

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490959 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.10

(22) Дата подачи заявки
2022.10.28

(51) Int. Cl. C07D 249/08 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРИДИЛСОДЕРЖАЩЕЕ СОЕДИНЕНИЕ

(31) 202111269381.X; 202210233624.2;
202210849103.X; 202211274771.0

(32) 2021.10.29; 2022.03.10; 2022.07.19;
2022.10.18

(33) CN

(86) PCT/CN2022/128251

(87) WO 2023/072248 2023.05.04

(71) Заявитель:

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

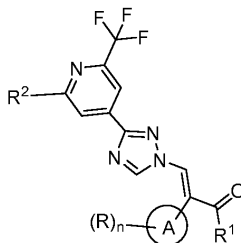
(72) Изобретатель:

Лю Фэй, Сюй Хунцзян, Пэн Янь, Ши
Вэй, Чжоу Цзявэй, Гу Цзяця (CN)

(74) Представитель:

Харин А.В., Стойко Г.В., Галухина
Д.В., Алексеев В.В., Буре Н.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к пиридилсодержащему соединению, представленному формулой I, и способу его получения, и его применению в получении лекарственного средства для лечения опухолей.



A1

202490959

202490959

A1

ПИРИДИЛСОДЕРЖАЩЕЕ СОЕДИНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущества и приоритет по патентной заявке Китая № 202111269381.X, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 29 октября 2021 года, патентной заявке Китая № 202210233624.2, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 10 марта 2022 года, патентной заявке Китая № 202210849103.X, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 19 июля 2022 года, и патентной заявке Китая № 202211274771.0, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 18 октября 2022 года, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к области фармацевтической химии, относится к пиридинилсодержащему соединению (ингибитор экспортина) и способу его получения и относится к его применению для получения лекарственного средства для лечения опухолей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Экспортин-1 (также известный как CRM-1 и XPO-1) стал ключевым «носителем» белка для транспортировки некоторых важных белков, регулирующих рост, и факторов-супрессоров опухоли из ядра в цитоплазму эукариотических клеток. Когда эффлюкс экспортина-1 становится аномально высоким (например, из-за выработки сверхэкспрессированного XPO-1), истощение этих ядерных регуляторных факторов может вызвать широкий спектр заболеваний.

XPO1 является единственным фактором ядерного экспорта, транспортирующим факторы-супрессоры опухолей (например, p53, p27, FOXO1 и IκB), и он сверхэкспрессируется в различных солидных опухолях и гематологических злокачественных опухолях (например, GBM (глиобластома), рак яичников, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, AML (острый миелобластный лейкоз), MM (множественная миелома), CLL (хронический лимфоцитарный лейкоз) и NHL

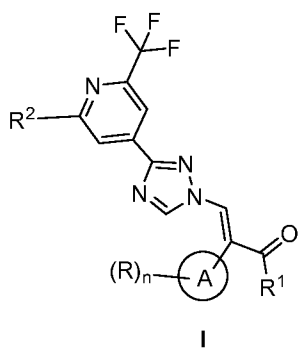
(неходжкинская лимфома)). Здесь основной ключевой особенностью XPO1 с точки зрения канцерогенеза является сверхэкспрессия белка XPO1 во многих типах раковых клеток и его связь с циклом пролиферирующих клеток, истощением белков-супрессоров опухоли (например, p53, p27, FOXO1 и IκB) в клеточном ядре, что обеспечивает рост раковых клеток (например, M. L. Crochiere et al., *Oncotarget* v.7, pages 1863-1877 (2015)). Как правило, соединения селективные ингибиторы ядерного экспорта (SINE) представляют собой класс малых молекул, которые ингибируют ядерный экспорт транспортных белков путем ковалентного связывания с цистеином в положении 528 (Cys528) в кармане для связывания транспортного белка экспортина-1 (XPO1, также известного как белок поддержания структуры хромосом 1 (CRM1)) и оказывают антипролиферативное действие. Взаимодействие между XPO1 и активированным малым G-белком Ran (Ran-GTP) в ядре облегчает связывание с транспортными белками, которые содержат короткие аминокислотные последовательности гидрофобных остатков, известные как сигнал ядерного экспорта (NES).

Согласно доклиническим результатам, многие воспалительные, нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания также связаны с подобными патологиями. Таким образом, например, глюкокортикоиды являются широко используемыми противовоспалительными и иммуномодулирующими лекарственными средствами, эффективность/механизм действия которых основан, прежде всего, на восстановлении достаточного количества стероид-активируемых глюкокортикоидных рецепторов (GR) для влияния на гиперактивность факторов транскрипции, таких как NF-κB, в ядре клетки.

В настоящее время, хотя FDA США (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) продемонстрировало клиническую эффективность лекарственных средств, которые ингибируют заболевания, вызванные чрезмерным эффлюксом XPO-1, для многих заболеваний новые лекарственные терапии по-прежнему являются крайне необходимыми.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомеру:



где

R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, C_{1-6} алкил-О-, C_{1-6} алкил-NH- и $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ N-;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} ароматической кольцевой группы и 5-10-членной гетероароматической кольцевой группы;

R выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-О-, C_{1-6} алкил-S-, C_{1-6} галогеналкил-О-, C_{1-6} галогеналкил-S-, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, замещенного 3-10-членным гетероциклоалкилом, R^aNH - и $(R^a)_2N$ -;

R^a выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный R^a необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-О- и 5-6-членного гетероциклоалкила;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R^2 выбран из группы, состоящей из циклопропила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, C_{1-4} алкил-О-, C_{1-4} алкил-NH- и $(C_{1-4}$ алкил) $_2$ N-.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, C_{1-3} алкил-О-, C_{1-3} алкил-NH- и $(C_{1-3}$ алкил) $_2$ N-.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, изопропил-О- и метил-NH-. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$ и изопропил-О-. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из $-NH_2$.

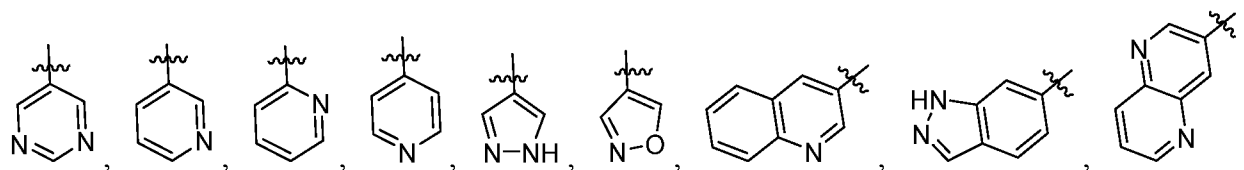
В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила и 5-10-членной гетероароматической кольцевой группы. В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-, 6-, 7-, 8-, 9- и 10-членных

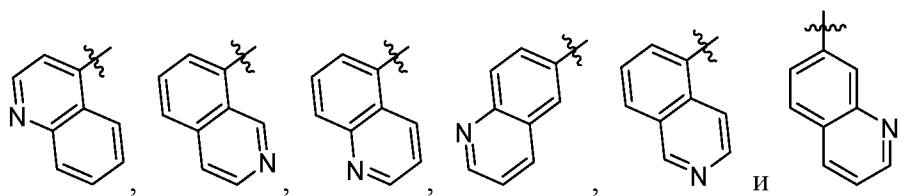
гетероароматических кольцевых групп. В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-6-членных и 9-10-членных гетероароматических кольцевых групп. В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из 6- и 10-членных гетероароматических кольцевых групп. В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из 10-членной гетероароматической кольцевой группы. В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-6-членных гетероароматических кольцевых групп. В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из 6-членной гетероароматической кольцевой группы.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиримидинила, пиридинила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, хинолила, индазолила, пиридазинила, тиазолила, фуранила, пиранила, тиенила, пирролила, пиразинила, изотиазолила, оксазолила, индолила, нафтиридинила, изохинолила, хиназолинила и бензофуранила.

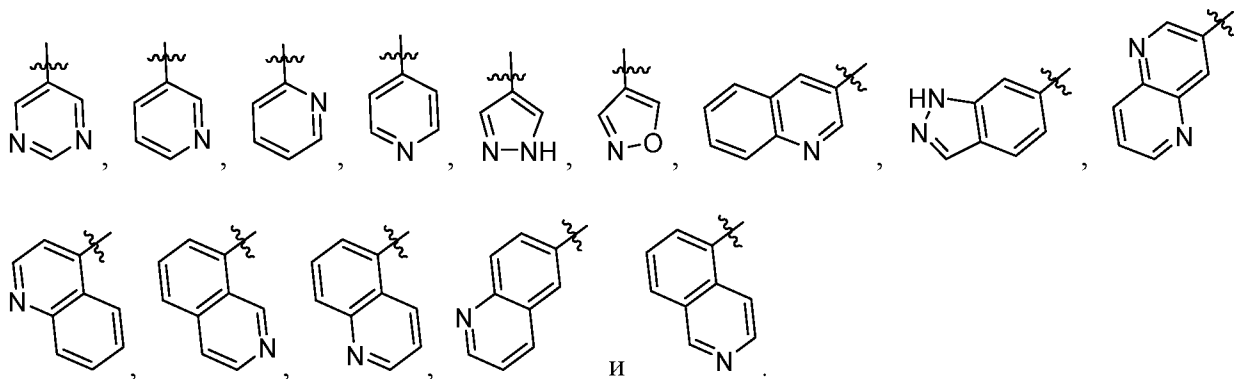
В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиримидинила, пиридинила, пиразолила, изоксазолила, хинолила, индазолила, нафтиридинила и изохинолила. В некоторых конкретных вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиримидинила и пиридинила; в некоторых конкретных вариантах осуществления кольцо А выбрано из пиримидинила; в некоторых конкретных вариантах осуществления кольцо А выбрано из пиридинила; в некоторых конкретных вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиразолила и изоксазолила; в некоторых конкретных вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из хинолила, индазолила, нафтиридинила и изохинолила; в некоторых конкретных вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из хинолила и нафтиридинила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из





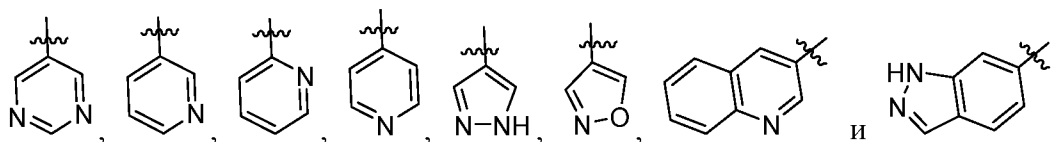
В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из



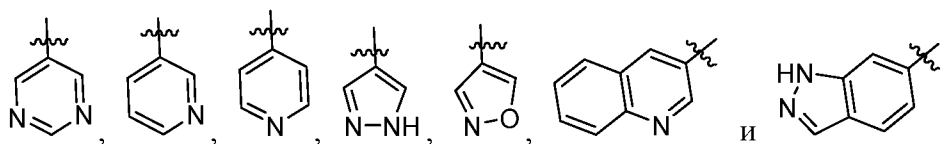
В некоторых других вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиримидинила, пиридинила, пиразолила, изоксазолила, хинолила, индазолила, пиридазинила, тиазолила, фуранила, тиенила, пирролила, пиразинила, изотиазолила, оксазолила и индолила.

В некоторых других вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиримидинила, пиридинила, пиразолила, изоксазолила, хинолила и индазолила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления R выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкил-O-, C₁₋₄ алкил-S-, C₁₋₄ галогеналкил-O-, C₁₋₄ галогеналкил-S-, C₁₋₄ галогеналкила, R^aNH- и (R^a)₂N-.

В некоторых вариантах осуществления R выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкил-O-, C₁₋₃ алкил-S-, C₁₋₃ галогеналкил-O-, C₁₋₃ галогеналкил-S-, C₁₋₃ галогеналкила, R^aNH- и (R^a)₂N-. В некоторых вариантах

осуществления R выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, OH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкил-O-, C₁₋₃ галогеналкила и R^aNH-.

В некоторых вариантах осуществления R выбран из группы, состоящей из фтора, CN, NH₂, метила, метокси, трифторметила и R^aNH-.

В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный R^a необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH₂ и 5-6-членного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₅₋₆ циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный R^a необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH₂ и 5-6-членного гетероциклоалкила.

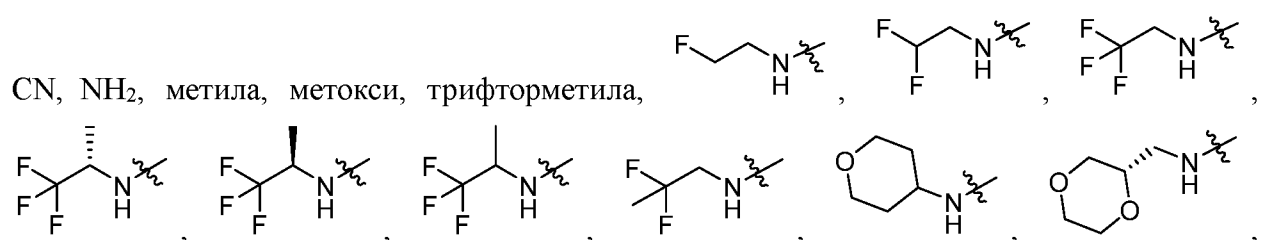
В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила и 5-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный R^a необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH₂ и 5-6-членного гетероциклоалкила.

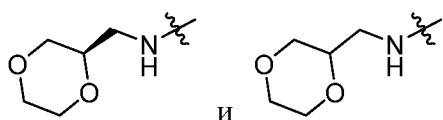
В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила и 6-членного гетероциклоалкила, причем указанный R^a необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, CN, OH, NH₂ и 6-членного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила и тетрагидропиранила, причем указанный R^a необязательно замещен одним или более фтором или диоксаном.

В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из FCH₂CH₂-, F₂CHCH₂-, F₃CCH₂-, CF₃CH(CH₃)-, CH₃CF₂CH₂-, тетрагидропиранила и диоксан-CH₂-.

В некоторых вариантах осуществления R выбран из группы, состоящей из фтора,





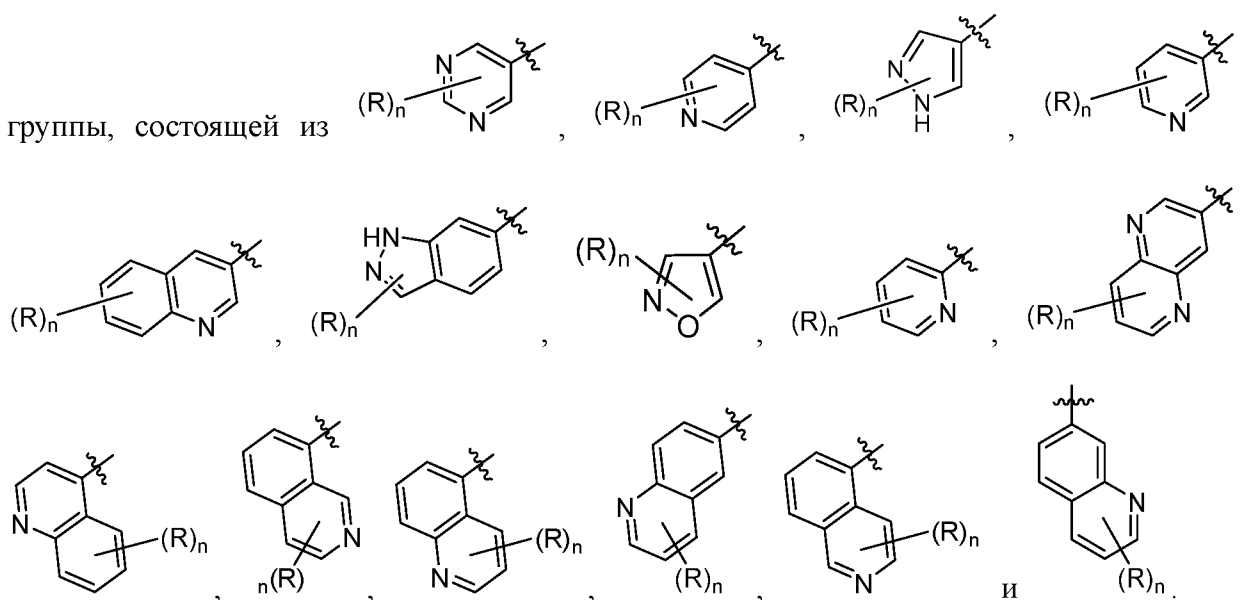
В некоторых вариантах осуществления n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

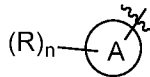
В некоторых вариантах осуществления n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

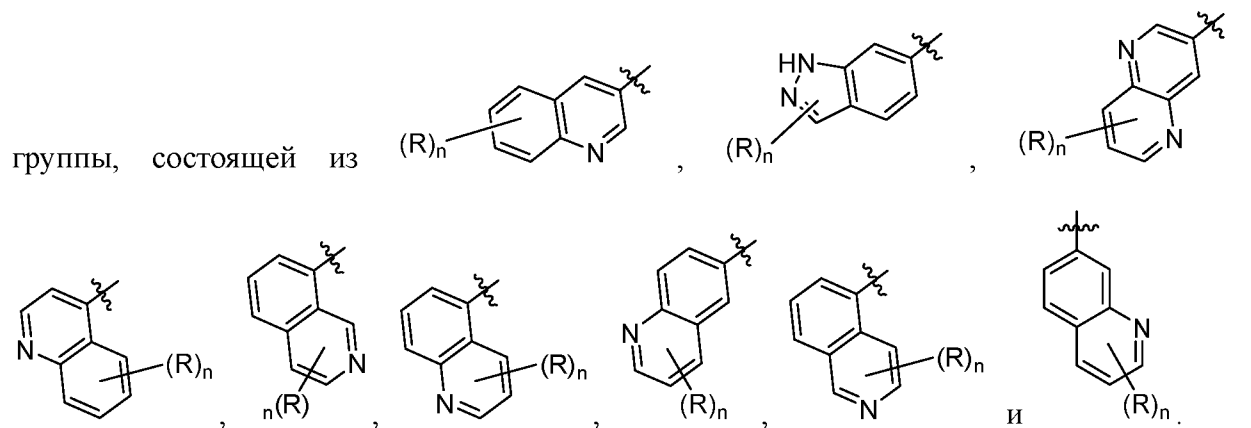
В некоторых вариантах осуществления n выбран из группы, состоящей из 0 и 1. В некоторых вариантах осуществления n выбран из 0. В некоторых вариантах осуществления n выбран из 1.

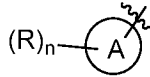
В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления структурное звено  выбрано из группы, состоящей из

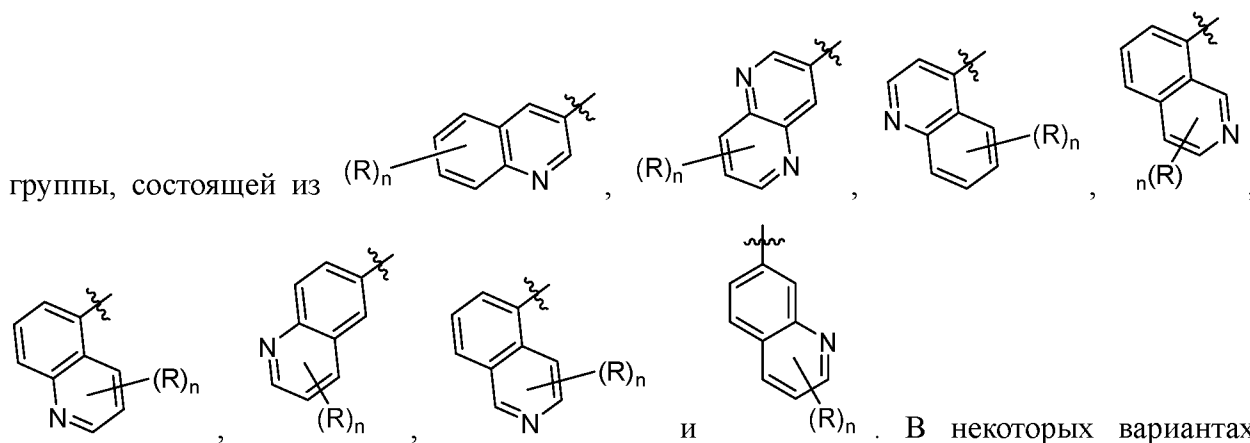


В некоторых вариантах осуществления структурное звено  выбрано из

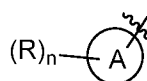


В некоторых вариантах осуществления структурное звено  выбрано из

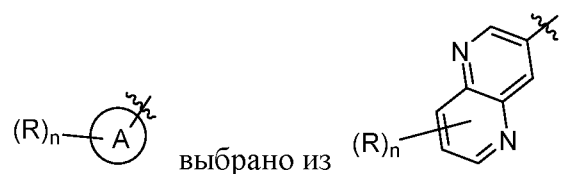
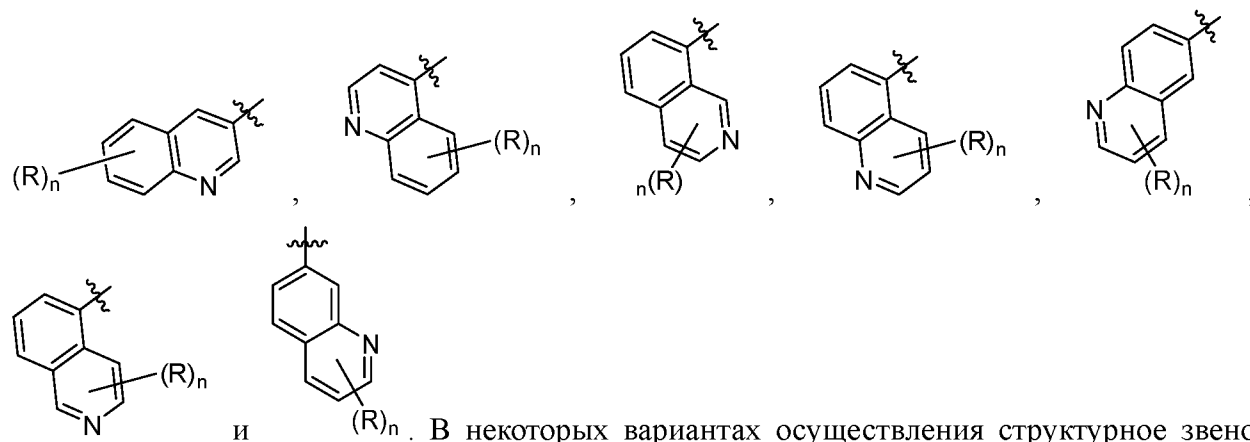
группы, состоящей из



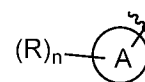
осуществления структурное звено



выбрано из группы, состоящей из

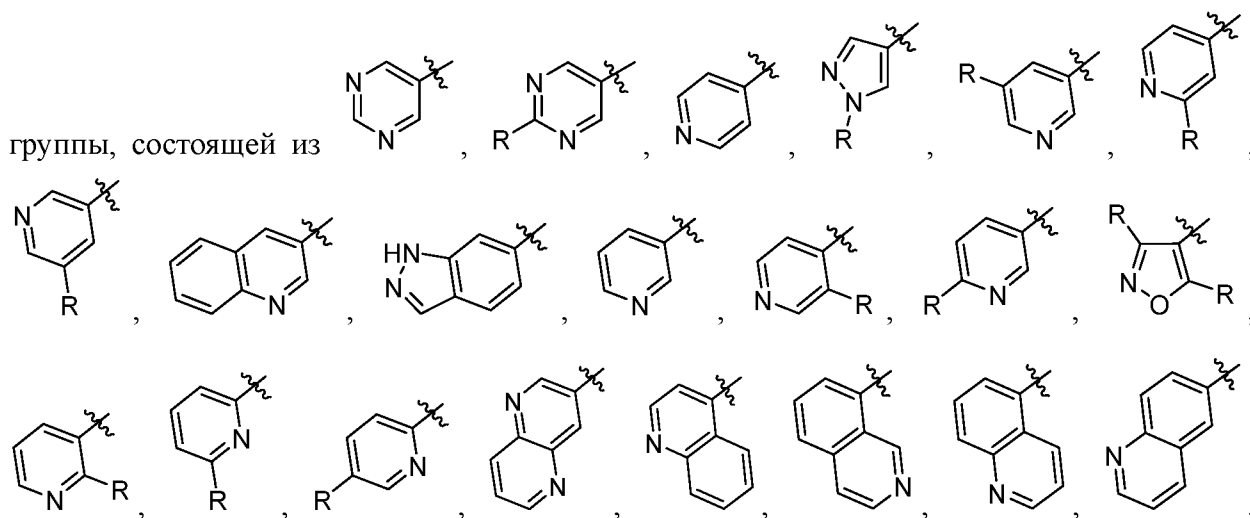


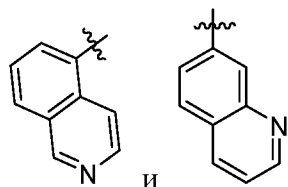
В некоторых вариантах осуществления структурное звено



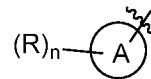
выбрано из

группы, состоящей из



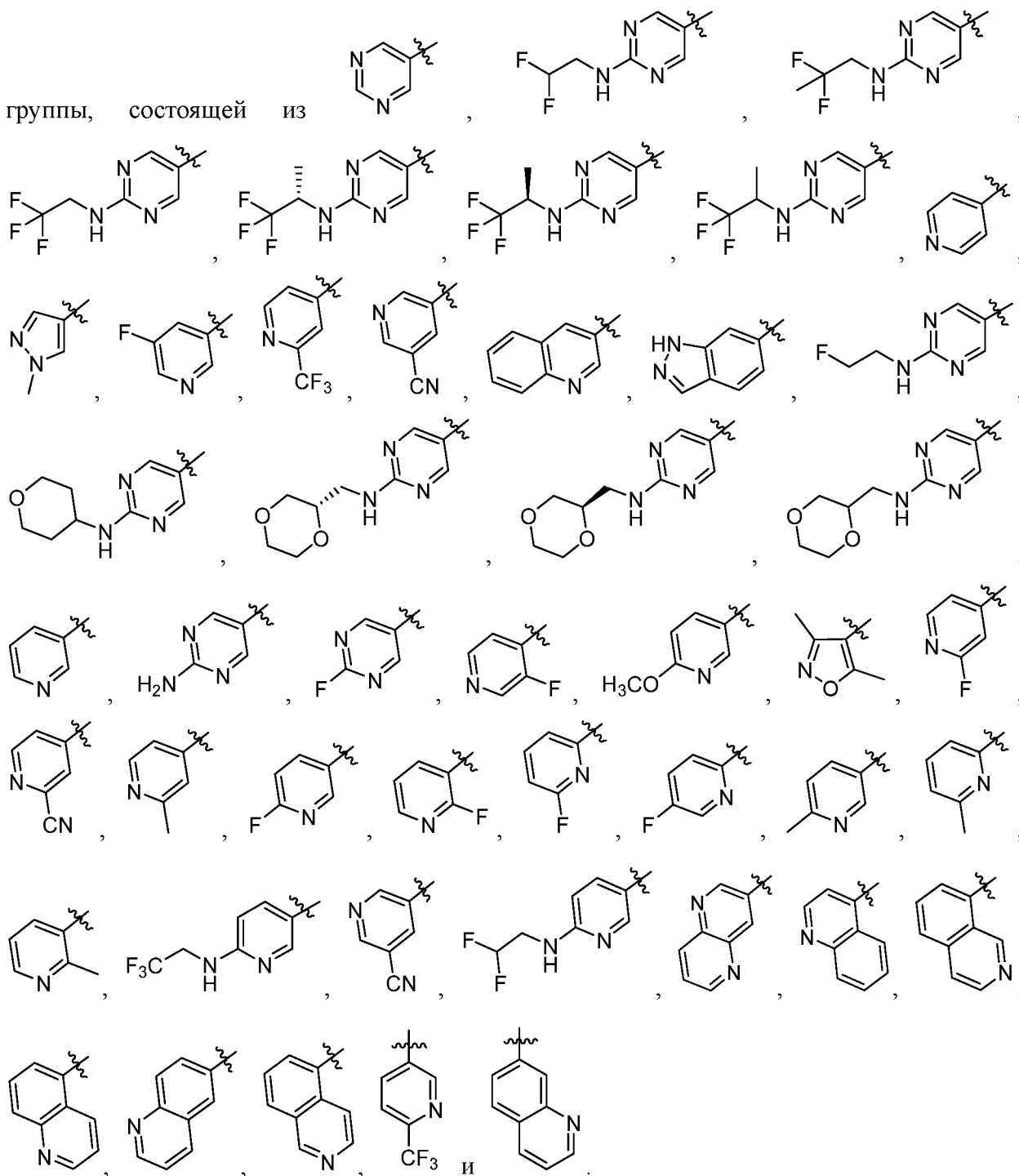


В некоторых вариантах осуществления структурное звено

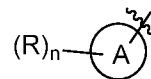


выбрано из

группы, состоящей из

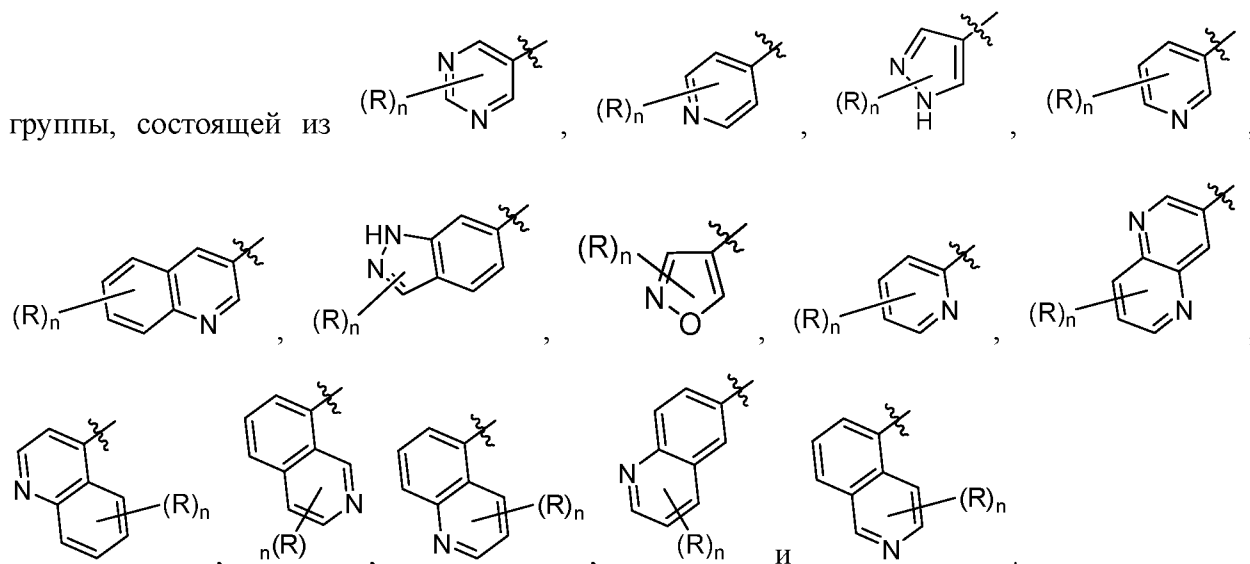


В некоторых вариантах осуществления структурное звено

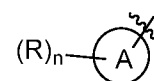


выбрано из

группы, состоящей из

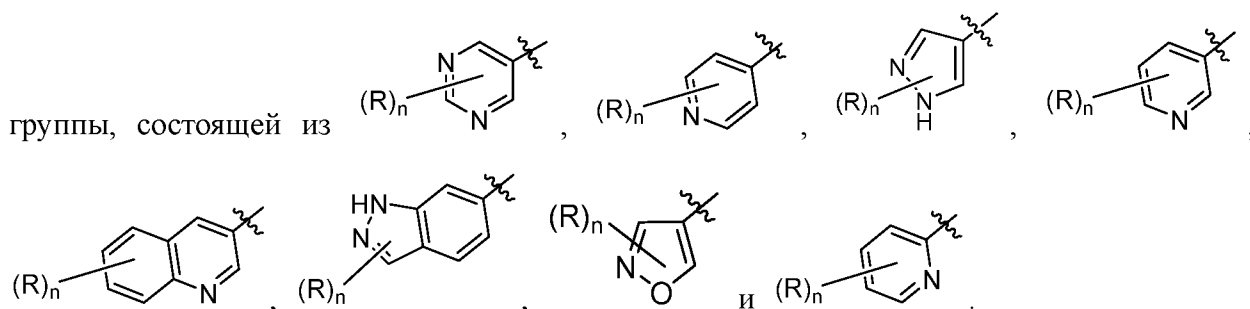


В некоторых вариантах осуществления структурное звено

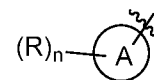


выбрано из

группы, состоящей из

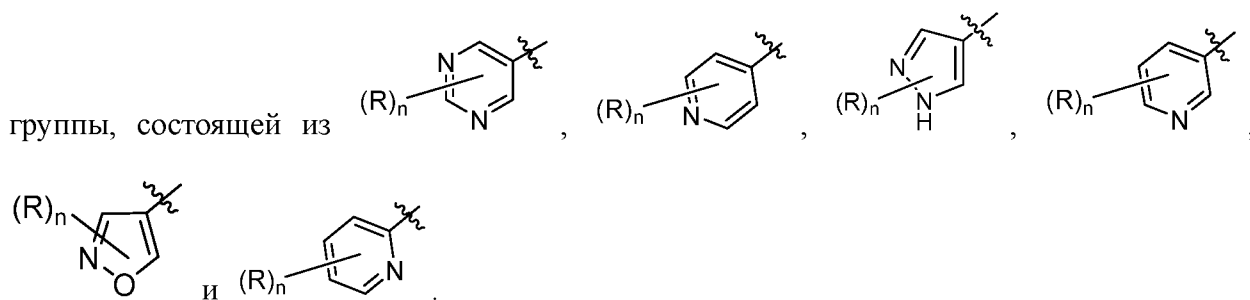


В некоторых вариантах осуществления структурное звено

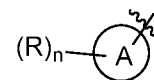


выбрано из

группы, состоящей из

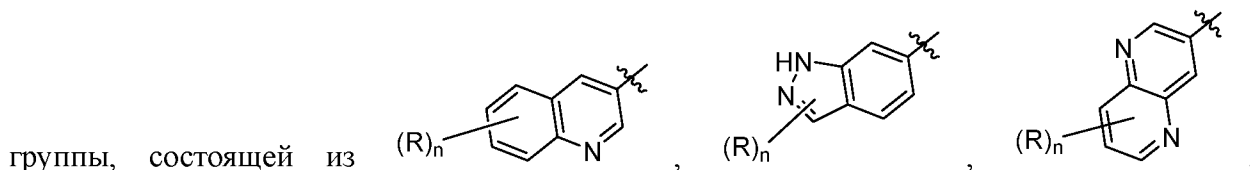


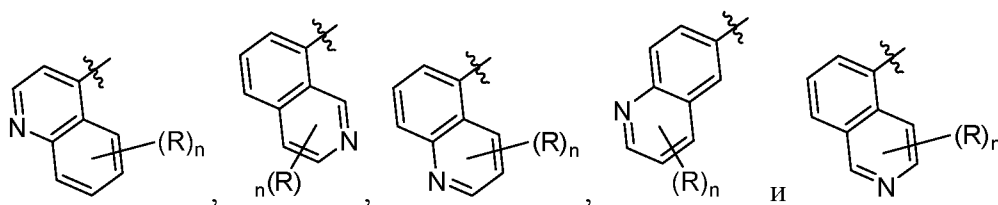
В некоторых вариантах осуществления структурное звено



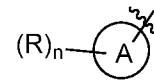
выбрано из

группы, состоящей из



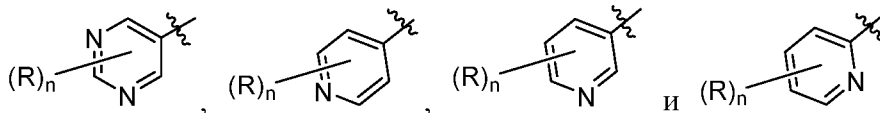


В некоторых вариантах осуществления структурное звено

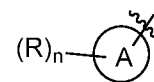


выбрано из

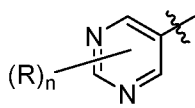
группы, состоящей из



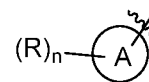
В некоторых вариантах осуществления структурное звено



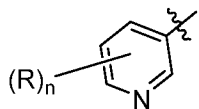
выбрано из



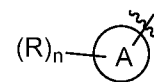
. В некоторых вариантах осуществления структурное звено



выбрано из

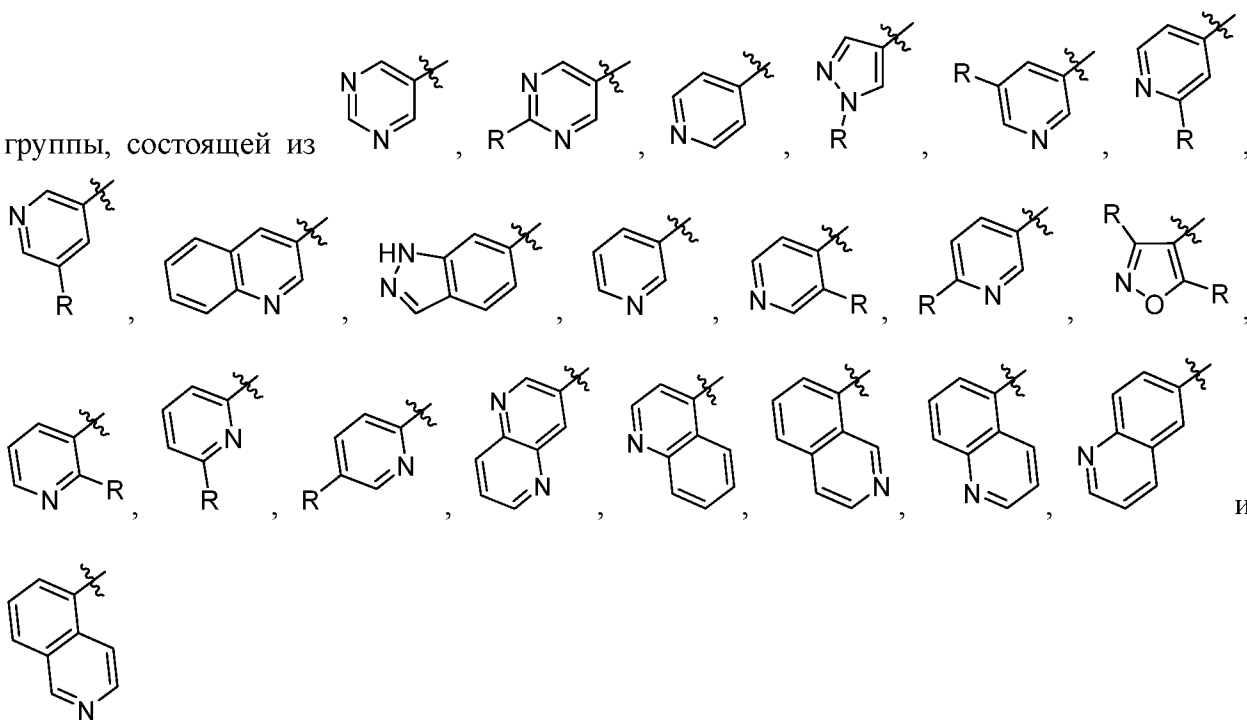


В некоторых вариантах осуществления структурное звено

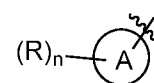


выбрано из

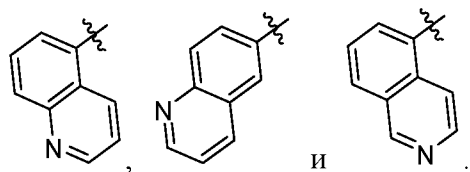
группы, состоящей из



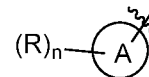
В некоторых вариантах осуществления структурное звено



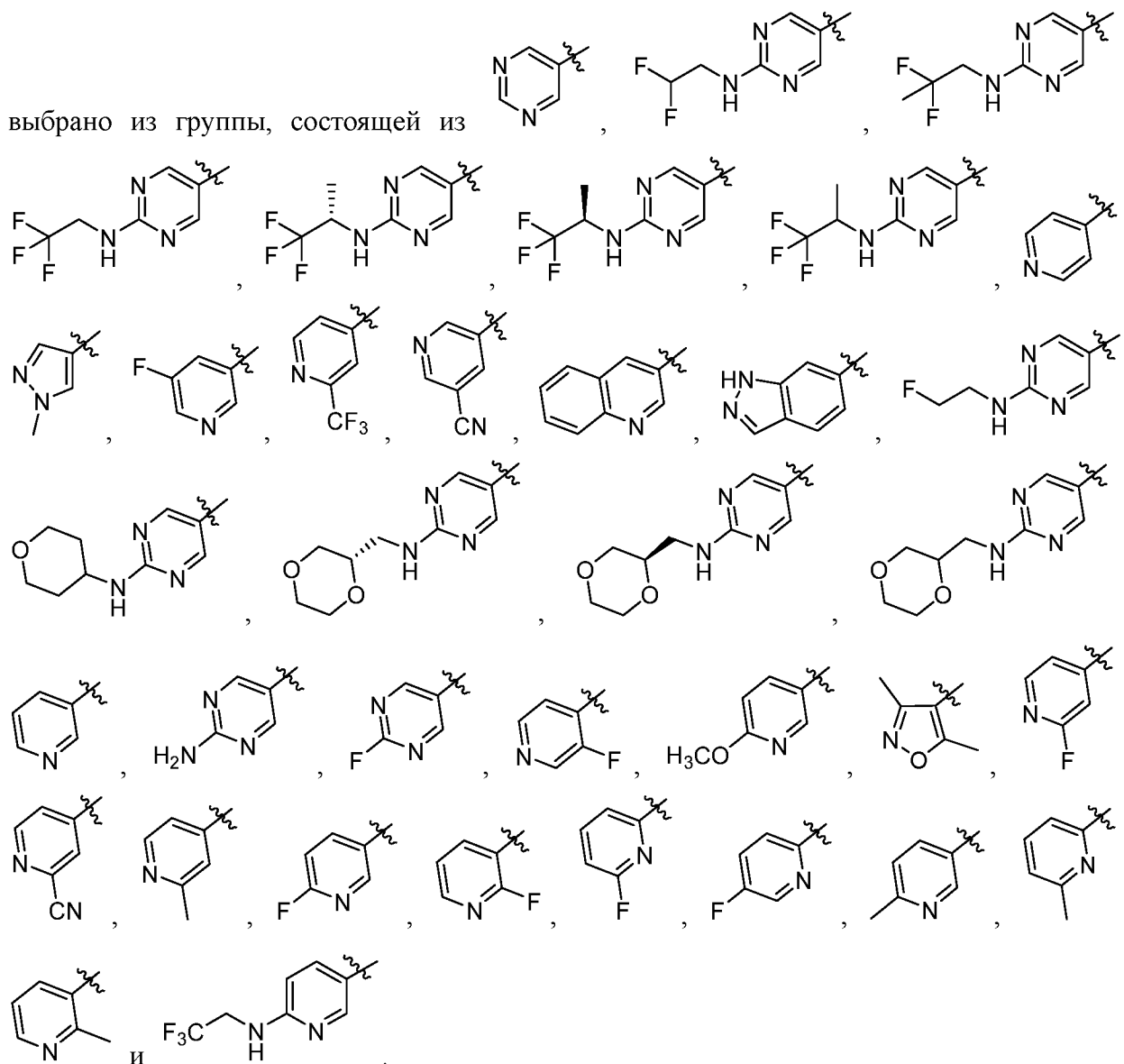
выбрано из



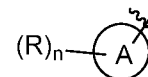
В некоторых других вариантах осуществления структурное звено



выбрано из группы, состоящей из

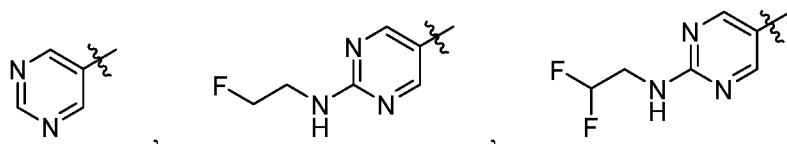


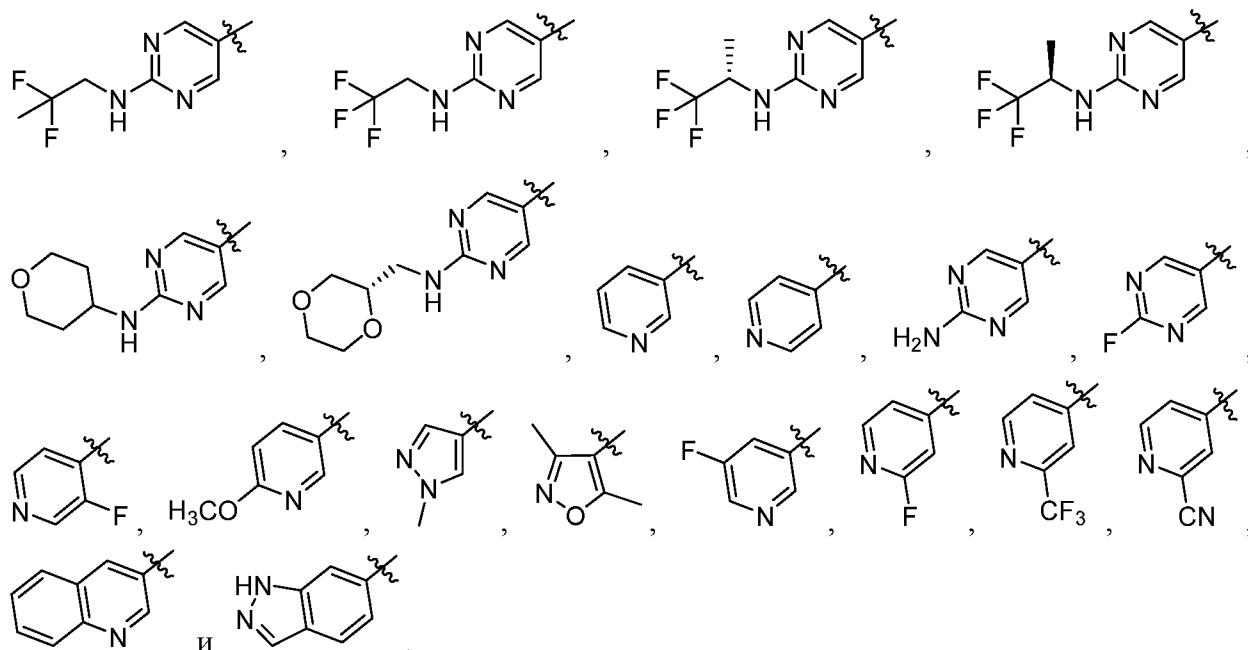
В некоторых вариантах осуществления структурное звено



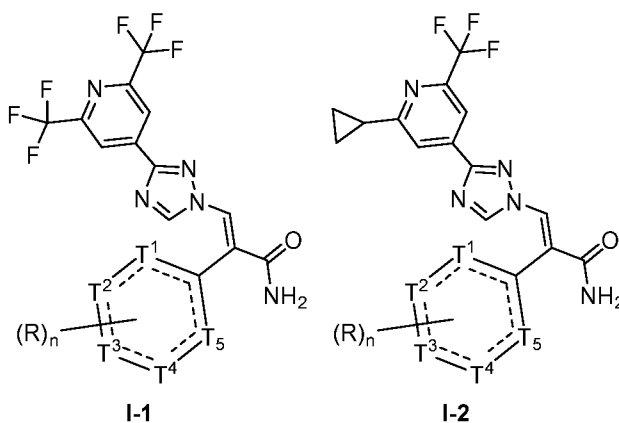
выбрано из

группы, состоящей из





В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер выбрано из группы, состоящей из соединения формулы I-1 или I-2, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера,



где R и n являются такими, как описано в настоящей заявке;

каждый из T¹, T², T³, T⁴ и T⁵ независимо выбран из группы, состоящей из связи, O, S, N и CH, причем не более чем один из них выбран из связи и по меньшей мере один из них выбран из N;

≡≡ представляет собой одинарную связь или двойную связь.

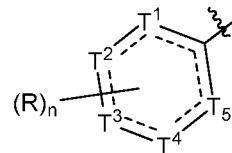
В некоторых вариантах осуществления каждый из T¹, T², T³, T⁴ и T⁵ независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, причем по меньшей мере один из них выбран из N.

В некоторых вариантах осуществления T² и T⁴ выбраны из N, и T¹, T³ и T⁵ выбраны из CH.

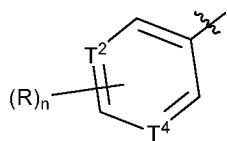
В некоторых вариантах осуществления T^3 выбран из N, и T^1 , T^2 , T^4 и T^5 выбраны из CH.

В некоторых вариантах осуществления T^2 выбран из N, и T^1 , T^3 , T^4 и T^5 выбраны из CH.

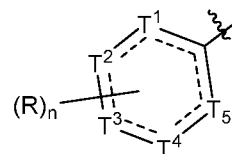
В некоторых вариантах осуществления структурное звено



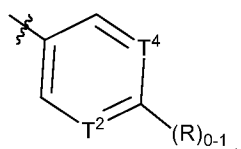
выбрано из



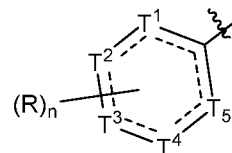
В некоторых вариантах осуществления структурное звено



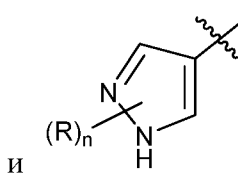
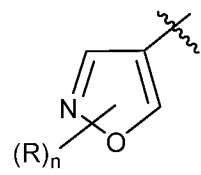
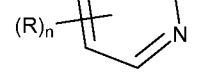
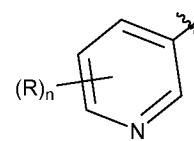
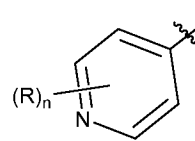
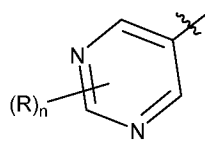
выбрано из



В некоторых вариантах осуществления структурное звено

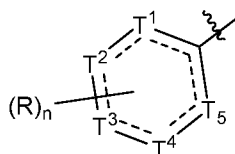


выбрано из группы, состоящей из

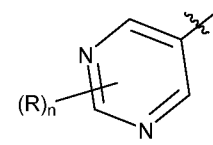


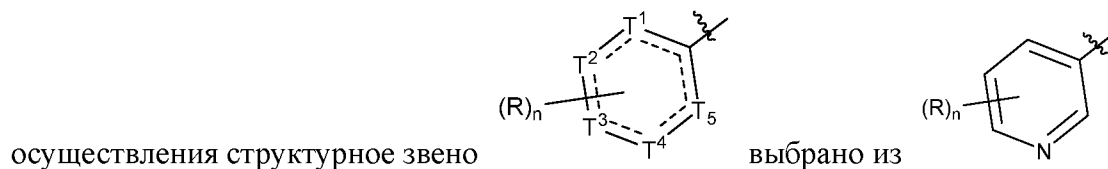
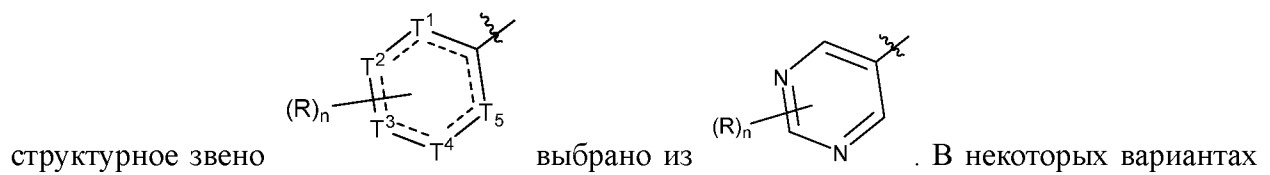
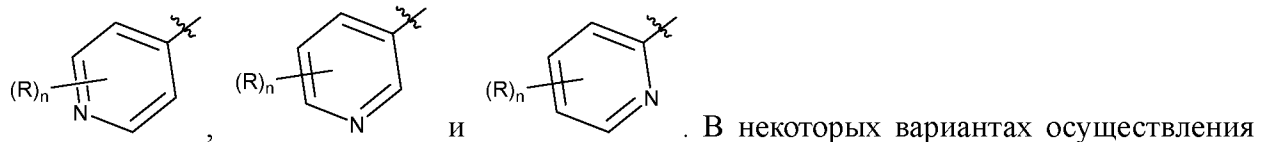
и . В некоторых вариантах осуществления

структурное звено



выбрано из группы, состоящей из

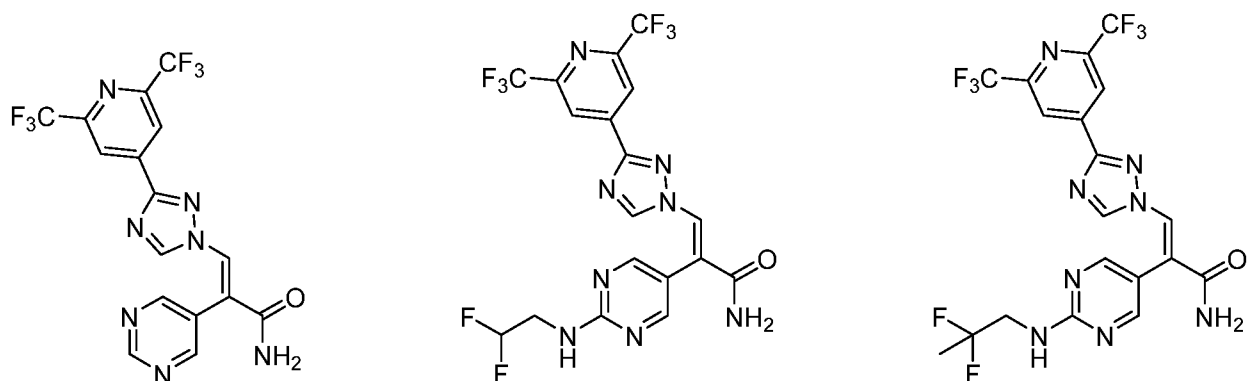


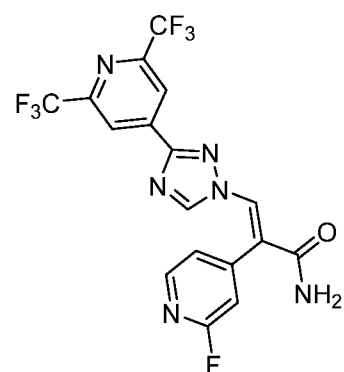
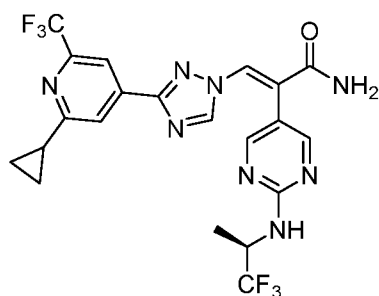
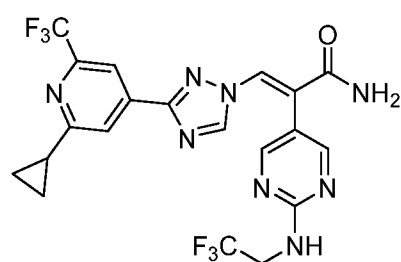
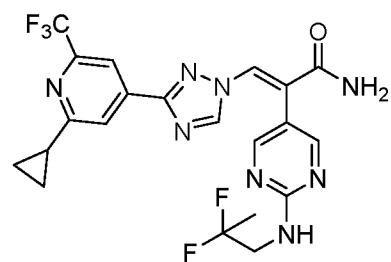
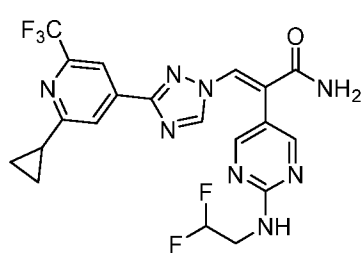
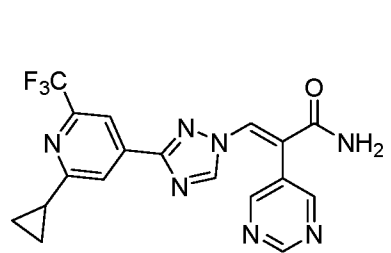
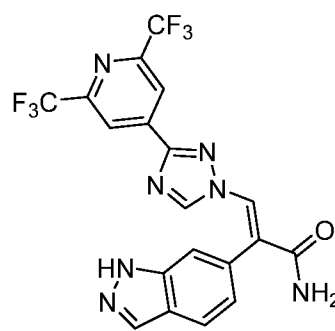
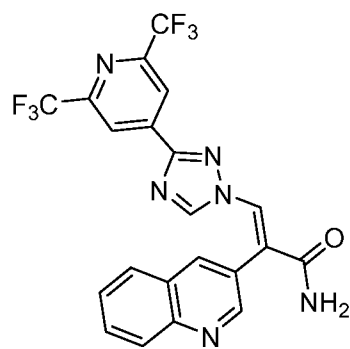
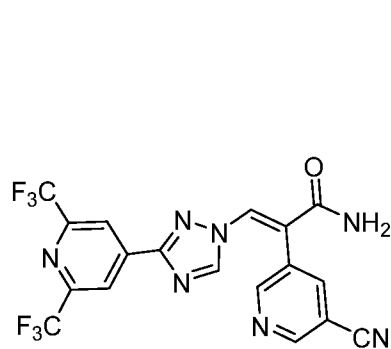
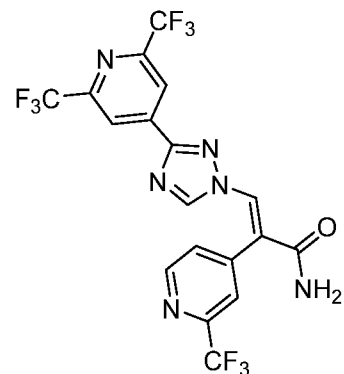
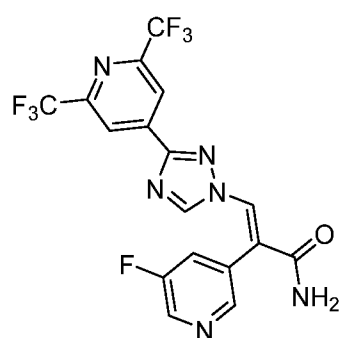
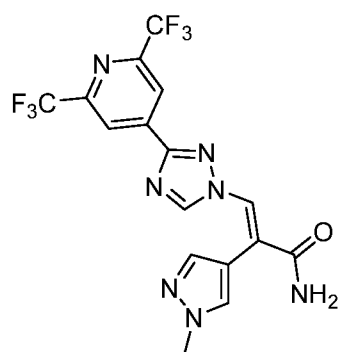
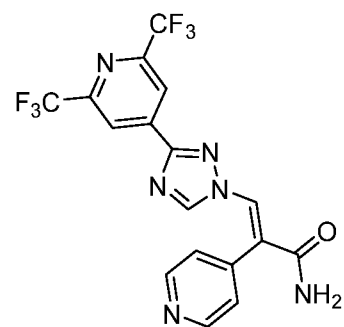
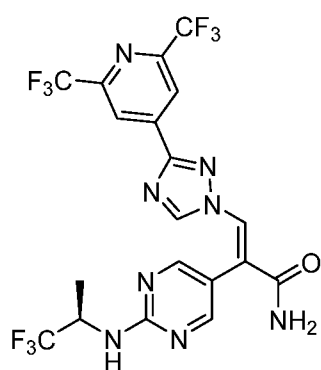
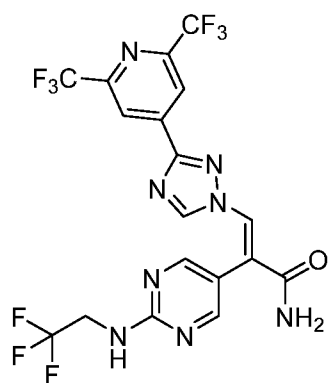


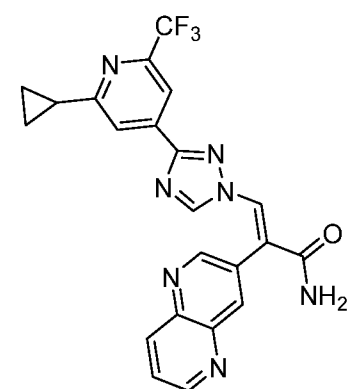
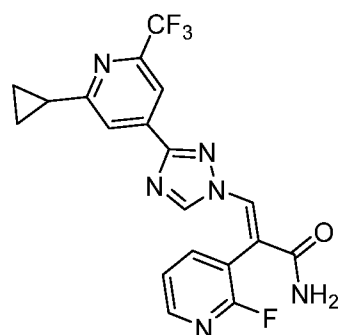
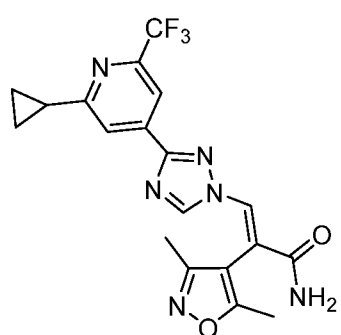
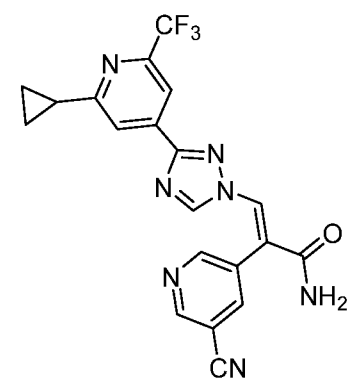
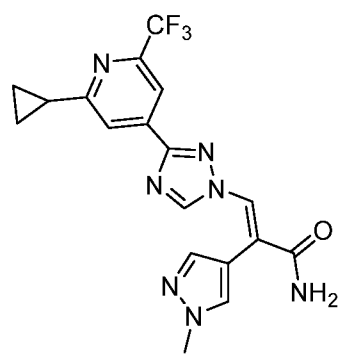
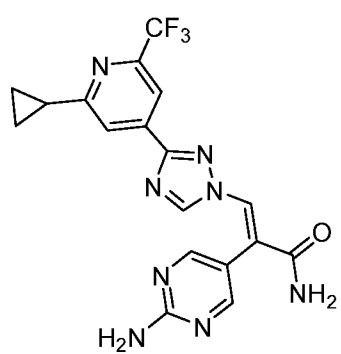
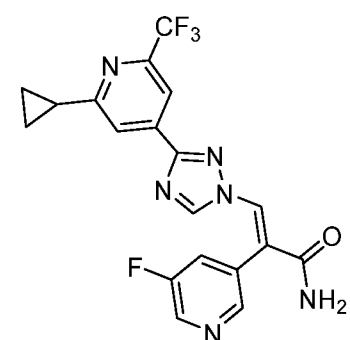
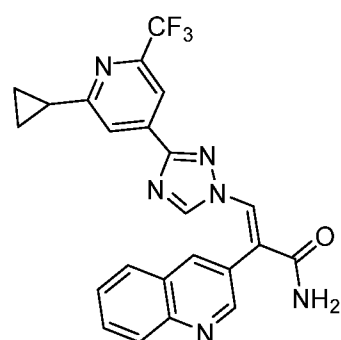
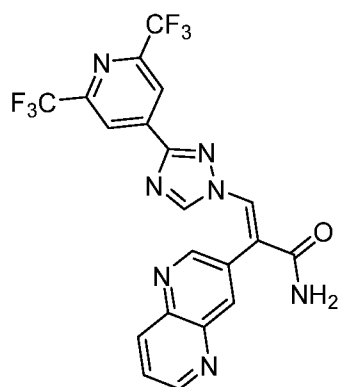
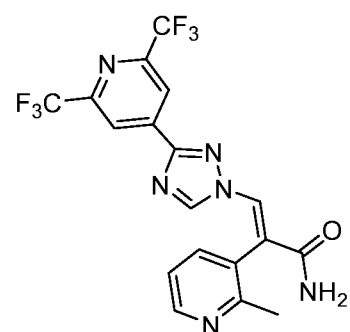
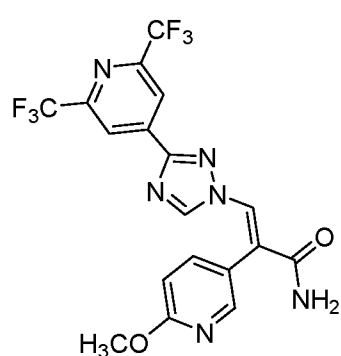
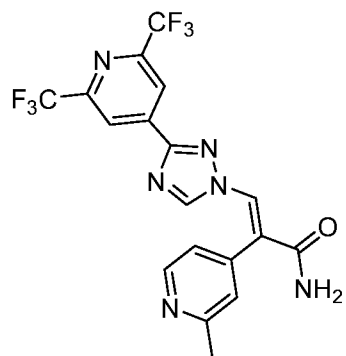
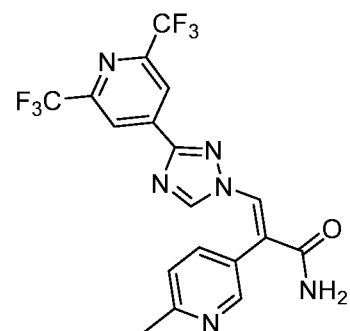
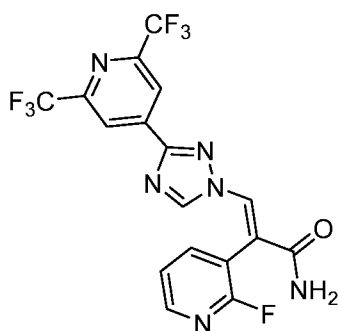
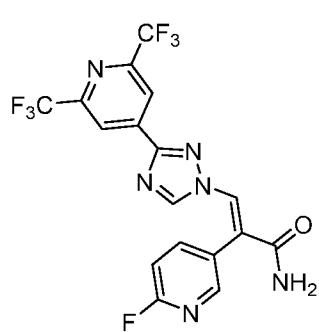
В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка охватывает переменные, определенные выше, и их варианты осуществления, а также любую их комбинацию.

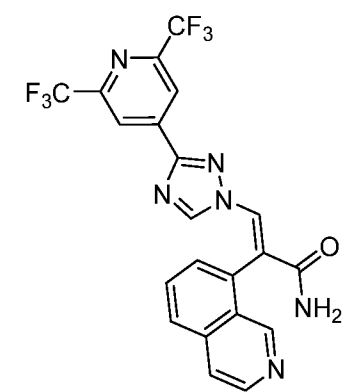
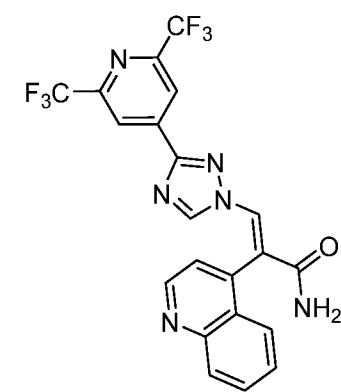
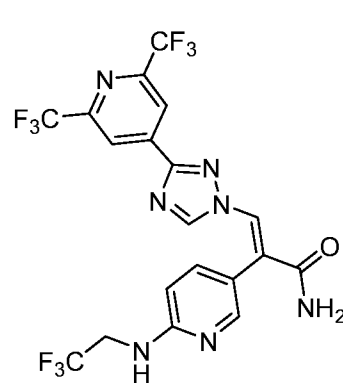
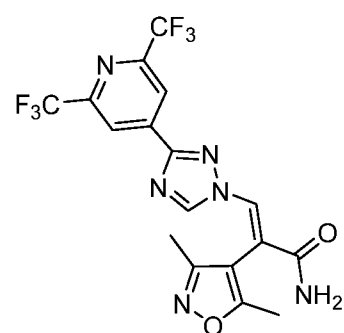
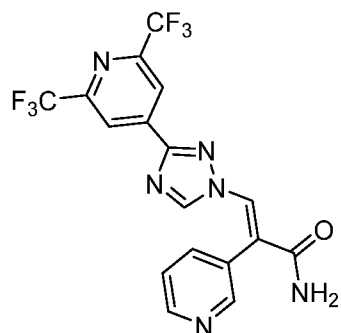
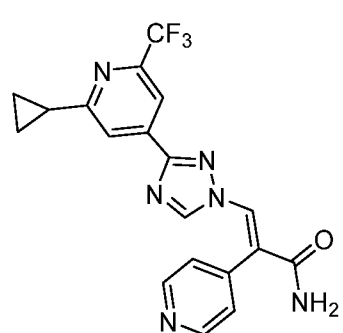
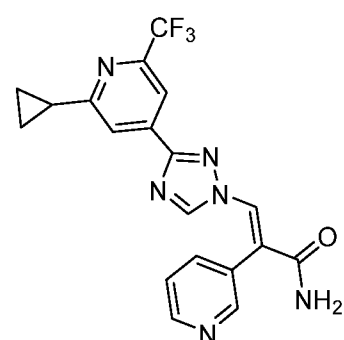
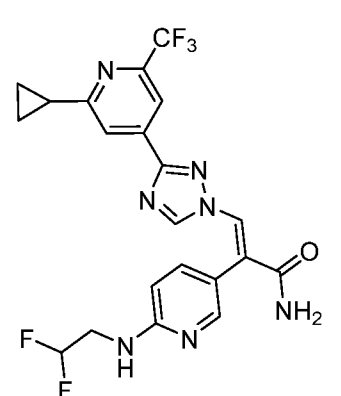
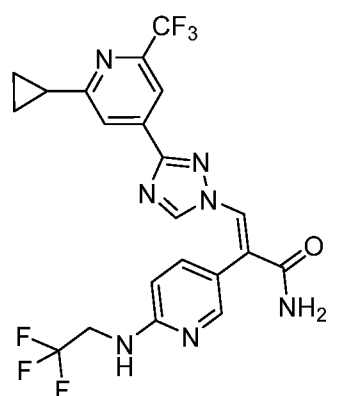
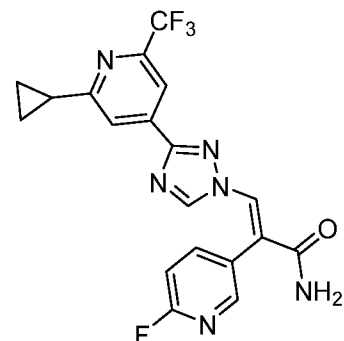
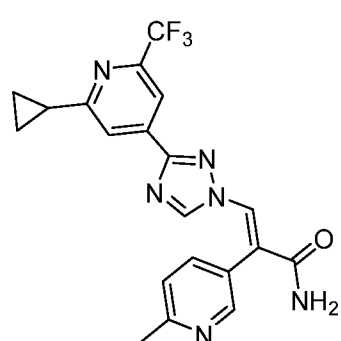
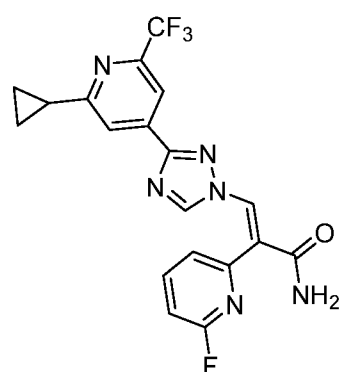
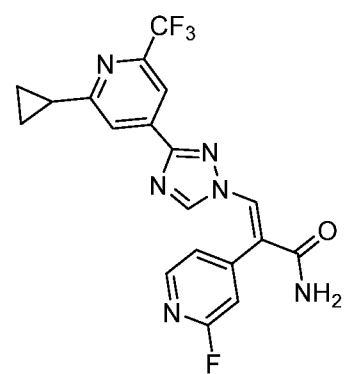
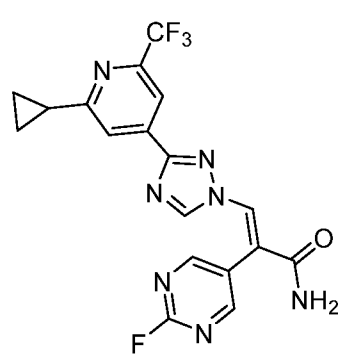
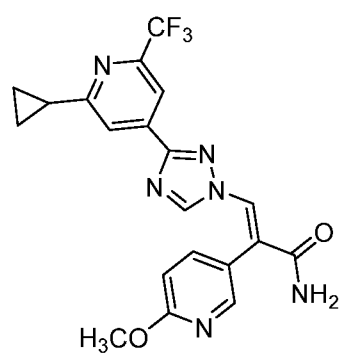
Гетероатом в гетероциклоалкиле или гетероароматической кольцевой группе, описанной выше, выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, а остальные кольцевые атомы выбраны из углерода. Гетероатом в гетероциклоалкиле или гетероароматической кольцевой группе, описанной выше, выбран из группы, состоящей из азота и кислорода, а остальные кольцевые атомы выбраны из углерода. Гетероатом в гетероциклоалкиле или гетероароматической кольцевой группе, описанной выше, выбран из азота, а остальные кольцевые атомы выбраны из углерода. В некоторых вариантах осуществления количество гетероатомов выбрано из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4. В некоторых вариантах осуществления количество гетероатомов выбрано из группы, состоящей из 1, 2 и 3. В некоторых вариантах осуществления количество гетероатомов выбрано из группы, состоящей из 1 и 2.

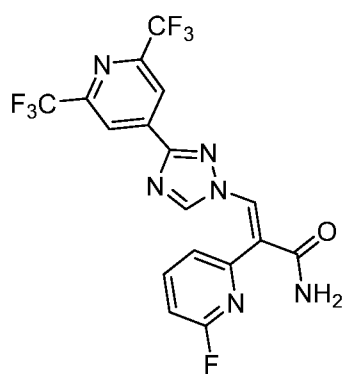
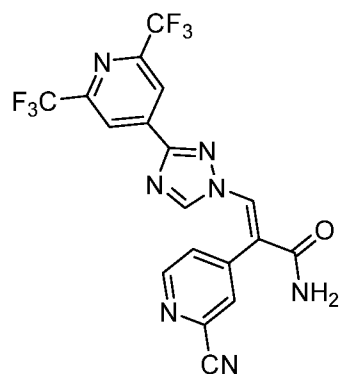
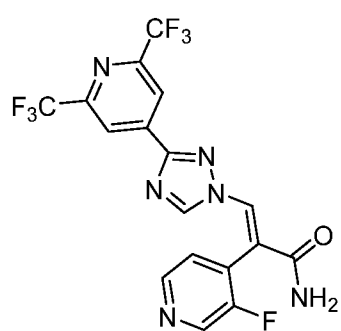
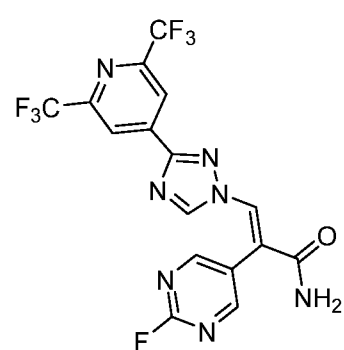
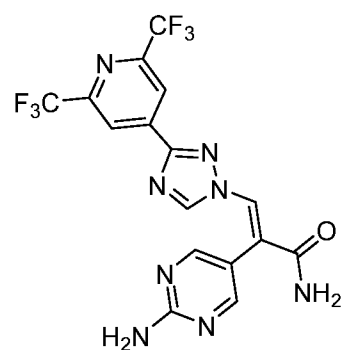
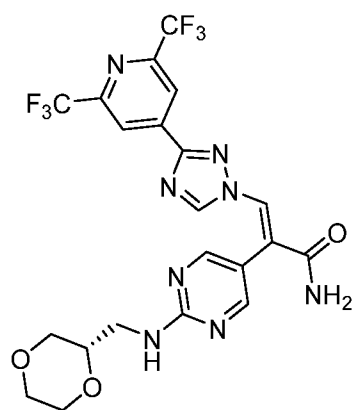
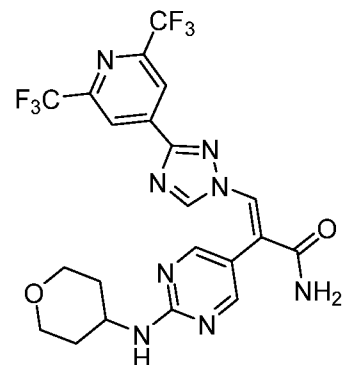
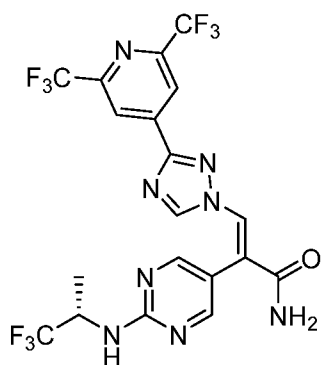
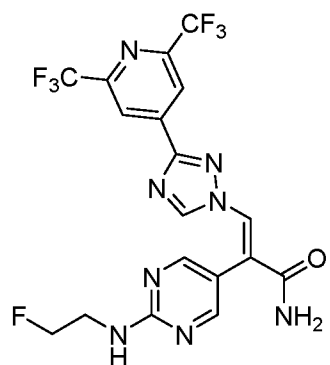
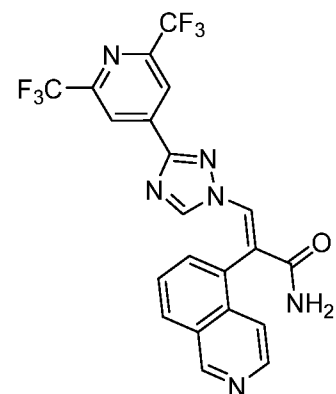
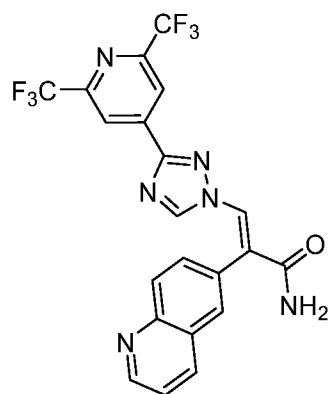
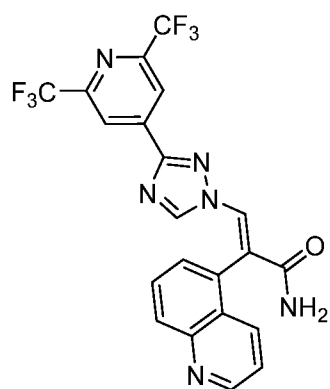
В настоящей заявке предложены соединения, их фармацевтически приемлемые соли или их стереоизомеры:

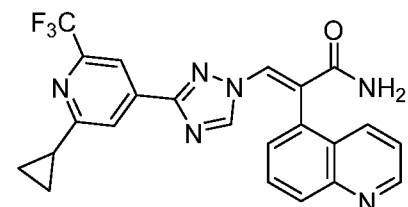
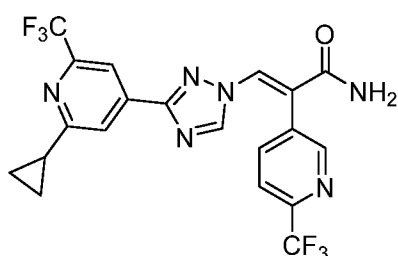
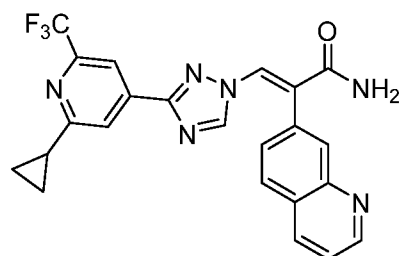
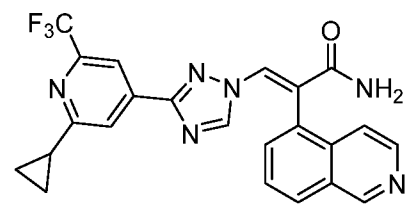
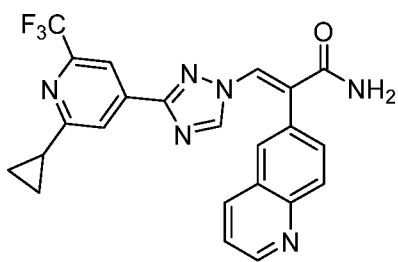
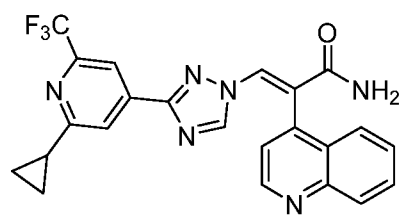
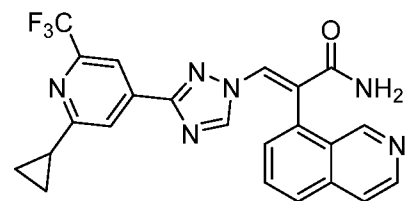
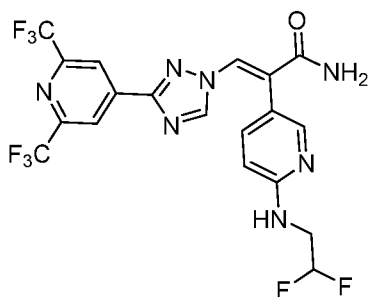
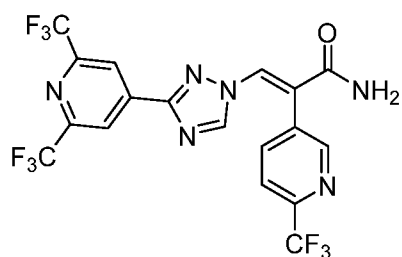
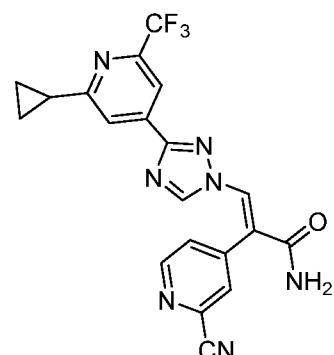
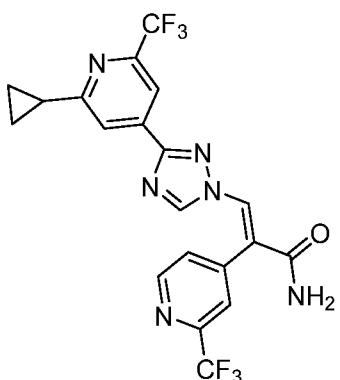
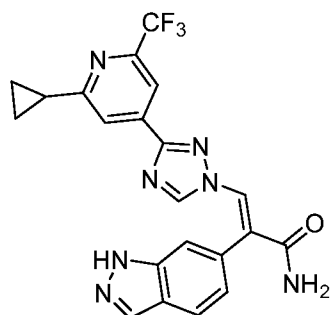
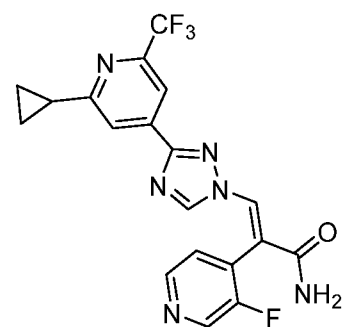
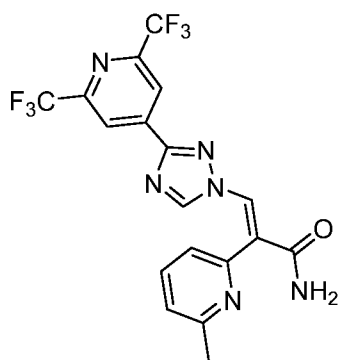
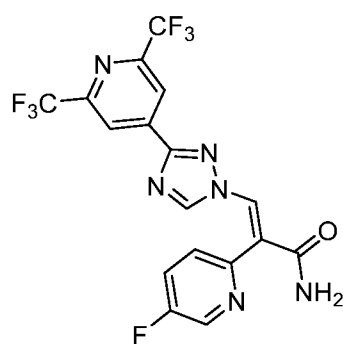


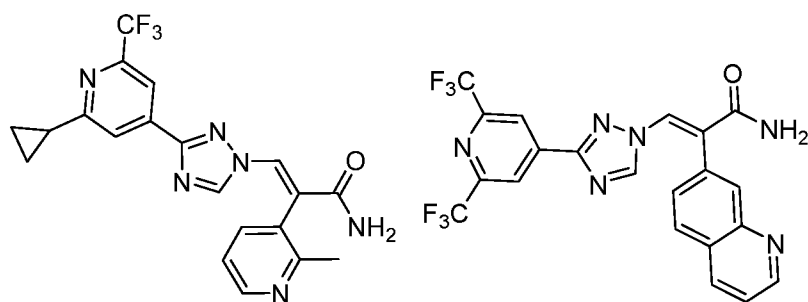












В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер согласно настоящей заявке, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предложен способ лечения различных заболеваний, связанных с ХРО-1, включающий введение млекопитающему, предпочтительно человеку, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера, или его фармацевтической композиции согласно настоящей заявке, описанных выше.

В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера, или его фармацевтической композиции согласно настоящей заявке, описанных выше, для получения лекарственного средства для лечения различных заболеваний, связанных с ХРО-1.

В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера, или его фармацевтической композиции согласно настоящей заявке, описанных выше, для лечения различных заболеваний, связанных с ХРО-1.

В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, или его фармацевтическая композиция согласно настоящей заявке, описанных выше, для лечения различных заболеваний, связанных с ХРО-1.

В некоторых вариантах осуществления различные заболевания, связанные с ХРО-1, выбраны из группы, состоящей из опухолей; в некоторых вариантах осуществления различные заболевания, связанные с ХРО-1, выбраны из группы, состоящей из лейкоза и

лимфомы.

Технические эффекты

Соединение по настоящему изобретению обладает ингибирующей активностью в отношении пролиферации клеток (например, в отношении клеток Jurkat и/или клеток OCI-LY10); стабильным метаболизмом в микросомах печени *in vitro* и хорошей стабильностью в цельной крови человека; хорошими фармакокинетическими данными *in vivo* (например, такими параметрами, как AUC (площадь под кривой «концентрация–время»), C_{max}, T_{max} или абсолютная биодоступность), фармакодинамическими данными *in vivo* и данными о безопасности *in vivo* (такими параметрами, как соотношение мозг-кровь).

Определения

Если не указано иное, приведенные ниже термины, используемые в настоящей заявке, имеют приведенные ниже значения. Определенный термин, если не указано иное, не должен рассматриваться как неоднозначный или неясный, а должен толковаться в соответствии с его общим значением в данной области техники. Когда речь идет о торговом наименовании, оно предназначено для обозначения соответствующего коммерческого продукта или его активного ингредиента.

Когда определенные структурные звенья или группы в настоящей заявке имеют ковалентную связь, которая не связана с конкретным атомом, это означает, что ковалентная связь может быть связана с любым атомом в пределах этого структурного звена или группы, при условии, что соблюдаются правила валентности связи.

Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на конкретном атоме замещены заместителями, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной, и полученное соединение является стабильным. Когда заместитель представляет собой оксо (в частности, =O), это означает, что два атома водорода замещены, и оксо недоступен в ароматической группе.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или обстоятельство может, но не обязательно, иметь место. Описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, этил, «необязательно» замещенный галогеном, означает, что этил может быть

незамещенным (CH_2CH_3), монозамещенным (например, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), полизамещенным (например, CHFCH_2F , CH_2CHF_2 и тому подобное) или полностью замещенным (CF_2CF_3). Специалистам в данной области техники будет понятно, что для любых групп, содержащих один или более заместителей, любые заместители или схемы замещения, которые могут не существовать и/или не могут быть синтезированы пространственно, не вводятся.

«Один или более», используемый в настоящем документе, относится к целому числу в диапазоне от одного до десяти. Например, «один или более» относится к одному, двум, трем, четырем, пяти, шести, семи, восьми, девяти или десяти; или «один или более» относится к одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; или «один или более» относится к одному, двум или трем.

C_{m-n} , используемый в настоящем документе, означает, что фрагмент имеет целое количество атомов углерода в данном диапазоне. Например, « C_{1-6} » означает, что группа может иметь 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода. Например, C_{1-3} означает, что группа может иметь 1 атом углерода, 2 атома углерода или 3 атома углерода.

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

Когда количество соединительных групп равно 0, например, $-(\text{CH}_2)_0-$, это означает, что соединительная группа представляет собой ковалентную связь.

Когда одна из переменных выбрана из ковалентной связи, это означает, что две группы, соединенные с ней, связаны напрямую. Например, в A-L'-Z, где L' представляет собой ковалентную связь, это означает, что структура на самом деле представляет собой A-Z.

Когда связь заместителя пересекает два атома на кольце, заместитель может быть

связан с любыми атомами на кольце. Например, структурное звено  или



показывает, что замещение может происходить в любом одном положении циклогексила или циклогексаденила.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин «алкил» относится к гидрокарбилену с общей формулой C_nH_{2n+1} . Алкил может быть линейным или разветвленным. Например, термин « C_{1-6} алкил» относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, гексил, 2-метилпентил и т.п.). Аналогично, алкильные фрагменты (в частности, алкил) алкокси, алкиламино, диалкиламино, алкилсульфонила и алкилтио имеют то же определение, что и описанные выше. В другом примере термин « C_{1-3} алкил» относится к алкилу, содержащему от 1 до 3 атомов углерода (например, метил, этил, пропил и изопропил).

Термин «алкокси» относится к -О-алкилу.

Термин «циклоалкил» относится к углеродному кольцу, которое полностью насыщено и может существовать в виде моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической структуры. Если не указано иное, углеродное кольцо обычно представляет собой 3-10-членное кольцо (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное кольцо). Неограничивающие примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил (бицикло[2.2.1]гептил), бицикло[2.2.2]октил, адамантил, дицикло[1.1.1]пентан-1-ил и тому подобное. Например, C_{3-4} циклоалкил включает циклопропил и циклобутил.

Термин «гетероциклоалкил» относится к полностью насыщенному циклической группе, которая может существовать в форме моноциклической, мостиковой циклической (включая конденсированное кольцо) или спироциклической структуры. Если не указано иное, гетероцикл обычно представляет собой 3-7-членное кольцо (например, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо), содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Примеры 3-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются, оксиранил, тирианил и азирианил. Неограничивающие примеры 4-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Примеры 5-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, изотиазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тетрагидропиразолил. Примеры 6-членного

гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиапиранил, морфолинил, пиперазинил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксанил, сульфморфолинил, 1,3-дитианил и 1,4-дитианил. Примеры 7-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются, азепанил, оксепанил и тиепанил. Предпочтительным является моноциклический гетероциклоалкил, имеющий 5 или 6 кольцевых атомов.

Термин «арил» относится к полностью углеродной ароматической моноциклической или конденсированной полициклической группе, имеющей сопряженную π -электронную систему. Например, арил может иметь 6-20 атомов углерода, 6-14 атомов углерода или 6-12 атомов углерода. Неограничивающие примеры арила включают, но не ограничиваются, фенил, нафтил, антрил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин и тому подобное.

Термин «гетероарил» или «гетероароматическая кольцевая группа» относится к моноциклической или конденсированной полициклической системе, которая содержит по меньшей мере один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C, и которая имеет по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Предпочтительно гетероарил имеет одно 5-8-членное кольцо (например, 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо) или имеет множество конденсированных колец, содержащих от 6 до 14 кольцевых атомов, в частности от 6 до 10 кольцевых атомов (например, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членные кольца). Неограничивающие примеры гетероарила включают, но не ограничиваются, пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, хинолил, изохинолил, тетразолил, триазолил, триазинил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, нафтиридинил, индазолил, изоиндолил и тому подобное.

Термин «лечить» или «лечение» означает введение соединения или композиции, описанных в настоящем документе, для облегчения или устранения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, включая:

(i) ингибирование заболевания или болезненного состояния, то есть прекращение его прогрессирования; и

(ii) облегчение заболевания или болезненного состояния, то есть, инициирования его регрессии.

Термин «предотвращать» или «предотвращение» означает введение соединения или композиции, описанных в настоящем документе, для предотвращения заболевания или

одного или более симптомов, связанных с заболеванием, включая предотвращение возникновения заболевания или болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но оно у него еще не диагностировано.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в настоящем документе, для (i) лечения или предотвращения конкретного заболевания, состояния или расстройства; (ii) облегчения, уменьшения или устранения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) предотвращения или задержки появления одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе. Количество соединения, описанного в настоящем документе, составляющее «терапевтически эффективное количество», варьируется в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, схемы введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению, но оно может быть определено специалистами в данной области техники в обычном порядке в соответствии с их знаниями и настоящим изобретением.

Термин «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе по отношению к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в пределах здравого медицинского суждения, пригодны для использования в контакте с тканями людей и животных без возникновения чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

Фармацевтически приемлемая соль, например, может представлять собой соль металла, соль аммония, соль, образованную органическим основанием, соль, образованную неорганической кислотой, соль, образованную органической кислотой, соль, образованную основной или кислой аминокислотой, и т.п.

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

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к тем эксципиентам, которые не оказывают значительного раздражающего действия на организм и не ухудшают

биологическую активность и свойства активного соединения. Подходящие эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники, например, углеводы, воски, водорастворимые и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильный или гидрофобный материал, желатин, масло, растворитель, вода и тому подобное.

Слово «содержат» и его вариации, такие как «содержит» или «содержащий», будут пониматься в открытом, неисключительном смысле, то есть «включая, но не ограничиваясь».

Соединения и промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, также могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящей заявки. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые могут взаимно превращаться через низкий энергетический барьер. Например, протонный таутомер (также называемый прототропным таутомером) включает взаимное превращение посредством переноса протонов, такое как кето-енольная изомерия и имин-енаминная изомеризация. Конкретным примером протонного таутомера является имидазольный фрагмент, где протон может переноситься между двумя кольцевыми азотами. Валентный таутомер включает взаимное превращение путем рекомбинации некоторых связывающих электронов.

Настоящая заявка также включает изотопно-меченные соединения согласно настоящему изобретению, которые идентичны указанным в настоящем документе, но имеют один или более атомов, замещенных атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl .

Некоторые изотопно-меченные соединения согласно настоящей заявке (например, меченные ^3H и ^{14}C) могут быть использованы для анализа распределения соединений и/или субстрата в ткани. Тритированные (то есть ^3H) изотопы и изотопы углерода-14 (то есть ^{14}C) являются особенно предпочтительными ввиду легкости их получения и обнаружения. Изотопы, испускающие позитрон, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , могут быть использованы в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для

определения присутствия субстрата. Изотопно-меченные соединения согласно настоящей заявке обычно могут быть получены с помощью процедур, аналогичных описанным в схемах и/или примерах ниже, при замене неизотопно-меченного реагента изотопно-меченным реагентом.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение дозы) в результате большей метаболической стабильности и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах, в которых замещение дейтерием может быть частичным или полным, где частичное замещение дейтерием относится к замещению по меньшей мере одного водорода по меньшей мере одним дейтерием, и все такие формы соединений включены в объем настоящей заявки.

Соединение, описанное в настоящем документе, может быть асимметричным, например, иметь один или более стереоизомеров. Если не указано иное, все стереоизомеры включают, например, энантиомеры и диастереоизомеры. Соединение с асимметричными атомами углерода, описанное в настоящем документе, может быть отделено в оптически чистой форме или в рацемической форме. Оптически чистая форма может быть отделена от рацемической смеси или может быть синтезирована с использованием хирального исходного материала или хирального реагента.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящей заявкой может быть получена путем объединения соединения согласно настоящей заявке с подходящим фармацевтически приемлемым эксципиентом и может быть составлена, например, в твердую, полутвердую, жидкую или газообразную лекарственную форму, такую как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранула, мазь, эмульсия, суспензия, суппозиторий, инъекция, ингалянт, гель, микросфера, аэрозоль и тому подобное.

Типичные пути введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой включают, но не ограничиваются, пероральное, ректальное, местное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, интравагинальное, интраназальное, внутриглазное, внутрибрюшинное, внутримышечное, подкожное и внутривенное введение.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящей заявкой может быть

изготовлена с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как обычное смешивание, растворение, гранулирование, изготовление драже, левигация, эмульгирование и лиофилизация.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в пероральной форме. Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть составлена путем смешивания активных соединений с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, хорошо известными в данной области техники. Эти эксципиенты позволяют соединениям по настоящему изобретению быть составленными в таблетки, пилюли, пастилки, драже, капсулы, жидкости, гели, пасты, суспензии и тому подобное для перорального введения пациенту.

Твердая пероральная композиция может быть получена путем обычного смешивания, заполнения или таблетирования. Например, она может быть получена следующим способом: смешивание активных соединений с твердыми эксципиентами, необязательно измельчение полученной смеси, добавление дополнительных подходящих эксципиентов, если это необходимо, и переработка смеси в гранулы для получения основных частей таблеток или драже. Подходящие эксципиенты включают, но не ограничиваются: связующие вещества, разбавители, разрыхлители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, подсластители или ароматизаторы и тому подобное.

Фармацевтическая композиция также может быть подходящей для парентерального введения, такой как стерильный раствор, суспензия или лиофилизированный продукт в подходящей стандартной лекарственной форме.

Терапевтические дозировки соединения по настоящей заявке могут быть определены на основе, например, конкретного применения лечения, пути введения соединения, здоровья и состояния пациента и суждения врача, выписывающего препарат. Доля или концентрация соединения, раскрытого в настоящем документе, в фармацевтической композиции может не быть постоянной и зависит от множества факторов, включая дозировки, химические свойства (например, гидрофобность) и пути введения. Например, соединение по настоящей заявке может быть предоставлено для парентерального введения с использованием физиологически забуференного водного раствора, содержащего около 0,1-10 мас./об.% соединения. Некоторые типичные дозировки находятся в диапазоне от

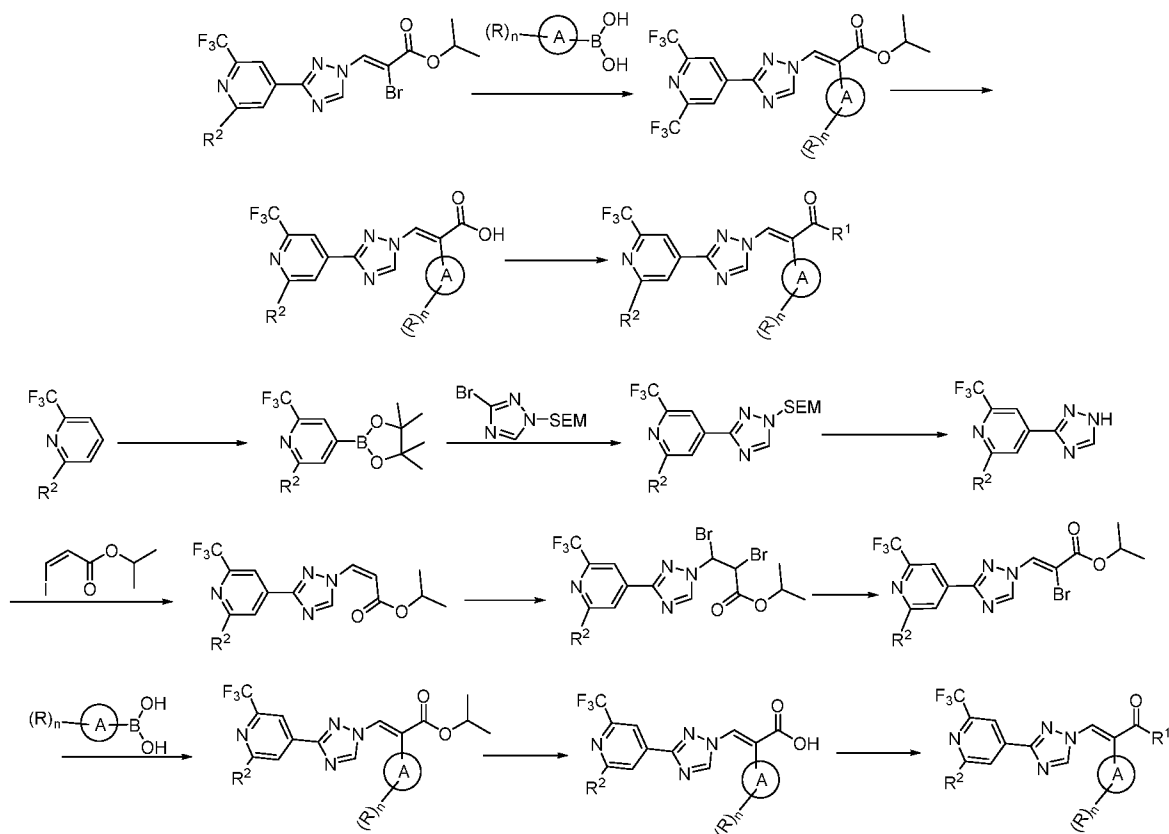
около 1 мг/кг массы тела/день до около 1 г/кг массы тела/день. В некоторых вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг массы тела/день до около 100 мг/кг массы тела/день. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая активность выбранного соединения, состав эксципиента и путь ее введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-эффект, полученных из систем тестирования *in vitro* или на животных моделях.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены с использованием различных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, полученные их комбинациями с другими химическими способами синтеза, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают, но не ограничиваются, примеры согласно настоящей заявке.

Химические реакции согласно конкретным вариантам осуществления настоящей заявки проводят в соответствующем растворителе, который должен быть подходящим для химических изменений согласно настоящей заявке и требуемых реагентов и материалов. Для получения соединений по настоящей заявке специалистам в данной области техники иногда необходимо модифицировать или выбрать процедуру синтеза или реакционный процесс на основе существующих вариантов осуществления.

Важным фактором при планировании пути синтеза в данной области техники является выбор подходящих защитных групп для реакционноспособных функциональных групп (например, amino в настоящей заявке). В качестве примера можно привести ссылку на Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed.) Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, может быть получено с использованием следующих путей получения в комбинации со способами, известными в данной области техники:



где кольцо A, R, n, R² и R¹ являются такими, как определено в настоящей заявке.

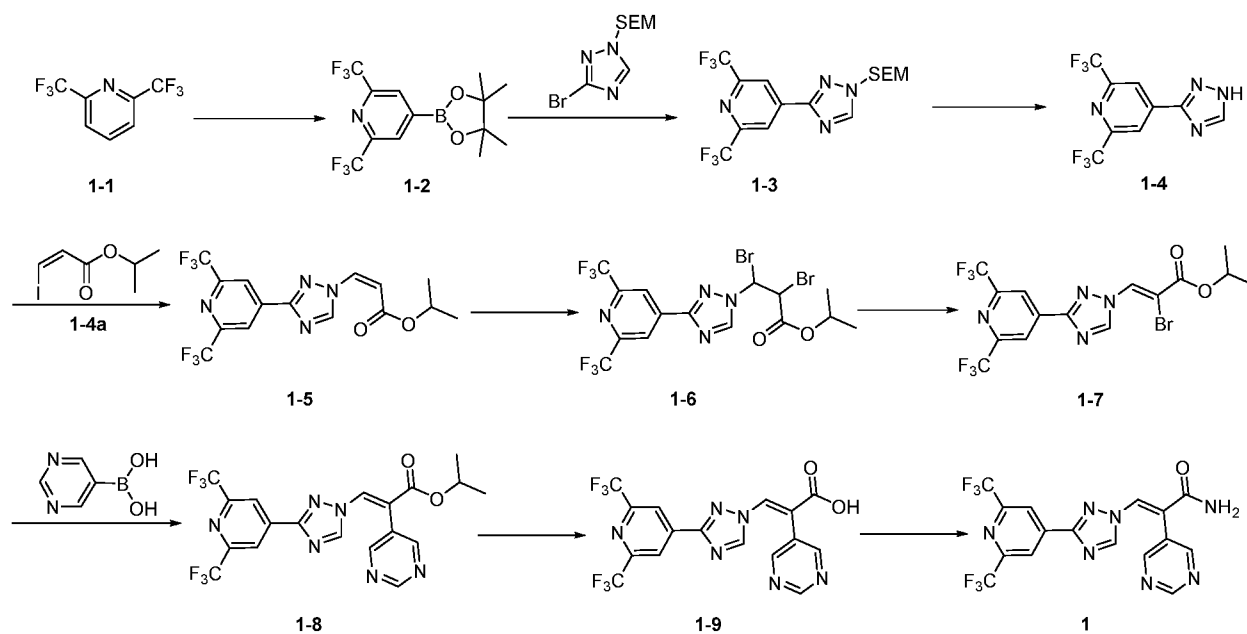
В настоящей заявке используются следующие сокращения:

Pd(dppf)Cl₂ представляет собой [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид; ДМФА представляет собой N,N-диметилформамид; DABCO представляет собой триэтилендиамин; ТГФ представляет собой тетрагидрофуран; SEM представляет собой триметилсилилэтоксиметил.

Для ясности, настоящее изобретение дополнительно описано следующими примерами, которые, однако, не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Все реагенты, используемые в настоящей заявке, являются коммерчески доступными и могут быть использованы без дополнительной очистки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Пример 1



(1) Получение соединения 1-2:

К циклогексану (30 мл) добавляли бис(пинаколато)дифтор (2,13 г), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (18,7 мг) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (23,1 мг). В атмосфере азота смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли 3,5-бис(трифторметил)пиридин (соединение 1-1, 3,0 г). Полученную смесь перемешивали при 55 °С в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 1-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(2) Получение соединения 1-3:

Соединение 1-2 (4,7 г) добавляли к диметиловому эфиру этиленгликоля (50 мл) и добавляли 3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол (3,9 г) и водный раствор (10 мл) карбоната калия (5,8 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 1 час добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (805,8 мг), и полученную смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор гасили ледяной водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу собирали и промывали солевым раствором (50 мл × 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 1-3, которое

непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 1-4:

Соединение 1-3 (5,7 г) диспергировали в 4 М HCl/диоксан (50 мл) и смесь перемешивали при 60 °С. После завершения реакции реакционный раствор медленно выливали в ледяной насыщенный раствор бикарбоната натрия. Полученную смесь доводили до pH = 6-7 с использованием бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 1-4.

(4) Получение соединения 1-5:

Соединение 1-4 (900 мг) диспергировали в ДМФА (20 мл) и добавляли DABCO (716 мг). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 30 мин, а затем охлаждали до 0-10 °С и по каплям добавляли соединение 1-4а (1,15 г). После добавления полученную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1,5 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (50 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 1-5 (750 мг).

(5) Получение соединения 1-6:

Соединение 1-5 (750 мг) добавляли к дихлорметану (20 мл) и смесь охлаждали до 0 °С. Жидкий бром (605 мг) добавляли по каплям в течение 15 мин. После добавления смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду (30 мл), и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором бисульфита натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 1-6.

(6) Получение соединения 1-7:

Соединение 1-6 (1,05 г) добавляли к ТГФ (20 мл) и смесь охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли триэтиламин (383,5 мг). После добавления смесь медленно нагревали до

комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 1-7.

(7) Получение соединения 1-8:

Соединение 1-7 (700 мг), 5-пиримидинбороновую кислоту (220 мг), ацетат калия (435,7 мг) и Pd(dppf)Cl₂ (54 мг) добавляли к диоксану (20 мл) и воде (2 мл). Смесь нагревали до 90 °C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 1-8 (200 мг).

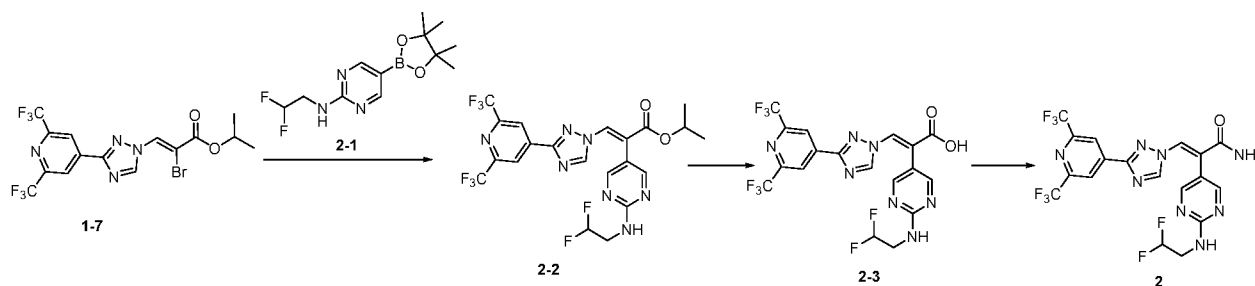
(8) Получение соединения 1-9:

Соединение 1-8 (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл), по каплям добавляли раствор гидроксида натрия (33,9 мг) и воду (15 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор доводили до кислотности (pH 3-5) соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 1-9, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(9) Получение Примера 1:

Соединение 1-9 (182 мг) добавляли к тетрагидрофурану (15 мл), N-метилморфолин (85,6 мг) и изобутилхлорформиат (115,5 мг) добавляли на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (88,8 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением Примера 1 (13 мг). ESI-MS: $m/z = 430,26 [M+H]^+$. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,22 (d, J = 9,8 Гц, 2H), 8,74 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (s, 1H).

Пример 2



(1) Получение соединения 2-2:

Соединения 1-7 (394 мг) и 2-1 (285 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (244 мг), Pd(dppf)Cl₂ (29 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 2-2.

(2) Получение соединения 2-3:

Соединение 2-2 (100 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (38,1 мг) и воду (5 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 2-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

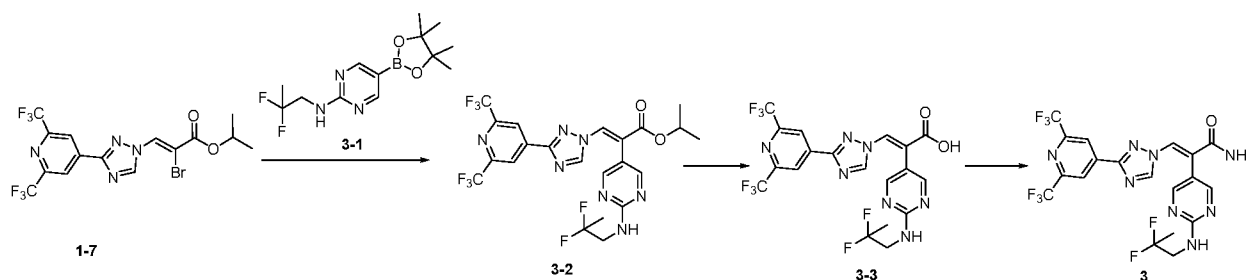
(3) Получение соединения 2:

Соединение 2-3 (91 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (36 мг) и изобутилхлорформиат (49 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (38 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 2 (41 мг). ESI-MS: m/z = 509,32 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,25 (d, J = 10,4 Гц, 5H), 7,76 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,09 (tt, J = 56,5, 4,2 Гц, 1H), 3,74 (dddd, J = 19,0, 14,9, 8,2,

5,2 Гц, 2Н).

Пример 3



(1) Получение соединения 3-2:

Соединения 1-7 (394 мг) и 3-1 (299 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (244 мг), Pd(dppf)Cl₂ (29 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 3-2.

(2) Получение соединения 3-3:

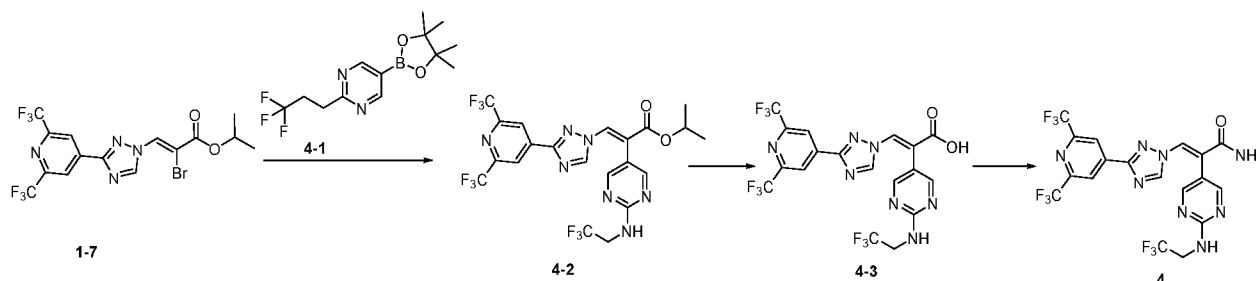
Соединение 3-2 (360 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (133,6 мг) и воду (5 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до рН 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 3-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 3:

Соединение 3-3 (335 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (129 мг) и изобутилхлорформиат (175 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (134 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 3 (90 мг). ESI-MS: m/z = 523,37 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,21 (d, $J = 5,5$ Гц, 3H), 7,76 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,83 (td, $J = 13,6, 6,6$ Гц, 2H), 1,61 (t, $J = 19,0$ Гц, 3H).

Пример 4



(1) Получение соединения 4-2:

Соединения 1-7 (300 мг) и 4-1 (230 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (186,6 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (46 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 4-2.

(2) Получение соединения 4-3:

Соединение 4-2 (302 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (44,6 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 4-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

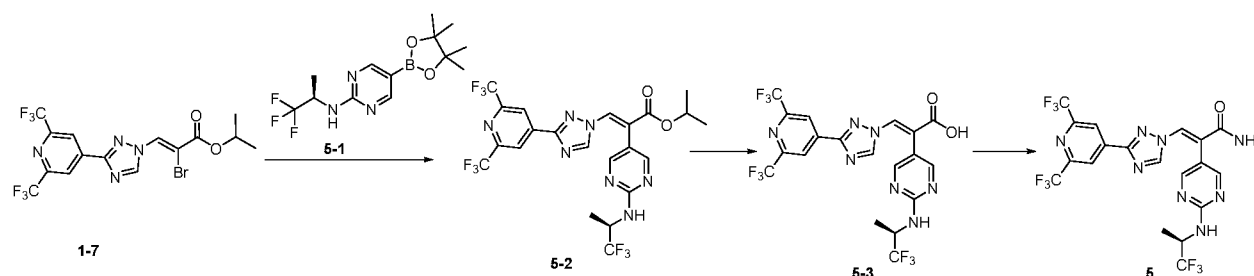
(3) Получение соединения 4:

Соединение 4-3 (280 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (107 мг) и изобутилхлорформиат (145 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (111 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала

вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 4 (30 мг). ESI-MS: $m/z = 527,17 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,16 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 4,6$ Гц, 5H), 7,99 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,18 (q, $J = 8,7, 8,3$ Гц, 2H).

Пример 5



(1) Получение соединения 5-2:

Соединения 1-7 (300 мг) и 5-1 (241 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (187 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 5-2.

(2) Получение соединения 5-3:

Соединение 5-2 (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (29 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при $0-10^\circ\text{C}$ в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом ($20\text{ мл} \times 2$), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 5-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

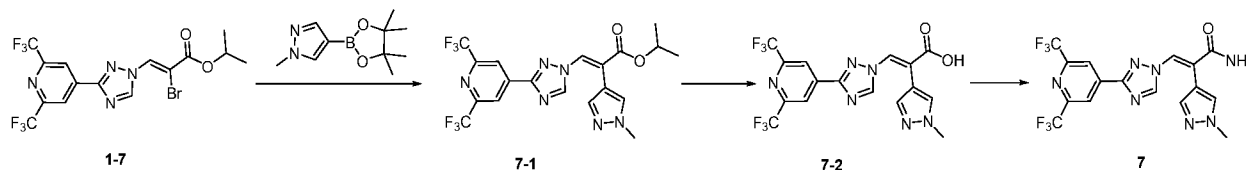
(3) Получение соединения 5:

Соединение 5-3 (185 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (69 мг) и изобутилхлорформиат (94 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (72 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом ($20\text{ мл} \times 2$),

(20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 6 (10 мг). ESI-MS: $m/z = 429,19 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 7,23 (s, 1H).

Пример 7



(1) Получение соединения 7-1:

Соединение 1-7 (300 мг) и сложный пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (158,3 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (186,6 мг), Pd(dppf)Cl₂ (46 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 7-1, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(2) Получение соединения 7-2:

Соединение 7-1 (298 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (52,87 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 7-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

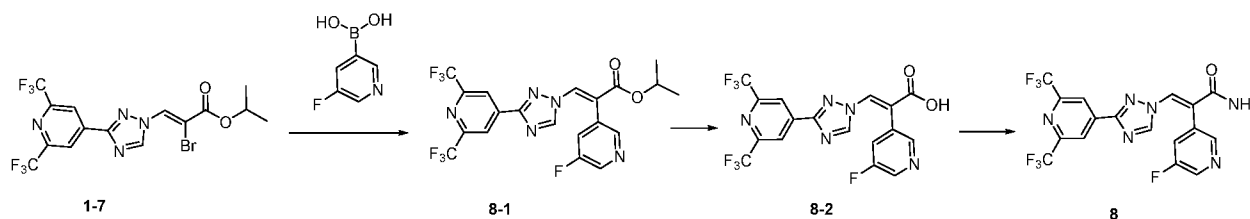
(3) Получение соединения 7:

Соединение 7-2 (270 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (127,45 мг) и изобутилхлорформиат (154,41 мг) на водяной бане со льдом и смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (132,3 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2),

сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 7 (77 мг). ESI-MS: $m/z = 432,18 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H).

Пример 8



(1) Получение соединения 8-1:

Соединение 1-7 (200 мг) и 5-фтор-3-пиридинбороновую кислоту (75,03 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли ацетат калия (124,4 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15,5 мг) и воду (1 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 8-1.

(2) Получение соединения 8-2:

Соединение 8-1 (150 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (65,1 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом ($20\text{ мл} \times 2$), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 8-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

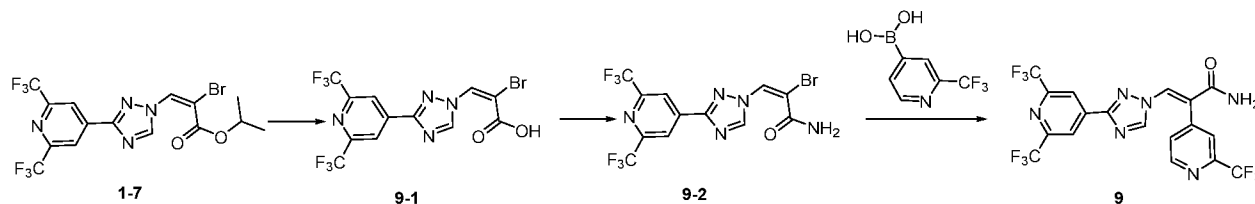
(3) Получение соединения 8:

Соединение 8-2 (138,65 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (62,71 мг) и изобутилхлорформиат (84,68 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (65,1 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом

(20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 8 (43 мг). ESI-MS: $m/z = 447,14 [M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,76 (dt, $J = 10,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 (s, 1H).

Пример 9



(1) Получение соединения 9-1:

Соединение 1-7 (500 мг) растворяли в тетрагидрофуране (12 мл), по каплям добавляли раствор гидроксида натрия (84,5 мг) и воду (12 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 9-1, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(2) Получение соединения 9-2:

Соединение 9-1 (455 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (213,7 мг) и изобутилхлорформиат (288,6 мг) на водяной бане со льдом и смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (222 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, с получением соединения 9-2. ESI-MS: $m/z = 430,04/432,06 [M+H]^+$.

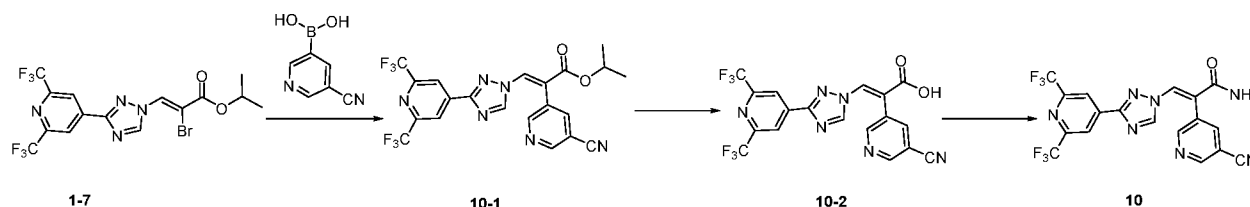
(3) Получение соединения 9:

Соединение 9-2 (180 мг) и 2-трифторметилпиридин-4-бороновую кислоту (95,9 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (6 мл) и добавляли ацетат калия (123 мг), $Pd(dppf)Cl_2$ (15,3 мг) и воду (0,6 мл). Смесь нагревали до 90 °C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном

давлении и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 9 (18 мг). ESI-MS: $m/z = 497,09 [M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H).

Пример 10



(1) Получение соединения 10-1:

Соединение 1-7 (200 мг) и 5-циано-3-пиридинилбороновую кислоту (75,03 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли ацетат калия (124,4 мг), $Pd(dppf)Cl_2$ (15,5 мг) и воду (1 мл). Смесь нагревали до $90^\circ C$ и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 10-1.

(2) Получение соединения 10-2:

Соединение 10-1 (173 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (73,12 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом ($20 \text{ мл} \times 2$), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 10-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

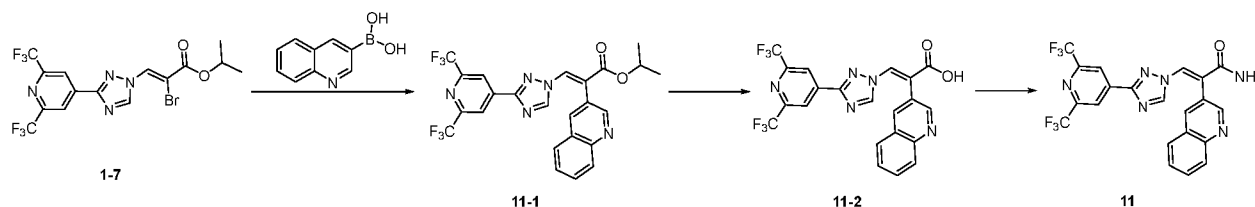
(3) Получение соединения 10:

Соединение 10-2 (159 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (70,8 мг) и изобутилхлорформиат (95,6 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (73,5 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом ($20 \text{ мл} \times 2$), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала

вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 10 (23 мг). ESI-MS: $m/z = 454,20 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 9,09 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,30 (s, 1H).

Пример 11



(1) Получение соединения 11-1:

Соединение 1-7 (300 мг) и 3-хинолинбороновую кислоту (131,61 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (186,6 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (46 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 11-1, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(2) Получение соединения 11-2:

Соединение 11-1 (328 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (52,87 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 11-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

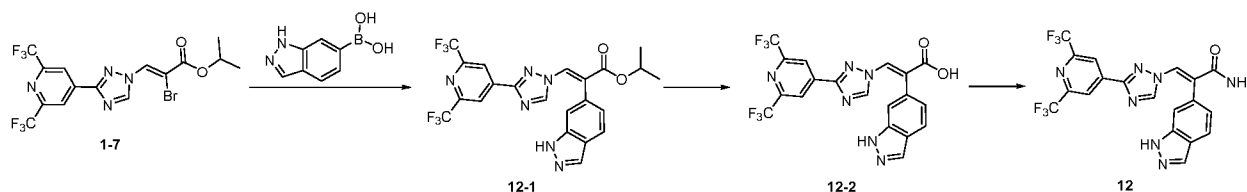
(3) Получение соединения 11:

Соединение 11-2 (301 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (127,45 мг) и изобутилхлорформиат (154,41 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (132,3 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала

вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 11 (30 мг); ESI-MS: $m/z = 479,31 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,84 (ddd, $J = 8,5, 6,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,36 (s, 1H).

Пример 12



(1) Получение соединения 12-1:

Соединение 1-7 (300 мг) и индазол-6-бороновую кислоту (123,22 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (186,6 мг), Pd(dppf)Cl_2 (46 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 12-1, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(2) Получение соединения 12-2:

Соединение 12-1 (321 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (52,87 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 12-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

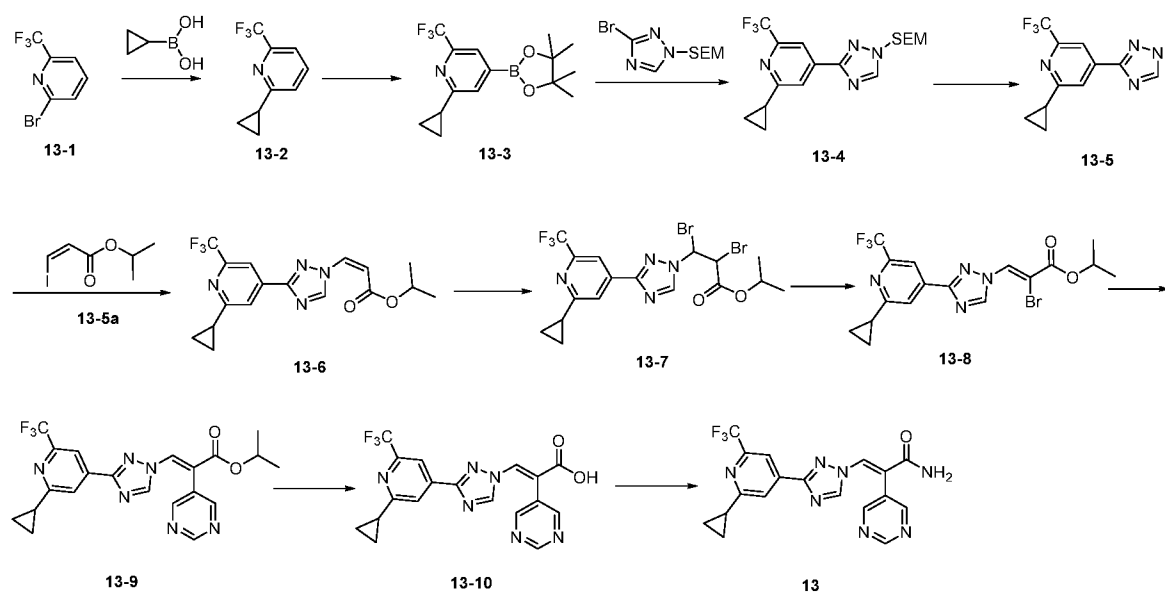
(3) Получение соединения 12:

Соединение 12-2 (295 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (127,45 мг) и изобутилхлорформиат (154,41 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (132,3 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2),

сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 12 (40 мг). ESI-MS: $m/z = 468,22 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (t, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,82 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Гц, 1H).

Пример 13



(1) Получение соединения 13-2:

Соединение 13-1 (15 г), циклопропилбороновую кислоту (11,4 г), карбонат калия (27,5 г) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,4 г) диспергировали в диоксане (150 мл) и воде (15 мл). Смесь нагревали до $90\text{ }^\circ\text{C}$ и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 13-2.

(2) Получение соединения 13-3:

Бис(пинаколато)дифтор (6,51 г), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (76,16 мг) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (70,82 мг) диспергировали в циклогексане (80 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин в атмосфере азота и добавляли соединение 13-2 (8,0

г). Полученную смесь перемешивали при 55 °С в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор гасили ледяной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 13-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 13-4:

Соединение 13-3 (10,7 г) диспергировали в диметиловом эфире этиленгликоля (80 мл) и добавляли 3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-1,2,4-триазол (10,5 г) и водный раствор (16 мл) карбоната калия (14,18 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 1 час добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,97 г), и полученную смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор гасили ледяной водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Органическую фазу собирали и промывали солевым раствором (60 мл × 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 13-4, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(4) Получение соединения 13-5:

Соединение 13-4 (6,0 г) диспергировали в растворе хлористого водорода в 1,4-диоксане (4,0 М, 50 мл) и перемешивали смесь при 60 °С до завершения реакции. Реакционный раствор медленно выливали в ледяной насыщенный раствор бикарбоната натрия. Полученную смесь доводили до pH = 7-8 с использованием бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 13-5.

(5) Получение соединения 13-6:

Соединение 13-5 (4 г) диспергировали в ДМФА (20 мл) и диоксане (20 мл) и добавляли DABCO (3,5 г). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 30 мин, а затем охлаждали до 0-10 °С и по каплям добавляли соединение 13-5а (5,6 г). После добавления полученную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1,5 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (100 мл), и полученную смесь

экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 13-6 (3,0 г).

(6) Получение соединения 13-7:

Соединение 13-6 (3 г) диспергировали в дихлорметане (30 мл) и охлаждали смесь до 0 °С. Жидкий бром (2,6 г) добавляли по каплям в течение 15 мин. После добавления смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду (40 мл), и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором бисульфита натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 13-7.

(7) Получение соединения 13-8:

Соединение 13-7 (4,3 г) диспергировали в тетрагидрофуране (40 мл) и охлаждали смесь до 0 °С. По каплям добавляли триэтиламин (1,65 г). После добавления смесь медленно нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 6 часов. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 13-8 (2 г).

(8) Получение соединения 13-9:

Соединение 13-8 (300 мг), 5-пиримидинбороновую кислоту (100 мг), ацетат калия (198 мг) и Pd(dppf)Cl₂ (24,6 мг) диспергировали в диоксане (8 мл) и воде (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 13-9 (200 мг).

(9) Получение соединения 13-10:

Соединение 13-9 (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (8 мл), по каплям

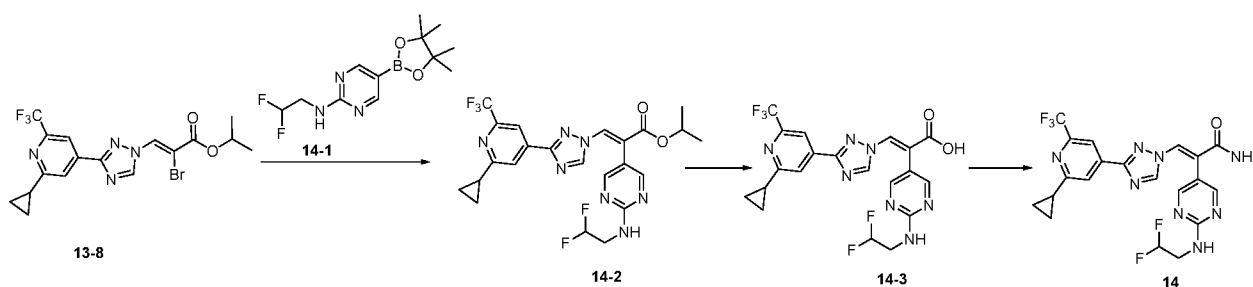
добавляли раствор гидроксида натрия (36 мг) и воду (8 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 13-10, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(10) Получение соединения 13:

Соединение 13-10 (181 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (91 мг) и изобутилхлорформиат (123 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (95 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 13 (57 мг). ESI-MS: $m/z = 402,27 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,28 (tt, $J = 8,3, 4,7$ Гц, 1H), 1,10 (dq, $J = 6,6, 3,8$ Гц, 2H), 0,99 – 0,91 (m, 2H).

Пример 14



(1) Получение соединения 14-2:

Соединения 13-8 (300 мг) и 14-1 (228 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (15 мл) и добавляли ацетат калия (196 мг), Pd(dppf)Cl₂ (22 мг) и воду (1,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 14-2.

(2) Получение соединения 14-3:

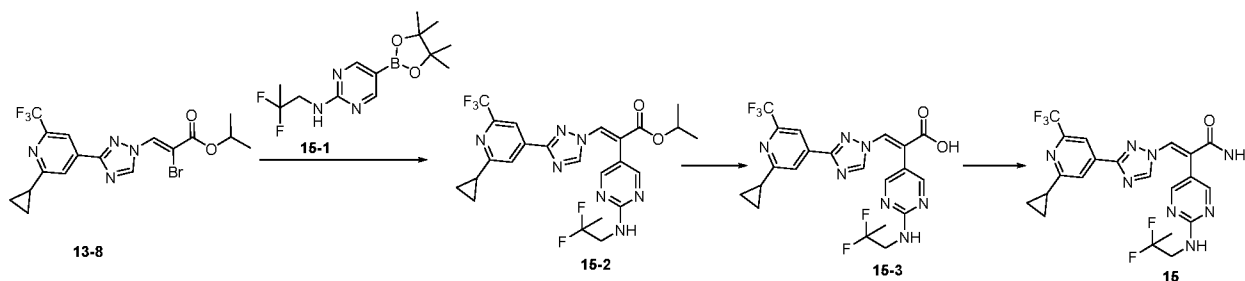
Соединение 14-2 (100 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (40,1 мг) и воду (5 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 14-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 14:

Соединение 14-3 (60 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (26 мг) и изобутилхлорформиат (35 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (27 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 14 (10 мг). ESI-MS: $m/z = 481,3 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,21 (s, 3H), 7,84 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,76 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,10 (tt, $J = 56,5, 4,2$ Гц, 1H), 3,74 (tdd, $J = 15,0, 6,2, 4,1$ Гц, 2H), 2,30 (tt, $J = 8,1, 4,7$ Гц, 1H), 1,08 (dt, $J = 8,1, 3,2$ Гц, 2H), 0,99 – 0,95 (m, 2H).

Пример 15



(1) Получение соединения 15-2:

Соединения 13-8 (371 мг) и 15-1 (299 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (55 мл) и добавляли ацетат калия (244 мг), Pd(dppf)Cl₂ (30 мг) и воду (1,5 мл). Смесь нагревали до

90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 15-2.

(2) Получение соединения 15-3:

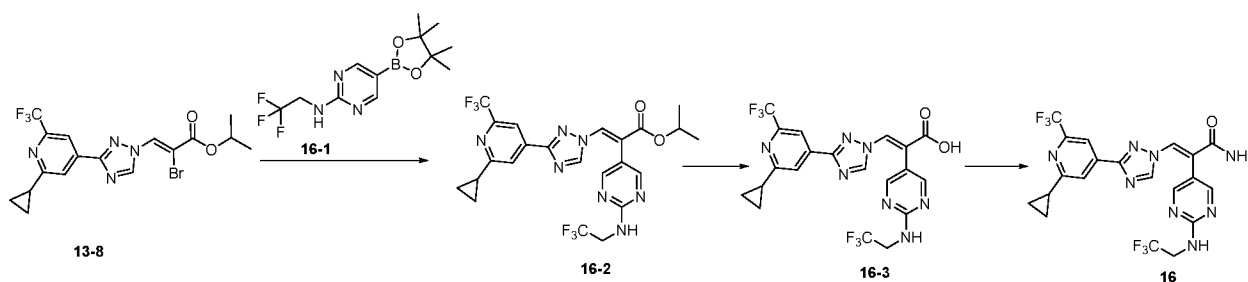
Соединение 15-2 (340 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (132,7 мг) и воду (5 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 15-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 15:

Соединение 15-3 (312 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (127 мг) и изобутилхлорформат (172 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (132 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 15 (70 мг). ESI-MS: $m/z = 495,39 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 3,2$ Гц, 3H), 7,84 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,77 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,83 (td, $J = 13,6, 6,6$ Гц, 2H), 2,29 (tt, $J = 8,3, 4,7$ Гц, 1H), 1,61 (t, $J = 19,0$ Гц, 3H), 1,08 (dt, $J = 8,0, 3,2$ Гц, 2H), 1,00 – 0,94 (m, 2H).

Пример 16



(1) Получение соединения 16-2:

Соединения 13-8 (400 мг) и 16-1 (327 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (15 мл) и добавляли ацетат калия (264 мг), Pd(dppf)Cl₂ (65,7 мг) и воду (1,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 16-2.

(2) Получение соединения 16-3:

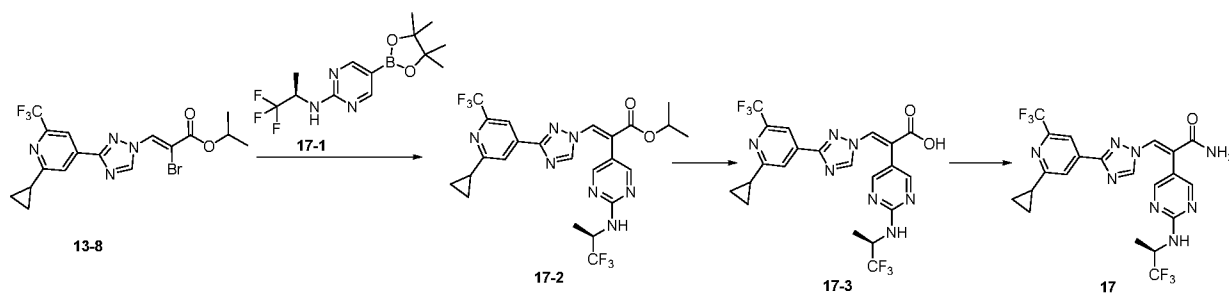
Соединение 16-2 (300 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (46,5 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 16-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 16:

Соединение 16-3 (276 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (112 мг) и изобутилхлорформиат (151 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (116 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 16 (58,4 мг). ESI-MS: m/z = 499,28 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,1 Гц, 3H), 8,00 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,18 (qd, J = 9,5, 6,6 Гц, 2H), 2,28 (tt, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 1,08 (dt, J = 8,0, 3,2 Гц, 2H), 0,99 – 0,94 (m, 2H).

Пример 17



(1) Получение соединения 17-2:

Соединения 13-8 (400 мг) и 17-1 (342 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (15 мл) и добавляли ацетат калия (264 мг), Pd(dppf)Cl₂ (65,7 мг) и воду (1,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 17-2.

(2) Получение соединения 17-3:

Соединение 17-2 (400 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (91 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом. Температуру регулировали при 0-10 °С, и смесь оставляли реагировать в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 3-5 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 17-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

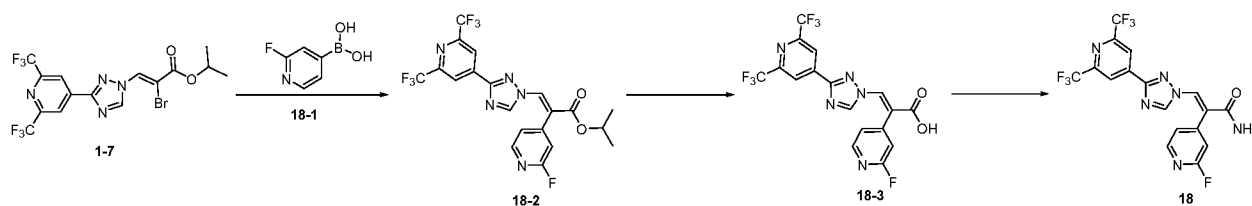
(3) Получение соединения 17:

Соединение 17-3 (370 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (146 мг) и изобутилхлорформиат (197 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (151 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 17 (49 мг). ESI-MS: m/z = 513,33 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 7,96 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,95 (h, J = 7,2 Гц, 1H), 2,29 (tt, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 1,35 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,07 (dt, J = 8,3, 3,1 Гц, 2H), 0,98 (dq, J = 7,0,

3,4 Гц, 2Н).

Пример 18



(1) Получение соединения 18-2:

Соединение 1-7 (300 мг) и 2-фторпиридин-4-бороновую кислоту (18-1, 107 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (186,6 мг), Pd(dppf)Cl₂ (23,2 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ (тонкослойная хроматография), реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 18-2.

(2) Получение соединения 18-3:

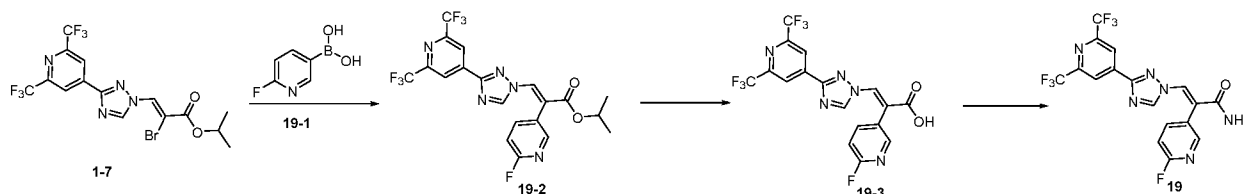
Соединение 18-2 (240 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (61,7 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при 0-5 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до рН 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 18-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 18:

Соединение 18-3 (219 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (99 мг) и изобутилхлорформиат (133,8 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (102,9 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 18 (57 мг). ESI-MS: m/z = 447,17 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,26 (dt, $J = 5,1, 1,7$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H).

Пример 19



(1) Получение соединения 19-2:

Соединение 1-7 (200 мг) и 2-фторпиридин-5-бороновую кислоту (19-1, 71,5 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли ацетат калия (124,4 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15,5 мг) и воду (1 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 19-2.

(2) Получение соединения 19-3:

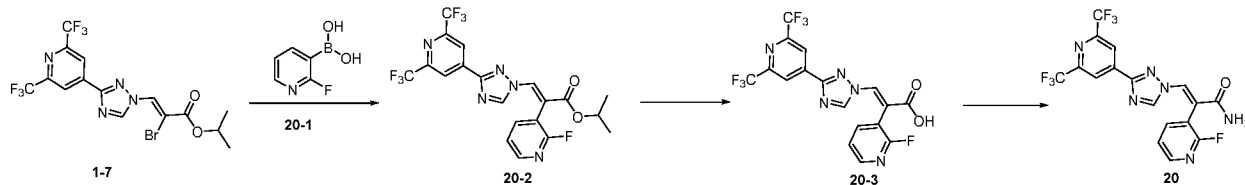
Соединение 19-2 (205 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (35,4 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 19-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 19:

Соединение 19-3 (137,4 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (64,74 мг) и изобутилхлорформиат (87,41 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (67,2 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 19 (70 мг). ESI-MS: $m/z = 447,15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,89 (td, $J = 8,1, 2,5$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Гц, 2H).

Пример 20



(1) Получение соединения 20-2:

Соединение 1-7 (200 мг) и 2-фторпиридин-3-бороновую кислоту (20-1, 71,5 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли ацетат калия (124,4 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15,5 мг) и воду (1 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 20-2.

(2) Получение соединения 20-3:

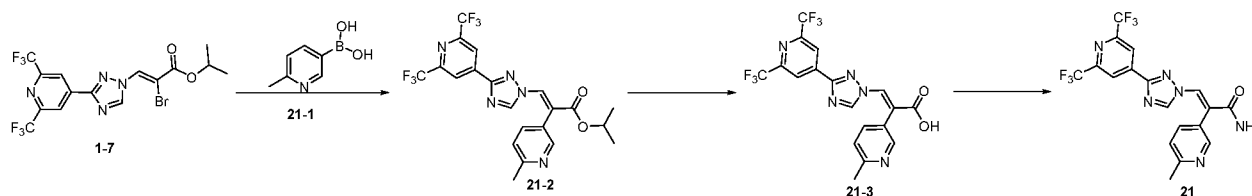
Соединение 20-2 (205 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (35,4 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 20-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 20:

Соединение 20-3 (137,4 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (64,74 мг) и изобутилхлорформиат (87,41 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (67,2 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с

получением соединения 20 (15 мг). ESI-MS: $m/z = 447,16 [M+H]^+$.

Пример 21



(1) Получение соединения 21-2:

Соединение 1-7 (300 мг) и 6-метилпиридин-3-бороновую кислоту (21-1, 104 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (186,6 мг), Pd(dppf)Cl₂ (23,2 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 21-2.

(2) Получение соединения 21-3:

Соединение 21-2 (120 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (20,7 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при 0-5 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 21-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

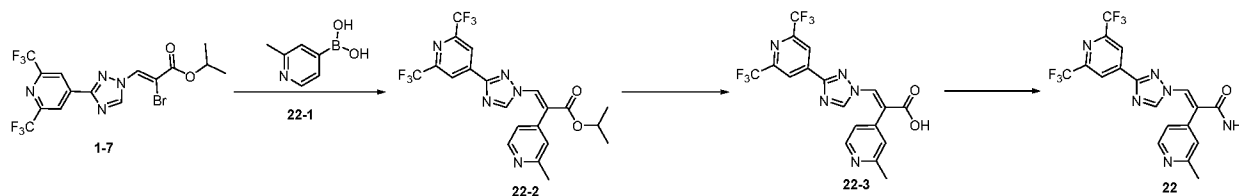
(3) Получение соединения 21:

Соединение 21-3 (109 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (50 мг) и изобутилхлорформиат (67,5 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (51,9 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 21 (42 мг). ESI-MS: $m/z = 443,17 [M+H]^+$.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11

(s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).

Пример 22



(1) Получение соединения 22-2:

Соединение 1-7 (300 мг) и 2-метилпиридин-4-бороновую кислоту (22-1, 104 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (186,6 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23,2 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 22-2.

(2) Получение соединения 22-3:

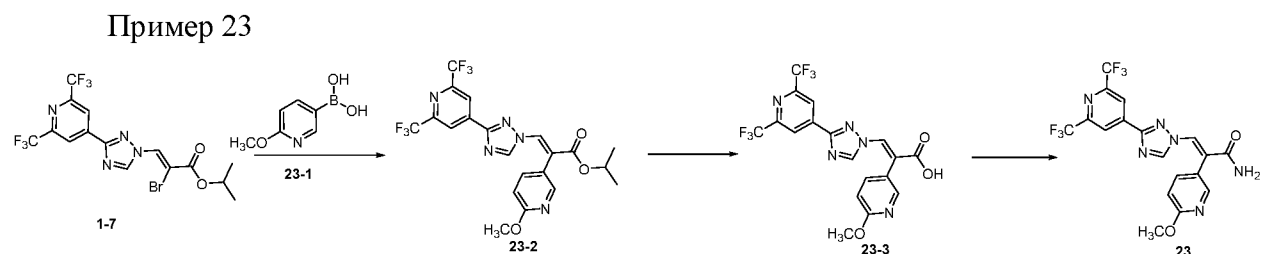
Соединение 22-2 (170 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (29 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при 0-5 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до рН 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 22-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 22:

Соединение 22-3 (155 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (70,8 мг) и изобутилхлорформиат (95,6 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (73,5 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением

соединения 22 (57 мг). ESI-MS: $m/z = 443,16 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,49 (dd, $J = 5,0, 0,8$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,21 – 7,19 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,1, 1,6$ Гц, 1H), 2,49 (s, 3H).



(1) Получение соединения 23-2:

Соединение 1-7 (300 мг) и 6-метокси-3-пиридинбороновую кислоту (23-1, 116,23 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли ацетат калия (186,7 мг), Pd(dppf)Cl₂ (23,2 мг) и воду (1 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 23-2.

(2) Получение соединения 23-3:

Соединение 23-2 (306 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (53,2 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 23-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

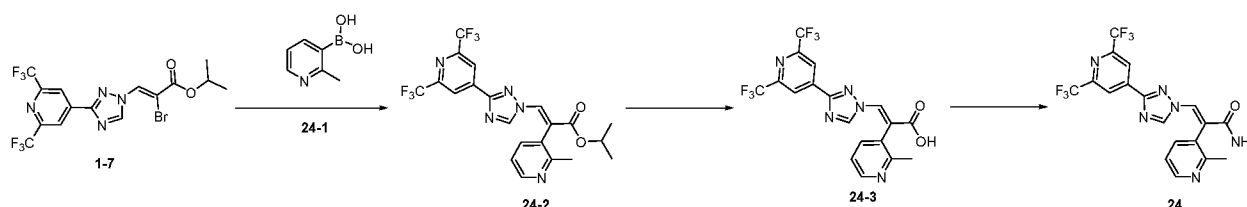
(3) Получение соединения 23:

Соединение 23-3 (289 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (128,3 мг) и изобутилхлорформиат (173,2 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (133,1 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать

жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 23 (100 мг). ESI-MS: $m/z = 459,22 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,07 – 8,04 (m, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H).

Пример 24



(1) Получение соединения 24-2:

Соединение 1-7 (300 мг) и 2-метилпиридин-3-бороновую кислоту (24-1, 104 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (186,6 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23,2 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 24-2.

(1) Получение соединения 24-3:

Соединение 24-2 (150 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (38,9 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при 0-25 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до рН 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 24-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

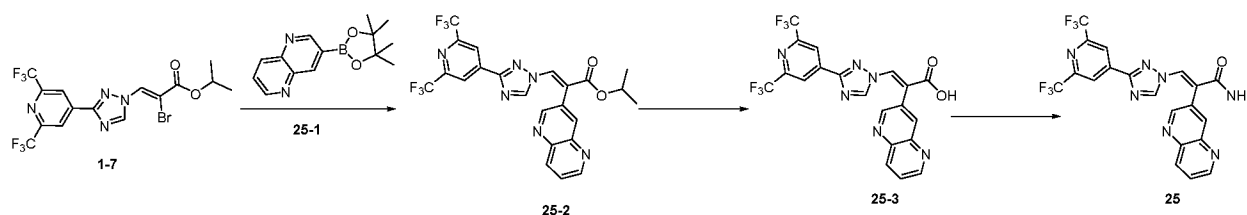
(3) Получение соединения 24

Соединение 24-3 (137 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (62,5 мг) и изобутилхлорформиат (84,4 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (64,9 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать

жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 24 (82 мг). ESI-MS: $m/z = 443,28 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,51 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

Пример 25



(1) Получение соединения 25-2:

Соединения 1-7 (300 мг) и 25-1 (195 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (186,6 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (46 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 25-2.

(2) Получение соединения 25-3:

Соединение 25-2 (240 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (57,8 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 25-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

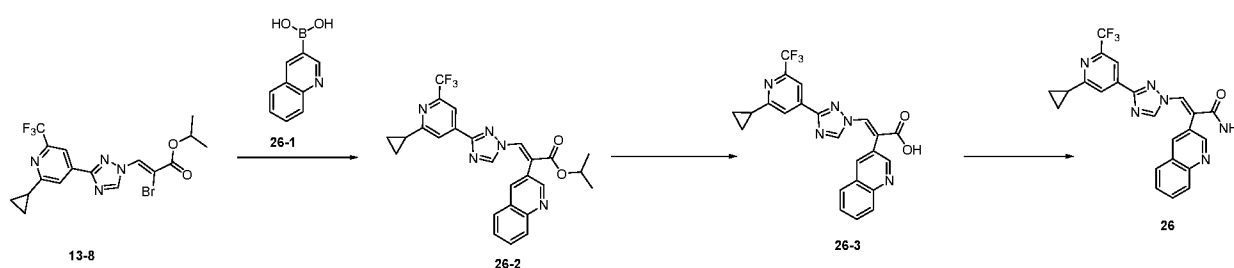
(3) Получение соединения 25:

Соединение 25-3 (220 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли N-метилморфолин (93 мг) и изобутилхлорформиат (125 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (96 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду

для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 25 (86 мг). ESI-MS: $m/z = 480,24 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 9,04 (dd, $J = 4,2, 1,7$ Гц, 1H), 8,89 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,53 – 8,45 (m, 2H), 8,34 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Гц, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,38 (s, 1H).

Пример 26



(1) Получение соединения 26-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 3-хинолинбороновую кислоту (26-1, 76,6 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 26-2.

(2) Получение соединения 26-3:

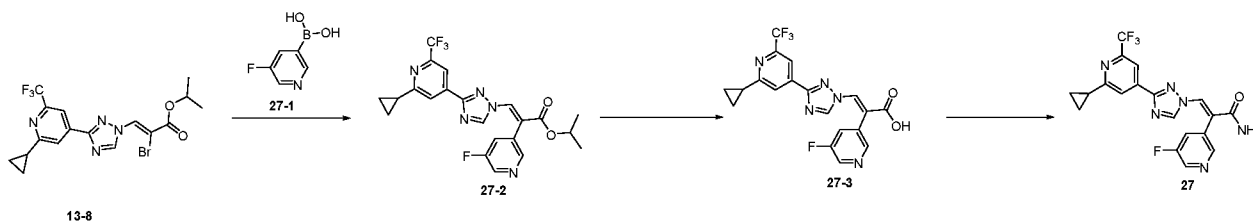
Соединение 26-2 (120 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (30,6 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 26-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 26:

Соединение 26-3 (100 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (44,5 мг) и изобутилхлорформиат (60,1 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (46,2 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 26 (40 мг); ESI-MS: $m/z = 451,20 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,82 (ddd, $J = 8,5, 6,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,64 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,2$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 2,07 (tt, $J = 8,1, 4,7$ Гц, 1H), 1,06 – 0,97 (m, 2H), 0,83 – 0,75 (m, 2H).

Пример 27



(1) Получение соединения 27-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 5-фтор-3-пиридинбороновую кислоту (27-1, 76,1 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 27-2.

(2) Получение соединения 27-3:

Соединение 27-2 (120 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (32,8 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха

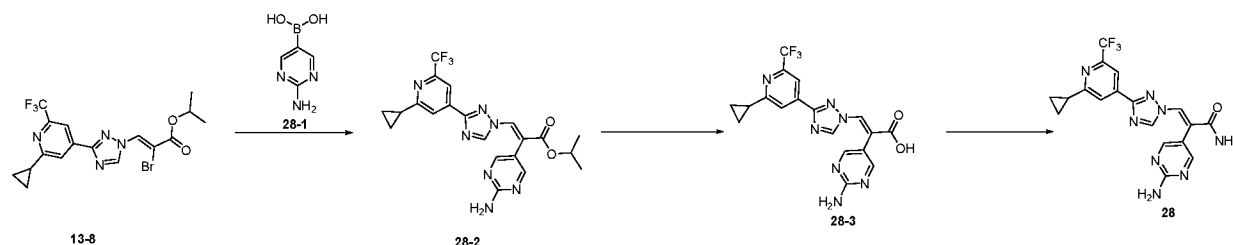
при пониженном давлении с получением соединения 27-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 27:

Соединение 27-3 (100 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (48,6 мг) и изобутилхлорформиат (65,6 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (50,4 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 27 (40 мг). ESI-MS: $m/z = 419,22 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J = 19,3$ Гц, 2H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,28 (tt, $J = 8,4, 4,7$ Гц, 1H), 1,10 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Гц, 2H), 0,93 (dd, $J = 4,7, 2,6$ Гц, 2H).

Пример 28



(1) Получение соединения 28-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 2-аминопиримидин-5-бороновую кислоту (28-1, 75 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 28-2.

(2) Получение соединения 28-3:

Соединение 28-2 (102 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (27,7 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со

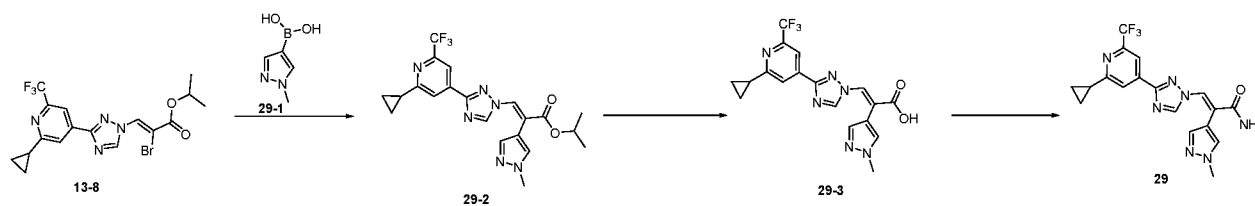
льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 28-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 28:

Соединение 28-3 (100 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (48,6 мг) и изобутилхлорформиат (65,6 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (50,4 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 28 (45 мг); ESI-MS: $m/z = 417,22 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 1,09 (dt, $J = 8,0, 3,2$ Гц, 2H), 0,98 (dq, $J = 6,9, 3,9$ Гц, 2H).

Пример 29



(1) Получение соединения 29-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 1-метил-1H-пиразол-4-бороновую кислоту (29-1, 68 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 29-2.

(2) Получение соединения 29-3:

Соединение 29-2 (100 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям

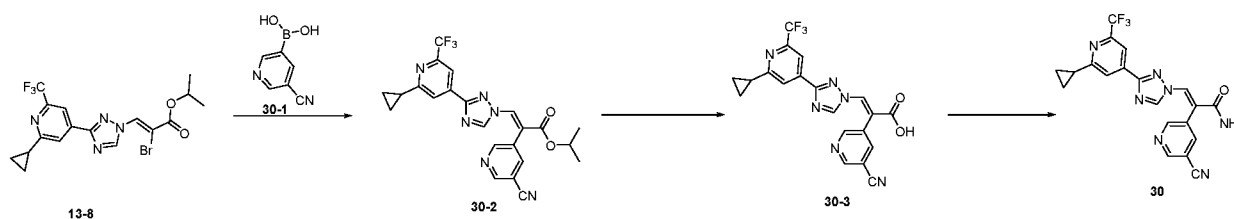
добавляли раствор гидрата гидроксида лития (27,7 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 29-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 29:

Соединение 29-3 (88,96 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (44,5 мг) и изобутилхлорформиат (60,09 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (46,2 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 29 (30 мг). ESI-MS: $m/z = 404,24 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,08 – 8,03 (m, 1H), 7,94 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,37 (tt, $J = 8,1, 4,7$ Гц, 1H), 1,10 (dt, $J = 8,1, 3,2$ Гц, 2H), 1,00 (dq, $J = 7,0, 4,3, 3,9$ Гц, 2H).

Пример 30



(1) Получение соединения 30-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 5-циано-пиридин-3-бороновую кислоту (30-1, 79,8 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и

очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 30-2.

(2) Получение соединения 30-3:

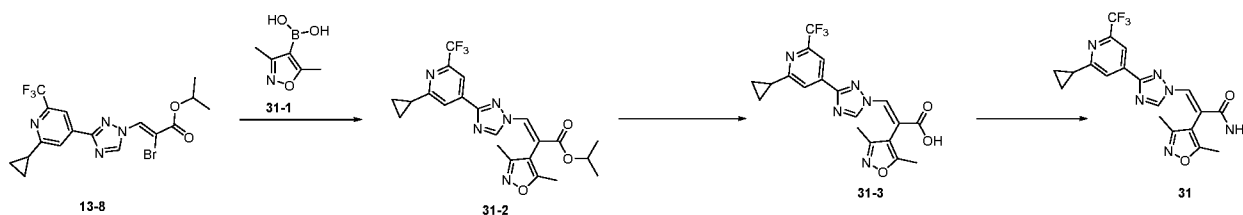
Соединение 30-2 (150 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (40,28 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 30-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 30:

Соединение 30-3 (136,44 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (64,74 мг) и изобутилхлорформат (87,4 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (67,2 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 30 (45 мг). ESI-MS: $m/z = 426,21 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 9,09 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,29 (tt, $J = 8,1, 4,7$ Гц, 1H), 1,10 (dt, $J = 8,1, 3,3$ Гц, 2H), 0,97 – 0,89 (m, 2H).

Пример 31



(1) Получение соединения 31-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 3,5-диметилизоксазол-4-бороновую кислоту (31-1,

76,1 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (186,6 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 31-2.

(2) Получение соединения 31-3:

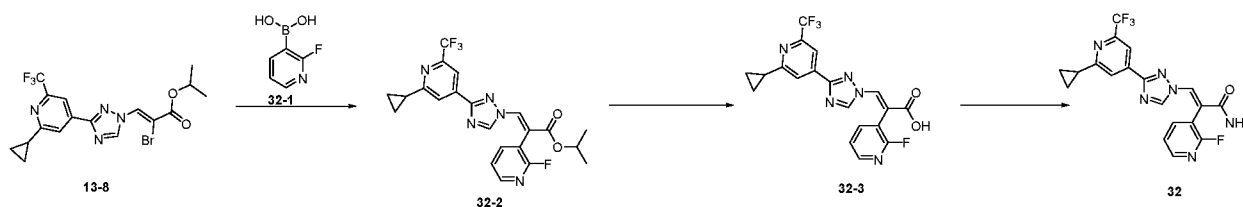
Соединение 31-2 (150 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (41,54 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 31-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 31:

Соединение 31-3 (134 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (64,74 мг) и изобутилхлорформиат (87,4 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (67,2 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 31 (30 мг). ESI-MS: $m/z = 419,23 [M+H]^+$.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,31 (tt, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,14 – 1,08 (m, 2H), 1,01 – 0,95 (m, 2H).

Пример 32



(1) Получение соединения 32-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 2-фторпиридин-3-бороновую кислоту (32-1, 76,1 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (186,6 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 32-2.

(2) Получение соединения 32-3:

Соединение 32-2 (70 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (18,9 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 32-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

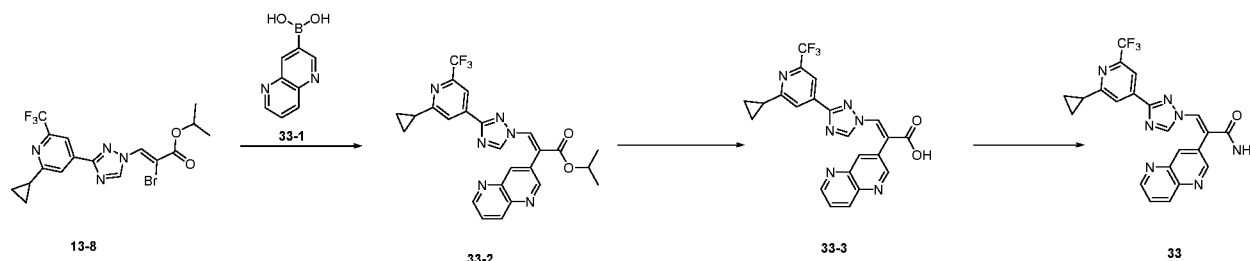
(3) Получение соединения 32:

Соединение 32-3 (50 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (24,3 мг) и изобутилхлорформат (32,7 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (25,2 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 32 (10 мг). ESI-MS: m/z = 419,21 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 5,0, 1,9 Гц, 1H), 7,86 (ddd, J = 9,5, 7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,3 Гц, 1H),

7,44 (ddd, $J = 7,1, 4,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,27 (tt, $J = 8,2, 4,7$ Гц, 1H), 1,10 (dt, $J = 8,1, 3,3$ Гц, 2H), 0,97 – 0,90 (m, 2H).

Пример 33



(1) Получение соединения 33-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и [1,5]нафтиридин-3-бороновую кислоту (33-1, 138,3 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 33-2.

(2) Получение соединения 33-3:

Соединение 33-2 (160 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (40,28 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 33-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

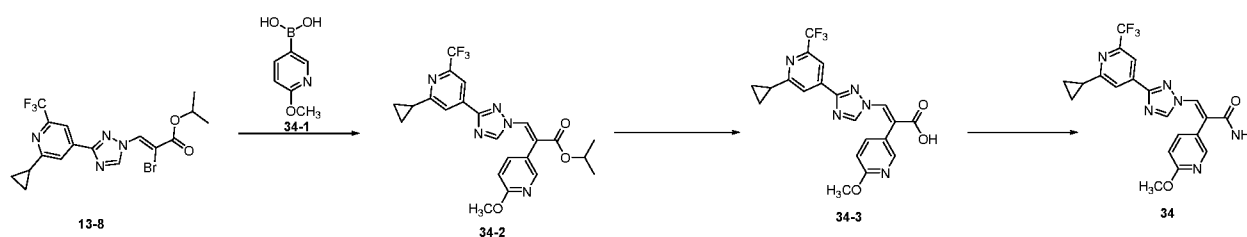
(3) Получение соединения 33:

Соединение 33-3 (144,7 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (64,74 мг) и изобутилхлорформиат (87,4 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (67,2 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать

жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 33 (20 мг). ESI-MS: $m/z = 452,21 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 9,03 (dd, $J = 4,2, 1,7$ Гц, 1H), 8,87 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 2,10 (tt, $J = 8,4, 4,7$ Гц, 1H), 1,01 (dt, $J = 6,4, 3,3$ Гц, 2H), 0,79 (dq, $J = 6,9, 4,0$ Гц, 2H).

Пример 34



(1) Получение соединения 34-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 2-метоксипиридин-5-бороновую кислоту (34-1, 82,6 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 34-2.

(2) Получение соединения 34-3:

Соединение 34-2 (180 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (47,9 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 34-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

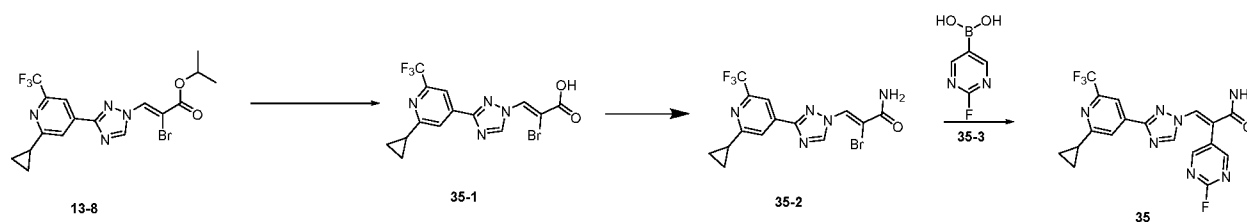
(3) Получение соединения 34:

Соединение 34-3 (163,9 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (76,8 мг) и изобутилхлорформиат (103,8 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (79,8 мг),

и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 34 (80 мг). ESI-MS: $m/z = 431,19 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,29 (tt, $J = 8,1, 4,8$ Гц, 1H), 1,12 – 1,05 (m, 2H), 0,98 – 0,93 (m, 2H).

Пример 35



(1) Получение соединения 35-1:

Соединение 13-8 (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (56,65 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 35-1, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(2) Получение соединения 35-2:

Соединение 35-1 (181,4 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (91,04 мг) и изобутилхлорформиат (122,9 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (94,5 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, с получением соединения 35-2, которое непосредственно

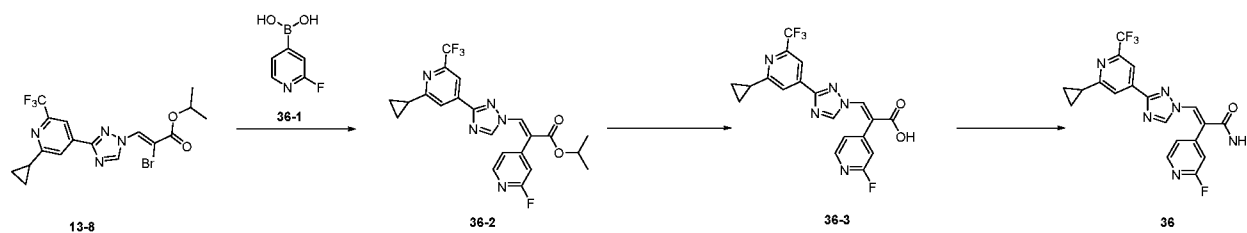
использовали на следующей стадии.

(2) Получение соединения 35:

Соединение 35-2 (200 мг) и 2-фторпиримидин-5-бороновую кислоту (35-3, 134,4 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (147,21 мг), Pd(dppf)Cl₂ (18,3 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 35 (30 мг). ESI-MS: $m/z = 420,19 [M+H]^+$.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 2,28 (tt, J = 8,4, 4,7 Гц, 1H), 1,11 (dq, J = 6,7, 3,9 Гц, 2H), 1,00 – 0,89 (m, 2H).

Пример 36



(1) Получение соединения 36-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 2-фторпиримидин-4-бороновую кислоту (36-1, 76,09 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 36-2.

(2) Получение соединения 36-3:

Соединение 36-2 (150 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (40,3 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом,

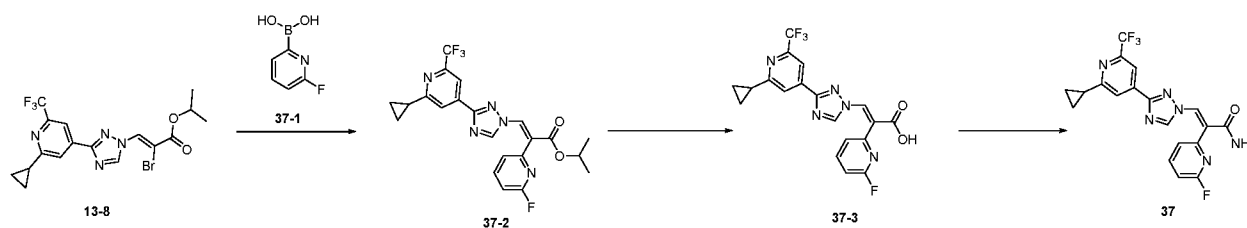
сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 36-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 36:

Соединение 36-3 (100 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (48,5 мг) и изобутилхлорформиат (65,5 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (50,4 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 36 (30 мг). ESI-MS: $m/z = 419,19 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,26 (tt, $J = 8,3, 4,7$ Гц, 1H), 1,10 (dq, $J = 6,8, 3,9$ Гц, 2H), 0,94 (dq, $J = 6,7, 4,0$ Гц, 2H).

Пример 37



(1) Получение соединения 37-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 6-фторпиридин-2-бороновую кислоту (37-1, 76,09 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 37-2.

(2) Получение соединения 37-3:

Соединение 37-2 (170 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (46,4 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со

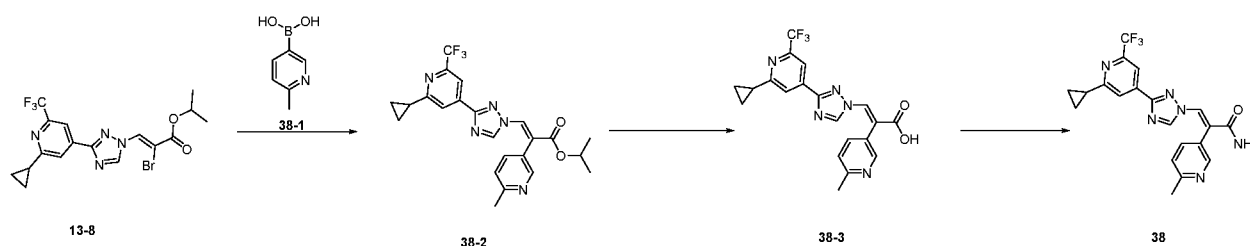
льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 37-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 37:

Соединение 37-3 (155,2 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (74,8 мг) и изобутилхлорформиат (101,1 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (77,7 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 37 (40 мг). ESI-MS: $m/z = 419,19 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,01 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,05 (q, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Гц, 2H), 2,29 (tt, $J = 8,4, 4,7$ Гц, 1H), 1,09 (dq, $J = 6,5, 3,8$ Гц, 2H), 0,94 (dt, $J = 5,0, 3,3$ Гц, 2H).

Пример 38



(1) Получение соединения 38-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 2-метилпиридин-5-бороновую кислоту (38-1, 73,95 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 38-2.

(2) Получение соединения 38-3:

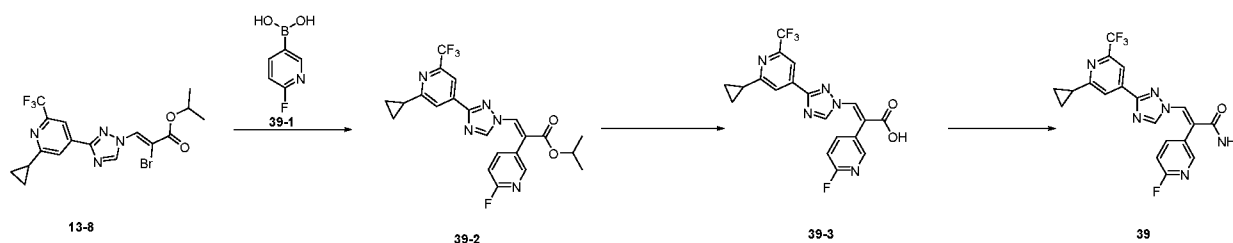
Соединение 38-2 (105 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (28,95 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 38-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 38:

Соединение 38-3 (95,5 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (46,5 мг) и изобутилхлорформат (62,8 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (48,3 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 38 (30 мг). ESI-MS: $m/z = 415,24 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Гц, 2H), 7,53 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (tt, $J = 8,3, 4,7$ Гц, 1H), 1,09 (dt, $J = 8,1, 3,3$ Гц, 2H), 1,00 – 0,89 (m, 2H).

Пример 39



(1) Получение соединения 39-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 2-фторпиридин-5-бороновую кислоту (39-1, 76,09 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота.

После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 39-2.

(2) Получение соединения 39-3:

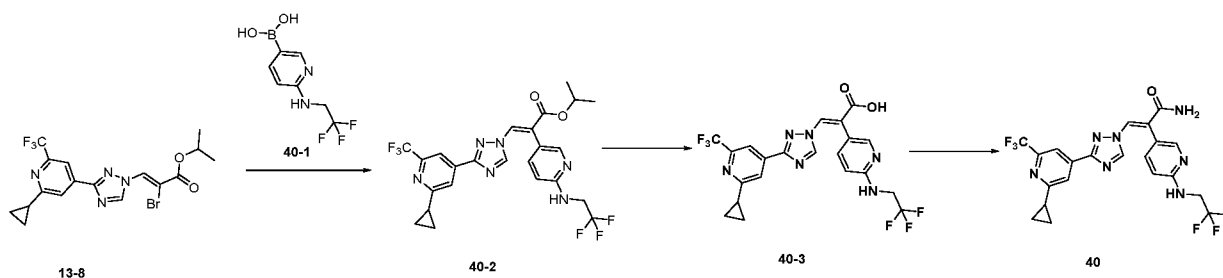
Соединение 39-2 (180 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (49,1 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 39-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 39:

Соединение 39-3 (163 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (78,9 мг) и изобутилхлорформиат (106,5 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (81,9 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 39 (40 мг). ESI-MS: $m/z = 419,20 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,88 (td, $J = 8,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,28 (tt, $J = 8,0, 4,7$ Гц, 1H), 1,09 (dt, $J = 8,0, 3,3$ Гц, 2H), 0,99 – 0,89 (m, 2H).

Пример 40



(1) Получение соединения 40-2:

Соединение 13-8 (200 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) и 2-трифторэтиламинопиридин-5-бороновую кислоту (40-1, 118,08 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 40-2.

(2) Получение соединения 40-3:

Соединение 40-2 (130 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (30,3 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 40-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 40:

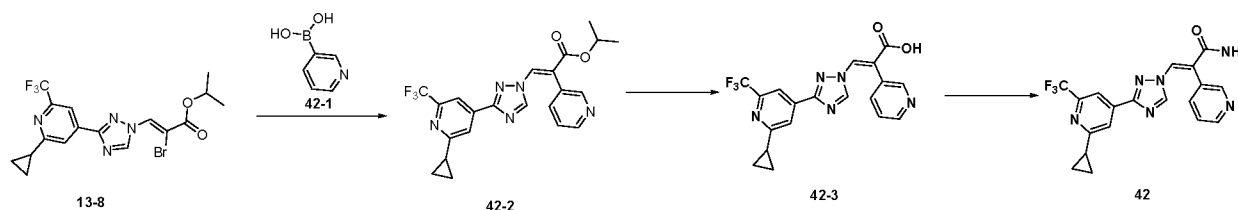
Соединение 40-3 (119,6 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (48,6 мг) и изобутилхлорформиат (65,6 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (50,4 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 40 (50 мг). ESI-MS: m/z = 498,29 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,39 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,19 (qd, J = 9,7, 6,5 Гц, 2H), 2,30 (tt, J = 8,2, 4,7 Гц, 1H), 1,08 (dt, J = 8,0, 3,2 Гц, 2H), 1,02 – 0,91 (m, 2H).

соединения 41 (40 мг). ESI-MS: $m/z = 480,31 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 6,64 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,09 (tt, $J = 56,6, 4,1$ Гц, 1H), 3,73 (tdd, $J = 15,4, 6,1, 4,1$ Гц, 2H), 2,31 (tt, $J = 8,1, 4,7$ Гц, 1H), 1,08 (dt, $J = 8,0, 3,2$ Гц, 2H), 1,00 – 0,94 (m, 2H).

Пример 42



(1) Получение соединения 42-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и пиридин-3-бороновую кислоту (42-1, 66,37 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 42-2.

(2) Получение соединения 42-3:

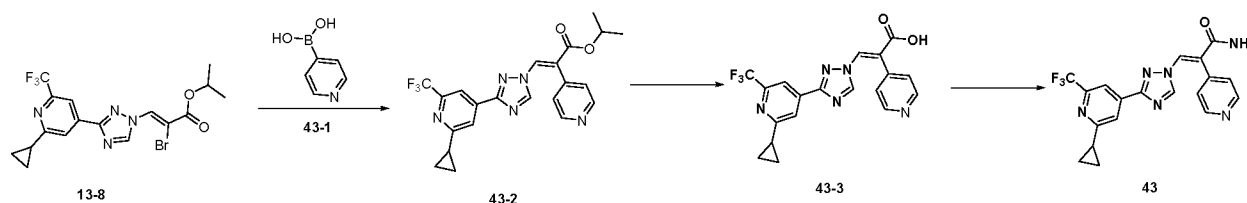
Соединение 42-2 (85 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (24,1 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 42-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 42:

Соединение 42-3 (76,28 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (38,4 мг) и изобутилхлорформиат (51,9 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (39,9 мг),

и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 42 (20 мг). ESI-MS: $m/z = 401,32 [M+H]^+$.

Пример 43



(1) Получение соединения 43-2:

Соединение 13-8 (200 мг) и 4-пиридинбороновую кислоту (43-1, 66,37 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (132,5 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 43-2.

(2) Получение соединения 43-3:

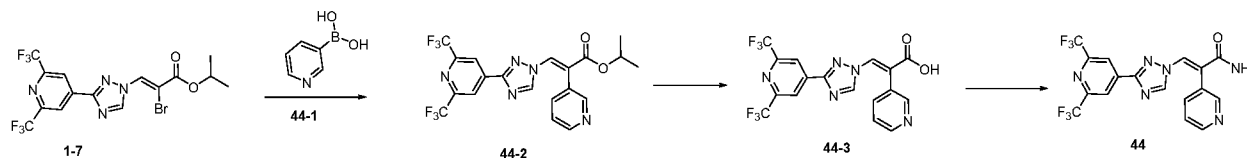
Соединение 43-2 (120 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (34,06 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 43-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 43:

Соединение 43-3 (108,4 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (54,6 мг) и изобутилхлорформиат (73,7 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (56,7 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над

безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 43 (60 мг). ESI-MS: $m/z = 401,24 [M+H]^+$.

Пример 44



(1) Получение соединения 44-2:

Соединение 1-7 (200 мг) и пиридин-3-бороновую кислоту (44-1, 62,4 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли карбонат калия (175 мг), Pd(dppf)Cl₂ (15,5 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 44-2.

(2) Получение соединения 44-3:

Соединение 44-2 (100 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (290 мг) и воду (5 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 44-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

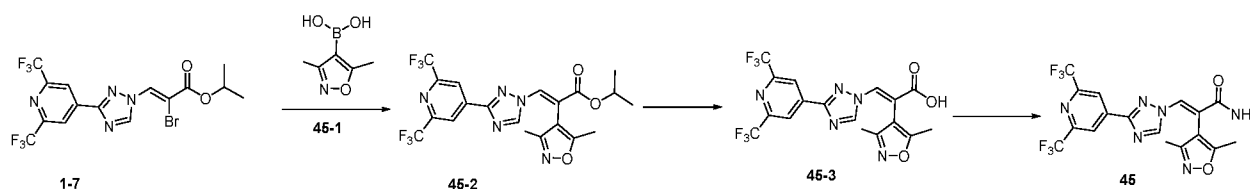
(3) Получение соединения 44:

Соединение 44-3 (91 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (42,9 мг) и изобутилхлорформиат (58 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (44,5 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением

соединения 44 (60 мг). ESI-MS: $m/z = 429,29 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,70 (dt, $J = 7,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H).

Пример 45



(1) Получение соединения 45-2:

Соединение 1-7 (200 мг) и 3,5-диметилизоксазол-4-бороновую кислоту (45-1, 71,6 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли карбонат калия (175 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15,5 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 45-2.

(2) Получение соединения 45-3:

Соединение 45-2 (159 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (44,7 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 45-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

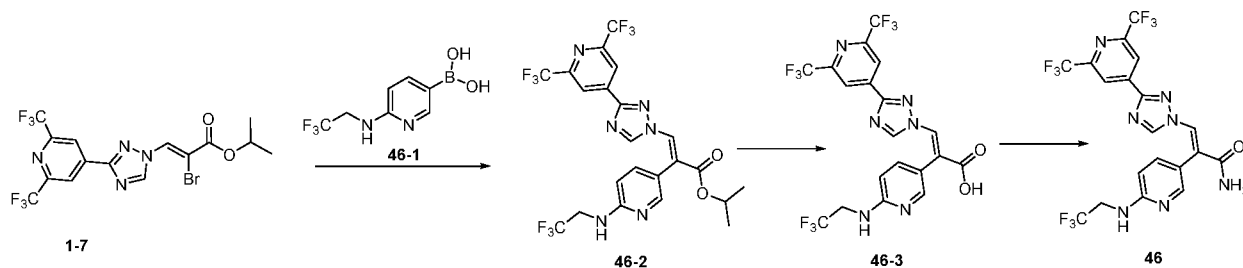
(3) Получение соединения 45:

Соединение 45-3 (145 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (65,7 мг) и изобутилхлорформиат (88,7 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (68 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над

безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 45 (66 мг). ESI-MS: $m/z = 447,29 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Пример 46



(1) Получение соединения 46-2:

Соединение 1-7 (250 мг) и 6-(2,2,2-трифторэтиламино)пиридин-3-бороновую кислоту (46-1, 140 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли карбонат калия (219 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (19,3 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 46-2.

(2) Получение соединения 46-3:

Соединение 46-2 (220 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (48,7 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 46-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

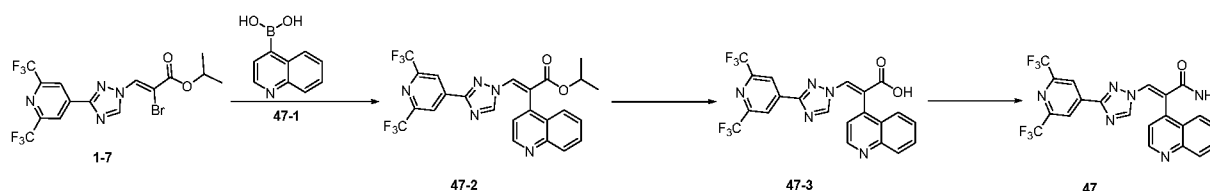
(3) Получение соединения 46:

Соединение 46-3 (203 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-

метилморфолин (78 мг) и изобутилхлорформиат (106 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (81 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 46 (30 мг). ESI-MS: $m/z = 526,33 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (t, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,18 (qd, $J = 9,7, 6,4$ Гц, 2H).

Пример 47



(1) Получение соединения 47-2:

Соединение 1-7 (200 мг) и 4-хинолинбороновую кислоту (47-1, 87,7 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (124 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15,5 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 47-2.

(2) Получение соединения 47-3:

Соединение 47-2 (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (48 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 47-3, которое непосредственно

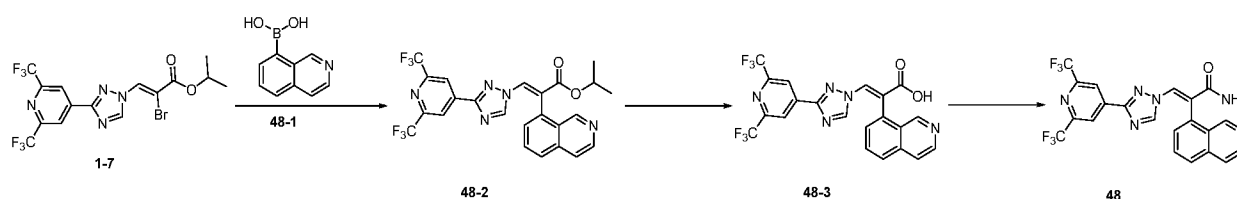
использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 47:

Соединение 47-3 (184 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (77,7 мг) и изобутилхлорформиат (105 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (80 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 47 (90 мг). ESI-MS: $m/z = 479,22 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,74 (ddd, $J = 8,3, 6,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,52 (ddd, $J = 8,2, 6,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,22 (s, 1H).

Пример 48



(1) Получение соединения 48-2:

Соединение 1-7 (200 мг) и 8-изохинолинбороновую кислоту (48-1, 87,7 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли ацетат калия (124 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15,5 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до $90\text{ }^\circ\text{C}$ и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 48-2.

(2) Получение соединения 48-3:

Соединение 48-2 (170 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (41 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов.

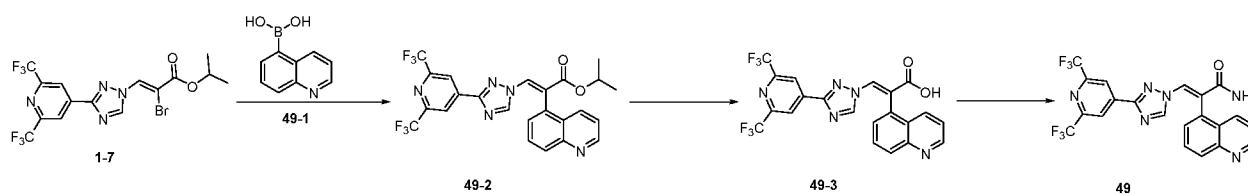
Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 48-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 48:

Соединение 48-3 (156 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (66 мг) и изобутилхлорформиат (89 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (68 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 48 (45 мг). ESI-MS: $m/z = 479,24 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,10 (d, $J = 43,7$ Гц, 2H), 8,54 (d, $J = 37,6$ Гц, 2H), 8,08 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,99 – 7,81 (m, 2H), 7,66 (s, 3H), 7,55 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H).

Пример 49



(1) Получение соединения 49-2:

Соединение 1-7 (200 мг) и 5-хинолинбороновую кислоту (49-1, 87,7 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли карбонат калия (175 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15,5 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 49-2.

(2) Получение соединения 49-3:

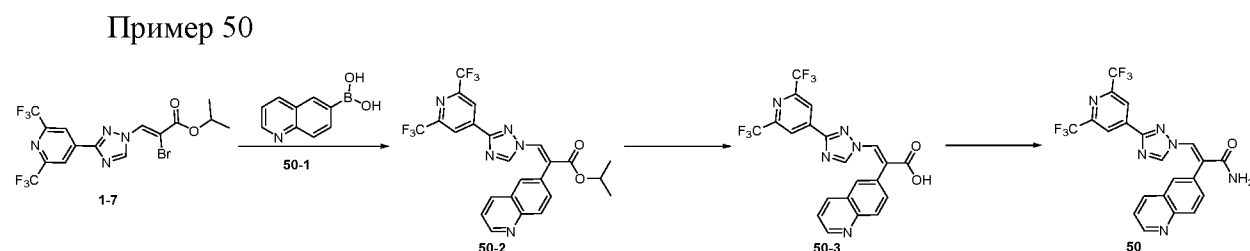
Соединение 49-2 (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (48 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов.

Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 49-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 49:

Соединение 49-3 (184 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (77,7 мг) и изобутилхлорформиат (105 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (80 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 49 (62 мг). ESI-MS: $m/z = 479,25 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 18,0, 8,5$ Гц, 2H), 7,88 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59 – 7,43 (m, 2H), 7,15 (s, 1H).



(1) Получение соединения 50-2:

Соединение 1-7 (200 мг) и 6-хинолинбороновую кислоту (50-1, 87,7 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли карбонат калия (175 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15,5 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 50-2.

(2) Получение соединения 50-3:

Соединение 50-2 (150 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям

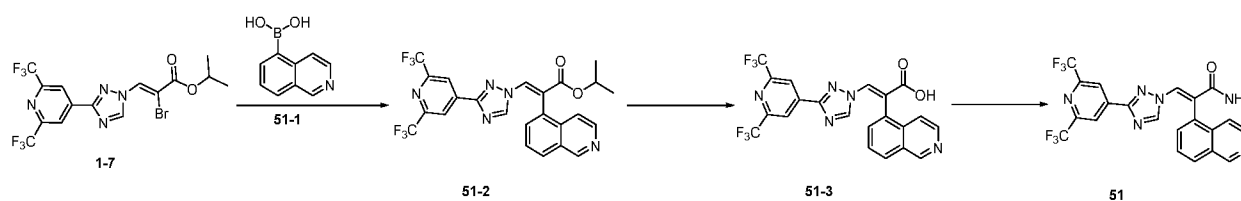
добавляли раствор гидрата гидроксида лития (36 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 50-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 50:

Соединение 50-3 (138 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (58 мг) и изобутилхлорформиат (78,7 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (60,5 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 50 (87 мг). ESI-MS: $m/z = 479,22 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,00 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Гц, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,45 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,65 – 7,62 (m, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,19 (s, 1H).

Пример 51



(1) Получение соединения 51-2:

Соединение 1-7 (200 мг) и 5-хинолинбороновую кислоту (51-1, 87,7 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли карбонат калия (175 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15,5 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После того, как исходные материалы были полностью израсходованы, как было обнаружено с помощью ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 51-2.

(2) Получение соединения 51-3:

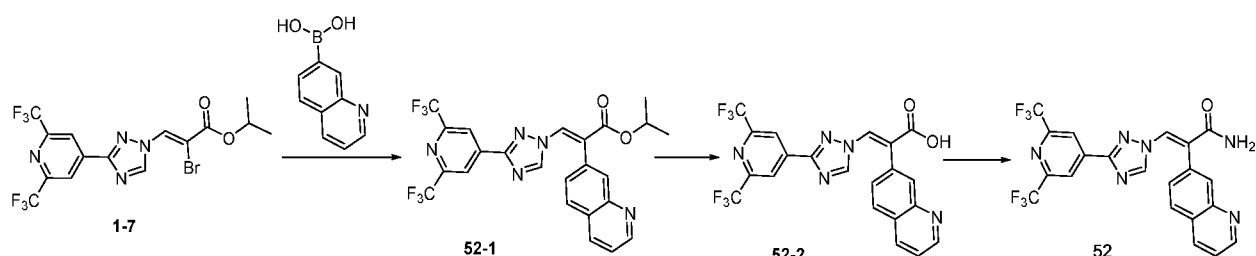
Соединение 51-2 (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (48 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 51-3, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 51:

Соединение 51-3 (184 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (77,7 мг) и изобутилхлорформиат (105 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (80 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 51 (29 мг). ESI-MS: $m/z = 479,23 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,90 – 7,49 (m, 6H), 7,16 (s, 1H).

Пример 52



(1) Получение соединения 52-1:

Соединение 1-7 (300 мг) и 5-хинолинбороновую кислоту (131,6 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли карбонат калия (263 мг), Pd(dppf)Cl₂ (23,2 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После

завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 52-1.

(2) Получение соединения 52-2:

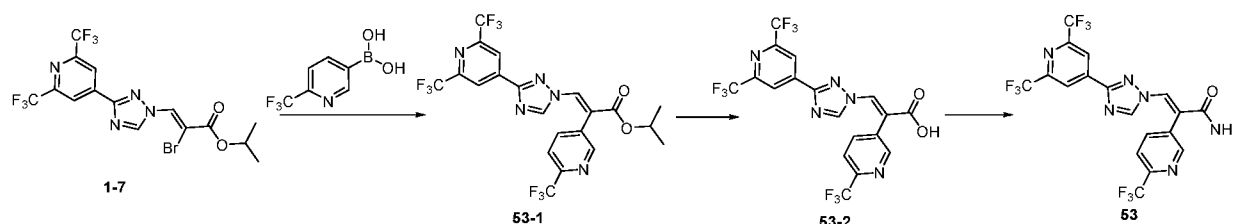
Соединение 52-1 (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (48 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 52-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 52:

Соединение 52-2 (184 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (77,7 мг) и изобутилхлорформиат (105 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (80 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 52 (всего 90 мг). ESI-MS: $m/z = 479,14 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,92 (dd, $J = 4,2, 1,7$ Гц, 1H), 8,44 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,3, 4,2$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H).

Пример 53



(1) Получение соединения 53-1:

Соединение 1-7 (300 мг) и 6-трифторметил-3-пиридинбороновую кислоту (145 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (8 мл) и добавляли карбонат калия (138,2 мг), Pd(dppf)Cl₂

(23,2 мг) и воду (0,8 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 53-1.

(2) Получение соединения 53-2:

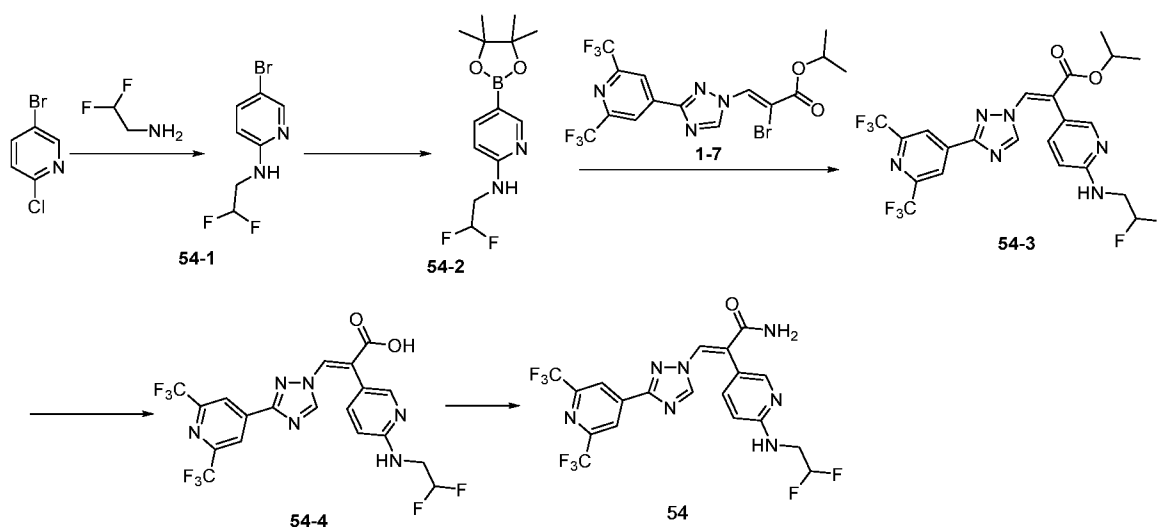
Соединение 53-1 (300 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (70 мг) и воду (10 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 53-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 53:

Соединение 53-2 (276 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфин (112 мг) и изобутилхлорформиат (152 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (117 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 53 (всего 150 мг). ESI-MS: $m/z = 497,05 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33 (s, 1H).

Пример 54



(1) Получение соединения 54-1:

Соединения 5-бром-2-хлорпиридин (2,4 г) и 2,2-дифторэтиламин (1,76 г) диспергировали в 1,4-диоксане (30 мл) и добавляли бис(добензилиденацетон)палладий (420 мг), 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен (710 мг) и трет-бутоксид калия (5,6 г). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 54-1.

(2) Получение соединения 54-2:

Соединение 54-1 (200 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли бис(пинаколато)дибор (236 мг), ацетат калия (331 мг) и Pd(dppf)Cl₂ (62 мг). Смесь оставляли реагировать при 90 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, с получением соединения 54-2.

(3) Получение соединения 54-3:

Соединения 1-7 (332 мг) и 54-2 (240 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли ацетат калия (207 мг), Pd(dppf)Cl₂ (25,7 мг) и воду (1 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 54-3.

(4) Получение соединения 54-4:

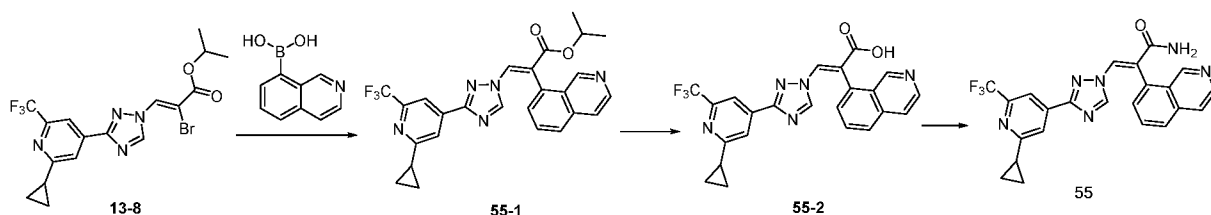
Соединение 54-3 (180 мг) растворяли в тетрагидрофуране (8 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (41 мг) и воду (8 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 54-4, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(5) Получение соединения 54:

Соединение 54-4 (166 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл), добавляли N-метилморфолин (66 мг) и изобутилхлорформиат (89 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (69 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 54 (73 мг). ESI-MS: $m/z = 508,16 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 6,64 (dd, $J = 8,6, 0,8$ Гц, 1H), 6,08 (tt, $J = 56,6, 4,1$ Гц, 1H), 3,73 (tdd, $J = 15,4, 6,1, 4,2$ Гц, 2H).

Пример 55



(1) Получение соединения 55-1:

Соединение 13-8 (200 мг) и изохинолин-8-бороновую кислоту (93,4 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (186,57 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном

давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 55-1.

(2) Получение соединения 55-2:

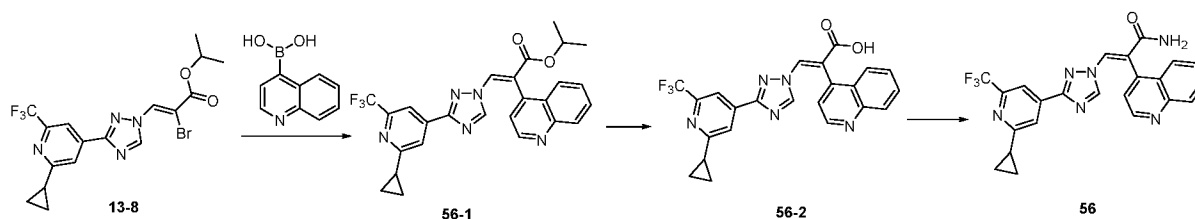
Соединение 55-1 (170 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (43,4 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 55-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 55:

Соединение 55-2 (171,5 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (76,8 мг) и изобутилхлорформиат (103,8 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (79,8 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 55 (30 мг). ESI-MS: $m/z = 451,23 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 12,6$ Гц, 2H), 8,07 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,01 – 7,76 (m, 2H), 7,71 – 7,47 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,05 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 0,84 (s, 2H).

Пример 56



(1) Получение соединения 56-1:

Соединение 13-8 (200 мг) и хинолин-4-бороновую кислоту (93,4 мг) диспергировали

в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (186,57 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 56-1.

(2) Получение соединения 56-2:

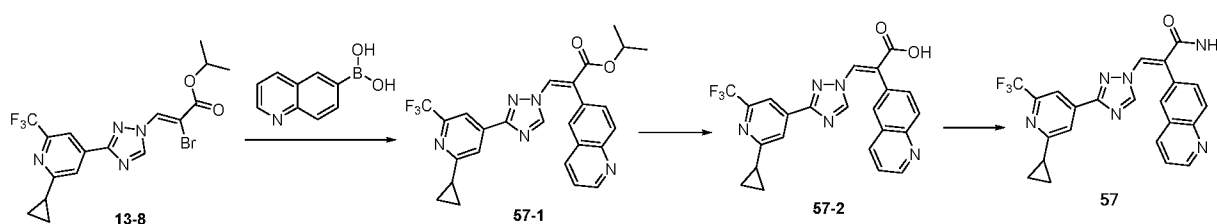
Соединение 56-1 (160 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (40,8 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 56-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 56:

Соединение 56-2 (144,4 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (64,7 мг) и изобутилхлорформиат (87,4 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (67,2 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 56 (60 мг). ESI-MS: m/z = 451,26 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,95 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,14 (tt, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 1,06 (dd, J = 8,1, 3,0 Гц, 2H), 0,90 – 0,75 (m, 2H).

Пример 57



(1) Получение соединения 57-1:

Соединение 13-8 (200 мг) и хиолин-6-бороновую кислоту (93,4 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (186,57 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 57-1.

(2) Получение соединения 57-2:

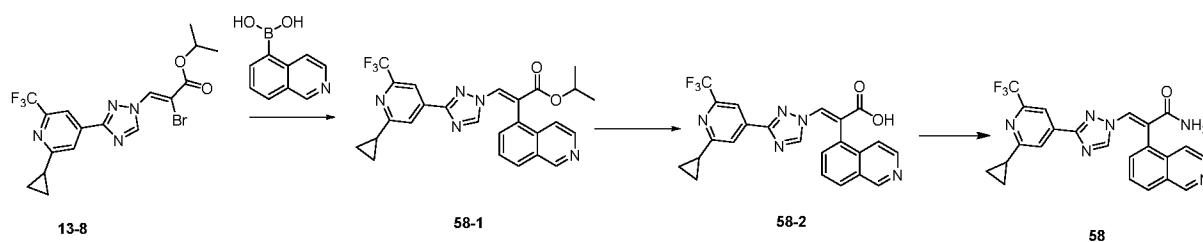
Соединение 57-1 (150 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (38,3 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 57-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 57:

Соединение 57-2 (135,4 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (60,7 мг) и изобутилхлорформиат (81,9 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (63 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 57 (30 мг). ESI-MS: m/z = 451,21 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (dd, J = 4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 4H), 7,37 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,10 (ddd, J = 8,2, 6,5, 4,1 Гц, 1H), 1,03 – 0,98 (m, 2H), 0,82 – 0,77 (m, 2H).

Пример 58



(1) Получение соединения 58-1:

Соединение 13-8 (200 мг) и изохинолин-5-бороновую кислоту (93,4 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (186,57 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 58-1.

(2) Получение соединения 58-2:

Соединение 58-1 (160 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (40,8 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 58-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

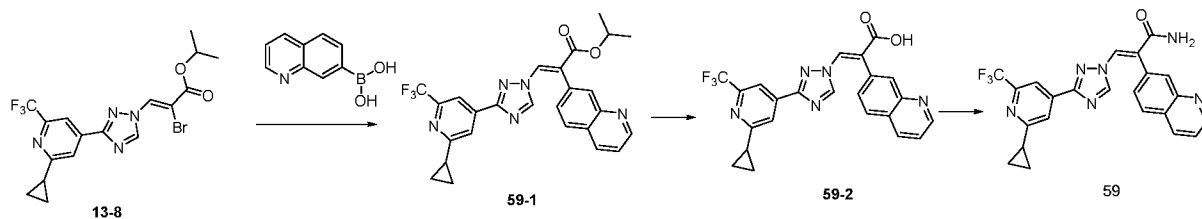
(3) Получение соединения 58:

Соединение 58-2 (144,4 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (64,7 мг) и изобутилхлорформиат (87,4 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (67,2 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 58 (40 мг). ESI-MS: m/z = 451,20 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 8,2, 7,1 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H),

7,56 (s, 1H), 7,54 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 2,18 (tt, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 1,05 (dd, J = 8,2, 2,9 Гц, 2H), 0,85 (d, J = 7,0 Гц, 2H).

Пример 59



(1) Получение соединения 59-1:

Соединение 13-8 (200 мг) и хинолин-7-бороновую кислоту (93,4 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (186,57 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 59-1.

(2) Получение соединения 59-2:

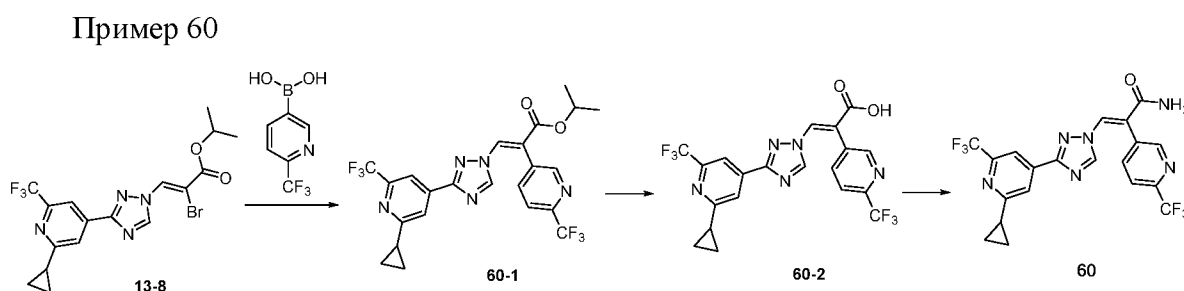
Соединение 59-1 (145 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (37 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 59-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 59:

Соединение 59-2 (135,4 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (60,6 мг) и изобутилхлорформиат (81,9 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (63 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с

получением соединения 59 (40 мг). ESI-MS: $m/z = 451,22 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,93 (dd, $J = 4,2, 1,8$ Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 3H), 7,46 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 2,12 (tt, $J = 8,4, 4,7$ Гц, 1H), 1,01 (dt, $J = 8,1, 3,3$ Гц, 2H), 0,83 – 0,77 (m, 2H).



(1) Получение соединения 60-1:

Соединение 13-8 (200 мг) и 6-трифторметилпиридин-3-бороновую кислоту (103,1 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (186,57 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90°C и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 60-1.

(2) Получение соединения 60-2:

Соединение 60-1 (130 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (32 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 60-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

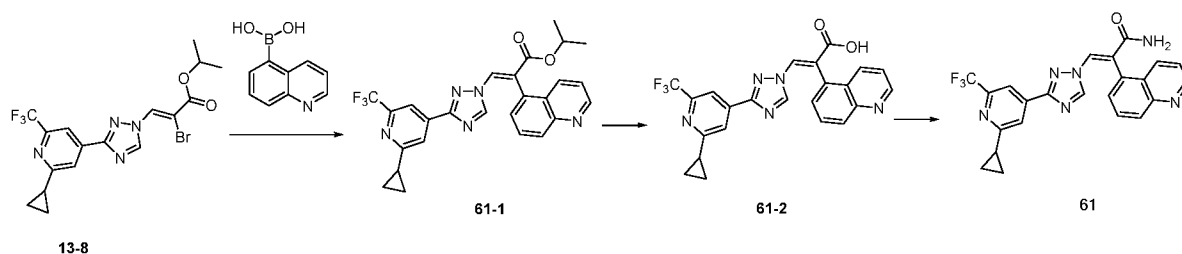
(3) Получение соединения 60:

Соединение 60-2 (117,3 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (50,6 мг) и изобутилхлорформиат (68,3 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (52,5 мг),

и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 60 (45 мг). ESI-MS: $m/z = 469,19 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 – 7,94 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 2,24 (tt, $J = 8,3, 4,7$ Гц, 1H), 1,06 (dt, $J = 8,0, 3,3$ Гц, 2H), 0,99 – 0,86 (m, 2H).

Пример 61



(1) Получение соединения 61-1:

Соединение 13-8 (200 мг) и хинолин-5-бороновую кислоту (93,4 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (186,57 мг), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 61-1.

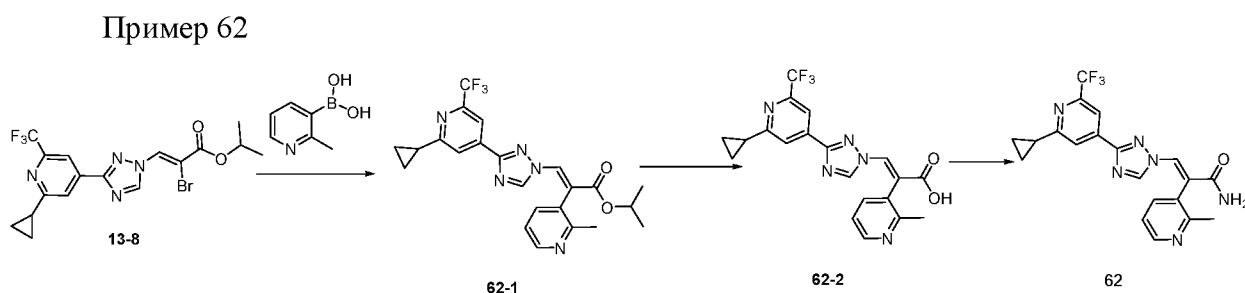
(2) Получение соединения 61-2:

Соединение 61-1 (220 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (56,6 мг) и воду (4 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 61-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 61:

Соединение 61-2 (203,1 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (91 мг) и изобутилхлорформиат (123 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (94 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 61 (70 мг). ESI-MS: $m/z = 451,21 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,89 (dd, $J = 4,1, 1,7$ Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 – 8,08 (m, 2H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,5, 4,1$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,16 (tt, $J = 8,0, 4,7$ Гц, 1H), 1,06 (dd, $J = 8,2, 2,8$ Гц, 2H), 0,85 (q, $J = 4,2$ Гц, 2H).



(1) Получение соединения 62-1:

Соединение 13-8 (200 мг) и 2-метилпиридин-3-бороновую кислоту (73,95 мг) диспергировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли карбонат калия (186,6 мг), Pd(dppf)Cl₂ (14,6 мг) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 62-1.

(2) Получение соединения 62-2:

Соединение 62-1 (140 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), по каплям добавляли раствор гидрата гидроксида лития (38,5 мг) и воду (5 мл) на водяной бане со льдом, и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 6-7 соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом

(20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением соединения 62-2, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(3) Получение соединения 62:

Соединение 62-2 (124,6 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли N-метилморфолин (60,7 мг) и изобутилхлорформиат (81,9 мг) на водяной бане со льдом и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли гидроксид аммония (63 мг), и смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Добавляли воду для гашения реакции, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали до тех пор, пока не переставала вытекать жидкость, и очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 62 (72 мг). ESI-MS: $m/z = 415,27 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,52 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,50 (dt, $J = 4,4, 2,4$ Гц, 2H), 7,29 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27 – 2,23 (m, 1H), 1,09 (dt, $J = 8,3, 3,2$ Гц, 2H), 0,96 – 0,90 (m, 2H).

Тестовый пример 1. Ингибирующая активность в отношении пролиферации клеток In Vitro

1.1 Анализ ингибирующей активности в отношении пролиферации клеток Jurkat

Клетки Jurkat в состоянии оптимального роста собирали в центрифужную пробирку, доводили до плотности клеток 5×10^4 клеток/мл и высевали в 96-луночный планшет (100 мкл/лунку). Клетки инкубировали в течение ночи в клеточном инкубаторе. Соединения добавляли с использованием нанолитрового пипеточного дозатора таким образом, чтобы конечные концентрации соединений составляли 1000 нМ-0,46 нМ (добавление осуществляли в двух повторностях). В то же время устанавливали контроль. После еще 72 часов инкубации в клеточном инкубаторе добавляли реагент для анализа ССК-8 (производитель: Dojindo Laboratories, Пекин; 10 мкл/лунку). После 2 часов инкубации в клеточном инкубаторе измеряли оптическую плотность при 450 нм на считывающем устройстве для микропланшета Envision. Проводили четырехпараметрический анализ, аппроксимировали кривую доза-эффект и рассчитывали IC_{50} .

1.2 Анализ ингибирующей активности в отношении пролиферации клеток OCI-LY10

Клетки OCI-LY10 в состоянии оптимального роста собирали в центрифужную пробирку, доводили до плотности клеток 9×10^4 клеток/мл и высевали в 96-луночный планшет (100 мкл/лунку). Клетки инкубировали в течение ночи в клеточном инкубаторе. Соединения добавляли с использованием нанолитрового пипеточного дозатора таким образом, чтобы конечные концентрации соединений составляли 1000 нМ-0,46 нМ (добавление осуществляли в двух повторностях). В то же время устанавливали контроль. После еще 72 часов инкубации в клеточном инкубаторе добавляли реагент для анализа ССК-8 (производитель: Dojindo Laboratories, Пекин; 10 мкл/лунку). После 2 часов инкубации в клеточном инкубаторе измеряли оптическую плотность при 450 нм на считывающем устройстве для микропланшета Envision. Проводили четырехпараметрический анализ, аппроксимировали кривую доза-эффект и рассчитывали IC_{50} .

1.3 Анализ ингибирующей активности в отношении пролиферации клеток RPMI-8226

Клетки RPMI-8226 в состоянии оптимального роста собирали в центрифужную пробирку. Плотность клеток корректировали, и клетки высевали в 96-луночный планшет и инкубировали в течение ночи в клеточном инкубаторе. Соединения добавляли с использованием нанолитрового пипеточного дозатора и устанавливали контроль. Планшет помещали в клеточный инкубатор для дальнейшей инкубации и добавляли реагент для анализа. После того, как клетки инкубировали в клеточном инкубаторе в течение определенного периода времени, измеряли оптическую плотность на считывающем устройстве для микропланшетов Envision. Проводили четырехпараметрический анализ, аппроксимировали кривую доза-эффект и рассчитывали IC_{50} .

Конкретные результаты показаны в таблице 1. Для ингибирующей активности в отношении пролиферации клеток Jurkat A представляет собой IC_{50} , равную 20 нМ или менее; для ингибирующей активности в отношении пролиферации клеток OCI-LY10 + представляет собой IC_{50} , равную 40 нМ или менее.

Таблица 1. Результаты анализа активности соединений

№ соединения	Ингибирующая активность в отношении пролиферации клеток	Ингибирующая активность в отношении пролиферации
--------------	---	--

	Jurkat (IC ₅₀ , нМ)	клеток ОСІ-LY10 (IC ₅₀ , нМ)
1	A	+
2	A	+
3	A	+
4	A	+
5	A	+
10	A	+
11	A	+
13	A	+
14	A	+
15	A	+
16	A	+
17	A	+
25	A	+
26	A	+
30	A	+
32	A	+
33	A	+
36	A	+
37	A	+
38	A	+
39	A	+
40	A	+
41	A	+
43	A	+
46	A	+
53	A	+
54	A	+
57	A	+
59	A	+
60	A	+

Соединения в соответствии с настоящей заявкой показали хорошие результаты в анализе ингибирующей активности в отношении пролиферации клеток *in vitro*.

Тестовый пример 2. Стабильность микросом печени In Vitro

Образцы для инкубации микросом печени получали путем смешивания буфера PBS (pH = 7,4), раствора микросом печени (0,5 мг/мл), тестируемого соединения и раствора NADPH + MgCl₂ и инкубировали при 37 °C и 300 об/мин в течение 1 часа. Нулевые образцы получали путем смешивания буфера PBS (pH = 7,4), раствора микросом печени (0,5 мг/мл) и тестируемого соединения. К образцам добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт, и супернатанты получали осаждением белка, разбавляли, а затем анализировали с помощью LC/MS/MS (жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией). Результаты анализа приведены в таблице 2.

Таблица 2. Метаболическая стабильность in vitro связанных соединений в микросомах печени различных видов

№ соединения	Микросома печени мыши	Микросома печени человека
	Остаточные вещества через 60 мин (%)	
1	97,97 %	101,38 %
2	87,82 %	92,23 %
3	94,26 %	95,65 %
4	93,27 %	100,33 %
5	99,03 %	97,64 %
8	98,98 %	101,7 %
10	93,99 %	95,75 %
11	89,63 %	86,18 %
13	91,15 %	93,23 %
14	83,14 %	80,48 %
15	88,38 %	87,55 %
16	90,60 %	88,75 %
17	95,11 %	93,92 %
21	99,28 %	94,26 %
25	94,66 %	110,48 %
26	90,27 %	96,64 %
27	94,24 %	102,54 %
30	89,94 %	98,75 %
32	95,08 %	100,32 %
33	98,21 %	104,79 %

34	87,79 %	101,21 %
38	83,25 %	102,40 %
39	89,18 %	106,91 %

Соединения в соответствии с настоящей заявкой показали хорошие свойства в анализе стабильности микросом печени.

Тестовый пример 3. Фармакокинетика In Vivo

3.1 Фармакокинетика у мышей

Мышей ICR весом 18-22 г рандомизировали в группы по 9 мышей на группу через 3-5 дней акклиматизации, а затем им вводили внутривенно дозу 3 мг/кг.

Образцы плазмы, подлежащие тестированию, получали путем взятия крови из глазницы в моменты времени 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч и 24 ч.

Отбирали 20 мкл каждого образца плазмы, подлежащего испытанию, и стандартный образец для получения кривой, и добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт. Супернатант получали осаждением белка, разбавляли, а затем анализировали с помощью LC/MS/MS.

Фармакокинетические параметры аппроксимировали с использованием некомпартментной модели. Результаты приведены в Таблице 3.

Таблица 3

№ соединения	Мышам вводили однократную внутривенную инъекцию 1 мг/кг				Мышам вводили внутривенно 3 мг/кг					
	AUC (0-24) (ч×нг/мл)	AUC (0-∞) (ч×нг/мл)	t1/2 (ч)	CL (л/ч/кг)	AUC (0-24) (ч×нг/мл)	AUC (0-∞) (ч×нг/мл)	Tmax (ч)	t1/2 (ч)	Cmax (нг/мл)	Абсолютная биодоступность F (%)
2	874	879	1,26	1,14	2726	2731	3,0	2,57	483	103,93 %
3	1544	1574	1,66	0,635	5277	5296	3,0	2,80	681	113,9 %
15	1619	1629	1,34	0,614	4604	4654	3,0	3,48	599	94,77 %
21	1629	1633	3,02	0,61	4754	4759	1,0	2,35	871	97,31 %
38	1037	1044	1,41	0,958	3485	3804	1,0	2,55	874	112,06 %

Соединения по настоящей заявке продемонстрировали хорошие свойства в

фармакокинетическом анализе, включая, но не ограничиваясь, хорошую биодоступность, AUC и тому подобное.

3.2 Распределение в мозге мыши

Мышей ICR весом 20-26 г рандомизировали в группы по 3 мыши на группу после 3-5 дней акклиматизации, а затем им вводили внутривенно дозу 5 мг/кг.

Образцы плазмы, подлежащие тестированию, получали путем взятия крови из глазницы в момент времени 3 ч. В тоже время, в каждый момент времени отбирали ткань мозга и взвешивали гомогенат.

Отбирали 20 мкл каждой плазмы, подлежащей тестированию, образец гомогената ткани и стандартный образец для получения кривой и добавляли раствор ацетонитрила. Супернатант получали осаждением белка, разбавляли, а затем анализировали с помощью LC/MS/MS. Рассчитывали соотношение мозг-кровь.

Соотношение мозг-кровь соединений по настоящей заявке составляло менее 1, демонстрируя низкое количество поглощения мозгом.

Тестовый пример 4. Фармакодинамика In Vivo

Оценка эффективности в модели подкожной ксенотрансплантатной опухоли OCI-LY10 диффузной В-крупноклеточной лимфомы человека у мышей NOD-SCID.

(1) SPF (свободный от патогенной флоры) самок мышей NOD-SCID (источник: Jiangsu Huachuang Xinnuo Pharmaceutical Technology Co., Ltd.) инокулировали подкожно в правую боковую подмышечную впадину клетками OCI-LY10 диффузионной В-клеточной лимфомы человека в количестве 1×10^7 клеток/мышь. Когда средний объем опухоли достигал около 200 мм³, животных разделяли на контрольную группу (контрольная группа носителя) и группы лечения (группы соединений).

Доза введения включала 1 мг/кг, 2 мг/кг и 4 мг/кг, и частота введения составляла один раз в сутки. День группировки был определен как день 0, и внутривенное введение начинали в день 0 в течение 21 дня подряд.

В качестве альтернативы, доза введения составляла 4 мг/кг, а частота введения составляла 5 раз в неделю. День группировки определяли как день 0, и внутривенное введение начинали в день 0 пять раз в неделю в течение двух последовательных недель.

Объем опухоли измеряли один раз каждые 3 дня, и между тем мышей взвешивали, и

данные записывали; общее поведение мышей наблюдали и записывали каждый день. После завершения эксперимента опухоли удаляли, взвешивали и фотографировали.

Индекс детектирования и формула расчета являются следующими:

Объем опухоли TV (мм³) = $1/2 \times (a \times b^2)$, где a представляет собой длинный диаметр опухоли, и b представляет собой короткий диаметр опухоли;

Относительный объем опухоли RTV = TV_t/TV_0 , где TV₀ представляет собой объем опухоли в день 0, и TV_t представляет собой объем опухоли при каждом измерении;

Относительная степень пролиферации опухоли T/C (%) = $(T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100$ %, где T_{RTV} представляет собой RTV для группы лечения, и C_{RTV} представляет собой RTV для контрольной группы носителя;

Степень ингибирования роста опухоли TGI (%) = $(1 - TW/TW_0) \times 100$ %; где TW представляет собой массу опухоли в группе лечения, и TW₀ представляет собой массу опухоли в контрольной группе носителя;

Степень изменения массы WCR (%) = $(W_t - W_{t_0})/W_{t_0} \times 100$ %, где W_t представляет собой массу тела мыши в день 0, и W_t представляет собой массу тела мыши при каждом измерении.

Конкретные результаты анализа показаны в Таблице 4 и Таблице 5.

Таблица 4. Влияние на подкожную ксенотрансплантатную опухоль клетками OCI-LY10 у мыши (NOD-SCID)

Соединение	Доза	День 21 анализа			День 23 анализа	
		TV (мм ³) (среднее ± CO)	RTV (среднее ± CO)	T/C (%)	Степень изменения массы (%) (среднее ± CO)	TGI (%)
Контрольная группа	н/д	2260 ± 850	10,8 ± 4,3	----	9,9 ± 4,7	----
Соединение 21	2 мг/кг	520 ± 178	2,4 ± 0,4	22,2 %	минус 2,0 ± 6,5	89,3 % *
Соединение 25	4 мг/кг	360 ± 105	1,8 ± 0,6	16,7 %	1,7 ± 5,3	91,1 % *

Примечание: сравнение с контрольной группой, где * обозначает $p < 0,05$, и ** обозначает $p < 0,01$.

Таблица 5. Влияние на подкожную ксенотрансплантатную опухоль клетками OCI-LY10 у мыши (NOD-SCID)

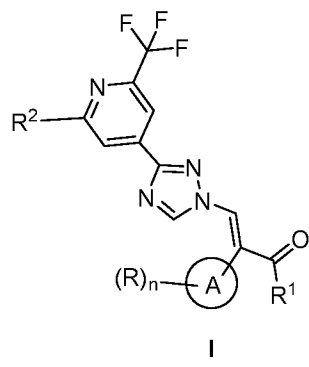
Группа	Доза	День 18 анализа			День 21 анализа	
		TV (мм ³) (среднее ± CO)	RTV (среднее ± CO)	T/C (%)	Степень изменения массы (%) (среднее ± CO)	TGI (%)
Контрольная группа	н/д	1525 ± 586	7,8 ± 3,5	----	7,9 ± 1,0	----
Соединение 11	4 мг/кг	326 ± 52	1,7 ± 0,2	21,8 %	0,6 ± 8,1	89,7 %**

Примечание: сравнение с контрольной группой, где ** обозначает $p < 0,01$.

Соединения по настоящей заявке не обладали значительной токсичностью в анализе, и результаты показали, что соединения имели хорошие степени ингибирования роста опухоли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер:



где

R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, C_{1-6} алкил-О-, C_{1-6} алкил- NH - и $(C_{1-6}$ алкил) $_2N$ -;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} ароматической кольцевой группы и 5-10-членной гетероароматической кольцевой группы;

R выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-О-, C_{1-6} алкил-S-, C_{1-6} галогеналкил-О-, C_{1-6} галогеналкил-S-, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, замещенного 3-10-членным гетероциклоалкилом, R^aNH - и $(R^a)_2N$ -;

R^a выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный R^a необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-О- и 5-6-членного гетероциклоалкила;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R^2 выбран из группы, состоящей из циклопропила и трифторметила.

2. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по п. 1, где R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, C_{1-4} алкил-О-, C_{1-4} алкил- NH - и $(C_{1-4}$ алкил) $_2N$ -;

альтернативно, R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, C_{1-3} алкил-О-, C_{1-3} алкил- NH - и $(C_{1-3}$ алкил) $_2N$ -;

альтернативно, R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, изопропил-О- и метил- NH -;

альтернативно, R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$ и изопропил-О-;

альтернативно, R^1 выбран из $-NH_2$.

3. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по п. 1 или п. 2, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила и 5-

10-членной гетероароматической кольцевой группы;

альтернативно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-, 6-, 7-, 8-, 9- и 10-членных гетероароматических кольцевых групп;

альтернативно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-6-членных и 9-10-членных гетероароматических кольцевых групп;

альтернативно, кольцо А выбрано из 10-членной гетероароматической кольцевой группы;

альтернативно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-6-членных гетероароматических кольцевых групп;

альтернативно, кольцо А выбрано из 6-членной гетероароматической кольцевой группы;

альтернативно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиримидинила, пиридинила, пирозолила, изоксазолила, оксазолила, хинолила, индазолила, пиридазинила, тиазолила, фуранила, пиранила, тиенила, пирролила, пиразинила, изотиазолила, оксазолила, индолила, нафтиридинила, изохинолила, хиназолинила и бензофуранила;

альтернативно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиримидинила, пиридинила, пирозолила, изоксазолила, хинолила, индазолила, нафтиридинила и изохинолила;

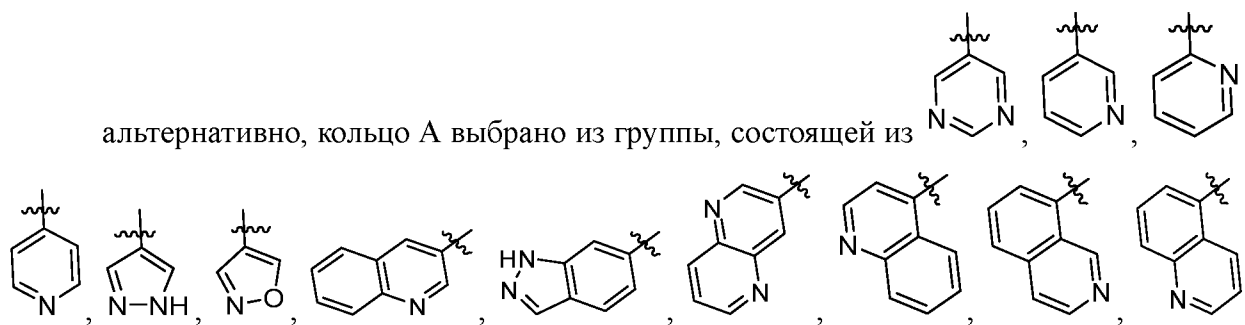
альтернативно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиримидинила и пиридинила;

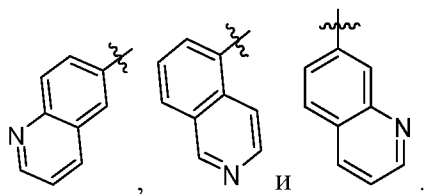
альтернативно, кольцо А выбрано из пиримидинила;

альтернативно, кольцо А выбрано из пиридинила;

альтернативно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из пирозолила и изоксазолила;

альтернативно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из хинолила, индазолила, нафтиридинила и изохинолила;





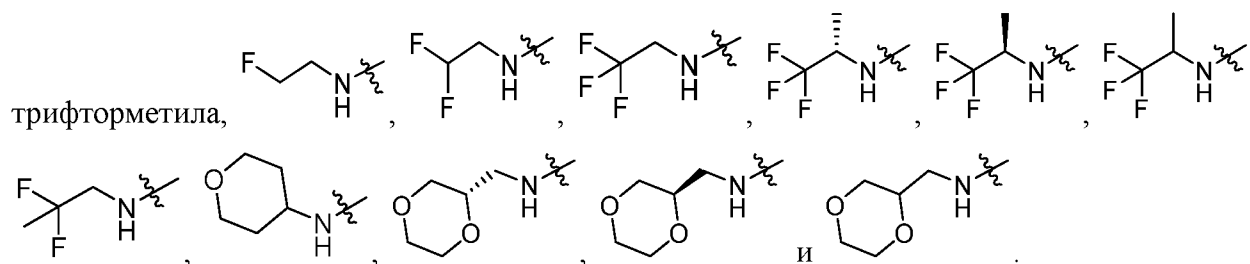
4. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп. 1-3, где R выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкил-O-, C₁₋₄ алкил-S-, C₁₋₄ галогеналкил-O-, C₁₋₄ галогеналкил-S-, C₁₋₄ галогеналкила, R^aNH- и (R^a)₂N-;

альтернативно, R выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкил-O-, C₁₋₃ алкил-S-, C₁₋₃ галогеналкил-O-, C₁₋₃ галогеналкил-S-, C₁₋₃ галогеналкила, R^aNH- и (R^a)₂N-;

альтернативно, R выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, CN, OH, NH₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкил-O-, C₁₋₃ галогеналкила и R^aNH-;

альтернативно, R выбран из группы, состоящей из фтора, CN, NH₂, метила, метокси, трифторметила и R^aNH-;

альтернативно, R выбран из группы, состоящей из фтора, CN, NH₂, метила, метокси,



5. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп. 1-4, где R^a выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный R^a необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH₂ и 5-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R^a выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₅₋₆ циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный R^a необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH₂ и 5-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R^a выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила и 5-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный R^a необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, NH₂ и 5-6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R^a выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила и 6-членного

гетероциклоалкила, причем указанный R^a необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, CN, OH, NH_2 и 6-членного гетероциклоалкила;

альтернативно, R^a выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила и тетрагидропиранила, причем указанный R^a необязательно замещен одним или более фтором или диоксаном;

альтернативно, R^a выбран из группы, состоящей из FCH_2CH_2- , F_2CHCH_2- , F_3CCH_2- , $CF_3CH(CH_3)-$, $CH_3CF_2CH_2-$, тетрагидропиранила и диоксан- CH_2- .

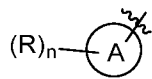
6. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп. 1-5, где n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

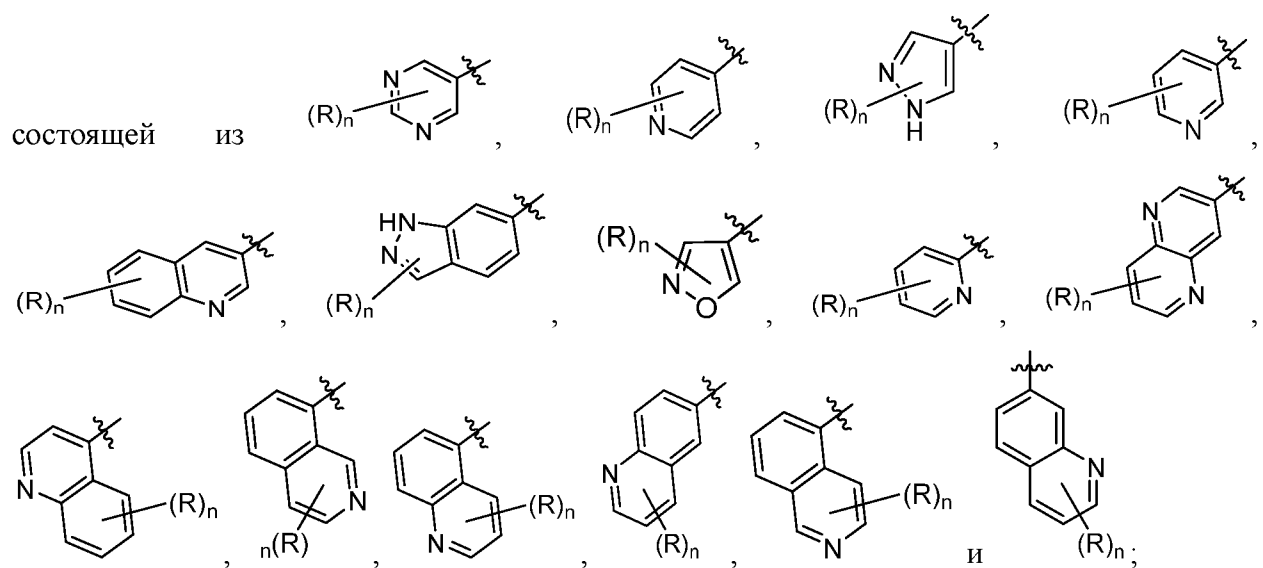
альтернативно, n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

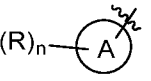
альтернативно, n выбран из группы, состоящей из 0 и 1.

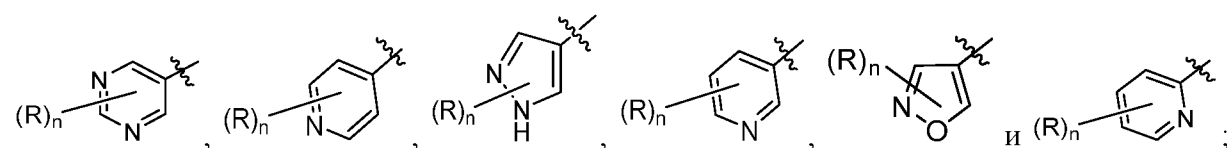
7. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп. 1-6, где R^2 выбран из циклопропила.

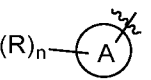
8. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его

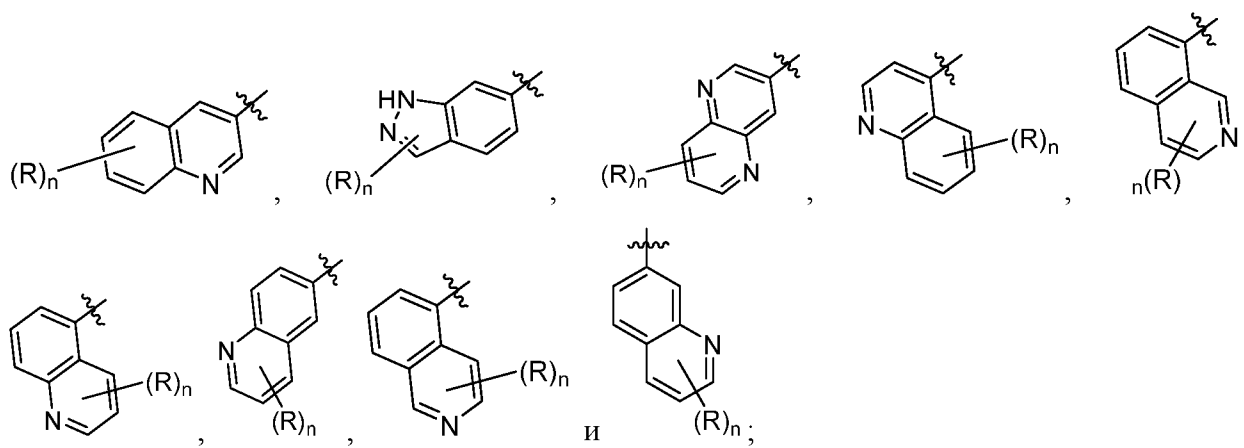
стереоизомер по любому из пп. 1-7, где структурное звено  выбрано из группы,



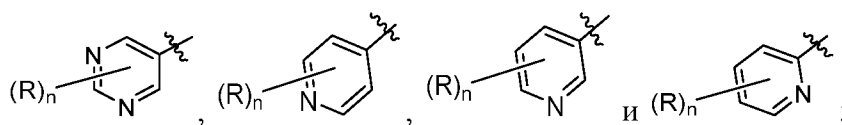
альтернативно, структурное звено  выбрано из группы, состоящей из



альтернативно, структурное звено  выбрано из группы, состоящей из



альтернативно, структурное звено $(R)_n$ -A выбрано из группы, состоящей из

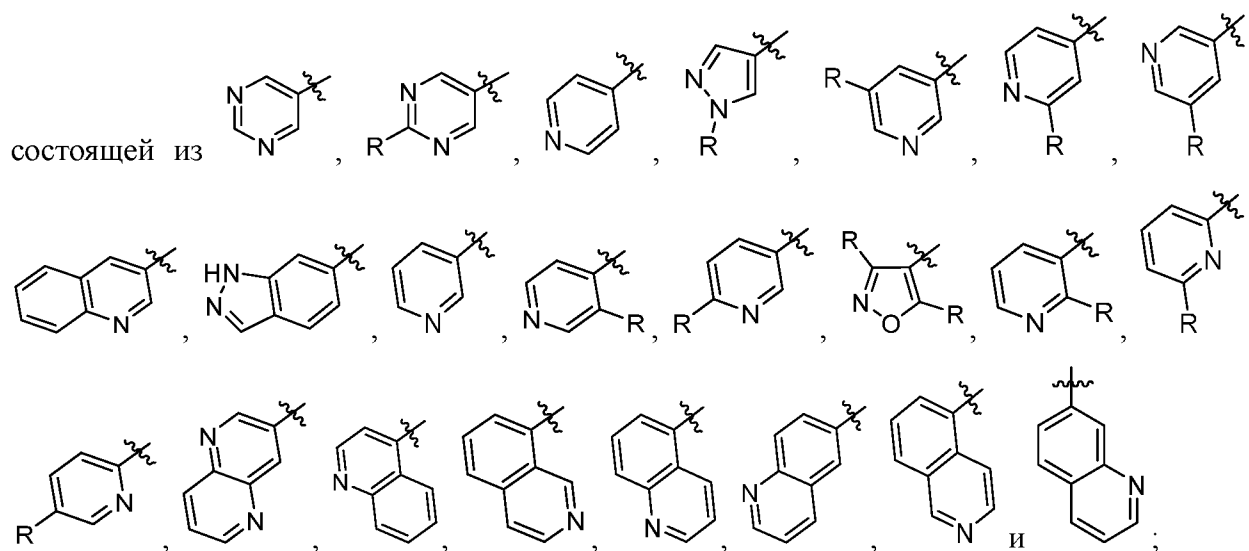


альтернативно, структурное звено $(R)_n$ -A выбрано из $(R)_n$ -A;

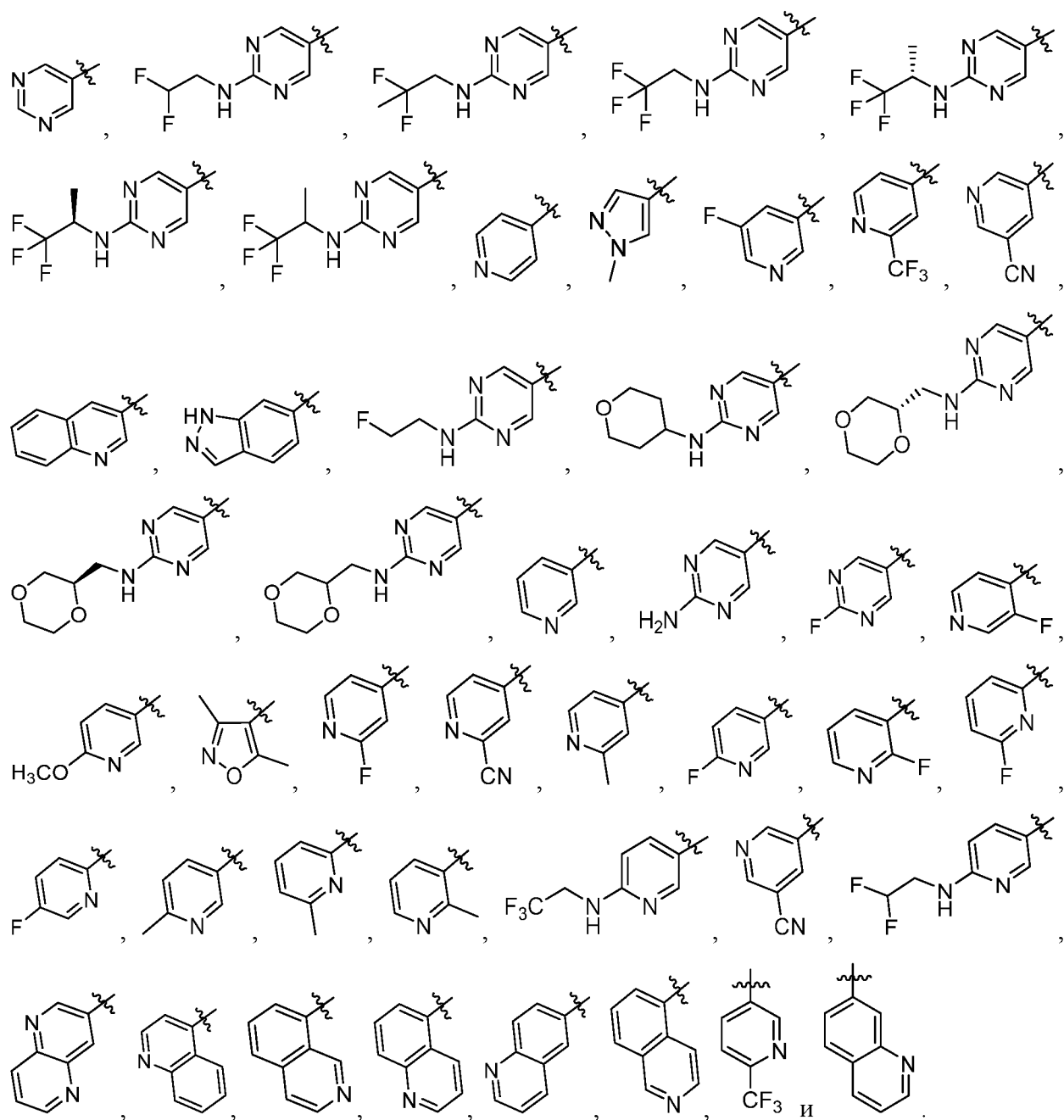
альтернативно, структурное звено $(R)_n$ -A выбрано из $(R)_n$ -A.

9. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его

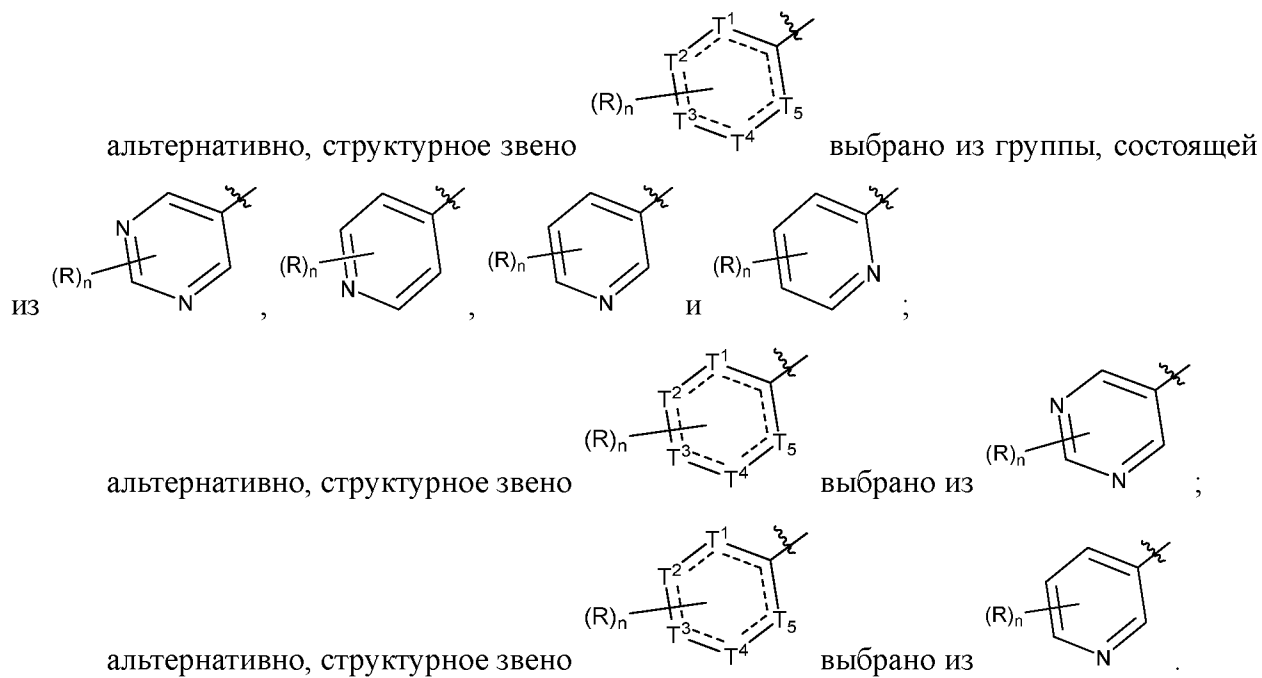
стереоизомер по любому из пп. 1-8, где структурное звено $(R)_n$ -A выбрано из группы,



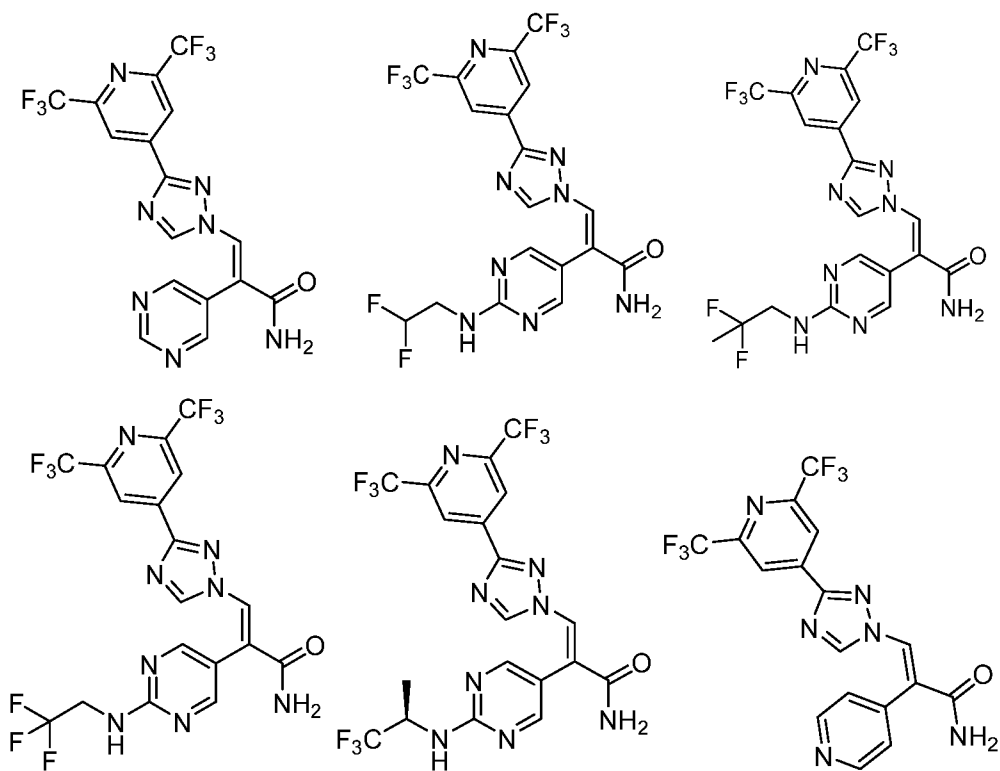
необязательно, структурное звено $(R)_n$ -A выбрано из группы, состоящей из

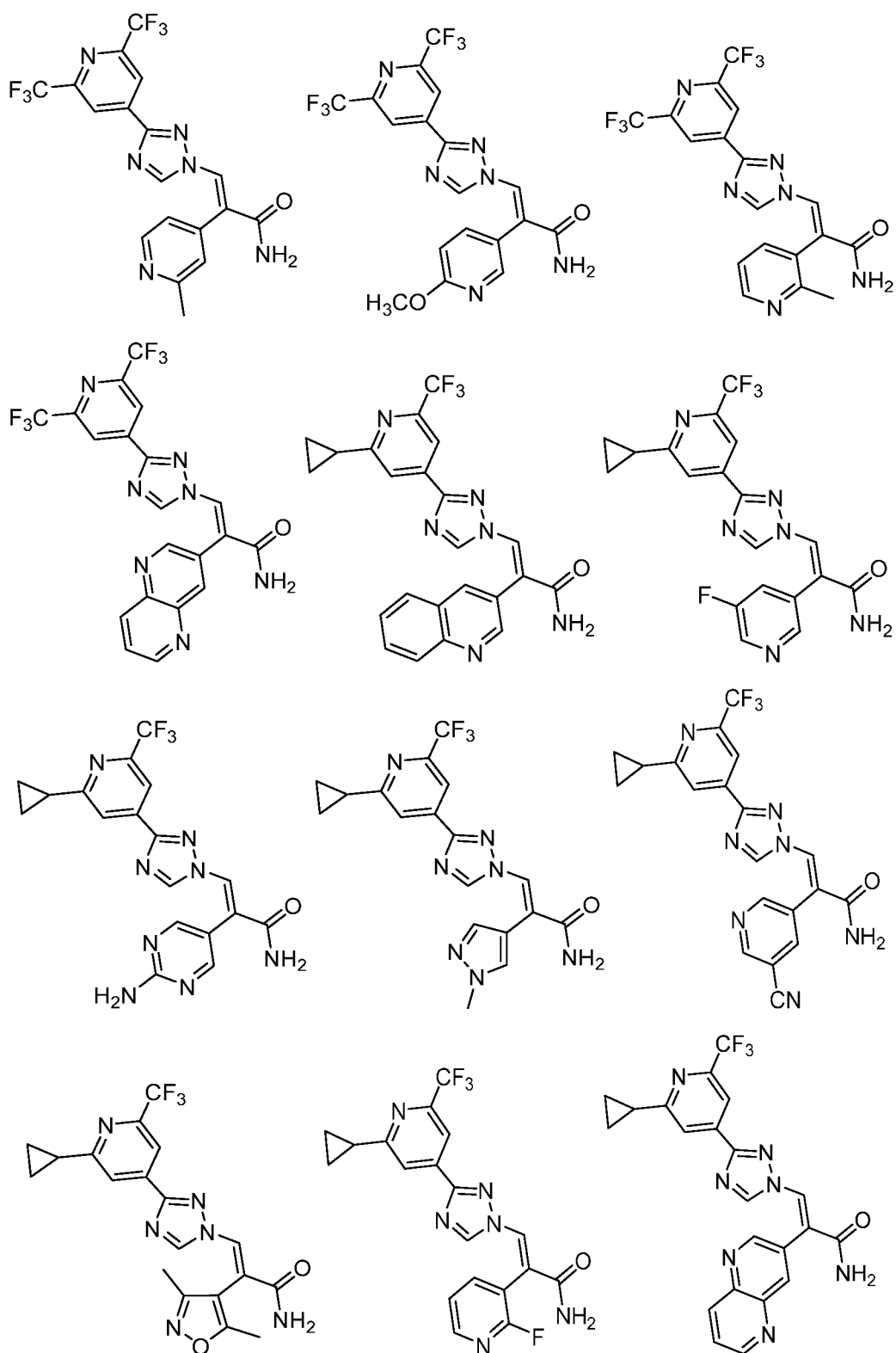


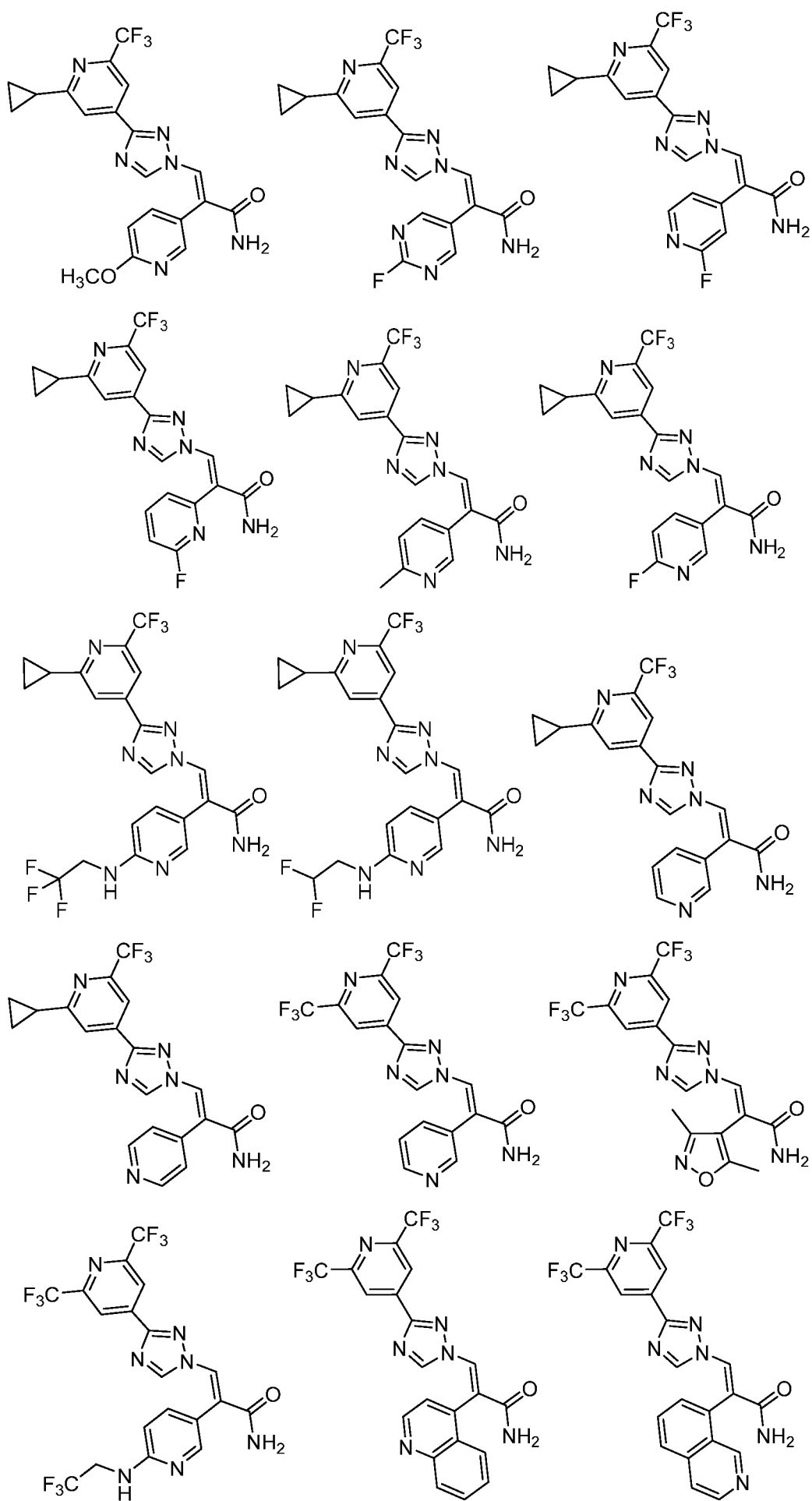
10. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер по любому из пп. 1-9, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы I-1 и соединения формулы I-2, их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомера,

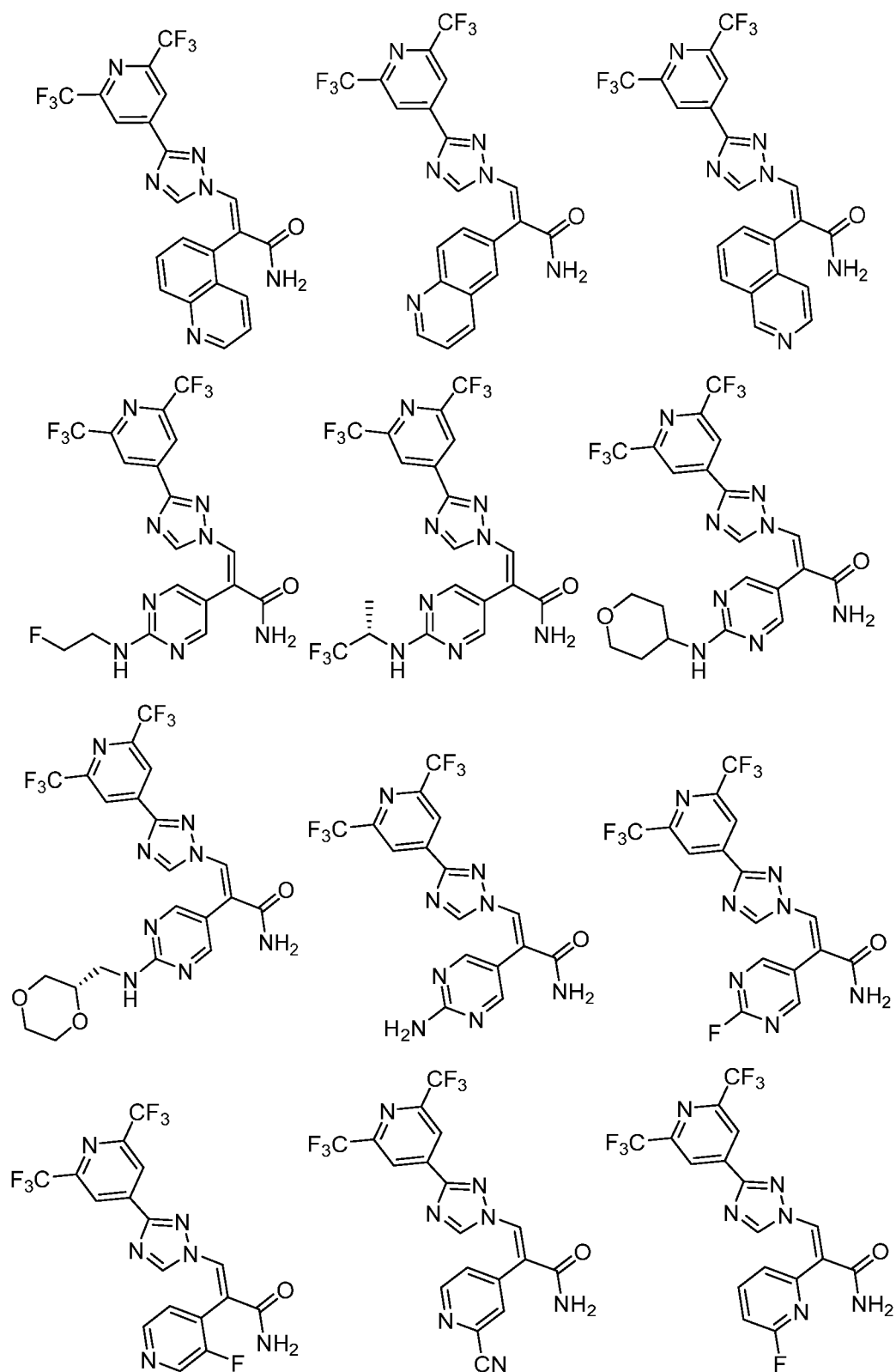


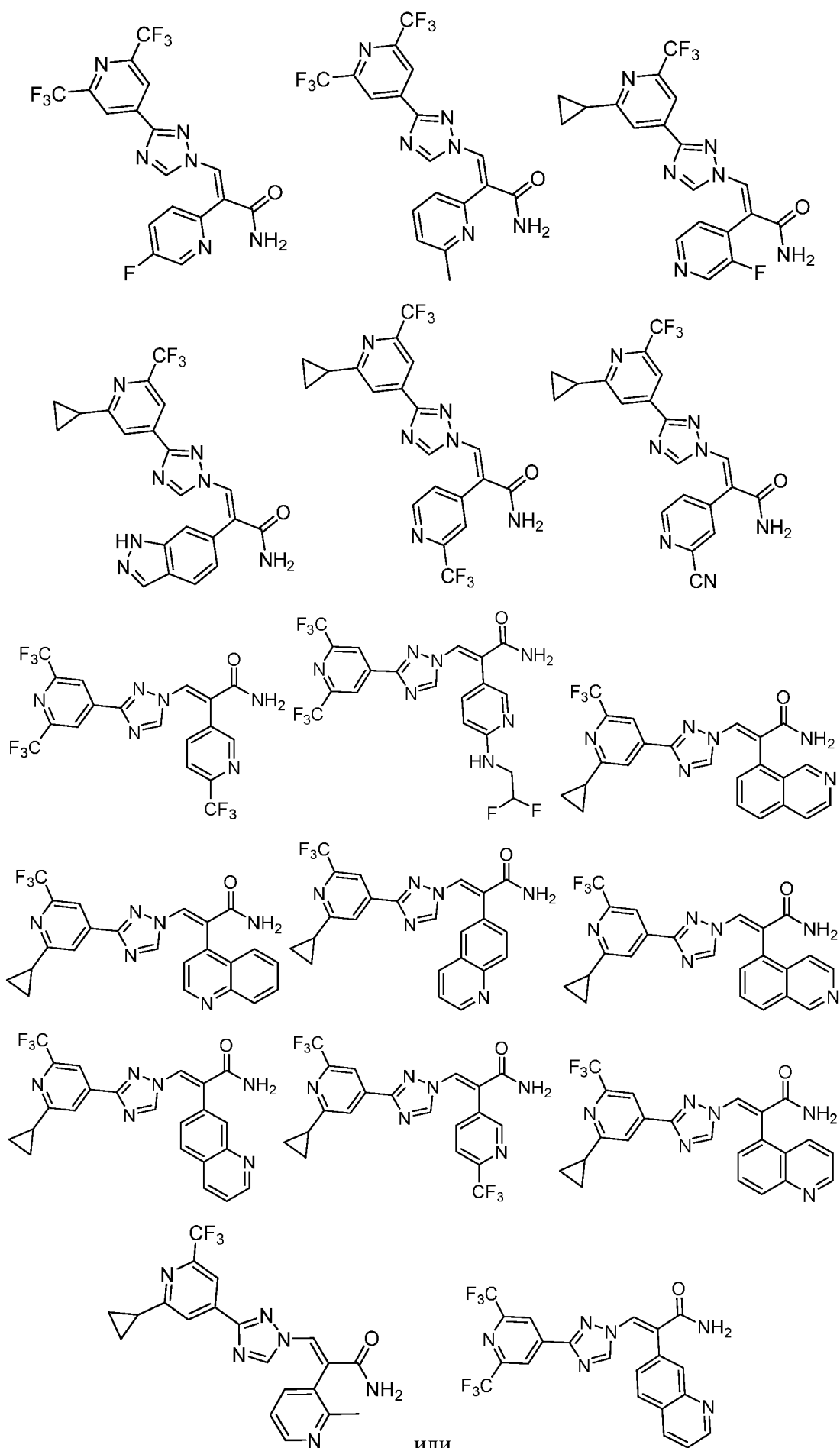
12. Соединения, их фармацевтически приемлемые соли или их стереоизомеры, представленные ниже:











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

14. Применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера по любому из пп. 1-12 или фармацевтической композиции по п. 13 в получении лекарственного средства для лечения различных заболеваний, связанных с ХРО-1;

необязательно, указанные различные заболевания, связанные с ХРО-1, выбраны из группы, состоящей из опухолей;

альтернативно, указанные различные заболевания, связанные с ХРО-1, выбраны из группы, состоящей из лейкоза и лимфомы.

15. Применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера по любому из пп. 1-12 или фармацевтической композиции по п. 13 для лечения различных заболеваний, связанных с ХРО-1;

необязательно, указанные различные заболевания, связанные с ХРО-1, выбраны из группы, состоящей из опухолей;

альтернативно, указанные различные заболевания, связанные с ХРО-1, выбраны из группы, состоящей из лейкоза и лимфомы.