор выливали в 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония и добавляли 10 мл этилацетата. Слои разделяли. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол= 100/0 - 85/15, ТСХ: дихлорметан/метанол= 15/1), получая соединение **5-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.22 (д, J = 4.4 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 5.71 - 5.66 (м, 1H), 5.57 - 5.53 (м, 1H), 4.89 - 4.80 (м, 2H), 4.05 - 3.86 (м, 2H), 3.77 - 3.32 (м, 1H), 3.60 - 3.57 (м, 1H), 3.39 - 3.38 (м, 1H), 3.31 - 3.26 (м, 1H), 3.23 - 3.17 (м, 1H), 3.12 - 3.09 (м, 1H), 3.02 - 2.96 (м, 3H), 2.93 - 2.83 (м, 2H), 2.57 - 2.56 (м, 1H), 2.54 - 2.52 (м, 7H), 2.16 - 2.04 (м, 2H), 1.79 - 1.71 (м, 3H). LCMS: MS m/z = 554.0 [M+H]⁺.

Стадия 7: Синтез соединения 5-7

Соединение **5-6** (190 мг, 342.90 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 - 5°C и добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (108.03 мг, 514.34 мкмоль, 71.54 мкл, 1.5 экв.) и триэтиламин (121.44 мг, 1.20 ммоль, 167.04 мкл, 3.5 экв.). Полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционный раствор выливали в 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и затем экстрагировали 10 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над

безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C, получая соединение **5-7**. LCMS: MS m/z = 650.2[M+H]⁺.

Стадия 8: Синтез соединения 5-8

Дихлорметан (5 мл) и соединение **5-7** (0.2 г, 290.04 мкмоль, 94.281% содержание по массе, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (143.96 мг, 667.37 мкмоль, 80% содержание по массе, 2.30 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре 25°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор выливали в 20 мл раствора тиосульфата натрия (10%), и смесь экстрагировали 15 мл дихлорметана. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол= 100/0 - 85/15, ТСХ: дихлорметан/метанол= 15/1), получая соединение **5-8**. LCMS: MS m/z = 682.0[M+H]⁺

Стадия 9: Синтез соединения 5-9

Толуол (5 мл) и соединение **1-11A** (148.59 мг, 1.29 ммоль, 153.18 мкл, 4 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 - 5°C и добавляли трет-бутоксид натрия (123.98 мг, 1.29 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали 15 минут. Быстро добавляли раствор соединения **5-8** (0.22 г, 322.53 мкмоль, 1 экв.) в 0.2 мл толуола, и смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционный раствор выливали в 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, и смесь экстрагировали 10 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали один раз 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над 0.50 г безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C, получая соединение **5-9**. LCMS: MS m/z = 621.4[M+H]⁺

Стадия 10: Синтез соединения 5-10

Дихлорметан (5 мл) и соединение **5-9** (98.26 мг, 125.80 мкмоль, 79.529% содержание по массе, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Полученную смесь охлаждали до -60°C и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (162.59 мг, 1.26 ммоль, 219.12 мкл, 10 экв.). Добавляли по каплям раствор акрилоил хлорида (17.08 мг, 188.70 мкмоль, 15.39 мкл, 1.5 экв.) в 0.3 мл дихлорметана, и смесь перемешивали 10 минут. Реакционный раствор выливали в 5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, и слои разделяли. Органическую фазу промывали один раз 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над

безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 35°C, получая соединение **5-10**, который напрямую использовали в следующей стадии. LCMS: MS $m/z = 675.1 [M+H]^+$

Стадия 11: Синтез соединений **5A** и **5B**

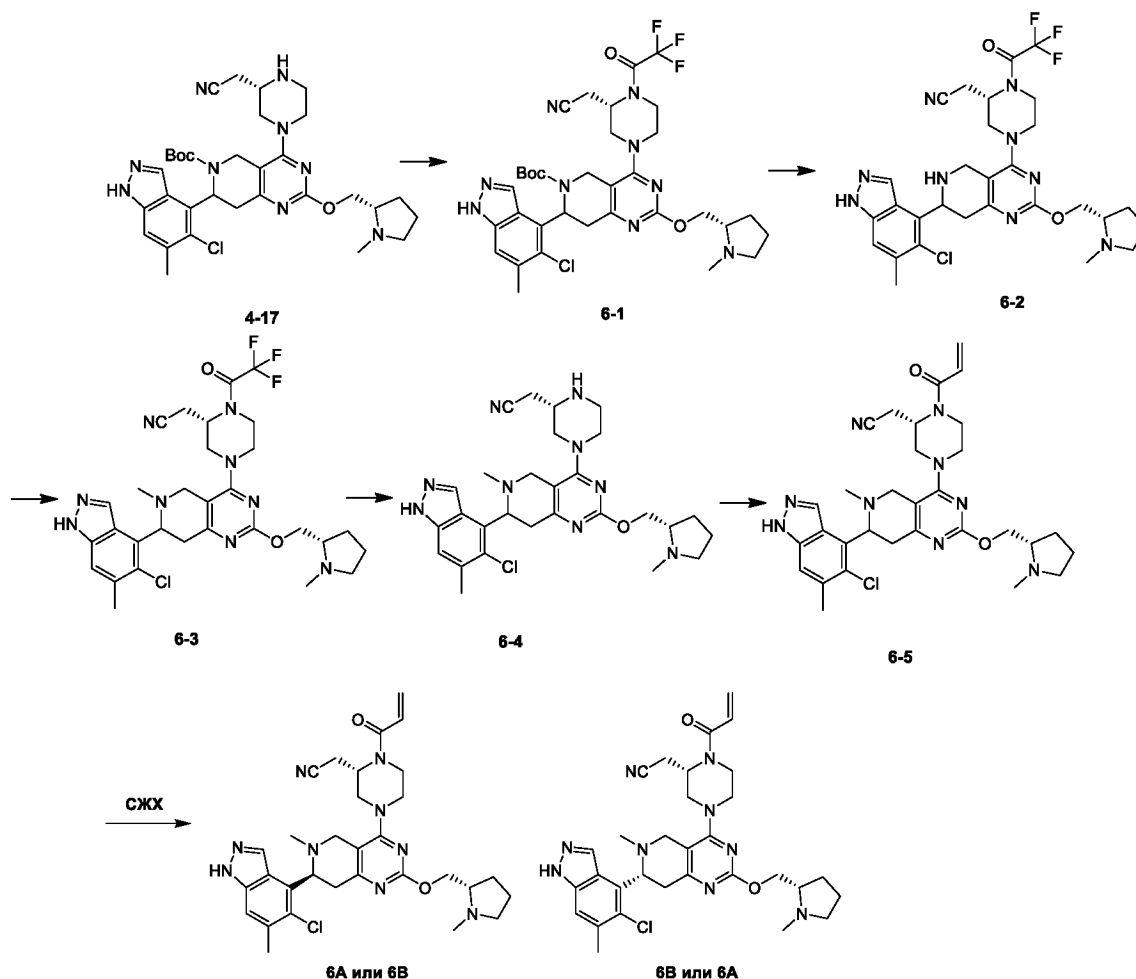
Смесь дихлорметан/трифторуксусная кислота (4 мл, 5/3) и соединение **5-10** (0.1 г, 148.10 мкмоль, 1 экв.) помещали в реакционную колбу и перемешивали при комнатной температуре 25°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор медленно добавляли по каплям в 15 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали 10 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали один раз 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 30°C. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30мм*5мкм; подвижная фаза: [H₂O (0.1% ТФУК)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 20%-50%, 9 мин), получая соединение **5-11**. Соединение **5-11** разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии (DAICEL CHIRALPAK AS (250мм*30мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0.1% NH₃H₂O EtOH]; этанол: 50%-50%, 15 мин).

Получали **5A** (время удерживания на хиральной колонке: 1.516). Разделение методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralpak AD-3, 50×4.6 мм, внутренний диаметр, 3 мкм; Подвижная фаза: А (СО₂) и В (изопропанол, содержащий 0.05% диэтанолamina); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 91.04%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 8.26$ (с, 1H), 7.37 (с, 1H), 6.62 - 6.56 (м, 1H), 6.42 - 6.38 (м, 1H), 5.84 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 5.58 (дд, $J = 4.0, 11.2$ Гц, 1H), 4.94 (с, 2H), 4.55 - 4.43 (м, 1H), 4.27 - 4.18 (м, 1H), 4.02 - 3.87 (м, 1H), 3.76 - 3.73 (м, 1H), 3.23 - 3.18 (м, 4H), 3.07 - 2.98 (м, 2H), 2.87 - 2.74 (м, 3H), 2.56 - 2.53 (м, 6H), 2.13 - 2.07 (м, 1H), 1.82 - 1.76 (м, 3H), 1.37 - 1.29 (м, 3H). LCMS: MS $m/z = 591.2[M+H]^+$.

Получали **5B** (время удерживания на хиральной колонке: 1.800). Разделение методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralpak AD-3, 50×4.6 мм, внутренний диаметр, 3 мкм; Подвижная фаза: А (СО₂) и В (изопропанол, содержащий 0.05% диэтанолamina); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 99.74%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 8.31$ (с, 1H), 7.36 (с, 1H), 6.63 - 6.53 (м, 1H), 6.42 - 6.37 (м, 1H), 5.83 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 5.59 (дд, $J = 4.0, 11.2$ Гц, 1H), 4.98 - 4.88 (м, 2H), 4.55 - 4.80 (м, 1H), 4.24 - 4.19 (м, 1H), 4.01 - 3.97 (м, 1H), 3.93 - 3.85 (м, 1H), 3.74 - 3.69 (м, 1H),

3.56 - 3.52 (м, 1H), 3.28 - 3.05 (м, 3H), 3.03 - 2.95 (м, 1H), 2.83 - 2.69 (м, 3H), 2.58 - 2.53 (м, 6H), 2.43 - 2.33 (м, 1H), 2.12 - 2.06 (м, 1H), 1.91 - 1.86 (м, 1H), 1.81 - 1.79 (м, 2H), 1.45 - 1.30 (м, 2H). LCMS: MS $m/z = 591.2[M+H]^+$.

Пример 6



Стадия 1: Синтез соединения 6-1

Соединение **4-17** (190 мг, 298.65 мкмоль, 1 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (192.99 мг, 1.49 ммоль, 260.10 мкл, 5 экв.) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (94.09 мг, 447.98 мкмоль, 62.31 мкл, 1.5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0.5 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5 мл * 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **6-1**. LCMS: MS $m/z = 732.3[M+H]^+$

Стадия 2: Синтез соединения 6-2

Соединение **6-1** (200 мг, 273.15 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (4 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (3.08 г, 27.01 ммоль, 2 мл, 98.89 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 18°C в течение 0.5 часа. Реакционную смесь

упаривали на роторном испарителе досуха, получая сырой продукт, который очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Gemini-NX 150*30мм*5мкм; подвижная фаза: [H₂O (0.1% ТФУК) - ацетонитрил]; ацетонитрил%: 30% - 60%, 9 мин), получая соединение **6-2**. LCMS: MS m/z = 632.3[M+H]⁺

Стадия 3: Синтез соединения 6-3

Соединение **6-2** (110 мг, 174.03 мкмоль, 1 экв.) и параформальдегид (88.91 мг, 1.74 ммоль, 10 экв.) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (1 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли ледяную уксусную кислоту (1.05 мг, 17.40 мкмоль, 9.95 мкл, 0.1 экв.), и смесь перемешивали 30 минут. Добавляли цианоборгидрид натрия (21.87 мг, 348.06 мкмоль, 2 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. Полученную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) и добавляли дихлорметан (5 мл х 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая соединение **6-3**. LCMS: MS m/z = 646.1[M+H]⁺, 647.7[M+2H]⁺

Стадия 4: Синтез соединения 6-4

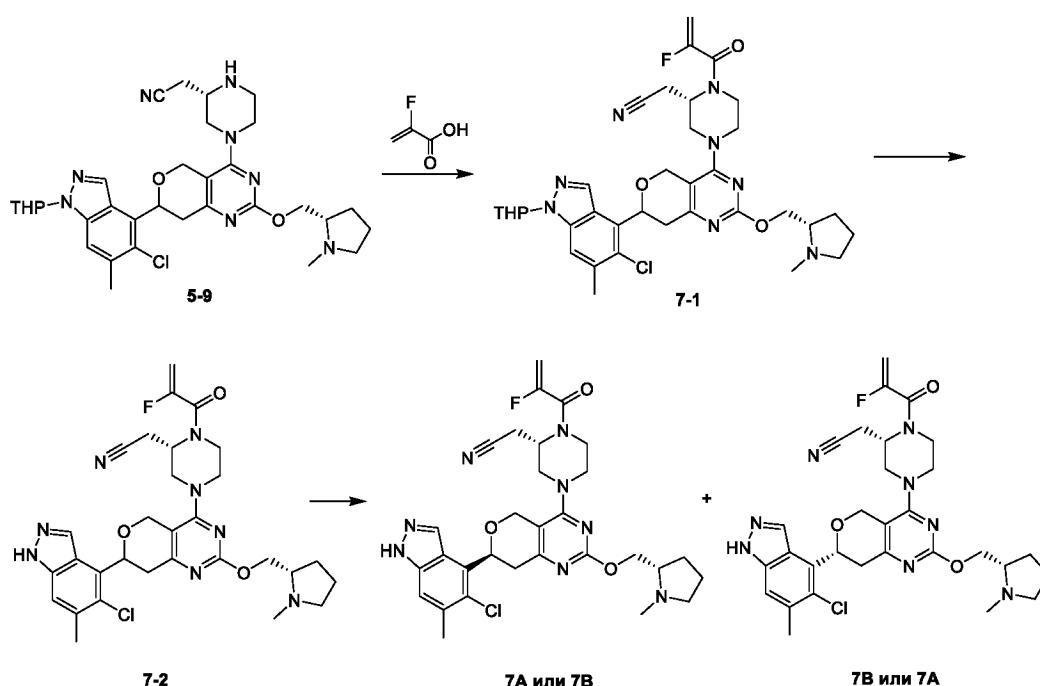
Соединение **6-3** (90 мг, 139.30 мкмоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли карбонат калия (1.7 М, 2.70 мл, 32.95 экв.). Полученную смесь перемешивали при 18°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл х 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **6-4**. LCMS: MS m/z = 550.2 [M+H]⁺, 551.8 [M+2H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединений 6А и 6В

Соединение **6-4** (76 мг, 138.16 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (267.83 мг, 2.07 ммоль, 360.96 мкл, 15 экв.). Добавляли акрилоил хлорид (12.50 мг, 138.16 мкмоль, 11.27 мкл, 1 экв.) при -60°C. Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 0.5 часа. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл х 2). Органические фазы объединяли и упаривали, получая соединение **6-5**, которое очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30мм*мкм; подвижная фаза: [H₂O (0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; ацетонитрил%: 25%-55%, 6 мин), получая соединение **6-5**, которое выделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30мм*мкм; подвижная фаза: [H₂O (0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; ацетонитрил%: 25%-55%, 6 мин), получая соединение **6А** ((время удерживания на хиральной колонке=1.435 мин), анализ методом сверхкритической жидкостной

хроматографии (колонка: Chiralpak AD-3, 50×4.6 мм, внутренний диаметр, 3 мкм; Подвижная фаза: А (CO₂) и В (изопропанол, содержащий 0.05% диэтанолamina); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 87.38%. LCMS: MS m/z = 604.1 [M+H]⁺), и соединение **6B** ((время удерживания на хиральной колонке = 1.643), анализ методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralpak AD-3, 50×4.6 мм, внутренний диаметр, 3 мкм; Подвижная фаза: А (CO₂) и В (изопропанол, содержащий 0.05% диэтанолamina); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 100%. LCMS: MS m/z = 604.1 [M+H]⁺).

Пример 7



Стадия 1: Синтез соединения 7-1

N,N-диметилформамид (6 мл) и соединение **5-9** (150 мг, 193.18 мкмоль, 80% содержание по массе, 1 экв.) помещали в подготовленную чистую реакционную колбу и перемешивали. Полученную смесь охлаждали до 0 - 5°C. Затем последовательно добавляли 2-фторакриловую кислоту (26.10 мг, 289.78 мкмоль, 3.08 мкл, 1.5 экв.), 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N,N-тетраметилуруния гексафторфосфат (110.18 мг, 289.78 мкмоль, 1.5 экв.), и N,N-диизопропилэтиламин (74.90 мг, 579.55 мкмоль, 100.94 мкл, 3 экв.), и смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционный раствор выливали в 15 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали 20 мл этилацетата. Водную фазу промывали один раз 15 мл этилацетата. Органические фазы объединяли и промывали один раз 15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия

и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 50/1, 30/1, 20/1, 15/1, 10/1, ТСХ: дихлорметан/метанол = 10/1), получая соединение **7-1**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.24 - 8.21 (м, 1H), 7.48 - 7.43 (м, 1H), 5.71 - 5.65 (м, 1H), 5.61 - 5.55 (м, 1H), 5.27 - 5.23 (м, 1H), 4.97- 4.84 (м, 2H), 4.60- 4.56 (м, 2H), 4.06- 4.00 (м, 2H), 3.76 - 3.67 (м, 5H), 3.57 - 3.37 (м, 2H), 3.21 - 3.15 (м, 4H), 3.04 - 2.97 (м, 4H), 2.93 - 2.81 (м, 3H), 2.54 (с, 3H), 2.38 - 2.33 (м, 1H), 2.19 - 2.05 (м, 6H), 1.79 - 1.66 (м, 3H). LCMS: MS m/z = 693.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Синтез соединений **7A** и **7B**

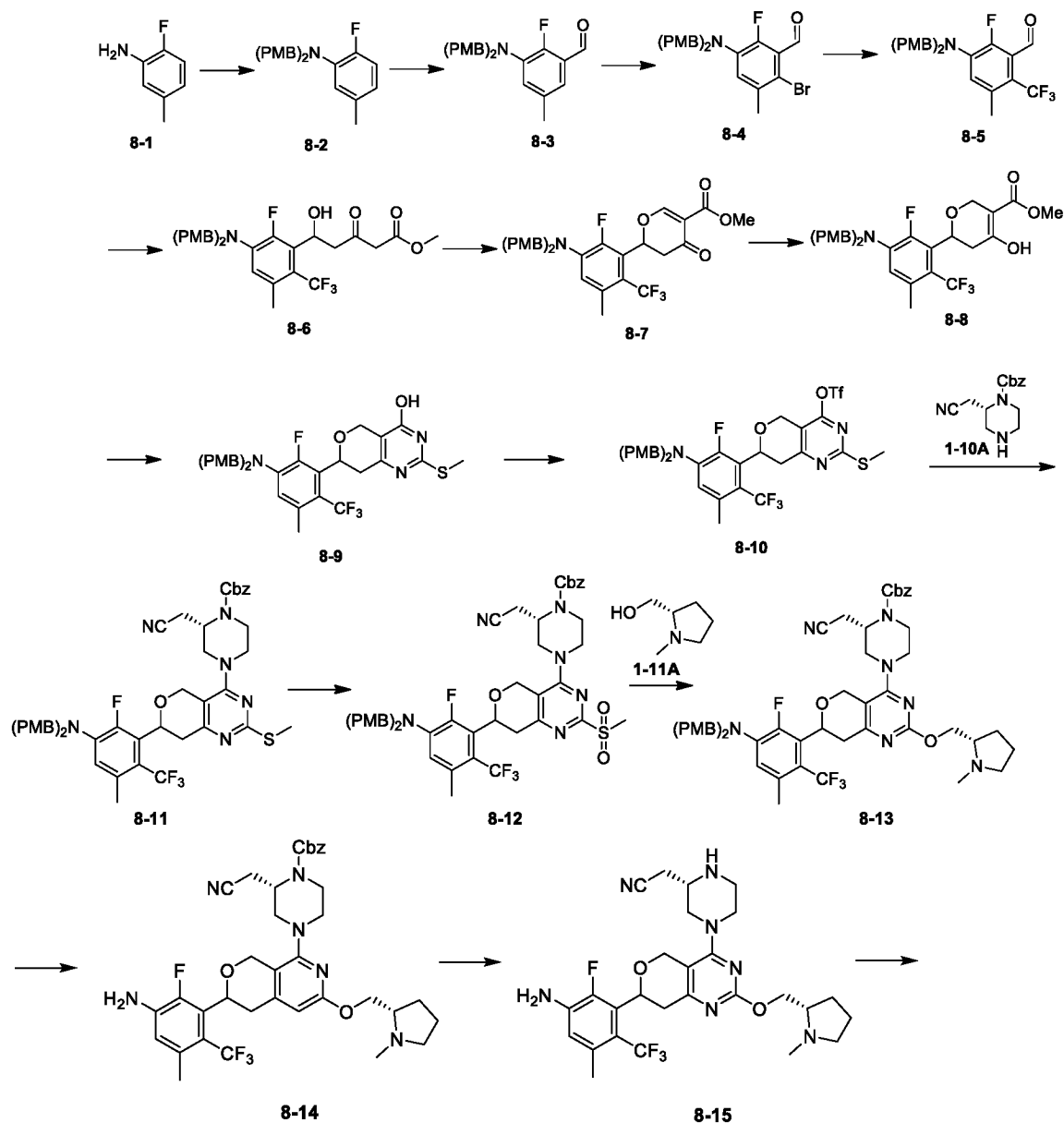
Смесь дихлорметан/трифторуксусная кислота (7 мл, 5/3) и соединение **7-1** (70 мг, 100.98 мкмоль, 1 экв.) помещали в реакционную колбу, и смесь перемешивали при комнатной температуре 25°C в течение 3 часов. Реакционный раствор медленно добавляли по каплям в 15 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем смешивали с реакционным раствором от синтеза в малом масштабе. Полученную смесь экстрагировали 10 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали один раз 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении при 30°C, получая сырой продукт, который очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna C18 100*40мм*5мкм; подвижная фаза: [H_2O (0.1% ТФУК) - ацетонитрил]; ацетонитрил%: 10%-35%, 8 мин), получая соединение **7-2**, которое выделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ(250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; EtOH%: 40%-40%, 15 мин).

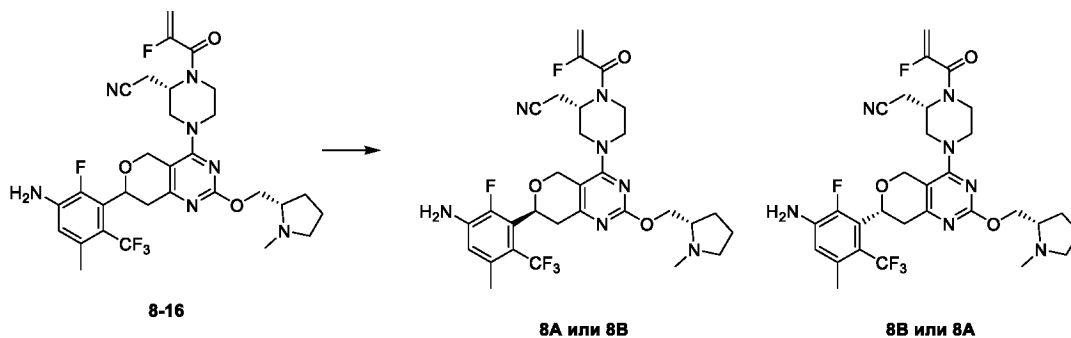
Получали соединение **7A** (время удерживания на хиральной колонке: 1.263 мин). Разделение методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3, 50×4.6мм внутренний диаметр, 3мкм; Подвижная фаза: А (CO_2) и В (этанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 91.94%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.29 (с, 1H), 7.35 (с, 1H), 5.61 - 5.57 (м, 1H), 5.48 - 5.32 (м, 1H), 5.28 - 5.24 (м, 1H), 4.95 - 4.86 (м, 3H), 4.44 - 4.43 (м, 1H), 4.20 - 4.16 (м, 2H), 3.97 - 3.93 (м, 1H), 3.80 - 3.78 (м, 1H), 3.50 - 3.48 (м, 1H), 3.27 - 3.22 (м, 1H), 3.14 - 2.95 (м, 4H), 2.81 - 2.71 (м, 3H), 2.52 - 2.50 (м, 7H), 2.34 - 2.28 (м, 1H), 2.08 - 2.02 (м, 1H), 1.91 - 1.84 (м, 2H). LCMS: MS m/z = 609.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получали соединение **7B** (время удерживания на хиральной колонке: 1.393 мин). Разделение методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-

3, 50×4.6мм внутренний диаметр, 3мкм; Подвижная фаза: А (CO₂) и В (этанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 82.48%. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.26 (с, 1H), 7.35 (с, 1H), 5.59 - 5.55 (м, 1H), 5.48 - 5.36 (м, 1H), 5.29 - 5.24 (м, 1H), 4.93 (с, 2H), 4.42 - 4.40 (м, 1H), 4.24 - 4.20 (м, 2H), 3.73 - 3.70 (м, 1H), 3.24 - 2.98 (м, 8H), 2.90 - 2.71 (м, 3H), 2.53 - 2.48 (м, 7H), 2.33 - 2.31 (м, 1H), 2.09 - 2.04 (м, 1H), 1.89 - 1.85 (м, 2H). LCMS: MS m/z = 609.1 [M+H]⁺.

Пример 8





Стадия 1: Синтез соединения 8-2

В сухой 2-литровой трехгорлой колбе (в безводной и бескислородной атмосфере) добавляли гидрид натрия (39.12 г, 978.08 ммоль, 60% содержание по массе, 2.4 экв.) в N,N-диметилформамид (510 мл), и реакционная система становилась неомогенной и серой. Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор соединения **8-1** (51 г, 407.53 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (200 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0.5 часа. Добавляли п-метоксибензилхлорид (140.41 г, 896.57 ммоль, 122.10 мл, 2.2 экв.), и реакционную систему медленно нагревали до 20°C. Реакционный раствор становился землянисто-красным, и реакцию вели в атмосфере азота 7.5 часов. Реакционный раствор медленно добавляли в 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (200 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали 200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт разделяли на хроматографической системе очистки COMBI-FLASH (элюирование в градиенте: петролейный эфир:этилацетат = 10:0 - 10:1, петролейный эфир:этилацетат = 10:1), получая соединение **8-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.23-7.18 (м, 4H), 6.91-6.87(м, 1H), 6.82-6.76 (м, 4H), 6.65 - 6.59(м, 2H), 4.20 (с, 4H), 3.79 (с, 6H), 2.19 (с, 3H). LCMS: MS m/z = 366.1 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения 8-3

2,2,6,6-тетраметилпиперидин (31.31 г, 221.65 ммоль, 37.63 мл, 3 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (300 мл), и смесь охлаждали до -5°C. Добавляли по каплям н-бутиллитий (2.5M, 94.57 мл, 3.2 экв.), и смесь перемешивали при температуре от -5 до 0°C в течение 15 минут. Полученную смесь охлаждали до -60°C и добавляли раствор соединения **8-2** (27 г, 73.88 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (60 мл). Полученную смесь перемешивали при -60°C в течение 0.5 часа. Быстро добавляли N,N-диметилформамид (108.00 г, 1.48 моль, 113.69 мл, 20 экв.), и смесь перемешивали при -60°C в течение 10 минут. Добавляли в реакционный раствор 400 мл насыщенного раствора хлорида аммония, и смесь экстрагировали 2 x 200 мл метил трет-бутилового эфира. Органические

фазы объединяли, промывали 200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который размешивали с 70 мл смеси петролейного эфира и метил-трет-бутилового эфира (петролейный эфир : метил-трет-бутиловый эфир = 5:1) в течение 0,5 часа, и затем фильтровали. Осадок на фильтре упаривали на роторном испарителе досуха, фильтрат перемешивали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 100:0 - 10:1), получая соединение **8-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10.43 - 10.35 (м, 1H), 7.21-7.18 (м, 5H), 6.92 - 6.81 (м, 5H), 4.25 (с, 4H), 3.80 (с, 6H), 2.23 (с, 3H). LCMS: MS m/z = 394.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 8-4

Соединение **8-3** (17.8 г, 45.24 ммоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (170 мл). Добавляли бромсукцинимид (8.05 г, 45.24 ммоль, 1 экв.), и смесь перемешивали при 20°C в течение 20 минут. Реакционный раствор добавляли в 300 мл воды и экстрагировали 2 x 150 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали 2 x 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный сырой продукт размешивали в смеси этилацетата и метил-трет-бутилового эфира (этилацетат: метил-трет-бутиловый эфир = 1:1) в течение 0,5 часа и затем фильтровали. Осадок на фильтре упаривали на роторном испарителе досуха, получая соединение **8-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10.39 (с, 1H), 7.17 (д, J = 8.8 Гц, 4H), 6.89 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 6.85-6.82 (м, 4H), 4.22 (с, 4H), 3.79 (с, 6H), 2.28 (с, 3H). LCMS: MS m/z = 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 474.1 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения 8-5

Соединение **8-4** (19.3 г, 40.86 ммоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (190 мл). Добавляли иодид меди (15.56 г, 81.72 ммоль, 2 экв.) и метилфторсульфонил дифторацетат (39.25 г, 204.30 ммоль, 25.99 мл, 5 экв.), и смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота 1 час. Реакционный раствор фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтрат добавляли в 300 мл воды и экстрагировали 2 x 150 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 100:0 - 10:1, петролейный эфир: этилацетат = 5:1), получая соединение **8-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10.37 (кв, J = 4.0 Гц, 1H), 7.18 - 7.11 (м, 4H), 6.89 - 6.82 (м, 4H), 6.73 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 4.36 (с, 4H), 3.81 (с, 6H), 2.37 - 2.29 (м, 3H). LCMS: MS m/z = 484.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения 8-6

Безводный тетрагидрофуран (50 мл) и гидрид натрия (1.17 г, 29.26 ммоль, 60% содержание по массе, 3 экв.) помещали в сухую трехгорлую колбу. Полученную смесь охлаждали до 0°C. Метил ацетоацетат (3.40 г, 29.26 ммоль, 3.15 мл, 3 экв.) добавляли по каплям в атмосфере азота, и смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота 0.5 часа. Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2.5 М, 11.70 мл, 3 экв.), и смесь перемешивали при 0°C в течение 0.5 часа. Полученную смесь охлаждали до -60°C. Добавляли по каплям раствор соединения **8-5** (4.5 г, 9.75 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл), и смесь перемешивали при -60°C в течение 0.5 часа. Добавляли в реакционный раствор 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония, и смесь экстрагировали 30 мл этилацетата. Органическую фазу промывали 80 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который объединяли и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 100:0 - 3:1, петролейный эфир : этилацетат = 3:1), получая соединение **8-6** в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.18-7.15 (м, 4H), 6.90 - 6.78 (м, 4H), 6.61 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 5.72 - 5.57 (м, 1H), 4.31 (м, 4H), 3.81 (с, 6H), 3.76 (с, 3H), 3.56 (с, 2H), 3.50 - 3.38 (м, 1H), 2.98 - 2.93 (м, 1H), 2.38 - 2.26 (м, 3H). LCMS: MS *m/z* = 578.1 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез соединения 8-7

Соединение **8-6** (3 г, 5.19 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (30 мл), и добавляли *N,N*-диметилформаид диметилацеталь (742.74 мг, 6.23 ммоль, 828.02 мкл, 1.2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Добавляли эфират трехфтористого бора (884.66 мг, 6.23 ммоль, 769.27 мкл, 1.2 экв.), и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор добавляли в 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали 20 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 100:0 - 3:1, петролейный эфир: этилацетат = 3:1), получая соединение **8-7**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (д, *J* = 0.8 Гц, 1H), 7.21 - 7.10 (м, 4H), 6.91 - 6.81 (м, 4H), 6.70 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 5.93 (дд, *J* = 3.2, 14.8 Гц, 1H), 4.35 (с, 4H), 3.8 (с, 3H), 3.81 (с, 6H), 3.38-3.29 (м, 1H), 2.68 (дд, *J* = 3.6, 16.8 Гц, 1H), 2.39 - 2.24 (м, 3H). LCMS: MS *m/z* = 588.2 [M+H]⁺.

Стадия 7: Синтез соединения 8-8

Соединение **8-7** (2.1 г, 3.57 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (21 мл). Полученную смесь охлаждали до -60°C и добавляли три-втор-бутилборгидрид

лития (1 М, 4.29 мл, 1.2 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -60°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор добавляли в 30 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Слои разделяли после экстракции. Органическую фазу промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 100:0 - 3:1, петролейный эфир: этилацетат = 3:1), получая соединение **8-8**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.167-7.14 (м, 4H), 6.87-6.83 (м, 4H), 6.63 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 5.05-5.00 (м, 1H), 4.61-4.58 (м, 1H), 4.42 - 4.24 (м, 5H), 3.85-3.73 (м, 10H), 3.13-3.05 (м, 1H), 2.47 - 2.38 (м, 1H), 2.35-2.31 (м, 3H). LCMS: MS m/z = 600.1 [M+H]⁺,

Стадия 8: Синтез соединения 8-9

Соединение **8-8** (1.27 г, 2.15 ммоль, 1 экв.) добавляли в этанол (15 мл), затем добавляли воду (3 мл), бикарбонат натрия (3.62 г, 43.08 ммоль, 1.68 мл, 20 экв.) и сульфат метилизотиомочевины (4.05 г, 21.54 ммоль, 10 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Реакционный раствор добавляли в 40 мл воды и экстрагировали 2 x 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 2 x 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 100:0 - 1:1, петролейный эфир: этилацетат = 1:1), получая соединение **8-9**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.22 - 7.14 (м, 4H), 6.91 - 6.82 (м, 4H), 6.65 (дд, J = 8.4 Гц, 1H), 5.12-5.08 (м, 1H), 4.97-4.91 (м, 1H), 4.67 - 4.57 (м, 1H), 4.45 - 4.22 (м, 4H), 3.88 - 3.74 (м, 6H), 3.43-3.35 (м, 1H), 2.77-2.72 (м, 1H), 2.59 (м, 3H), 2.40-2.31 (м, 3H). LCMS: MS m/z = 630.2 [M+H]⁺.

Стадия 9: Синтез соединения 8-10

Соединение **8-9** (0.57 г, 905.25 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (6 мл), затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (409.48 мг, 3.17 ммоль, 551.86 мкл, 3.5 экв.) и ангидрид трифторуксусной кислоты (510.81 мг, 1.81 ммоль, 298.72 мкл, 2 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0 - 5°C в течение 5 часов. Реакционный раствор добавляли в 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали 10 мл дихлорметана. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 100:0 - 5:1, петролейный эфир: этилацетат = 3:1), получая соединение **8-10**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.21 - 7.11 (м, 4H), 6.90 - 6.80 (м, 4H), 6.66 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.19-5.15 (м, 1H), 5.04 - 4.93 (м, 1H), 4.77-4.72 (м, 1H), 4.41 - 4.19 (м, 4H), 3.80 (с, 6H), 3.62-3.54 (м, 1H), 3.11 - 2.97 (м, 1H),

2.56 (с, 3H), 2.42 - 2.31 (м, 3H). LCMS: MS m/z =762.2 [M+H]⁺.

Стадия 10: Синтез соединения 8-11

Соединение **8-10** (0.45 г, 590.76 мкмоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (5 мл) и последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (229.05 мг, 1.77 ммоль, 308.69 мкл, 3 экв.) и соединение **1-10A** (306.37 мг, 1.18 ммоль, 2 экв., HCl). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл метил-трет-бутилового эфира и промывали 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **8-11**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.44 - 7.32 (м, 5H), 7.16-7.13 (м, 4H), 6.85-6.82 (м, 4H), 6.63 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 5.21-5.15 (м, 2H), 4.80 - 4.66 (м, 3H), 4.39 - 4.22 (м, 4H), 3.93-3.88 (м, 1H), 3.80 (с, 6H), 3.71 - 3.55 (м, 1H), 3.52 - 3.29 (м, 2H), 3.25 - 3.08 (м, 3H), 3.06 - 2.96 (м, 2H), 2.91 - 2.77 (м, 1H), 2.71-2.68 (м, 1H), 2.52 (с, 3H), 2.35-2.30 (м, 3H). LCMS: MS m/z =871.4 [M+H]⁺.

Стадия 11: Синтез соединения 8-12

Соединение **8-11** (580.00 мг, 665.94 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (6 мл) и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (359.13 мг, 1.66 ммоль, 80% содержание по массе, 2.5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор выливали в 20 мл раствора тиосульфата натрия (10%) и экстрагировали 10 мл дихлорметана. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали на ротонном испарителе при пониженном давлении при 45°C. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 100:0 - 1:1, петролейный эфир: этилацетат = 1:1), получая соединение **8-12**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.40-7.37 (м, 5H), 7.17-7.12 (м, 4H), 6.86-6.82 (м, 4H), 6.67-6.64 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.19 (с, 2H), 4.86 - 4.79 (м, 2H), 4.71-4.63 (м, 1H), 4.35 - 4.24 (м, 4H), 3.82-3.81 (м, 1H), 3.80 (с, 6H), 3.64 - 3.50 (м, 2H), 3.46 - 3.33 (м, 2H), 3.30 - 3.27 (м, 4H), 3.25 - 3.11 (м, 3H), 2.71-2.65 (м, 1H), 2.52-2.45 (м, 1H), 2.38-2.30 (м, 3H). LCMS: MS m/z =903.3 [M+H]⁺.

Стадия 12: Синтез соединения 8-13

Соединение **1-11A** (117.35 мг, 1.02 ммоль, 120.98 мкл, 4 экв.) добавляли в диоксан (5 мл). Полученную смесь охлаждали до 0 - 5°C. Добавляли трет-бутоксид натрия (97.91 мг, 1.02 ммоль, 4 экв.), и смесь перемешивали 10 минут. Добавляли раствор соединения **8-12** (230.00 мг, 254.72 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл), и смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционный раствор добавляли в 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали 2 x 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 20 мл

насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 1:1 - 0:1, дихлорметан: метанол = 100:0 - 10:1, дихлорметан: метанол = 10:1), получая соединение **8-13**. LCMS: MS m/z =938.2 [M+H]⁺.

Стадия 13: Синтез соединения 8-14

Соединение **8-13** (0.15 г, 159.91 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0.5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2.5 часов. Реакционный раствор добавляли в 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали 2 x 5 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **8-14**. LCMS: MS m/z =698.2 [M+H]⁺.

Стадия 14: Синтез соединения 8-15

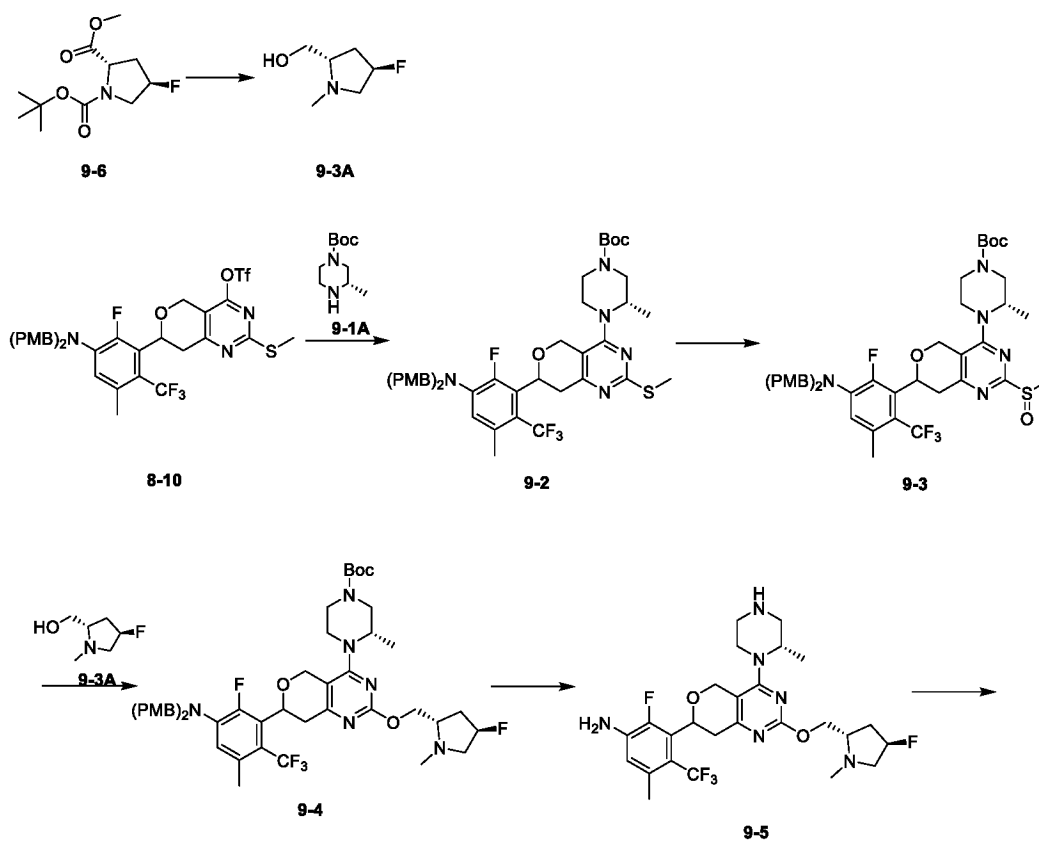
Соединение **8-14** (0.17 г, 243.65 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный метанол (2 мл) и безводный тетрагидрофуран (2 мл). Добавляли палладий на угле (0.15 г, 10% содержание по массе), и смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (15 фунт/кв.дюйм) 0.5 часа. Реакционный раствор фильтровали для отделения катализатора, и фильтрат упаривали, получая соединение **8-15** в виде желтого твердого вещества. LCMS: MS m/z =564.2 [M+H]⁺.

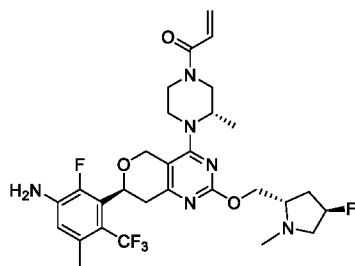
Стадия 15: Синтез соединений 8A и 8B

Соединение **8-15** (60 мг, 106.46 мкмоль, 1 экв.), 2-фторакриловую кислоту (11.50 мг, 127.75 мкмоль, 1.2 экв.) и 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (60.72 мг, 159.69 мкмоль, 1.5 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (1 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (41.28 мг, 319.38 мкмоль, 55.63 мкл, 3 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор добавляли в 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали 2 x 5 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали 2 x 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **8-16**, которое очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30мм*5мкм; подвижная фаза: [H₂O (0.1% ТФУК) - ACN]; ацетонитрил%: 20%-50%, 9 мин). Фракции упаривали в вакууме. Добавляли 5 мл деионизованной воды и 0.5 мл ацетонитрила, и затем 2 капли 1M раствора соляной кислоты. Полученную смесь упаривали в вакууме, получая соединение **8A в виде гидрохлорида** ((время удерживания: 1.379 мин).

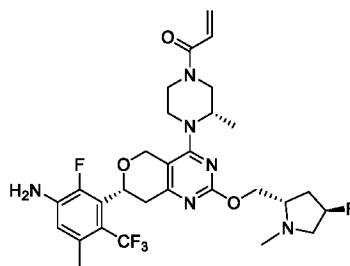
Разделение методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralcel OD-3, 50×4.6мм внутренний диаметр, 3мкм; Подвижная фаза: А (CO₂) и В (метанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 80.82%. LCMS: MS m/z =636.4 [M+H]⁺), и соединение **8В** в виде гидрохлорида ((время удерживания: 1.789 мин). Разделение методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralcel OD-3, 50×4.6мм внутренний диаметр, 3мкм; Подвижная фаза: А (CO₂) и В (метанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 75.56%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6.59 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.50 - 5.33 (м, 1H), 5.29 - 5.16 (м, 2H), 4.82 - 4.69 (м, 2H), 4.39 (дд, J = 5.2, 10.8 Гц, 1H), 4.16 (дд, J = 6.8, 10.4 Гц, 1H), 4.04 (с, 2H), 3.94 (д, J = 14.0 Гц, 1H), 3.68 (д, J = 11.6 Гц, 1H), 3.50 - 3.32 (м, 2H), 3.10 (ушир.т, J = 7.2 Гц, 1H), 3.05 - 2.94 (м, 2H), 2.79 (ушир.д, J = 7.2 Гц, 2H), 2.71-2.62 (м, 1H), 2.48 (с, 3H), 2.39 (кв, J = 4.0 Гц, 3H), 2.32 - 2.22 (м, 1H), 2.11 - 1.99 (м, 1H), 1.93 - 1.66 (м, 6H). LCMS: MS m/z =636.4 [M+H]⁺.

Пример 9





9A или 9B



9B или 9A

Стадия 1: Синтез соединения 9-3A

Безводный тетрагидрофуран (30 мл) помещали в сухую реакционную колбу, и затем добавляли соединение **9-6** (1.5 г, 6.07 ммоль, 1 экв.). Реакционную систему охлаждали до 10°C. Литийалюминий гидрид (690.66 мг, 18.20 ммоль, 3 экв.) добавляли порциями, и реакционную систему перемешивали при 15°C в течение 16 часов. Сульфат натрия декагидрат (4 г) добавляли в реакционный раствор, и смесь перемешивали 1 час. Полученную смесь фильтровали. Осадок на фильтре добавляли в тетрагидрофуран (20 мл x 2), и смесь перемешивали 0.5 часа. Смеси фильтровали по отдельности. Фильтраты объединяли и упаривали при пониженном давлении, получая соединение **9-3A**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 5.25 - 4.98 (м, 1 H), 3.75 - 3.65 (м, 1 H), 3.61 - 3.43 (м, 2 H), 2.83 - 2.74 (м, 1 H), 2.71 - 2.56 (м, 1 H), 2.39 (с, 3 H), 2.14 - 2.03 (м, 2 H). LCMS m/z = 134.2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения 9-2

N,N-диметилформаид (6 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **8-10** (0.55 г, 722.04 мкмоль, 1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (279.95 мг, 2.17 ммоль, 3 экв.) и соединение **9-1A** (289.22 мг, 1.44 ммоль, 2 экв.). Реакционную систему перемешивали при 50°C в атмосфере азота 50 минут. Добавляли еще соединение **9-1A** (50 мг), и смесь перемешивали еще 0.5 часа. ТСХ анализ (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) показал, что исчезли исходные вещества и появились новые пятна. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры (15°C), реакционный раствор выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **9-2**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS m/z = 812.4 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения 9-3

Дихлорметан (10 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **9-2** (0.65 г, 800.57 мкмоль, 1 экв.) и м-хлорпероксибензойную кислоту (207.23

мг, 960.68 мкмоль, 80% чистота, 1.2 экв.). Реакционную систему перемешивали при 15°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор выливали в воду (20 мл). Добавляли раствор тиосульфата натрия (20 мл, 10%) и смесь показала отрицательную реакцию с иод-крахмальной бумагой. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении при 40°C, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 3:1 до 0:1) с контролем по ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 0:1, RF = 0.53), получая соединение **9-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.16 (д, J = 7.60 Гц, 4 Н), 6.84 (д, J = 8.40 Гц, 4 Н), 6.66 (с, 1 Н), 5.26 (д, J = 10.42 Гц, 1 Н), 4.85 - 4.68 (м, 2 Н), 4.39 - 4.20 (м, 4 Н), 4.09 - 3.90 (м, 2 Н), 3.89 - 3.67 (м, 7 Н), 3.66 - 3.42 (м, 2 Н), 3.40 - 3.16 (м, 2 Н), 3.14 - 2.75 (м, 4 Н), 2.34 (д, J = 4.00 Гц, 3 Н), 1.49 (с, 9 Н), 1.43 - 1.37 (м, 2 Н), 1.19 (м, 2 Н), LCMS m/z = 828.2 [M+H]⁺

Стадия 4: Синтез соединения 9-4

Толуол (6 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **9-3А** (289.51 мг, 2.17 ммоль, 28.68 мкл, 4 экв.). Реакционную систему охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутоксид натрия (208.93 мг, 2.17 ммоль, 4 экв.), и реакционную систему перемешивали при 0 - 5°C в течение 10 минут. Добавляли раствор соединения **9-3** (0.45 г, 543.53 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл), и реакционную систему перемешивали при 0 - 5°C в течение 0.5 часа. Реакционный раствор промывали насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл x 2), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **9-4**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.15 (д, J = 7.60 Гц, 4 Н), 6.84 (д, J = 8.40 Гц, 4 Н), 6.62 (д, J = 7.20 Гц, 1 Н), 5.29 - 5.04 (м, 3 Н), 4.29 (д, J = 14.80 Гц, 4 Н), 3.80 (с, 6 Н), 3.44 - 3.34 (м, 2 Н), 3.30 - 3.21 (м, 1 Н), 3.06 - 2.79 (м, 2 Н), 2.68 - 2.52 (м, 5 Н), 2.47 (с, 3 Н), 2.42 - 2.27 (м, 5 Н), 2.25 - 2.08 (м, 5 Н), 1.49 (с, 9 Н), 1.38 (д, J = 6.40 Гц, 2 Н), 1.14 (д, J = 6.80 Гц, 1 Н). LCMS m/z = 897.3 [M+H]⁺

Стадия 5: Синтез соединения 9-5

Дихлорметан (15 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **9-4** (0.6 г, 668.91 мкмоль, 1 экв.) и трифторуксусную кислоту (3 мл). Реакционную систему перемешивали при 15°C в течение 2.5 ч. Добавляли еще трифторуксусную кислоту (0.5 мл), и смесь перемешивали еще 1 ч. Добавляли еще трифторуксусную кислоту (0.5 мл), и смесь перемешивали еще 1 ч. Реакционный раствор медленно выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (80 мл) и экстрагировали

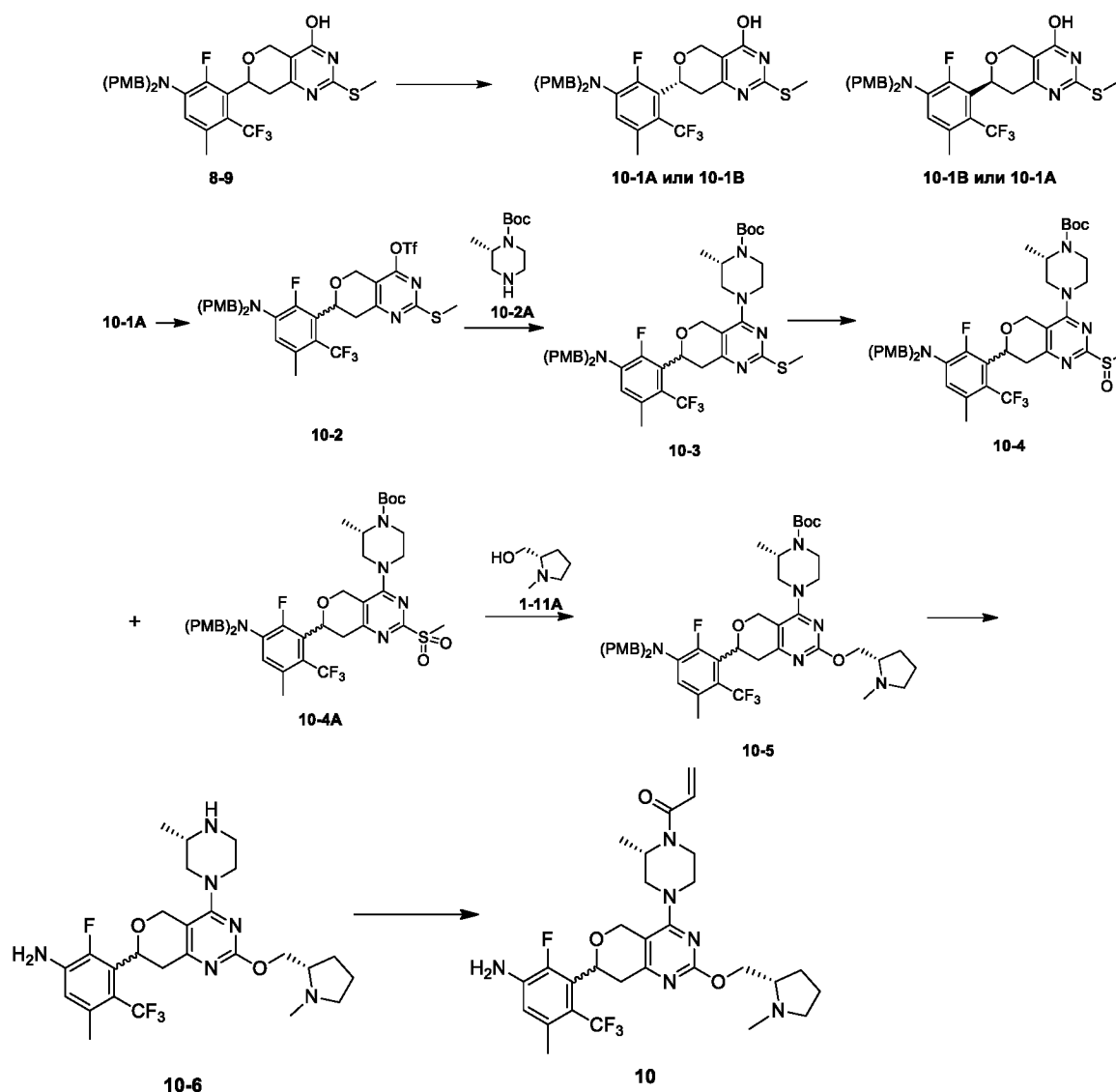
дихлорметаном (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 100:0 - 1:1) с контролем по ТСХ (дихлорметан:метанол = 5:1), получая соединение **9-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6.59 (д, $J = 8.40$ Гц, 1 H) 5.29 - 5.07 (м, 2 H) 4.75 - 4.67 (м, 1 H) 4.52 - 4.38 (м, 1 H) 4.32 - 4.16 (м, 1 H) 4.08 - 3.87 (м, 3 H) 3.66 - 3.26 (м, 4 H) 3.25 - 2.8 (м, 6 H) 2.72 - 2.59 (м, 1 H) 2.54 (д, $J = 2.00$ Гц, 3 H) 2.44 - 2.26 (м, 3H) 2.11 - 1.86 (м, 1 H) 1.52 (д, $J = 6.80$ Гц, 1 H) 1.26 (д, $J = 6.80$ Гц, 2 H). LCMS $m/z = 557.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: Синтез соединений 9A и 9B

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли акриловую кислоту (21.75 мг, 301.85 мкмоль, 20.72 мкл, 1.2 экв.) и N,N -диизопропилэтиламин (97.53 мг, 754.62 мкмоль, 131.44 мкл, 3 экв.). Реакционную систему охлаждали до -60°C и добавляли O -(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N,N -тетраметилурония гексафторфосфат (114.77 мг, 301.85 мкмоль, 1.2 экв.). Реакционную систему перемешивали при -60°C в течение 10 минут. Соединение **9-5** (0.14 г, 251.54 мкмоль, 1 экв.) добавляли, и смесь перемешивали еще 1 час. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии {(колонокка: Phenomenex luna C18 80*40мм*3мкм; подвижная фаза: $[\text{H}_2\text{O}$ (0.04% HCl) - ACN]; ацетонитрил%: 20%-32%, 7 min)}, лиофилизовывали, и затем проводили хиральное разделение методом сверхкритической жидкостной хроматографии {(колонокка: DAICEL CHIRALCEL OD (250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; MeOH %: 60%-60%, 9 мин)}, получая соединение **9A** ((время удерживания на хиральной колонке: 1.594 мин), анализ методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонокка: Chiralcel OD-3, 50×4.6мм внутренний диаметр, 3мкм; Подвижная фаза: А (CO_2) и В (метанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6.71 - 6.49 (м, 2 H), 6.42 - 6.28 (м, 1 H), 5.77 (д, $J = 10.80$ Гц, 1 H), 5.50 - 5.04 (м, 3 H), 4.71 (с, 3 H), 4.49 - 4.22 (м, 2 H), 4.03 (с, 3 H), 3.78 (д, $J = 9.20$ Гц, 1 H), 3.64 (с, 1 H), 3.51 - 3.17 (м, 4 H), 3.14 - 3.00 (м, 4 H), 2.64 - 2.48 (м, 1 H), 2.40 (д, $J = 4.00$ Гц, 4 H), 1.16 (д, $J = 10.40$ Гц, 3 H). LCMS $m/z = 611.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, и соединение **9B** ((время удерживания на хиральной колонке: 1.903 мин), анализ методом сверхкритической жидкостной

хроматографии (колонка: Chiralcel OD-3, 50×4.6мм внутренний диаметр, 3мкм; Подвижная фаза: А (CO₂) и В (метанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 100%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 6.69 - 6.54 (м, 2 Н), 6.42 - 6.30 (м, 1 Н), 5.77 (д, J = 10.80 Гц, 1 Н), 5.47 - 5.01 (м, 3 Н), 4.71 (с, 3 Н), 4.49 - 4.23 (м, 2 Н), 4.03 (с, 3 Н), 3.94 - 3.72 (м, 1 Н), 3.64 (с, 1 Н), 3.53 - 3.22 (м, 4 Н), 3.14 - 3.01 (м, 4 Н), 2.62 - 2.49 (м, 1 Н), 2.40 (д, J = 4.00 Гц, 4 Н), 1.16 (д, J = 10.40 Гц, 3 Н). LCMS m/z = 611.3 [M+H]⁺).

Пример 10



Стадия 1: Синтез соединений 1e0-1A и 10-1B

Соединение **8-9** (9 г, 15.27 ммоль, 1 экв.) растворяли в этаноле (100 мл) и воде (20 мл), затем добавляли 2-метил-2-тиомочевина сульфат (42.49 г, 152.65 ммоль, 10 экв.) и бикарбонат натрия (25.65 г, 305.31 ммоль, 11.87 мл, 20 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 30°C в течение 4 часов. Добавляли в реакционный раствор 100 мл

насыщенного раствора хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2), промывали 80 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10%-20%-30%) с контролем по ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 0:1), и разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии (Колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250мм*50мм, 10мкм); подвижная фаза: [0.1% NH₃.H₂O EtOH]; EtOH%: 45%-45%, 6.3 мин), получая соединение **10-1A** (время удерживания: 1.665) и Соединение **10-1B** (время удерживания: 2.446).

Стадия 2: Синтез соединения 10-2

Соединение **10-1A** (2 г, 3.18 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1.23 г, 9.53 ммоль, 1.66 мл, 3 экв.). Реакционную систему охлаждали до 0 - 10°C и медленно добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (1.34 г, 4.76 ммоль, 786.11 мкл, 1.5 экв.). Реакционную систему перемешивали при этой же температуре 15 минут. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (15 мл) выливали в реакционную систему, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (15 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (ПЭ/EtOAc = 100/1 - 0/1) с контролем по ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1), получая соединение **10-2**. LCMS m/z = 762.2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения 10-3

N,N-диметилформамид (2 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **10-2** (0.16 г, 210.05 мкмоль, 1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (81.44 мг, 630.15 мкмоль, 109.76 мкл, 3 экв.) и соединение **10-2A** (50.48 мг, 252.06 мкмоль, 1.2 экв.). Реакционную систему перемешивали при 50°C в атмосфере азота 1 час. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) показал, что исчезли исходные вещества и появились новые пятна. Метил-трет-бутиловый эфир (10 мл) добавляли в реакционный раствор. Полученную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл x 2), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **10-3**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.12 (д, J = 8.80 Гц, 4 H), 6.81 (д, J = 8.80 Гц, 4 H), 6.60 (д, J = 8.80 Гц, 1 H), 5.19 (д, J = 8.00 Гц, 1 H), 4.72 (с, 2 H), 4.37 - 4.22 (м, 4 H), 3.88 (д, J = 13.2 Гц, 1 H), 3.77 (с, 6 H), 3.71 - 3.56 (дд, J = 12.80, 13.20 Гц, 2 H), 3.40 (дд, J = 12.40, 12.40 Гц, 1 H), 3.31 (м, 2 H), 3.20 (с, 1 H), 3.03 - 2.91 (м, 2 H), 2.50 (с, 3 H), 2.35 - 2.25

(м, 3 Н), 1.46 (с, 9 Н), 1.13 (д, J = 6.80 Гц, 3 Н).

Стадия 4: Синтез соединения 10-4

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **10-3** (0.21 г, 258.64 мкмоль, 1 экв.) и м-хлорпероксибензойную кислоту (66.95 мг, 310.37 мкмоль, 80% чистота, 1.2 экв.). Реакционную систему перемешивали при 15°C в течение 0.5 ч. В реакционный раствор добавляли раствор тиосульфата натрия (15 мл, 10%). Полученная смесь показала отрицательную реакцию с иод-крахмальной бумагой. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 0:1) с контролем по ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 0:1), получая соединения **10-4** и **10-4А**. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.20 (с, 4 Н), 6.84 (д, J = 8.80 Гц, 4 Н), 6.79 - 6.62 (с, 1 Н), 5.24 (д, J = 10.80 Гц, 1 Н), 4.87 - 4.74 (м, 2 Н), 4.36 (с, 4 Н), 3.99 - 3.83 (м, 3 Н), 3.83 - 3.71 (м, 7 Н), 3.62 - 3.43 (м, 2 Н), 3.40 - 3.27 (м, 3 Н), 3.22 - 3.06 (м, 2 Н), 2.92 (д, J = 5.20 Гц, 1 Н), 2.34 (с, 3 Н), 1.49 (с, 9 Н), 1.16 (д, J = 6.80 Гц, 3 Н). LCMS m/z = 828.2[M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения 10-5

Толуол (1 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **1-11А** (38.95 мг, 338.19 мкмоль, 4 экв.). Реакционную систему охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутоксид натрия (32.50 мг, 338.19 мкмоль, 4 экв.), и смесь перемешивали 10 минут. Добавляли смесь соединения **10-4** (0.07 г, 84.55 мкмоль, 1 экв.) и **10-4А** (71.35 мг, 84.55 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл), и смесь перемешивали 0.5 часа. В реакционный раствор добавляли 10 мл этилацетата, полученную смесь промывали 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и насыщенным водным раствором хлорида натрия, соответственно. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **10-5**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS m/z = 879.3 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез соединения 10-6

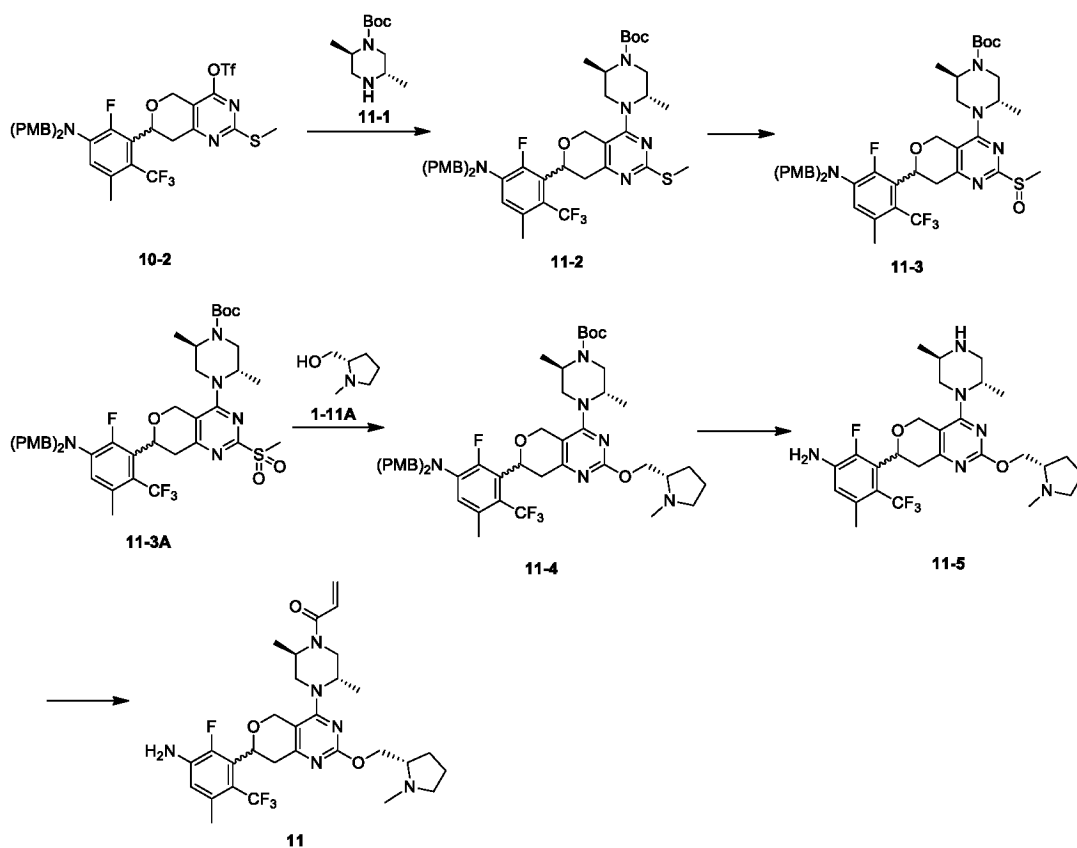
Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **10-5** (0.16 г, 182.03 мкмоль, 1 экв.) и трифторуксусную кислоту (1.25 мл). Реакционную систему перемешивали при 18°C в течение 1.5 часов. Добавляли еще трифторуксусную кислоту (0.25 мл), и смесь перемешивали еще 1.5 часа. Добавляли воду (5 мл) в реакционный раствор. Водную фазу собирали, доводили до pH 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.

Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **10-6**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 539.2 [M+H]^+$.

Стадия 7: Синтез соединения 10

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли акриловую кислоту (5.54 мг, 76.87 мкмоль, 5.28 мкл, 2 экв.), соединение **10-6** (23 мг, 38.43 мкмоль, 90% чистота, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (14.90 мг, 115.30 мкмоль, 20.08 мкл, 3 экв.). Реакционную систему охлаждали до -60°C и добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилуруния гексафторфосфат (17.54 мг, 46.12 мкмоль, 1.2 экв.). Полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **10-6** (19.49 мг). Добавляли воду (5 мл) в реакционный раствор, и слои разделяли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении, и продукт разделяли методом ВЭЖХ {колонка: Phenomenex luna C18 80*40мм*3мкм; $[\text{H}_2\text{O}$ (0.04% HCl) - ACN]; ацетонитрил%: 20%-40%, 7 мин}, получая **соединение 10**. LCMS $m/z = 593.4 [M+H]^+$.

Пример 11



Стадия 1: Синтез соединения 11-2

N,N-диметилформамид (2 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **10-2** (0.16 г, 210.05 мкмоль, 1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (81.44 мг, 630.15 мкмоль, 109.76 мкл, 3 экв.) и соединение **11-1** (54.02 мг, 252.06 мкмоль,

1.2 экв.). Реакционную систему перемешивали при 50°C в атмосфере азота 1 час. Полученную смесь для обработки объединяли с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **10-2** (50 мг). Метил-трет-бутиловый эфир (10 мл) добавляли в реакционный раствор. Полученную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл x 2), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **11-2**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.14 (д, J = 8.80 Гц, 4 H), 6.84 (д, J = 8.40 Гц, 4 H), 6.62 (д, J = 8.80 Гц, 1 H), 5.19 (ушир.д, J = 8.00 Гц, 1 H), 4.76 (с, 2 H), 4.37 - 4.22 (м, 5 H), 3.80 (с, 7 H), 3.58 - 3.35 (м, 3 H), 3.22 (с, 2 H), 3.04 - 2.93 (м, 1 H), 2.52 (с, 3 H), 2.38 - 2.30 (м, 3 H), 1.49 (с, 9 H), 1.34 (дд, J = 6.80, 6.40 Гц, 6 H).

Стадия 2: Синтез соединения 11-3

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу, добавляли соединение **11-2** (0.20 г, 242.14 мкмоль, 1 экв.) и м-хлорпероксибензойную кислоту (62.68 мг, 290.57 мкмоль, 80% чистота, 1.2 экв.). Реакционную систему перемешивали при 15°C в течение 0.5 часа. Полученную смесь для обработки объединяли с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **11-2** (50 мг). Раствор тиосульфата натрия (15 мл, 10%) добавляли в реакционный раствор, и смесь показала отрицательную реакцию с иод-крахмальной бумагой. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 0:1) с контролем по ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 0:1), получая смесь соединения **11-3** и соединения **11-3А**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.17 (д, J = 6.40 Гц, 4 H), 6.84 (д, J = 8.40 Гц, 4 H), 6.67 (с, 1 H), 5.23 (д, J = 11.20 Гц, 1 H), 4.90 - 4.74 (м, 2 H), 4.32 (д, J = 12.00 Гц, 4 H), 3.84 - 3.75 (м, 9 H), 3.68 - 3.39 (м, 3 H), 3.31 - 3.10 (м, 3 H), 2.89 (д, J = 10.40 Гц, 2 H), 2.34 (д, J = 3.60 Гц, 3 H), 1.49 (с, 9 H), 1.42 - 1.29 (м, 6 H). LCMS m/z = 842.2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения 11-4

Толуол (1 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **1-11A** (46.51 мг, 403.82 мкмоль, 4 экв.). Реакционную систему охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутоксид натрия (38.81 мг, 403.82 мкмоль, 4 экв.), и смесь перемешивали 10 минут. Добавляли смесь соединения **11-3** (0.085 г, 100.96 мкмоль, 1 экв.) и соединения **11-3A** (86.62 мг, 100.96 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл), и реакционную систему перемешивали 0.5 часа. Полученную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **11-3** (10 мг). В реакционный раствор добавляли 10 мл

этилацетата, и смесь промывали 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **11-4**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 893.4 [M+H]^+$.

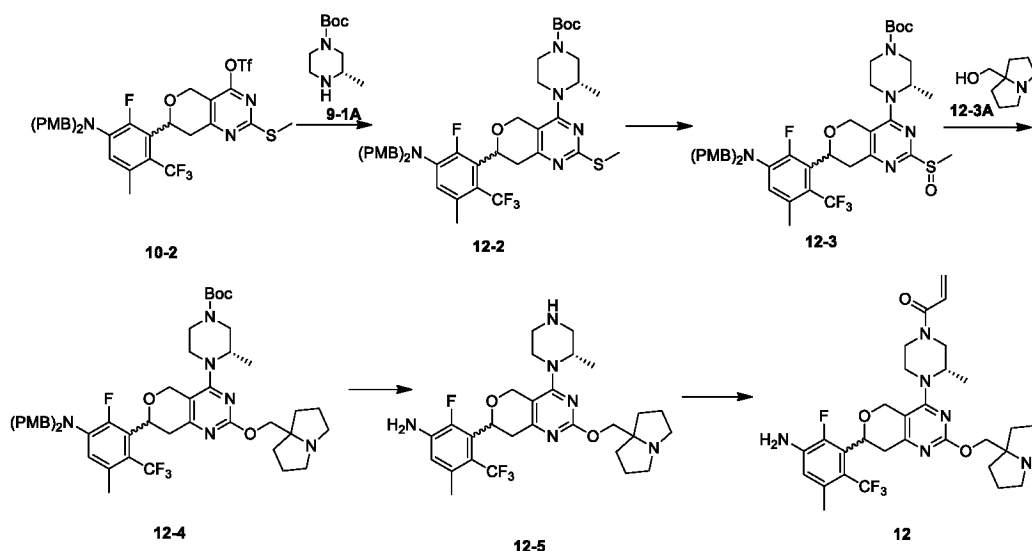
Стадия 4: Синтез соединения 11-5

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу, добавляли соединение **11-4** (0.13 г, 145.57 мкмоль, 1 экв.) и трифторуксусную кислоту (1.25 мл). Реакционную систему перемешивали при 18°C в течение 1.5 часов. Добавляли еще трифторуксусную кислоту (0.25 мл), и смесь перемешивали еще 1.5 часа. Полученную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе **11-4** (15 мг). Воду (5 мл) добавляли в реакционный раствор. Водную фазу собирали, доводили до pH 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **11-5**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 553.2 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения 11

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу, добавляли акриловую кислоту (14.08 мг, 195.44 мкмоль, 13.41 мкл, 2 экв.), соединение **11-5** (60.00 мг, 97.72 мкмоль, 90% чистота, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (37.89 мг, 293.16 мкмоль, 51.06 мкл, 3 экв.). Реакционную систему охлаждали до -60°C. Добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурония гексафторфосфат (44.59 мг, 117.26 мкмоль, 1.2 экв.). Полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **11-5** (20 мг). Добавляли в реакционный раствор воду (5 мл). Слои разделяли. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении и очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии {колонок: Phenomenex luna C18 80*40мм *3мкм; подвижная фаза: [H₂O (0.04% HCl) - ACN]; ацетонитрил%: 15%-40%, 7 мин}, получая соединение **11**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) $\delta = 6.92 - 6.75$ (м, 1H), $6.74 - 6.70$ (м, 1H), $6.33 - 6.24$ (м, 1H), $5.88 - 5.77$ (м, 1H), $5.28 - 5.18$ (м, 1H), $4.82 - 4.63$ (м, 2H), $4.56 - 4.43$ (м, 1H), $4.42 - 4.23$ (м, 1H), $4.01 - 3.81$ (м, 2H), $3.79 - 3.59$ (м, 2H), $3.57 - 3.41$ (м, 1H), $3.32 - 3.20$ (м, 5H), $3.17 - 3.02$ (м, 3H), 2.84 (м, 2H), $2.51 - 2.35$ (м, 3H), $2.31 - 1.99$ (м, 3H), $1.49 - 1.29$ (м, 6H). LCMS $m/z = 607.5 [M+H]^+$.

Пример 12



Стадия 1: Синтез соединения 12-2

N,N-диметилформаид (2 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **10-2** (0.2 г, 262.56 мкмоль, 1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (101.80 мг, 787.69 мкмоль, 137.20 мкл, 3 экв.) и соединение **9-1A** (63.10 мг, 315.07 мкмоль, 1.2 экв.). Реакционную систему перемешивали при 50°C в атмосфере азота 30 минут. Добавляли еще соединение **9-1A** (30 мг, 0.6 экв.), и смесь перемешивали еще 30 минут. В реакционный раствор добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл), и смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (5 мл). Органическую фазу промывали последовательно насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **12-2**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.14 (д, J = 8.80 Гц, 4 H), 6.84 (д, J = 8.40 Гц, 4 H), 6.62 (д, J = 8.80 Гц, 1 H), 5.21 (д, J = 7.20 Гц, 1 H), 4.78 - 4.63 (м, 2 H), 4.38 - 4.15 (м, 4 H), 4.00 - 3.82 (м, 2 H), 3.80 (с, 6 H), 3.73 - 3.60 (м, 1 H), 3.48 - 3.33 (м, 1 H), 3.22 (с, 2 H), 3.16 - 2.80 (м, 3 H), 2.51 (с, 3 H), 2.38 - 2.30 (м, 3 H), 1.49 (с, 9 H), 1.38 (д, J = 6.80 Гц, 3 H). LCMS m/z = 812.3 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения 12-3

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **12-2** (0.18 г, 221.70 мкмоль, 1 экв.) и м-хлорпероксибензойную кислоту (57.39 мг, 266.03 мкмоль, 80% чистота, 1.2 экв.). Реакционную систему перемешивали при 15°C в течение 0.5 часа. Полученную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **12-2** (30 мг). Раствор тиосульфата натрия (10 мл, 10%) добавляли в реакционный раствор, и смесь показала отрицательную реакцию с иод-крахмальной бумагой. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном

(3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 0:1) с контролем по ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 0:1), получая соединение **12-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7.17 (ушир.с, 4 H), 6.84 (ушир.д, $J = 8.40$ Гц, 4 H), 6.67 (ушир.с, 1 H), 5.25 (ушир.д, $J = 9.60$ Гц, 1 H), 4.89 - 4.64 (м, 2 H), 4.32 (ушир.д, $J = 10.40$ Гц, 4 H), 4.09 - 3.86 (м, 3 H), 3.84 - 3.68 (м, 7 H), 3.64 - 3.51 (м, 1 H), 3.37 - 2.97 (м, 4 H), 2.95 - 2.81 (м, 3 H), 2.34 (ушир.д, $J = 3.60$ Гц, 3 H), 1.49 (с, 9 H), 1.41 (ушир.с, 3 H). LCMS $m/z = 828.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 12-4

Толуол (1 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **12-3A** (66.52 мг, 471.06 мкмоль, 3 экв.). Реакционную систему охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутоксид натрия (45.27 мг, 471.06 мкмоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали 10 минут и добавляли раствор соединения **12-3** (0.13 г, 157.02 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали 0.5 часа. Полученную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **12-3** (20 мг). Добавляли в реакционный раствор 10 мл этилацетата. Смесь промывали 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **12-4**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 905.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения 12-5

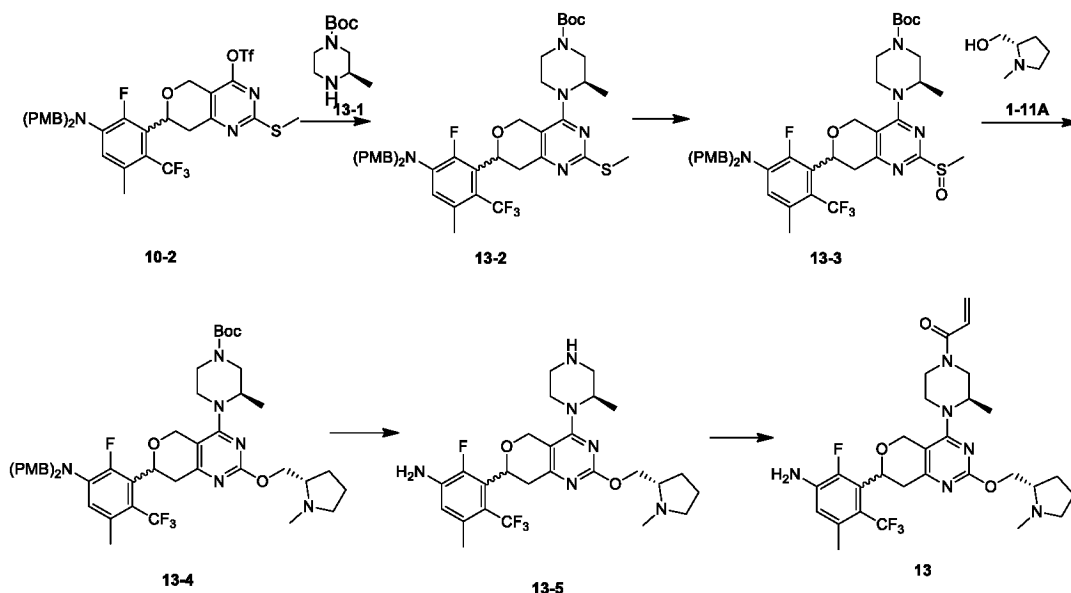
Дихлорметан (6 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **12-4** (0.18 г, 198.89 мкмоль, 1 экв.) и трифторуксусную кислоту (1.5 мл). Реакционную систему перемешивали при 18°C в течение 3.5 часов. Добавляли в реакционный раствор воду (5 мл). Водную фазу собирали, доводили до pH 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая соединение **12-5**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 565.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения 12

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу и перемешивали. Добавляли акриловую кислоту (11.49 мг, 159.40 мкмоль, 10.94 мкл, 2 экв.), соединение **12-5** (50 мг, 79.70 мкмоль, 90% чистота, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (30.90 мг, 239.10 мкмоль, 41.65 мкл, 3 экв.). Реакционную систему охлаждали до -60°C и добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурония гексафторфосфат (36.37 мг, 95.64

мкмоль, 1.2 экв.). Полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **12-5** (20 мг). В реакционный раствор добавляли воду (5 мл). Слои разделяли. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии {колонка: Phenomenex luna C18 80*40мм*3мкм; подвижная фаза: [H₂O (0.04% HCl) - ACN]; ацетонитрил%: 15%-40%, 7 мин}, получая соединение **12** (время удерживания: 1.509). анализ методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralcel OD-3, 50×4.6мм внутренний диаметр, 3мкм; Подвижная фаза: А (CO₂) и В (метанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм. Оптическая чистота: 99.4%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 6.89 - 6.71 (м, 1H), 6.71 - 6.65 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 6.32 - 6.19 (м, 1H), 5.84 - 5.75 (м, 1H), 5.26 - 5.15 (м, 1H), 4.68 - 4.60 (м, 1H), 4.52 (с, 2H), 4.50 - 4.45 (м, 1H), 4.39 - 4.32 (м, 1H), 4.27 - 4.16 (м, 1H), 4.15 - 3.89 (м, 2H), 3.76 - 3.61 (м, 2H), 3.60 - 3.32 (м, 2H), 3.28 - 3.13 (м, 3H), 3.09 - 3.00 (м, 1H), 2.96 - 2.85 (м, 1H), 2.38 - 2.32 (м, 3H), 2.32 - 2.24 (м, 2H), 2.24 - 2.12 (м, 4H), 2.12 - 2.03 (м, 2H), 1.42 - 1.31 (м, 3H). LCMS m/z = 619.3 [M+H]⁺.

Пример 13



Стадия 1: Синтез соединения 13-2

N,N-диметилформамид (4 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **10-2** (220 мг, 288.82 мкмоль, 1 экв.) и соединение **13-1** (115.69 мг, 577.64 мкмоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (111.98 мг, 866.45 мкмоль, 150.92 мкл, 3 экв.). Реакционную систему нагревали до 50°C и перемешивали 1 час. Реакционный раствор экстрагировали

этилацетатом (30 мл), промывали один раз насыщенным раствором хлорида аммония (15 мл) и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт **13-2**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 812.2 [M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения 13-3

Дихлорметан (10 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **13-2** (200.00 мг, 246.33 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали, и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (60.01 мг, 295.59 мкмоль, 85% чистота, 1.2 экв.). Реакционную систему перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали один раз 5%-ным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 90:10 до 50:50) с контролем по ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), получая соединение **13-3**. LCMS $m/z = 828.3 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 13-4

Толуол (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **1-11A** (112.68 мг, 978.35 мкмоль, 4.5 экв.). Полученную смесь перемешивали. Затем добавляли трет-бутоксид натрия (94.02 мг, 978.35 мкмоль, 4.5 экв.), и реакционную систему охлаждали до 0°C и перемешивали 10 минут. Затем добавляли соединение **13-3** (180 мг, 217.41 мкмоль, 1 экв.), и реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **13-3** (60 мг). Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органическую фазу промывали один раз насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **13-4**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 879.3 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения 13-5

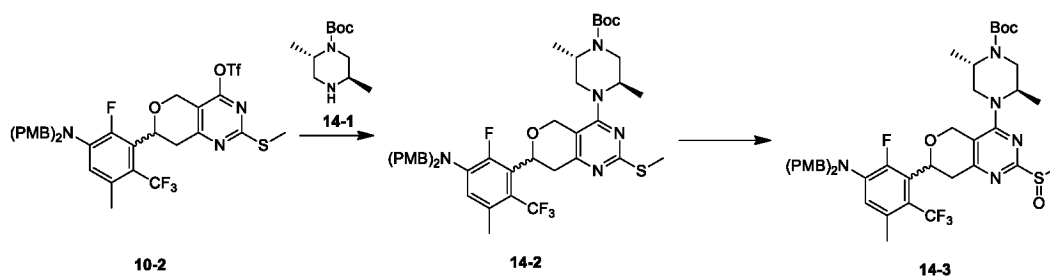
Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу и затем добавляли соединение **13-4** (260 мг, 295.79 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Добавляли ацетат калия (2.82 г, 24.70 ммоль, 1.83 мл, 83.50 экв.), и реакционную систему перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Добавляли в реакционный раствор воду (30

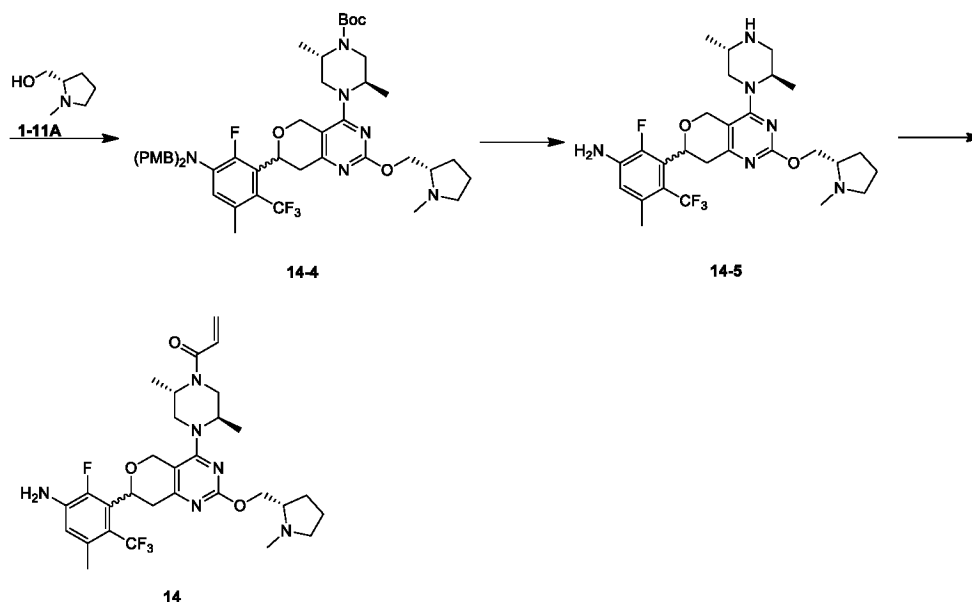
мл), и слои разделяли. Водную фазу доводили до pH 9 насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (15 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **13-5**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 539.2 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения 13

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли акриловую кислоту (10.84 мг, 150.40 мкмоль, 10.32 мкл, 1 экв.), соединение **13-5** (90 мг, 150.40 мкмоль, 90% чистота, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (58.31 мг, 451.19 мкмоль, 78.59 мкл, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали. Реакционную систему охлаждали до -60°C и добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурония гексафторфосфат (68.62 мг, 180.47 мкмоль, 1.2 экв.). Полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **13-5** (30 мг). Добавляли в реакционный раствор воду (5 мл), и слои разделяли. Органическую фазу сразу упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии {колонка: Welch Xtimate C18 100*25мм*мкм; подвижная фаза: $[\text{H}_2\text{O} (0.05\% \text{ HCl}) - \text{ACN}]$; ацетонитрил%: 15%-45%, 8 мин}, получая соединение **13** (время удерживания: 1.683). Анализ методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralcel OD-3, 50×4.6мм внутренний диаметр, 3мкм; Подвижная фаза: A (CO_2) и B (метанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: B% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм, Оптическая чистота: 95.48%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 6.87 - 6.73$ (м, 1H), 6.68 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.25 (дд, $J = 3.8, 16.6$ Гц, 1H), 5.78 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 5.20 (дд, $J = 4.0, 11.2$ Гц, 1H), 4.83 - 4.75 (м, 2H), 4.74 - 4.61 (м, 2H), 4.60 - 4.45 (м, 2H), 4.32 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 4.17 - 3.92 (м, 1H), 3.90 - 3.80 (м, 1H), 3.71 - 3.57 (м, 2H), 3.55 - 3.42 (м, 1H), 3.39 - 3.32 (м, 1H), 3.27 - 3.18 (м, 2H), 3.04 (с, 3H), 2.99 - 2.85 (м, 2H), 2.41 - 2.30 (м, 4H), 2.22 - 1.95 (м, 3H), 1.11 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), LCMS $m/z = 593.3 [M+H]^+$.

Пример 14





Стадия 1: Синтез соединения 14-2

N,N-диметилформамид (4 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **10-2** (220 мг, 288.82 мкмоль, 1 экв.), соединение **14-1** (123.79 мг, 577.64 мкмоль, 2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (111.98 мг, 866.45 мкмоль, 150.92 мкл, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали. Реакционную систему перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органическую фазу собирали, промывали один раз насыщенным раствором хлорида аммония (15 мл) и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **14-2**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 826.3 [M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения 14-3

Дихлорметан (10 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **14-2** (350.18 мг, 423.97 мкмоль, 1 экв.), и смесь перемешивали. Добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (109.75 мг, 508.77 мкмоль, 80% чистота, 1.2 экв.), и реакционную систему перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Было обнаружено более полярное основное пятно. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном (10 мл), затем промывали один раз 5%-ным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = от 90:10 до 50:50) с контролем по ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 0:1), получая соединение **14-3**. LCMS $m/z = 842.3 [M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 14-4

Толуол (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу, добавляли соединение **1-11A** (98.73 мг, 857.24 мкмоль, 4.5 экв.) и перемешивали. Затем добавляли трет-бутоксид натрия (82.38 мг, 857.24 мкмоль, 4.5 экв.), и реакционную систему охлаждали до 0°C и перемешивали 10 минут. Добавляли раствор соединения **14-3** (160.39 мг, 190.50 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл), и реакционную систему перемешивали при 0 C в течение 1 часа. Реакционную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **14-3** (50 мг). Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органическую фазу собирали, промывали один раз насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **14-4**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 893.4 [M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения 14-5

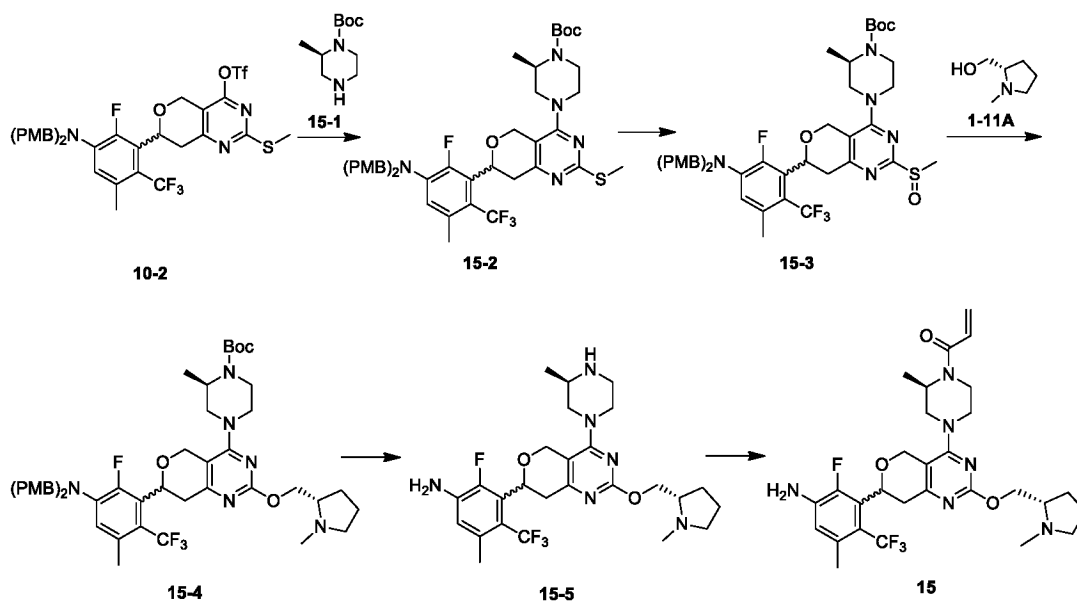
Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **14-4** (260 мг, 291.15 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Добавляли трифторуксусную кислоту (2.77 г, 24.31 ммоль, 1.8 мл, 83.50 экв.), и реакционную систему перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном (20 мл) и добавляли воду (20 мл). Слои разделяли. Водную фазу доводили до pH 8 насыщенным раствором бикарбонат натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **14-5**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 553.2 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения 14

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли акриловую кислоту (10.56 мг, 146.58 мкмоль, 10.06 мкл, 1 экв.), соединение **14-5** (90 мг, 146.58 мкмоль, 90% чистота, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (56.83 мг, 439.73 мкмоль, 76.59 мкл, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали, и реакционную систему охлаждали до -60°C. Добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурония гексафторфосфат (66.88 мг, 175.89 мкмоль, 1.2 экв.). Полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Реакцию гасили добавлением воды (5 мл), и слои разделяли. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали

методом высокоэффективной жидкостной хроматографии {колонка: Welch Xtimate C18 100*25мм*мкм; подвижная фаза: [H₂O (0.05% HCl) - ACN]; ацетонитрил%: 15%-45%, 8 мин}, получая соединение **14**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 6.69 - 6.62 (м, 1H), 6.62 - 6.48 (м, 1H), 6.47 - 6.34 (м, 1H), 5.91 - 5.76 (м, 1H), 5.34 (с, 1H), 5.25 - 5.14 (м, 1H), 5.10 - 4.99 (м, 1H), 4.86 - 4.64 (м, 2H), 4.62 - 4.30 (м, 2H), 4.21 - 4.11 (м, 1H), 4.06 - 3.93 (м, 2H), 3.90 - 3.73 (м, 2H), 3.71 - 3.59 (м, 1H), 3.57 - 3.49 (м, 3H), 3.47 - 3.33 (м, 1H), 3.28 - 3.15 (м, 2H), 3.09 - 2.92 (м, 1H), 2.50 - 2.35 (м, 4H), 2.26 - 2.09 (м, 2H), 1.43 - 1.32 (м, 4H), 1.31 - 1.25 (м, 2H), LCMS m/z =607.4 [M+H]⁺.

Пример 15



Стадия 1: Синтез соединения 15-2

N,N-диметилформамид (3 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **10-2** (200 мг, 262.56 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (101.80 мг, 787.69 мкмоль, 137.20 мкл, 3 экв.) и соединение **15-1** (78.88 мг, 393.84 мкмоль, 1.5 экв.). Реакционную систему перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Полученную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **10-2** (10 мг). Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **15-2**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS m/z =812.2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения 15-3

Дихлорметан (3 мл) помещали в сухую реакционную колбу и затем добавляли

соединение **15-2** (0.24 г, 295.59 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (66.95 мг, 310.37 мкмоль, 80% чистота 1.05 экв.), и реакционную систему перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Реакционный раствор гасили водным раствором сульфита натрия (5 мл 5%). Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Водную фазу проверяли иод-крахмальной бумагой, и тест показал отсутствие окислителей. Водную фазу отбрасывали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = от 50:1 до 0:1) с контролем по ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, продукт: Rf = 0.51), получая соединение **15-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.17 - 7.06 (м, 4H), 6.83 - 6.72 (м, 4H), 6.71 - 6.60 (м, 1H), 5.24 - 5.10 (м, 1H), 4.87 - 4.64 (м, 2H), 4.44 - 4.17 (м, 4H), 3.98 - 3.81 (м, 2H), 3.78 - 3.69 (м, 6H), 3.67 - 3.43 (м, 2H), 3.20 - 2.97 (м, 4H), 2.88 - 2.78 (м, 3H), 2.32 - 2.20 (м, 3H), 1.47 - 1.37 (м, 9H), 1.32 - 1.23 (м, 3H). LCMS m/z = 828.3 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения 15-4

Толуол (1 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **15-3** (180 мг, 217.41 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Реакционную систему охлаждали до 0-5°C и добавляли трет-бутоксид натрия (2.68 мг, 652.23 мкмоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали 10 минут. Добавляли раствор соединения **1-11A** (75.12 мг, 652.23 мкмоль, 77.44 мкл, 3 экв.) в толуоле (0.3 мл), и реакционную систему перемешивали при 0 - 5°C в течение 30 минут. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **15-4**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS m/z = 879.4 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения 15-5

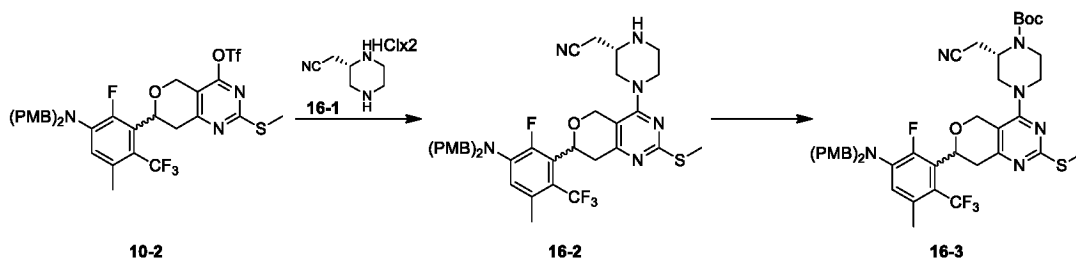
Дихлорметан (4 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **15-4** (160 мг, 182.03 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Реакционную систему охлаждали до 0-5°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (1.23 г, 10.81 ммоль, 800.00 мкл, 59.36 экв.), и смесь перемешивали 4 часа. Реакционный раствор выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл). Слои разделяли. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (5 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат

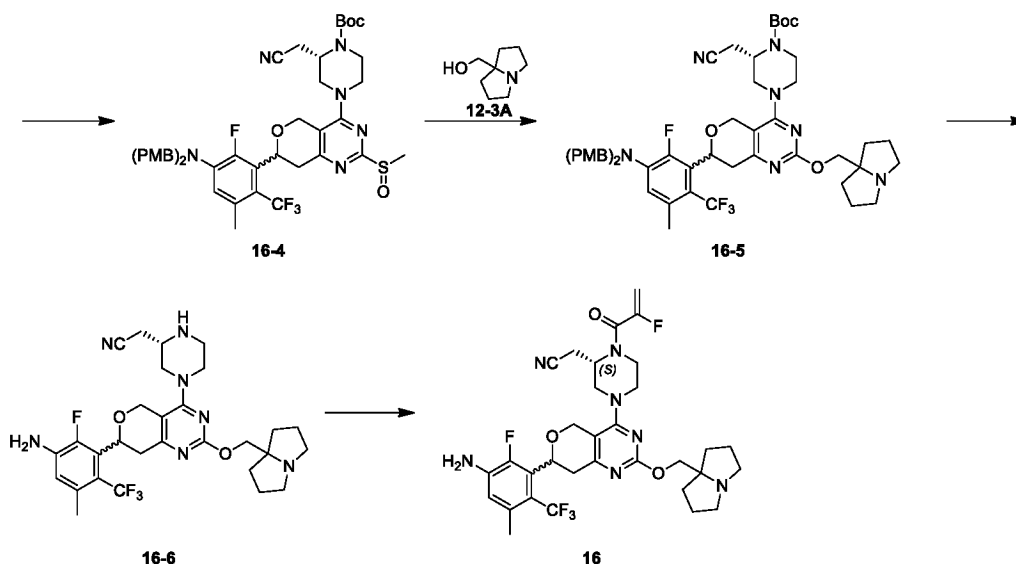
упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **15-5**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 539.2 [M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения 15

Дихлорметан (10 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **15-5** (0.06 г, 111.40 мкмоль, 1 экв.) и акриловую кислоту (16.06 мг, 222.81 мкмоль, 15.29 мкл, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали. Затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (28.80 мг, 222.81 мкмоль, 38.81 мкл, 2 экв.), и реакционную систему охлаждали до -60°C . Добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (63.54 мг, 167.11 мкмоль, 1.5 экв.), и реакционную систему перемешивали при -60°C в течение 0.5 часа. Полученную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **15-5** (20 мг). Добавляли в реакционный раствор дихлорметан (5 мл). Реакционный раствор промывали насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии { колонка: Phenomenex Luna C18 200*40мм*10мкм; подвижная фаза: $[\text{H}_2\text{O}$ (0.04% HCl) - ACN]; ацетонитрил%: 1%-50%, 8 мин}. Добавляли одну каплю водного аммиака в целевые фракции, и раствор показывал щелочную реакцию. Раствор упаривали для удаления органического растворителя и лиофилизировывали, получая соединение **15**. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 7.24 - 7.07$ (м, 2H), 6.80 (дд, $J = 10.8, 16.8$ Гц, 1H), 6.71 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.24 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 5.79 (д, $J = 11.7$ Гц, 1H), 5.24 - 5.16 (м, 1H), 4.76 (д, $J = 13.8$ Гц, 3H), 4.57 (дд, $J = 7.2, 12.5$ Гц, 2H), 4.07 - 3.86 (м, 3H), 3.73 (с, 1H), 3.17 (д, $J = 11.4$ Гц, 3H), 3.07 (с, 3H), 2.90 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 2.46 - 2.34 (м, 4H), 2.33 - 2.30 (м, 1H), 2.26 - 1.95 (м, 3H), 1.41 (с, 3H). LCMS $m/z = 593.2 [M+H]^+$.

Пример 16





Стадия 1: Синтез соединения 16-2

N,N-диметилформаид (3 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **10-2** (200 мг, 262.56 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (101.80 мг, 787.69 мкмоль, 137.20 мкл, 3 экв.) и соединение **16-1** (78.02 мг, 393.84 мкмоль, 1.5 экв., 2HCl), и реакционную систему перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Смеси объединяли для обработки. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **16-2**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 737.2$ [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения 16-3

N,N-диметилформаид (3 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **16-2** (230 мг, 312.15 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (121.03 мг, 936.46 мкмоль, 163.11 мкл, 3 экв.) и ди-трет-бутил дикарбонат (74.94 мг, 343.37 мкмоль, 78.88 мкл, 1.1 экв.), и реакционную систему перемешивали при 20°C в течение 10 часов. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 100:1 - 0:1) с контролем по ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1),

получая соединение **16-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.16 (д, J = 8.4 Гц, 4Н), 6.85 (д, J = 8.6 Гц, 4Н), 6.64 (д, J = 8.0 Гц, 1Н), 5.22 (д, J = 7.2 Гц, 1Н), 4.90 - 4.68 (м, 2Н), 4.61 (с, 1Н), 4.41 - 4.21 (м, 4Н), 4.04 (с, 1Н), 3.80 (с, 6Н), 3.71 (с, 1Н), 3.50 (д, J = 11.0 Гц, 2Н), 3.30 (с, 1Н), 3.24 - 3.02 (м, 2Н), 2.90 (д, J = 2.0 Гц, 1Н), 2.78 - 2.58 (м, 2Н), 2.55 (с, 3Н), 2.34 (д, J = 4.0 Гц, 3Н), 1.51 (с, 9Н). LCMS m/z = 837.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 16-4

Дихлорметан (0.3 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **16-3** (230 мг, 274.81 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (61.37 мг, 302.29 мкмоль, 85% чистота, 1.1 экв.), и реакционную систему перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор выливали в 5%-ный водный раствор сульфита натрия (5 мл), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Водную фазу проверяли иод-крахмальной бумагой, и тест показал отсутствие окислителей. Водную фазу отбрасывали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 100:1 - 0:1) с контролем по ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), получая соединение **16-4**. LCMS m/z = 853.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез соединения 16-5

Толуол (2 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **16-4** (158 мг, 185.24 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Реакционную систему охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутоксид натрия (35.60 мг, 370.49 мкмоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали 15 мин, и соединение **12-3A** (65.40 мг, 463.11 мкмоль, 2.5 экв.) добавляли. Реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **16-5**, которое напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS m/z = 930.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: Синтез соединения 16-6

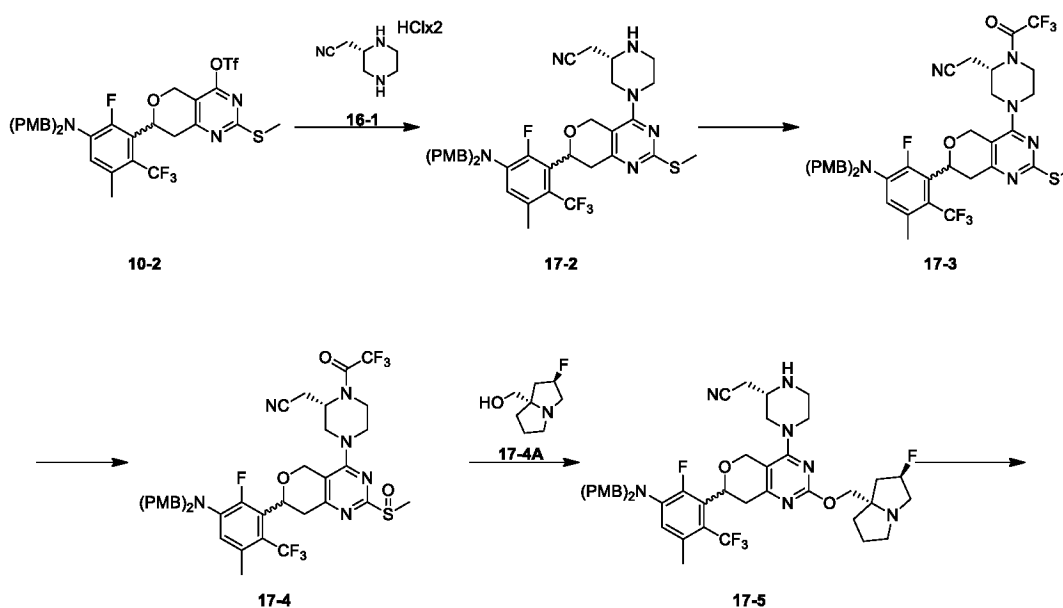
Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **16-5** (0.18 г, 193.54 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), и реакционную систему перемешивали при 18°C в течение 3 часов. Добавляли в реакционный раствор воду (10 мл), и смесь

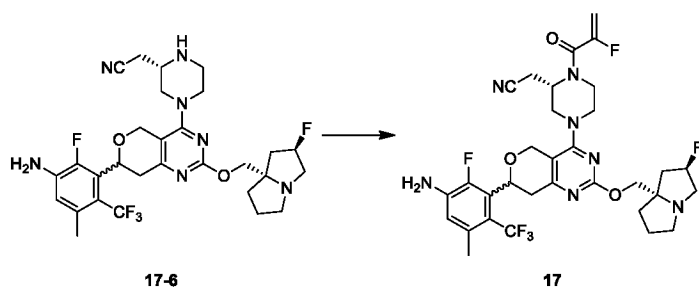
экстрагировали. Слои разделяли. Водную фазу собирали, доводили до pH 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **16-6**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 590.2$ $[M+H]^+$

Стадия 6: Синтез соединения 16

Соединение **16-6** (62.77 мг, 106.46 мкмоль, 1 экв.), 2-фторакриловую кислоту (19.17 мг, 212.92 мкмоль, 2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (41.28 мг, 319.38 мкмоль, 55.63 мкл, 3 экв.) растворяли в ДХМ (5 мл), и смесь охлаждали до -60°C . Добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурония гексафторфосфат (48.58 мг, 127.75 мкмоль, 1.2 экв.). Полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Реакционный раствор объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **16-6** (20.92 мг). Добавляли в реакционный раствор 5 мл воды. Слои разделяли. Органическую фазу упаривали и очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии {колонок: Phenomenex luna C18 80*40мм*3 мкм; подвижная фаза: $[\text{H}_2\text{O}$ (0.04% HCl) - ACN]; ацетонитрил%: 20%-40%, 7 мин}, получая соединение **16**. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 6.73$ (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 5.45 - 5.21 (м, 3H), 4.87 - 4.80 (м, 2H), 4.57 (с, 2H), 4.19 (ушир.д, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.98 (ушир.д, $J = 13.1$ Гц, 1H), 3.75 - 3.66 (м, 2H), 3.56 - 3.49 (м, 1H), 3.37 (с, 3H), 3.32 - 3.27 (м, 2H), 3.26 - 3.11 (м, 1H), 3.06 - 2.87 (м, 1H), 3.06 - 2.87 (м, 1H), 2.44 - 2.03 (м, 12H). LCMS $m/z = 662.4$ $[M+H]^+$.

Пример 17





Стадия 1: Синтез соединения 17-2

N,N-диметилформамид (30 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **10-2** (2.8 г, 3.68 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1.43 г, 11.03 ммоль, 1.92 мл, 3 экв.) и соединение **16-1** (873.80 мг, 4.41 ммоль, 1.2 экв., 2HCl), и реакционную систему перемешивали при 50°C в атмосфере азота 1 час. Полученную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **10-2** (0.2 г). Метил-трет-бутиловый эфир (30 мл) добавляли в реакционный раствор, и смесь промывали два раза насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл x 2) и два раза насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **17-2**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.15 (д, *J* = 8.80 Гц, 4 H), 6.84 (д, *J* = 8.40 Гц, 4 H), 6.63 (д, *J* = 8.40 Гц, 1 H), 5.22 (дд, *J* = 11.20, 4.00 Гц, 1 H), 4.71 (с, 2 H), 4.36 - 4.20 (м, 4 H), 4.06 (д, *J* = 12.80 Гц, 1 H), 3.80 (с, 6 H), 3.61 - 3.50 (м, 2 H), 3.43 (дд, *J* = 18.80, 11.60 Гц, 2 H), 3.27 - 3.15 (м, 2 H), 3.12 - 2.98 (м, 2 H), 2.85 - 2.66 (м, 2 H), 2.53 (с, 3 H), 2.38 - 2.31 (м, 3 H), LCMS *m/z* = 737.2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез соединения 17-3

Дихлорметан (25 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **17-2** (2.3 г, 3.12 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Реакционную систему охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (789.67 мг, 7.80 ммоль, 1.09 мл, 2.5 экв.) и ангидрид трифторуксусной кислоты (983.42 мг, 4.68 ммоль, 651.27 мкл, 1.5 экв.), и реакционную систему перемешивали при 0 - 5°C в течение 0.5 часа. Полученную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **17-2** (0.3 г). Реакционный раствор промывали насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **17-3**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.15 (д, *J* = 8.40 Гц, 4 H), 6.84 (д, *J* = 8.40 Гц, 4 H), 6.65

(ушир.д, $J = 8.40$ Гц, 1 Н), 5.29 - 5.20 (м, 1 Н), 4.77 (с, 2 Н), 4.38 - 4.24 (м, 4 Н), 4.05 - 3.88 (м, 2 Н), 3.80 (с, 6 Н), 3.78 - 3.60 (м, 2 Н), 3.59 - 3.37 (м, 2 Н), 3.14 - 2.99 (м, 2 Н), 2.98 - 2.93 (м, 1 Н), 2.91 - 2.86 (м, 1 Н), 2.78 (т, $J = 6.80$ Гц, 1 Н), 2.53 (с, 3 Н), 2.39 - 2.30 (м, 3 Н), LCMS $m/z = 833.1$ [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез соединения 17-4

Дихлорметан (30 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **17-3** (2.6 г, 3.12 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (697.20 мг, 3.43 ммоль, 85% чистота, 1.1 экв.), и реакционную систему перемешивали при 18°C в течение 0.5 часа. Реакционную систему объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **17-3** (0.2 г). Добавляли раствор тиосульфата натрия (10%, 20 мл), и смесь показала отрицательную реакцию с иод-крахмальной бумагой. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1 - 0:1) с контролем по ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 0:1), получая соединение **17-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.15 (д, $J = 8.40$ Гц, 4 Н), 6.84 (д, $J = 8.40$ Гц, 4 Н), 6.66 (д, $J = 8.40$ Гц, 1 Н), 5.27 (д, $J = 9.20$ Гц, 1 Н), 4.93 - 4.982 (м, 2 Н), 4.38 - 4.24 (м, 4 Н), 4.10 - 3.99 (м, 2 Н), 3.98 - 3.88 (м, 1 Н), 3.87 - 3.68 (м, 8 Н), 3.67 - 3.54 (м, 1 Н), 3.54 - 2.98 (м, 3 Н), 2.93 - 2.79 (м, 4 Н), 2.78 - 2.65 (м, 1 Н), 2.35 (д, $J = 3.60$ Гц, 3 Н), LCMS $m/z = 849.1$ [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения 17-5

Толуол (1 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **17-4A** (78.77 мг, 494.80 мкмоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали. Реакционную систему охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутоксид натрия (47.55 мг, 494.80 мкмоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали 10 мин, затем добавляли раствор соединения **17-4** (0.14 г, 164.93 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (0.5 мл). Полученную смесь перемешивали еще 0.5 часа. Реакционную систему объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **17-4** (20 мг). Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали последовательно насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл x 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **17-5**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 848.3$ [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез соединения 17-6

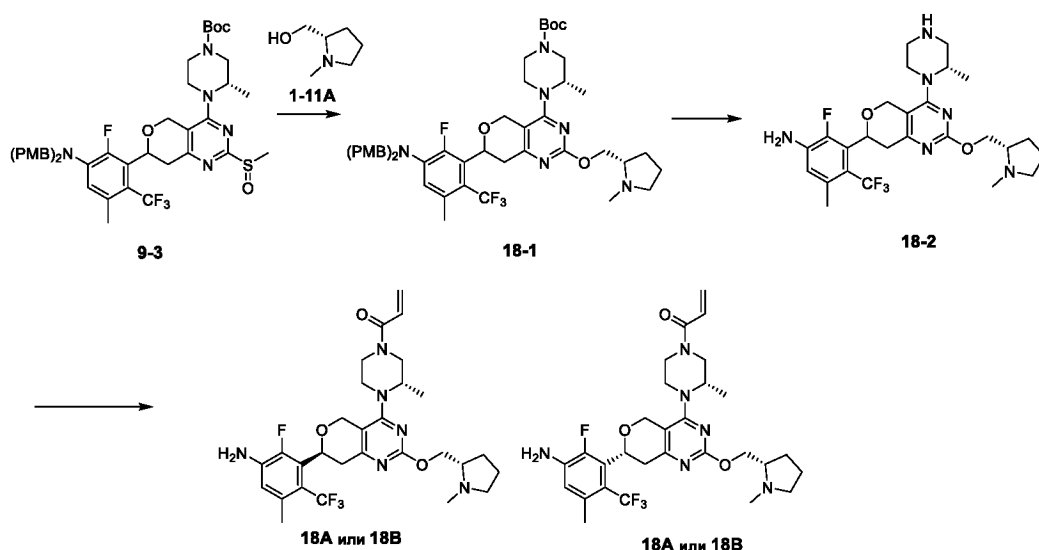
Дихлорметан (12 мл) помещали в сухую реакционную колбу, и добавляли

соединение **17-5** (160.00 мг, 188.70 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл), и реакционную систему перемешивали при 18°C в течение 2 часов. Реакционную систему объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **17-5** (20 мг). Добавляли в реакционный раствор воду (10 мл). После экстракции слои разделяли. Водную фазу доводили до pH 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт соединения **17-6**, который напрямую использовали в следующей стадии без очистки. LCMS $m/z = 608.3 [M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез соединения 17

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу и добавляли соединение **17-6** (50 мг, 82.29 мкмоль, 1 экв.), 2-фторакриловую кислоту (14.82 мг, 164.58 мкмоль, 2 экв.), и N,N-диизопропилэтиламин (31.90 мг, 246.87 мкмоль, 43.00 мкл, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали. Реакционную систему охлаждали до -60°C и добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурония гексафторфосфат (37.55 мг, 98.75 мкмоль, 1.2 экв.). Полученную смесь перемешивали 0.5 часа. Смеси объединяли для обработки. Реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл), и слои разделяли. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии {колонка: Welch Xtimate C18 100*25мм*мкм; подвижная фаза: [H₂O (0.05% HCl) - ACN]; ацетонитрил%: 20%-50%, 8 мин}, получая соединение 17. Анализ методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralcel OD-3, 50×4.6мм внутренний диаметр, 3мкм; Подвижная фаза: А (СО₂) и В (метанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм, Оптическая чистота: 99.21%, время удерживания: 1.840). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) $\delta = 6.80 - 6.68$ (м, 1H), $5.73 - 5.51$ (м, 1H), $5.46 - 5.19$ (м, 3H), $5.05 - 4.90$ (м, 3H), $4.74 - 4.58$ (м, 2H), $4.37 - 4.26$ (м, 1H), $4.20 - 4.06$ (м, 2H), $4.05 - 3.84$ (м, 3H), $3.79 - 3.59$ (м, 2H), $3.54 - 3.43$ (м, 1H), $3.42 - 3.35$ (м, 1H), $3.31 - 3.24$ (м, 1H), $3.13 - 2.89$ (м, 3H), $2.82 - 2.52$ (м, 2H), $2.50 - 2.42$ (м, 1H), $2.41 - 2.30$ (м, 5H), $2.29 - 2.18$ (м, 1H).

Пример 18



Стадия 1: Синтез соединения 18-1

1-11A (194.75 мг, 1.69 ммоль, 200.78 мкл, 4 экв.) добавляли в безводный толуол (16 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутоксид натрия (162.50 мг, 1.69 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 - 5°C в течение 10 минут. Добавляли раствор соединения **9-3** (0.35 г, 422.74 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл), и смесь перемешивали при 0 - 5°C в течение 0.5 часа. Полученную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **9-3** (50 мг). Реакционный раствор промывали 20 мл x 2 насыщенного раствора хлорида аммония и 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая соединение **18-1**. MS $m/z = 879.2$ $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез соединения 18-2

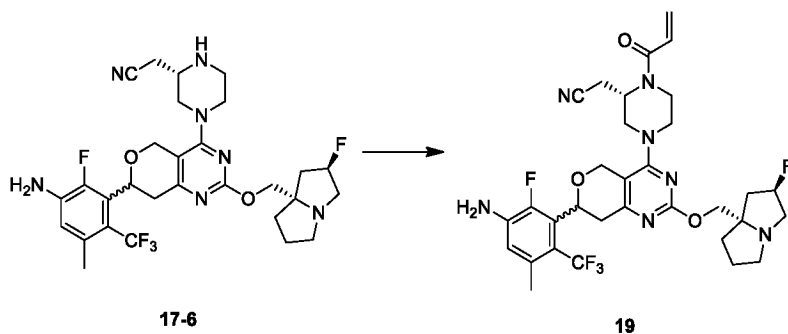
Соединение **18-1** (0.4 г, 455.07 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (12 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2.4 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1.5 часов. Полученную смесь объединяли для обработки с реакцией, проводившейся в небольшом масштабе соединения **18-1** (50 мг). Медленно добавляли в реакционный раствор насыщенный раствор бикарбоната натрия до pH 7-8. Полученную смесь экстрагировали 20 мл дихлорметана, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали досуха на роторном испарителе, получая соединение **18-2**. LCMS $m/z = 539.1$ $[M+H]^+$

Стадия 3: Синтез соединений 18A и 18B

Соединение **18-2** (36.80 мг, 510.60 мкмоль, 35.04 мкл, 1.1 экв.), акриловую кислоту (36.80 мг, 510.60 мкмоль, 35.04 мкл, 1.1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (179.97 мг, 1.39 ммоль, 242.55 мкл, 3 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (5 мл). Полученную смесь

охлаждали до -60°C и добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (176.50 мг, 464.18 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при -60°C в течение 30 минут. Реакционный раствор разбавляли 10 мл дихлорметана, промывали 10 мл x 2 насыщенного раствора хлорида аммония, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали. Остаток от упаривания очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18 100*40мм*5 мкм; подвижная фаза: $[\text{H}_2\text{O}$ (0.1% ТФУК)- ACN]; ацетонитрил%: 10%-40%, 8 мин), лиофилизировывали, и затем проводили хиральное разделение методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD(250мм*30мм, 10 мкм); подвижная фаза: $[0.1\% \text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ЕТОН]; этанол%: 50%-50%, 15 мин), получая соединение **18А** ((время удерживания на хиральной колонке: 1.479). Разделение методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralcel OD-3, 50×4.6мм внутренний диаметр, мкм; Подвижная фаза: А (CO_2) и В (метанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм, Оптическая чистота 100%). MS m/z = 593.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 6.66 - 6.50 (м, 2H), 6.36 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 5.76 (д, J =10.0 Гц, 1H), 5.20 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 4.58-4.53 (м, 1H), 4.45 - 4.20 (м, 2H), 4.01 (с, 3H), 3.85 - 3.23 (м, 6H), 3.04 - 2.86 (м, 2H), 2.67 (с, 2H), 2.47 - 2.33 (м, 3H), 2.22 - 1.53 (м, 8H), 1.23 - 1.04 (м, 3H)) и соединение **18В** ((время удерживания на хиральной колонке: 1.642), Разделение методом сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralcel OD-3, 50×4.6мм внутренний диаметр, мкм; Подвижная фаза: А (CO_2) и В (метанол, содержащий 0.05% диизопропиламина); Градиент: В% = 5 - 50%, 3 мин; Скорость потока: 3.4 мл/мин; Длина волны: 220 нм; Давление: 1800 фунт/кв.дюйм, Оптическая чистота 97.8%). LCMS m/z = 593.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 6.72 - 6.48 (м, 2H), 6.35 (дд, J = 1.6, 16.8 Гц, 1H), 5.76 (д, J = 10.4 Гц, 1H), 5.20 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 4.83 - 4.57 (м, 3H), 4.18 - 3.99 (м, 3H), 3.94 - 3.51 (м, 2H), 3.50 - 3.20 (м, 2H), 3.11 - 2.75 (м, 6H), 2.43 - 2.35 (м, 3H), 2.35 - 1.80 (м, 8H), 1.38 (д, J = 6.4 Гц, 3H)).

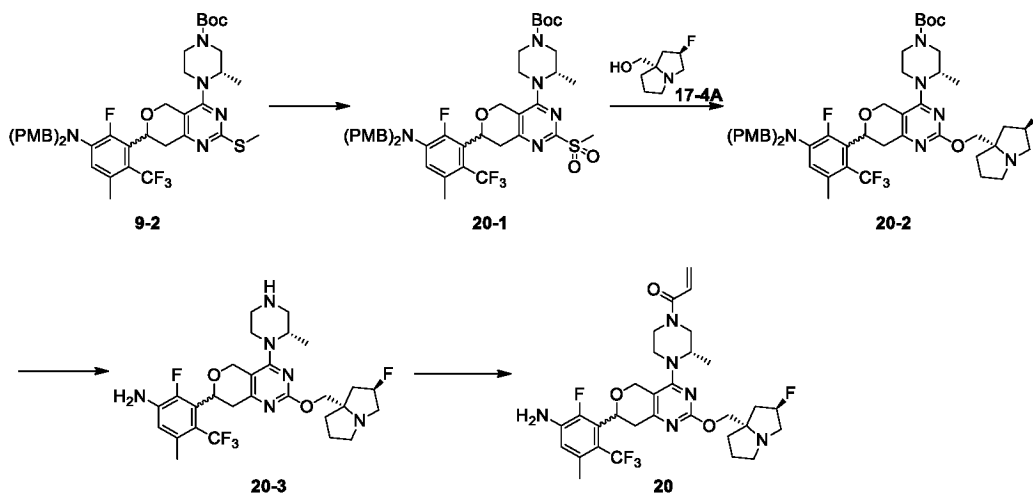
Пример 19



Стадия 1: Синтез соединения 19

Дихлорметан (5 мл) помещали в сухую реакционную колбу, затем добавляли соединение **17-6** (25 мг, 42.40 мкмоль, 1 экв.), акриловую кислоту (6.11 мг, 84.80 мкмоль, 5.82 мкл, 2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (16.44 мг, 127.20 мкмоль, 22.16 мкл, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали. Реакционную систему охлаждали до 0°C, и добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурония гексафторфосфат (19.35 мг, 50.88 мкмоль, 1.2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Реакцию гасили добавлением воды (5 мл), и слои разделяли. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии {колонка: Phenomenex luna C18 80*40мм*3 мкм; подвижная фаза: [H₂O (0.04% HCl) - ACN]; B%: 18%-34%, 7 мин}, получая соединение **19**. LCMS m/z = 622.2 [M+H]⁺.

Пример 20



Стадия 1: Получение интермедиата 20-1

Соединение **9-2** (90 мг, 110.85 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (45.01 мг, 221.70 мкмоль, 85% чистота). Реакционный раствор перемешивали при 20°C еще 3 часа. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: дихлорметан:метанол = 20:1), получая соединение **20-1**. MS m/z = 844.4 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение интермедиата 20-2

Соединение **17-4A** (12.26 мг, 77.02 мкмоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (2 мл) при 20°C. Добавляли трет-бутоксид натрия (7.40 мг, 77.02 мкмоль) и реакционный раствор перемешивали еще 30 минут. Добавляли раствор соединения **20-1** (50 мг, 59.25 мкмоль) в тетрагидрофуране (0.5 мл), и реакционный

раствор перемешивали при той же температуре 0.5 часа. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный сырой продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: дихлорметан:метанол = 10:1), получая соединение **20-2**. MS m/z =923.6 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение соединения 20-3

Соединение **20-2** (45 мг, 48.75 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1.5 мл). Реакционный раствор перемешивали при 20°C еще 2 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный сырой продукт растворяли в 20 мл дихлорметана. Добавляли 3 грамма твердого бикарбоната натрия, и смесь перемешивали при комнатной температуре еще 1 час. Полученную смесь фильтровали, и органический растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырой продукт **20-3**, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: Получение соединения 20

Соединение **20-3** (20 мг, 34.33 мкмоль) растворяли в безводном дихлорметане (2 мл) при 20°C. Добавляли диизопропилэтиламин (13.31 мг, 102.99 мкмоль, 17.94 мкл) и акрилоил хлорид (4.66 мг, 51.49 мкмоль, 4.20 мкл), и реакционный раствор перемешивали при той же температуре еще 16 часов. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Welch Xtimate C18 100*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0.075% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил]; ацетонитрил: 22%-52%, 8 мин), получая трифторацетатную соль соединения **20**. MS m/z = 637.4 [M+H]⁺.

Биологические тесты:

Тест пример 1: Исследование ингибирующего действия соединений на пролиферацию KRAS^{G12C}-мутантных клеток MIA-PA-CA-2

1.1 Цель исследования

Для соединений определяли IC₅₀ ингибирования пролиферации KRAS^{G12C}-мутантных клеток MIA-PA-CA-2.

1.2 Реагент

Основной реагент в данном исследовании включал CellTiter-Glo (Promega, Cat. No. G7573).

1.3 Прибор

Основным прибором, использовавшимся в данном исследовании, был многофункциональный планшет-ридер PerkinElmer EnVision.

1.4 Методика тестирования

1) Адгезивные клетки обрабатывали трипсином, получая суспензию клеток, и проводили подсчет клеток в суспензии для последующего применения.

2) Нужное количество клеток помещали в центрифужную пробирку и добавляли культуральную среду до нужного объема; затем клетки выращивали в 96-луночном планшете с финальной плотностью 2000 клеток на лунку, 100 мкл культуральной среды.

3) После инкубирования в течение 24 часов, готовили 10 мМ раствор соединения в ДМСО и проводили 3-кратные серийные разбавления средой DPBS (фосфатно-солевой буфер Дульбекко), получая 9 концентраций; добавляли 10 мкл в каждую лунку в двух повторениях. Добавляли 10 мкл DPBS в контрольные лунки (Кон).

4) В тот же день добавляли 50 мкл CellTiter Glo в другой планшет без добавления соединений, и считывали показатели флуоресценции на приборе EnVision. Полученное значение принимали за значение День0.

5) После 72 часов инкубирования клеток с добавлением соединений, среду удаляли и добавляли в лунки по 50 мкл CellTiter Glo. Считывали показатели флуоресценции на приборе EnVision.

6) Анализ полученных данных: Коэффициент ингибирования клеток в каждой лунке вычисляли по следующему уравнению:

$$\text{Inhibition rate}\% = \left(1 - \frac{F_{\text{Cpd}}}{F_{\text{Кон}} - F_{\text{Day0}}}\right) * 100\%$$

* F_{День0} это значение в изначальном тесте численности клеток для лунки без добавления соединения;

F_{Кон} это интенсивность флуоресценции в контрольной (Кон) группе после 72 часов инкубирования.

F_{Соед} это интенсивность флуоресценции в лунке с соединением после 72 часов инкубирования.

7) Log(агонист) vs. ответ – Вычисленные для каждого соединения коэффициенты ингибирования (коэффициент ингибирования, %) обрабатывали методом нелинейного анализа кривой с переменным коэффициентом наклона, получая значения IC₅₀ для каждого соединения с помощью программы GraphPad Prism по следующему уравнению:

$Y = \text{Нижний} + (\text{Верхний} - \text{Нижний}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Угловой коэффициент Хилла}))}$

1.5 Результаты анализа

Таблица 1. Результаты соединений по настоящему изобретению в тесте ингибирования пролиферации KRAS^{G12C}-мутантных клеток MIA-PA-CA-2

Соединение	IC ₅₀ (нМ)
1	5.21
8B гидрохлорид	2.7
9B	6.98
12	1.30
16	2.22
17	0.44
18B	3.29

Результаты тестирования показывают, что соединения по настоящему изобретению обладают хорошей ингибирующей активностью в отношении пролиферации клеток в KRAS^{G12C}-мутантной линии клеток MIA-PA-CA-2.

Тест пример 2: Тест на клетках H358

2.1 Цель исследования

Соединения исследовали для определения IC₅₀ в ингибировании пролиферации KRAS^{G12C}-мутантных клеток H358.

2.2 Реагент

Основные реагенты в данном исследовании включали среду RPMI-1640, антибиотики пенициллин/стрептомицин от Vicente, фетальную телячью сыворотку от Biosera, CellTiter-Glo (детектирующий реагент для люминисцентного анализа жизнеспособности клеток) от Promega, и линию клеток NCI-H358 от Банка клеток Китайской Академии Наук (Cell Bank of the Chinese Academy of Sciences).

2.3 Прибор

Основным прибором, использовавшимся в данном исследовании, был многоканальный анализатор Nivo (PerkinElmer).

2.4 Методика тестирования:

1) Клетки NCI-H358 инокулировали в белом 96-луночном планшете, и каждая лунка содержала 80 мкл суспензии клеток и 4000 клеток NCI-H358. Планшет с клетками инкубировали в инкубаторе с атмосферой, содержащей углекислый газ, в течение ночи.

2) Тестируемые соединения подвергали серийным 5-кратным разведениям с помощью многоканальной пипетки, получая девять концентраций, от 2 мМ до 5.12 нМ. Тест проводили в двух повторностях. 78 мкл среды добавляли в промежуточный планшет, и затем добавляли в каждую лунку промежуточного планшета 2 мкл серийных разведений соединения в соответствующем положении. После тщательного перемешивания переносили по 20 мкл/лунку в планшет с клетками. Концентрации соединений, перенесенных в планшет с клетками, составляли от 10 мкМ до 0.0256 нМ. Планшет с клетками инкубировали 5 дней в инкубаторе с атмосферой, содержащей углекислый газ.

Готовили второй планшет с клетками, и регистрировали сигнал с этого планшета в день добавления соединений как максимальное значение (значение Макс в приведенном ниже уравнении) для последующей обработки результатов. Добавляли в каждую лунку планшета с клетками 25 мкл детектирующего реагента для люминисцентного анализа жизнеспособности клеток, и планшет инкубировали при комнатной температуре 10 минут для стабилизации интенсивности люминисценции. Для считывания планшета применяли многоканальный анализатор.

3) Добавляли в каждую лунку планшета с клетками 25 мкл детектирующего реагента для люминисцентного анализа жизнеспособности клеток, и планшет инкубировали при комнатной температуре 10 минут для стабилизации интенсивности люминисценции. Для считывания планшета применяли многоканальный анализатор.

Анализ результатов:

Использовали формулу **(Образец - Мин)/(Макс - Мин)*100%** для пересчета полученных данных в значение коэффициента ингибирования, и значение IC₅₀ можно получить построением кривой по четырем параметрам (режим «log(ингибитор) vs. ответ -- Переменный коэффициент наклона» в GraphPad Prism). Активность соединений по настоящему изобретению в ингибировании пролиферации клеток NCI-H358 показана в таблице 2.

Таблица 2. Результаты соединений по настоящему изобретению в тесте ингибирования пролиферации KRAS^{G12C}-мутантных клеток H358

Соединение	NCI-H358 IC ₅₀ (нМ)
1	68.2
2	19.0
4B гидрохлорид	27.0
5B	12.9
6A	<4.6
8B гидрохлорид	<4.6
9B	5.5
10	70
11	6.7
12	2.5
13	32.6
15	9.2
16	1.7
17	0.6
18B	4.7

Вывод: Некоторые соединения по настоящему изобретению демонстрируют хорошую ингибирующую активность в отношении пролиферации клеток NCI-H358.

Тест пример 3: Метаболическая стабильность в гепатоцитах

Цель исследования: Определяли метаболическую стабильность тестируемых соединений в гепатоцитах мышей CD-1, крыс SD, собак породы бигль, яванских макак

человека, соответственно.

Методика тестирования: Готовили несколько 96-луночных планшетов для осаждения образцов и присваивали им названия T0, T15, T30, T60, T90, T120, T0-МС, T120-МС и бланковый субстрат, соответственно. Среду для восстановления и среду для инкубирования отбирали заранее и помещали в водяную баню 37°C для подогрева. Криосохраненные гепатоциты извлекали из жидкого азота и немедленно погружали в водяную баню 37°C (примерно на 90 секунд). После того как криосохраненные гепатоциты оттаяли и разошлись, их выливали в центрифужную пробирку, содержащую 40 мл среды для восстановления, и пробирку осторожно переворачивали для ресуспендирования клеток в среде для восстановления. Затем клетки центрифугировали 5 минут при $100 \times g$ при комнатной температуре, и надосадочный раствор удаляли. Гепатоциты ресуспендировали в нужном объеме среды для инкубирования, и жизнеспособность клеток определяли методом окрашивания трипановым синим. Добавляли 198 мкл суспензии гепатоцитов (0.51×10^6 клеток/мл) в подогретый планшет для инкубирования. В случае контрольной группы на среде для инкубирования добавляли 198 мкл не содержащей гепатоцитов среды для инкубирования в планшеты T0-МС и T120-МС. Все планшеты пре-инкубировали 10 минут в инкубаторе 37°C. Затем добавляли 2 мкл рабочих растворов тестируемого образца и контрольного соединения, соответственно, и смесь хорошо перемешивали. Планшет для инкубирования немедленно помещали в шейкер в инкубаторе и инициировали реакцию, запуская таймер. Для каждого контрольного момента времени для каждого соединения готовили 2 образца. Условия инкубирования: 37°C, насыщенная влажность и 5% CO₂. В тестовой системе финальная концентрация тестируемого образца составляла 1 мкМ, финальная концентрация контрольного образца составляла 3 мкМ, финальная концентрация гепатоцитов составляла 0.5×10^6 клеток/мл, и финальная концентрация суммарного органического растворителя составляла 0.96%, из которых финальная концентрация ДМСО составляла 0.1%. По окончании инкубирования до нужной контрольной точки времени, планшет вынимали и добавляли 25 мкл смеси соединения и контрольного соединения с клетками в планшет, содержащий 125 мкл останавливающего раствора (200 нг/мл толбутамида и лабеталола в ацетонитриле). В случае планшета с бланковыми образцами, добавляли 25 мкл не содержащей гепатоцитов среды для инкубирования. Все планшеты герметично закрывали и встряхивали на шейкере при 600 об/мин в течение 10 минут, затем центрифугировали при $3220 \times g$ в течение 20 минут. Надосадочные растворы из тестируемого образца и контрольного образца разводили ультрачистой водой в соотношении 1:3. Все образцы хорошо перемешивали и анализировали методом

LC/MS/MS.

Полученные результаты показаны в таблице 3.

Таблица 3. Метаболическая стабильность тестируемых соединений в гепатоцитах мышей CD-1, крыс SD, собак породы бигль, яванских макак и человека

Соединение	Тест-объект	T _{1/2} (мин)	CL _{инт(геп)}	CL _{инт(печень)}
			(мкл/мин/10 ⁶)	(мкл/мин/кг)
8В	Мышь CD-1	18.2	76.3	906.0
	Крыса SD	185.2	7.5	35.0
	Яванский макак	136.1	10.2	36.7
	Бигль	>216.8	<6.4	<44
	Человек	199.5	6.9	19.3
17	Мышь CD-1	9.5	146.3	1738.1
	Крыса SD	20.6	67.4	315.2
	Яванский макак	27.0	51.3	184.7
	Бигль	182.2	7.6	52.3
	Человек	99.5	13.9	38.7

Вывод: Исследование метаболической стабильности в гепатоцитах различных видов показало, что соединения по настоящему изобретению обладают хорошей метаболической стабильностью.

Тест пример 4: Тест стабильности *in vitro* в микросомах печени

Цель исследования: Определяли метаболическую стабильность тестируемых соединений в микросомах печени мышей CD-1, крыс SD, собак породы бигль, яванских макак и человека, соответственно.

Методика тестирования: Готовили два 96-луночных планшета для инкубирования и присваивали им названия T60 и NCF60, соответственно. Добавляли 445 мкл рабочих растворов микросом (концентрация микросомального белка печени 0.56 мг/мл) в планшет T60 и NCF60, соответственно, и после этого планшеты пре-инкубировали примерно 10 минут на водяной бане 37°C.

После пре-инкубирования добавляли 5 мкл рабочих растворов тестируемого соединения или контрольного соединения в планшет T60 и планшет NCF60, соответственно, и смесь хорошо перемешивали. Добавляли 50 мкл калийфосфатного буфера в каждую лунку планшета NCF60 для инициирования реакции. 180 мкл останавливающего раствора (200 нг/мл толбутамида и 200 нг/мл лабеталола в ацетонитриле) и 6 мкл рабочего раствора системы регенерации НАДФ добавляли в останавливающий планшет T0, и 54 мкл образца переносили из планшета T60 в останавливающий планшет T0 (генерировали T0 образец). Реакцию инициировали добавлением 44 мкл рабочего раствора системы регенерации НАДФ в каждую лунку планшета T60. Только 54 мкл рабочего раствора микросом, 6 мкл рабочего раствора системы регенерации НАДФ и 180 мкл останавливающего раствора добавляли в планшет

Бланк. Таким образом, в образцах с тестируемым соединением или контрольным соединением финальная концентрация соединения, тестостерона, диклофенака и пропафенона составляла 1 мкМ, концентрация микросом печени составляла 0.5 мг/мл, и финальная концентрация ДМСО и ацетонитрила в реакционной системе составляла 0.01% (об/об) и 0.99% (об/об), соответственно.

После соответствующего времени (например, 5, 15, 30, 45 и 60 минут) инкубирования, добавляли 180 мкл останавливающих растворов (200 нг/мл толбутамида и 200 нг/мл лабеталола в ацетонитриле) в лунки каждого останавливающего планшета, соответственно. 60 мкл образца удаляли из планшета Т60 для остановки реакции. Все планшеты с образцами хорошо встряхивали и затем центрифугировали при $3220 \times g$ в течение 20 минут. Затем 80 мкл надосадочного раствора отбирали из каждой лунки и разводили в 240 мкл чистой воды для проведения анализа методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Все образцы анализировали методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

Таблица 4. Метаболическая стабильность протестированных соединений в микросомах печени мышей CD-1, крыс SD, собак породы бигль, яванских макак и человека.

Соединение	Тест-объект	T _{1/2} (мин)	CL _{инт(геп)}	CL _{инт(печень)}
			(мкл/мин/10 ⁶)	(мл/мин/кг)
8В	Мышь CD-1	12.6	110.1	436.1
	Крыса SD	>145	<9.6	<17.3
	Яванский макак	23.3	59.5	80.3
	Бигль	>145	<9.6	<13.8
	Человек	60.3	23.0	20.7
17	Мышь CD-1	4.9	284.6	1126.8
	Крыса SD	23.0	60.2	108.3
	Яванский макак	6.2	224.6	303.2
	Бигль	>145	<9.6	<13.8
	Человек	20.4	67.9	61.1

Вывод: Исследование метаболической стабильности в микросомах печени показало, что соединения по настоящему изобретению обладают хорошей метаболической стабильностью.

Тест пример 5: Тест стабильности в плазме крови

Цель исследования: Определяли стабильность тестируемых соединений в плазме крови мышей CD-1 и человека, соответственно.

Методика тестирования: Криосохраненную плазму оттаивали 10 - 20 минут. После полного оттаивания плазму помещали в центрифугу и центрифугировали при $3220 \times g$ в течение 5 минут для удаления из плазмы несuspendированных частиц и осадка. Готовили 96-луночные планшеты для инкубирования и давали им названия T0, T10, T30, T60, T120,

соответственно. 98 мкл бланковых образцов плазмы мышей, крыс, собак, обезьян и людей добавляли в соответствующие планшеты, затем добавляли 2 мкл рабочих растворов тестируемого соединения или контрольного соединения в соответствующие планшеты в двух повторностях. Все образцы инкубировали на водяной бане 37°C. Финальные концентрации тестируемого соединения и контрольного соединения бисакодила, еналаприла малеата, прокаина и пробантина составляли 2 мкМ, а финальное содержание органической фазы составляло 2.0%. По окончании инкубирования до каждой контрольной точки времени извлекали соответствующий планшет и добавляли 400 мкл раствора 200 нг/мл толбутамида и лабеталола в ацетонитриле в каждую соответствующую лунку с образцом для осаждения белка. Все планшеты с образцами герметично закрывали и хорошо встряхивали, затем центрифугировали при 3220 x g в течение 20 минут. Отбирали 50 мкл надосадочного раствора и разводили в 100 мкл ультрачистой воды. Все образцы хорошо перемешивали и затем анализировали методом LC/MS/MS.

Таблица 5. Стабильность протестированных соединений в плазме крови мышей CD-1 и человека

Соединение	Тест-объект	Детектирование содержания тестируемого соединения через 120 минут
8В	Мышь CD-1	110%
	Человек	114%
17	Мышь CD-1	94%
	Человек	93%

Вывод: Соединения по настоящему изобретению имеют хорошую стабильность в плазме крови человека и мыши.

Тест пример 6: Тест стабильности в цельной крови

Цель исследования: Определяли стабильность тестируемых соединений в цельной крови мышей CD-1, крыс SD, собак породы бигль и яванских макак, соответственно.

Методика тестирования: В день проведения исследования или в день перед проведением исследования собирали свежие порции цельной крови мышей CD-1, крыс SD, собак породы бигль и яванских макак, используя антикоагулянт ЭДТА-К2. Перед началом исследования цельную кровь смешивали с PBS в соотношении 1:1 (об/об), и смесь подогрели на водяной бане 37°C в течение 10 - 20 минут. Готовили 96-луночные планшеты для инкубирования и давали им названия T0, T30, T60, T240, соответственно. В соответствующих планшетах, включая планшеты T0, T30, T60 и T240, смешивали 2 мкл рабочих растворов тестируемого соединения или контрольного соединения с 98 мкл бланковой цельной крови мышей, крыс, собак, обезьян и человека, в двух повторностях. Все образцы инкубировали в водяной бане 37°C. Финальная концентрация тестируемого соединения составляла 5 мкМ, а финальная концентрация контрольного соединения

составляла 2 мкМ. По окончании инкубирования до каждой контрольной точки времени извлекали соответствующий планшет и немедленно добавляли 100 мкл ультрачистой воды в соответствующие лунки с образцами, хорошо перемешивали, затем добавляли 800 мкл раствора 200 нг/мл толбутамида и лабеталола в ацетонитриле для осаждения белка. Планшеты с образцами герметично закрывали и хорошо встряхивали, затем центрифугировали при 3220 x g в течение 20 минут. Отбирали 150 мкл надосадочного раствора и анализировали методом LC/MS/MS.

Таблица 6. Стабильность протестированных соединений в цельной крови мышей CD-1, крыс SD, собак породы бигль и яванских макак

Соединение	Тест-объект	Детектирование содержания тестируемого соединения через 120 минут
8B	Мышь CD-1	100%
	Крыса SD	104%
	Яванский макак	58%
	Бигль	96%
17	Мышь CD-1	117%
	Крыса SD	115%
	Яванский макак	77%
	Бигль	102%

Вывод: Исследования стабильности в цельной крови различных видов животных показали, что соединения по настоящему изобретению имеют хорошую стабильность в цельной крови.

Тест пример 7: Исследование степени связывания с белком

Цель исследования: Определяли степень связывания тестируемых соединений с белком в плазме крови мышей CD-1, крыс SD, собак породы бигль, яванских макак и человека методом равновесного диализа.

Методика тестирования: Готовили образцы плазмы крови с концентрацией соединения 2 мкМ, используя плазму перечисленных выше пяти видов животных, помещали в 96-луночный прибор для проведения равновесного диализа, и проводили диализ в фосфатном буферном растворе при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 4 часов. Варфарин использовали как контрольное соединение в данном исследовании. Концентрацию тестируемого соединения в плазме крови и диализном буфере определяли методом LC-MS/MS.

Таблица 7. Степень связывания тестируемых соединений с белком в плазме крови мышей CD-1, крыс SD, собак породы бигль, яванских макак и человека

Соединение	Тест-объект	Процент несвязанного с белком
8B	Мышь CD-1	12.0
	Крыса SD	9.8
	Яванский макак	23.9

	Бигль	6.0
	Человек	10.6
17	Мышь CD-1	1.5
	Крыса SD	4.8
	Яванский макак	7.8
	Бигль	3.3
	Человек	4.8

Вывод: Исследование степени связывания с белком в плазме крови показало, что соединения по настоящему изобретению имеют высокий процент соединения, находящегося в плазме в несвязанном с белком состоянии.

Тест пример 8: Исследование фармакокинетики *in vivo*

1) Исследование фармакокинетики тестируемых соединений при пероральном введении и внутривенной инъекции на крысах SD

Тестируемое соединение смешивали со смесью 5% диметилсульфоксид/95% (10% гидроксипропил-β-циклодекстрин) раствор. Полученную смесь интенсивно перемешивали и обрабатывали ультразвуком, получая 1 мг/мл прозрачный раствор, который фильтровали через микропористую мембрану для дальнейшего применения. Отбирали самцов крыс линии SD возрастом 7 – 10 недель и вводили растворы тестируемых соединений внутривенно или перорально. В течение определенного периода времени собирали цельную кровь и обрабатывали, получая плазму крови. Концентрацию лекарственного средства определяли методом LC-MS/MS, и вычисляли фармакокинетические параметры с помощью программы Phoenix WinNonlin (Pharsight, USA). Результаты исследования приведены в таблице 8:

Таблица 8. Фармакокинетические параметры протестированных соединений

Путь введения	Фармакокинетические параметры	Соединение 8В	Соединение 17
	Процент вещества, несвязанного с белком (% несвязанного)	9.8	4.8
Внутривенная инъекция	Доза (мг/кг)	2.0	2.0
	Время полужизни, $T_{1/2}$ (ч)	2.8	1.9
	Скорость выведения, CL (мл/мин/кг)	85.2	71.5
	Кажущийся объем распределения, $V_{d_{ss}}/V_{d_{ss,u}}$ (л/кг)	17.9/203	10.6/221
	$AUC_{0-посл}/AUC_u$ (нМ.ч)	544/53.3	653/31.3
Пероральное введение	Доза (мг/кг)	9.7	9.8
	Время удерживания, $T_{макс}$ (h)	1.5	1.5
	Пиковая концентрация, $C_{макс}/C_{макс,u}$ (нМ)	218/21.3	220/10.6
	$AUC_{0-посл}/AUC_u$ (нМ.час)	1211/119	995/47.8
	Степень биодоступности F (%)	44.5%	30.5%

Примечание: $V_{d_{ss,u}}$ это кажущийся объем распределения для несвязанного с белками крови ($V_{d_{ss,u}}=V_{d_{ss}}/PPB(\text{несвязанный}\%)$); $C_{макс,u}$ и $AUC_{0-посл,u}$ представляют собой соответствующие значения для несвязанного с белками крови ($C_{макс,u}=C_{макс} \times PPB(\text{несвязанный}\%)$; $AUC_{0-посл,u}=AUC_{0-посл} \times PPB(\text{несвязанный}\%)$)

Вывод: исследование фармакокинетики показало, что соединения по настоящему изобретению имеют высокое содержание несвязанного вещества в плазме крови и высокую пероральную биодоступность в тестах на крысах.

2) Исследование фармакокинетики соединений при пероральном введении и внутривенной инъекции мышам CD

Тестируемое соединение смешивали со смесью 5% диметилсульфоксид/95% (10% гидроксипропил- β -циклодекстрин) раствор. Полученную смесь перемешивали на вихревой мешалке и обрабатывали ультразвуком, получая 1 мг/мл прозрачный раствор, который фильтровали через микропористую мембрану для дальнейшего использования. Отбирали самцов мышей CD возрастом 7-10 недель и вводили растворы тестируемого соединения внутривенно или перорально. В течение определенного периода времени собирали цельную кровь и обрабатывали для получения плазмы. Определяли концентрацию лекарственного соединения методом LC-MS/MS и вычисляли фармакокинетические параметры в помощью программы Phoenix WinNonlin (Pharsight, USA). Результаты анализа показаны в таблице 9:

Таблица 9. Фармакокинетические параметры протестированных соединений

Путь введения	Фармакокинетические параметры	Соединение 17	Соединение 8B
	Процент вещества, несвязанного с белком, PPB (% несвязанного)	1.54	12.0
Введение внутривенной инъекцией	Доза (мг/кг)	2.39	2.0
	Время полужизни, $T_{1/2}$ (ч)	1.0	1.7
	Скорость выведения, CL (мл/мин/кг)	37.3	40.6
	Кажущийся объем распределения, $V_{d_{ss}}/V_{d_{ss,u}}$ (л/кг)	2.6/168.8	3.9/32.3
	$AUC_{0-посл}/AUC_u$ (нМ.ч)	1311/20.2	1297/155.6
Пероральное введение	Доза (мг/кг)	14.7	10.3
	Время удерживания, $T_{макс}$ (h)	0.25	1.0
	Пиковая концентрация, $C_{макс}/C_{макс,u}$ (нМ)	1460/22.5	431/51.7
	$AUC_{0-посл}/AUC_u$ (нМ час)	2403/37.0	1422/170.6
	Биодоступность F (%)	24.4%	21.9%

Примечание: $V_{d_{ss,u}}$ это кажущийся объем распределения для несвязанного с белками крови ($V_{d_{ss,u}}=V_{d_{ss}}/PPB(\text{несвязанный}\%)$); $C_{макс, u}$ и $AUC_{0-посл, u}$ представляют собой соответствующие значения для несвязанного с белками крови ($C_{макс,u}=C_{макс} \times PPB(\text{несвязанный}\%)$; $AUC_{0-посл, u}=AUC_{0-посл} \times PPB(\text{несвязанный}\%)$)

Вывод: исследование фармакокинетики показало, что соединения по настоящему изобретению имеют высокое содержание несвязанного вещества в плазме крови и высокую пероральную биодоступность в тестах на мышах.

Тест пример 9: Исследование фармакодинамики *in vivo*

Исследование фармакодинамики *in vivo* в опухолевой модели подкожного трансплантата человеческих клеток рака поджелудочной железы Mia PaCa-2 на бестимусных мышах Balb/c

1. Приготовление культуры клеток и опухолевой ткани

Культура клеток: Человеческие клетки рака поджелудочной железы Mia PaCa-2 (ATCC-CRL-1420) выращивали монослоем *in vitro* в среде DMEM с 10% фетальной телячьей сыворотки и 2.5% лошадиной сыворотки в инкубаторе 37°C, 5% диоксида углерода. Клетки пересевали путем стандартного расщепления смесью трипсин-ЭДТА дважды в неделю. Когда насыщение клеток достигло 80%-90% и число клеток соответствовало нужному, клетки собирали, подсчитывали и ресуспендировали в нужном объеме PBS. Добавляли матригель в соотношении 1:1, получая суспензию клеток с плотностью 25×10^6 клеток/мл.

Инокуляция клеток: 0.2 мл (5×10^6 клеток/мышь) клеток Mia PaCa-2 (плюс матригель, 1:1 по объему) подкожно инокулировали в правый бок каждой мыши. Когда средний объем опухоли достигал 190 мм³, мышей рандомно распределяли на группы по объему опухоли и начинали введение согласно протоколу, описанному в таблице 10.

Таблица 10. Распределение мышей по тестовым группам и протокол введения

Группа	Число животных	Соединение	Доза (мг/кг)	Объем ввода (мкл/г)	Путь введения	Частота введения
1	6	Носитель	--	10	PO	QD x22
2	6	8B	10	10	PO	QD x22
3	6	8B	30	10	PO	QD x22
4	6	17	10	10	PO	QD x22
5	6	17	30	10	PO	QD x22

Примечание: PO означает пероральное введение; QD означает введение один раз в сутки.

2. Измерение опухолей и индикаторы анализа

Диаметр опухоли измеряли штангенциркулем два раза в неделю. Формула для вычисления объема опухоли: $V = 0.5a \times b^2$, где a и b представляют собой большой и малый диаметры опухоли, соответственно.

Противоопухолевую эффективность соединений оценивали по параметру TGI (%) или относительной скорости пролиферации опухоли T/C (%). Относительная скорость пролиферации опухоли T/C (%) = $TRTV / CRTV \times 100\%$ (TRTV: RTV в группе на соединении; CRTV: RTV в группе на отрицательном контроле). Относительный объем опухоли (RTV) вычисляли по результатам измерения опухоли, по формуле $RTV = V_t / V_0$, где V_0 это средний для группы объем опухоли в начале введения соединения (т.е. D0), и V_t это средний для группы объем опухоли в определенный момент измерения. Для TRTV

и CRTV использовали данные на один и тот же день.

TGI (%) означает степень ингибирования роста опухоли. $TGI(\%) = [(1 - (\text{средний объем опухоли в конце введения соединения в тестовой группе} - \text{средний объем опухоли в начале введения соединения в тестовой группе})) / (\text{средний объем опухоли в конце теста в контрольной группе} - \text{средний объем опухоли в начале теста в контрольной группе})] \times 100\%$.

3. Результаты исследования

Результаты исследования показаны на фиг. 1 и 2.

Результаты после 22 дней введения соединения показаны в таблице 11.

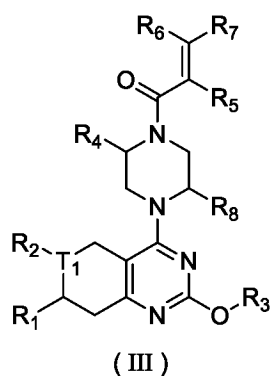
Таблица 11. T/C и TGI в день 22 после начала введения соединения

Соединение	Доза	Средний объем опухоли	T/C	TGI
Носитель	-	2016.29 мм ³	-	-
8B	10 мг/кг	745.84 мм ³	36.99%	66.89%
8B	30 мг/кг	227.15 мм ³	11.28%	94.23%
17	10 мг/кг	249.87 мм ³	12.39%	93.06%
17	30 мг/кг	124.14 мм ³	6.16%	99.64%

Вывод: Соединения по настоящему изобретению оказывают значительное опухолеингибирующее действие. Кроме того, вес тела мышей в каждой группе, которой вводили соединения, является стабильным, и не наблюдается явной непереносимости.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



где

T₁ представляет собой O;

R₁ выбран из фенила, нафтила и индазолила, где фенил, нафтил и индазолил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R_a;

R₂ отсутствует;

R₃ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c;

R₄ выбран из H и C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br и I;

R₈ выбран из H и CH₃;

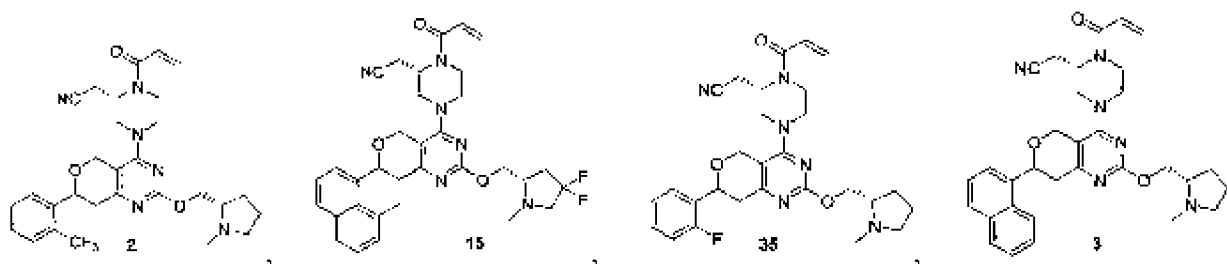
R_a каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CF₃ и OCH₃;

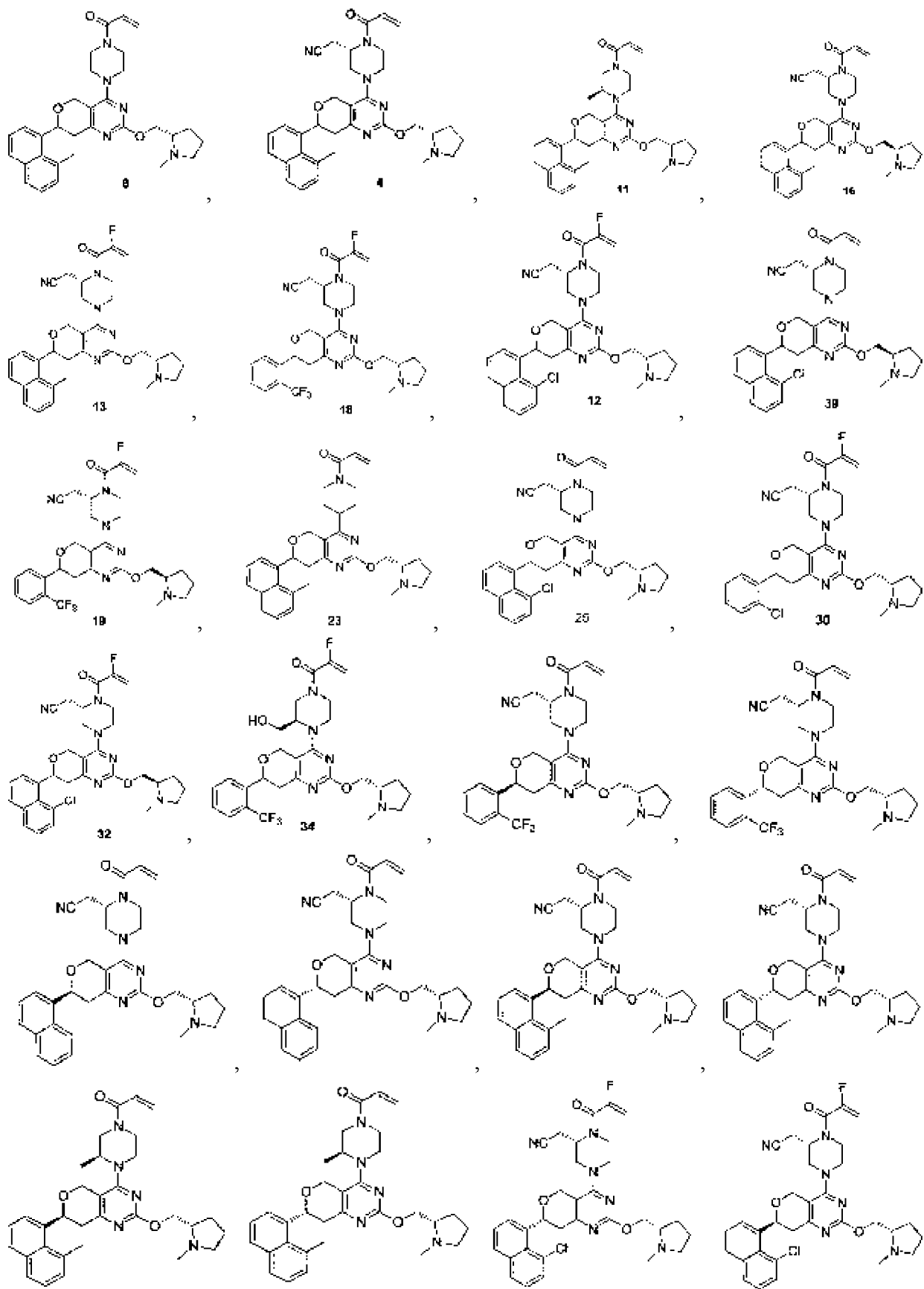
R_c каждый независимо представляет собой тетрагидропирролил, где тетрагидропирролил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R;

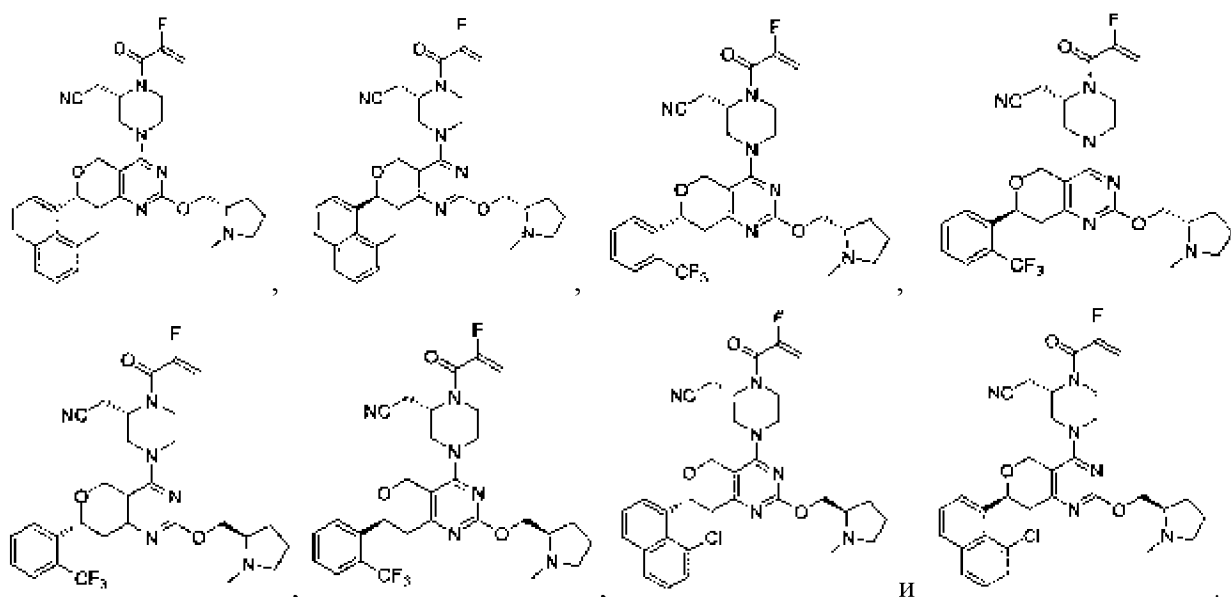
R_d каждый независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CN;

R каждый независимо выбран из F, Cl, Br и CH₃;

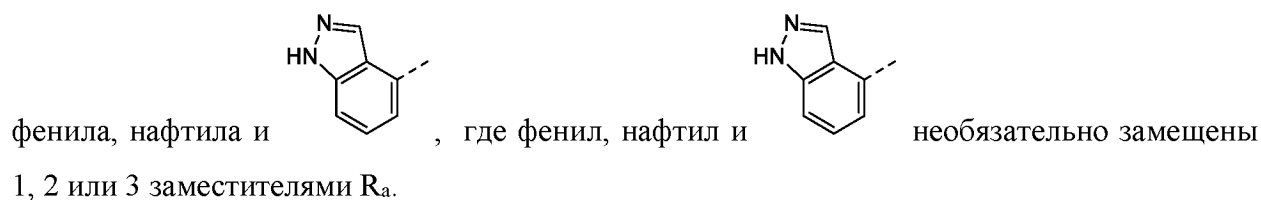
при условии, что исключаются следующие соединения:



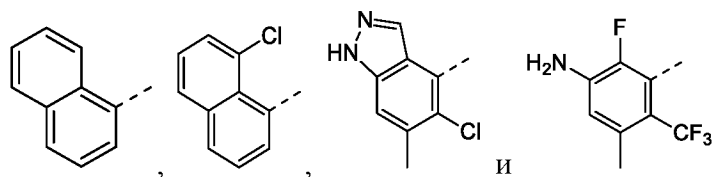




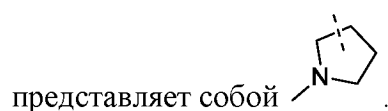
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из



3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из

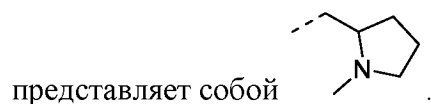


4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_c



5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 представляет собой CH_3 , где CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_c .

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3

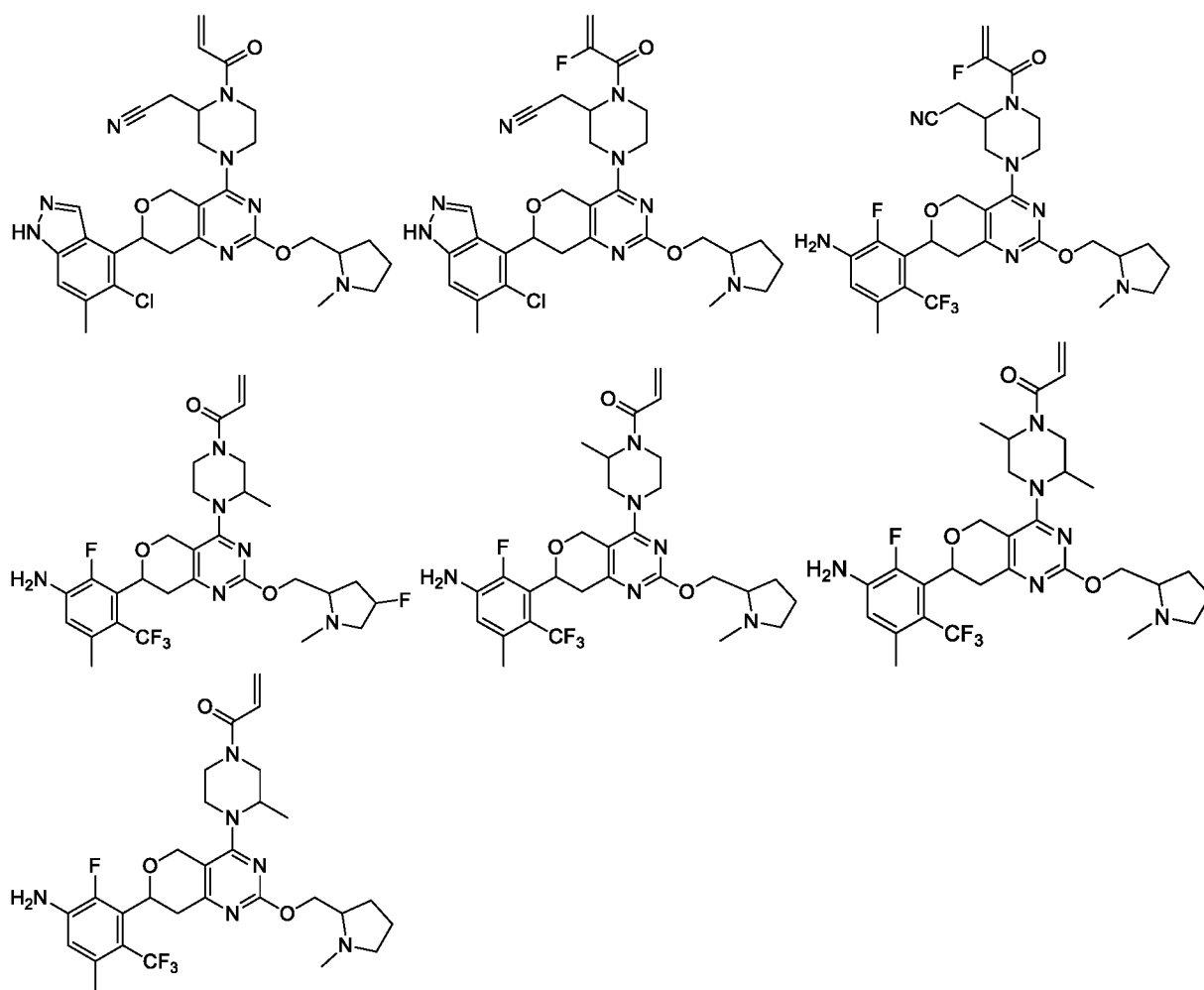


7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_4 выбран из CH_3 , где CH_3 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d .

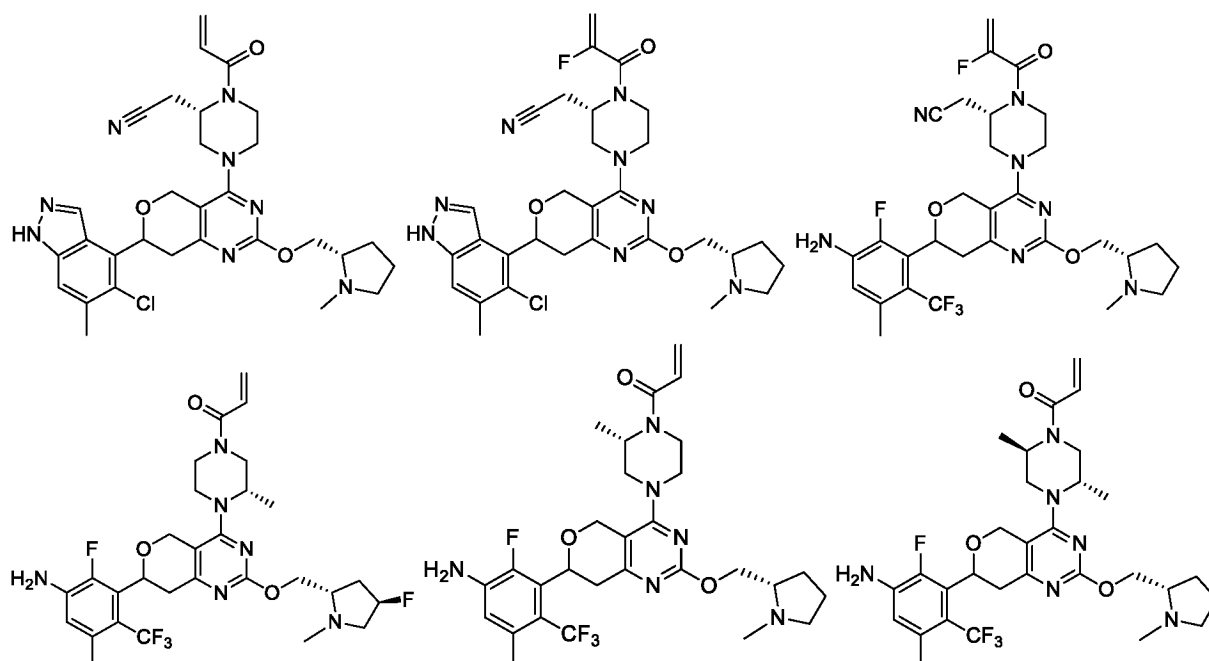
8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_4 представляет собой CH_2CN .

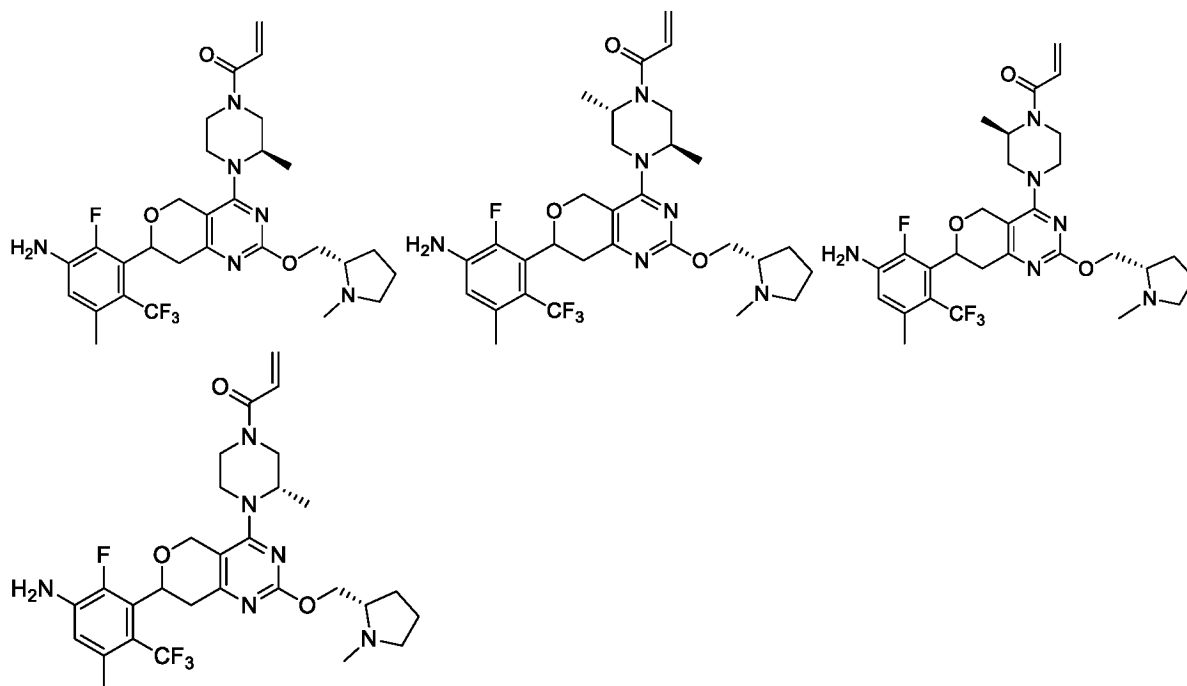
9. Соединение, имеющее приведенную ниже формулу, или его фармацевтически

приемлемая соль, где соединение выбрано из

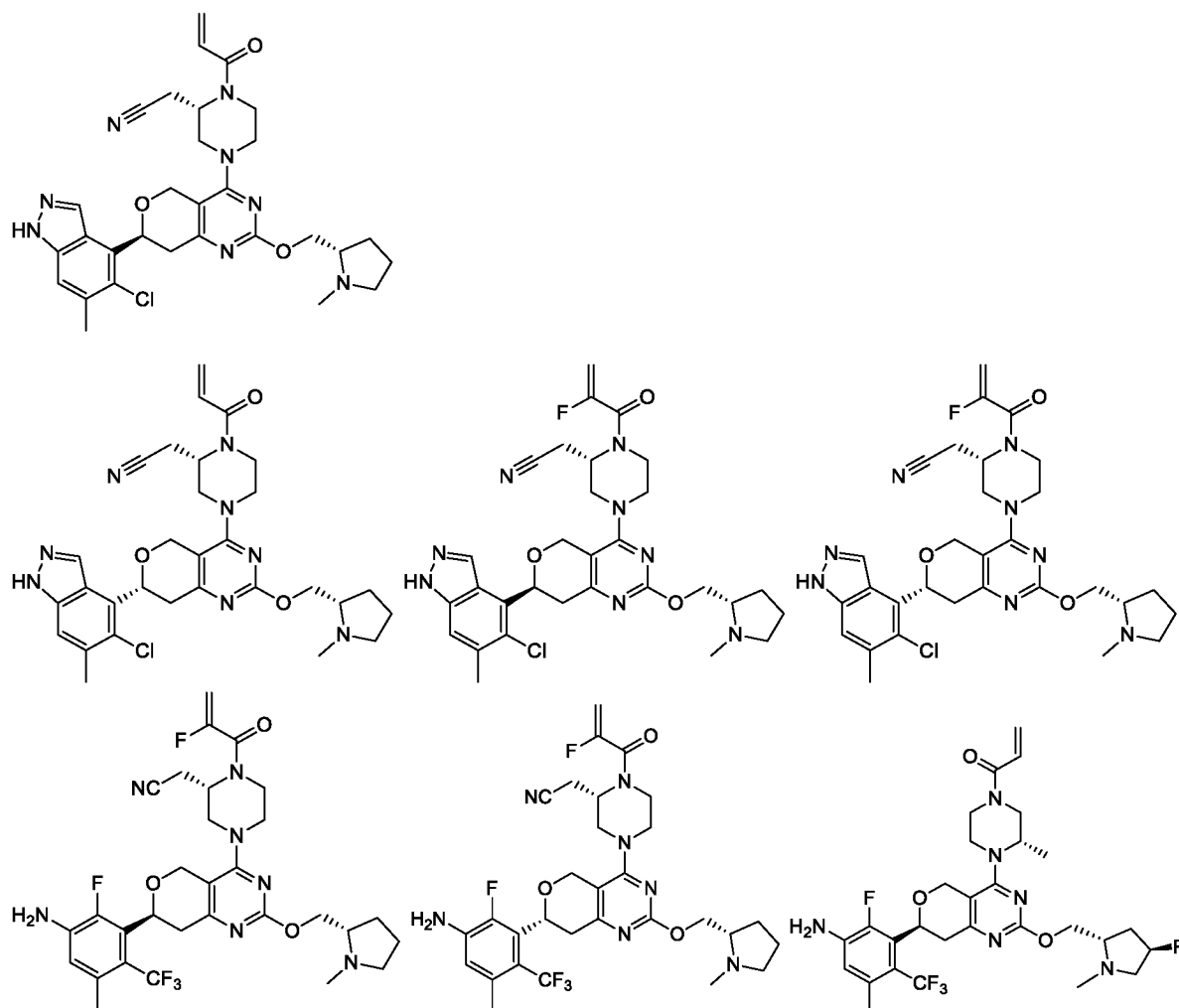


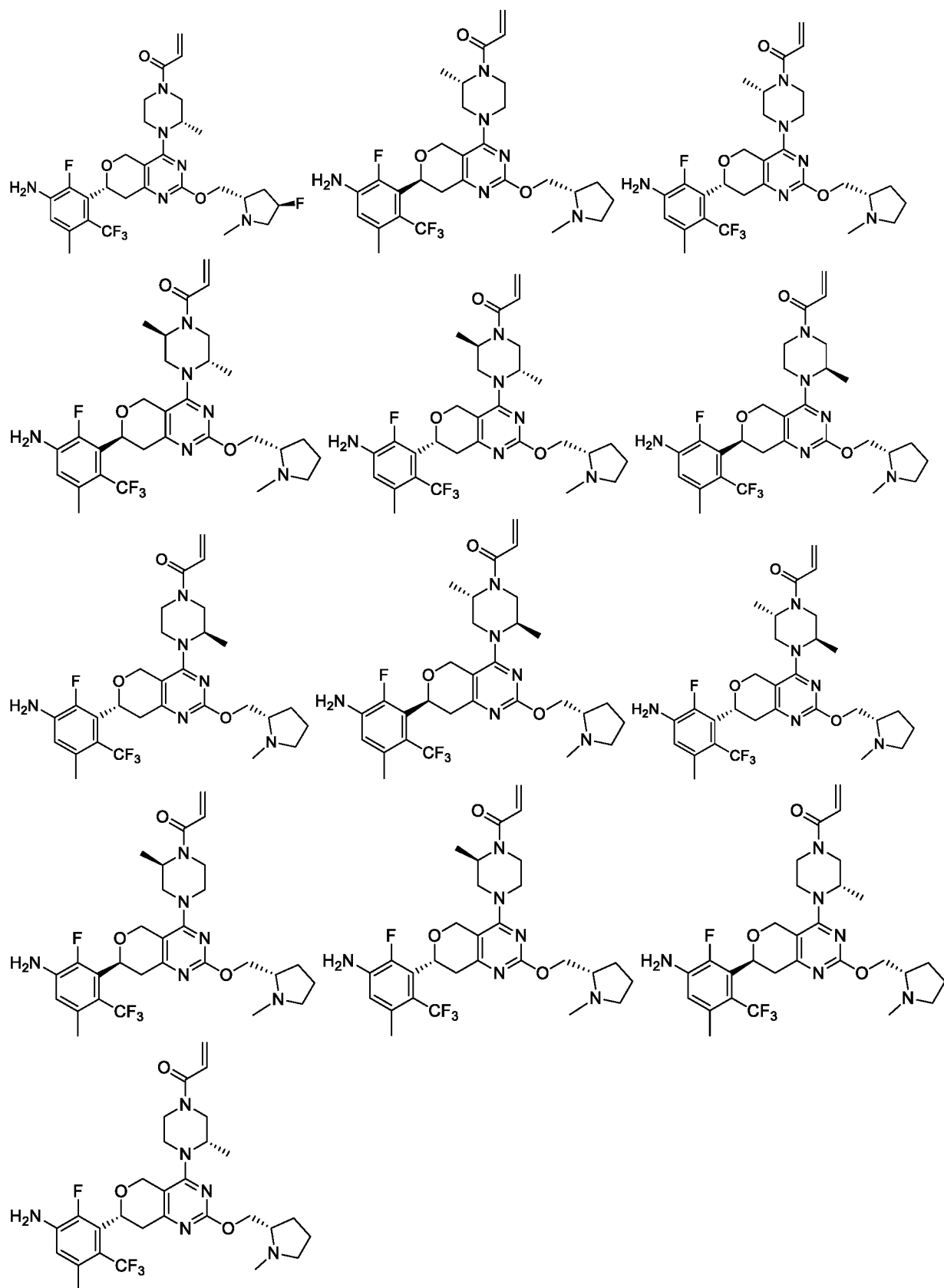
10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из





11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

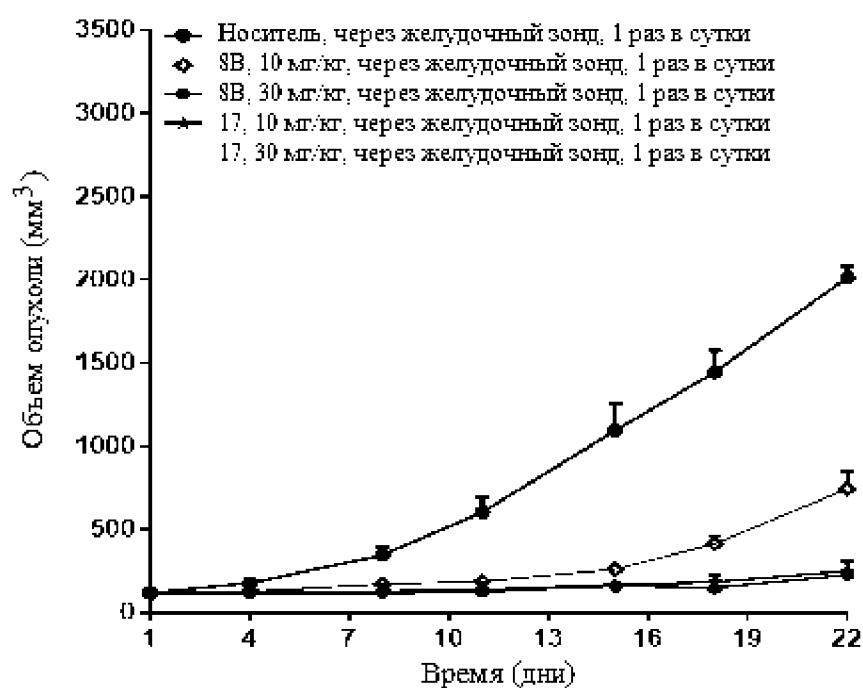




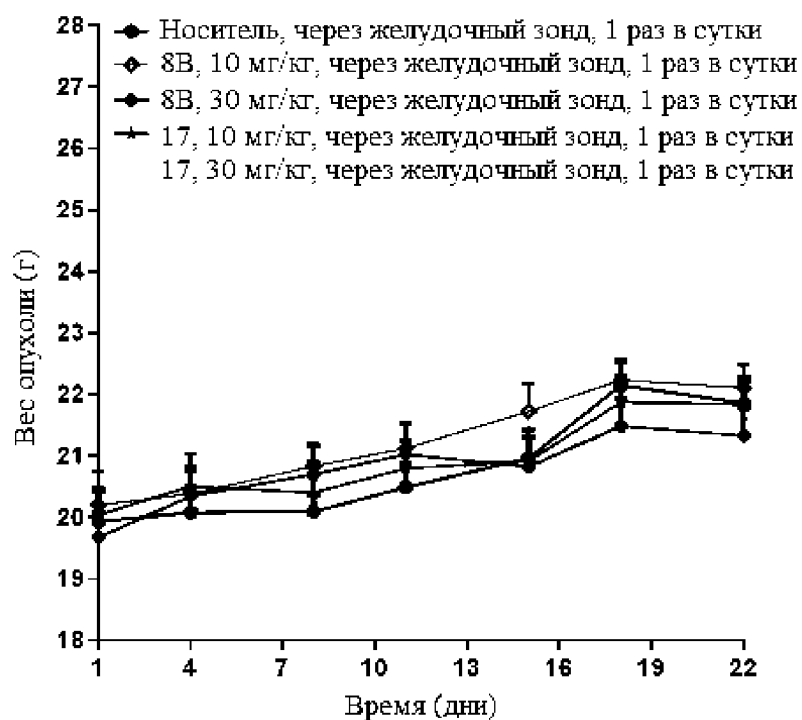
12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Применение соединения по любому из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с KRAS.

14. Применение соединения по любому из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболеваний, связанных с KRAS.



Фиг. 1



Фиг. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/080278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 403/04(2006.01)i; C07D 419/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 491/052(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/558(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN(REGISTRY, MARPAT, CAPLUS): 哌嗪, 嘧啶, piperazine, pyrimidine, ras, kras, search structured formula		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2020239123 A1 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 03 December 2020 (2020-12-03) abstract, description pages 2-7, 17, embodiments 30, 46	1-22
PX	CN 112390788 A (SUZHOU WENTIAN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 23 February 2021 (2021-02-23) abstract, description pages 7-8, paragraphs [0012]-[0055]	1-22
X	WO 2020035031 A1 (GENENTECH, INC. et al.) 20 February 2020 (2020-02-20) description, paragraphs [0002], [0112]-[0230], table 1	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 May 2021		Date of mailing of the international search report 09 June 2021
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/080278

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020239123	A1	03 December 2020	None			
CN	112390788	A	23 February 2021	None			
WO	2020035031	A1	20 February 2020	CA	3086867	A1	20 February 2020
				EP	3746436	A1	09 December 2020
				KR	20200115549	A	07 October 2020
				TW	202035392	A	01 October 2020
				AU	2019320945	A1	16 July 2020
				CN	112119075	A	22 December 2020