

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491120 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.13

(22) Дата подачи заявки
2022.11.01

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(54) ОБРАТНЫЕ АГОНИСТЫ PPAR γ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/274,596; 63/347,671

(32) 2021.11.02; 2022.06.01

(33) US

(86) PCT/CN2022/129034

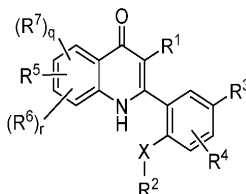
(87) WO 2023/078252 2023.05.11

(71) Заявитель:
ФЛЭИР ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Дай Даньмэй, Чжэн Бо, Ван Фэй,
Конг Лицин, Хуан Яохуэй, Ли Рунян,
Ван Сяоян (CN), Уэйд Питер, Уилсон
Джонатан Е., Аудия Джеймс Е., Стаки
Джейкоб И. (US)

(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Угрюмов В.М., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Предложены соединения формулы (I):



и их фармацевтически приемлемые соли и композиции, которые полезны для лечения различных состояний, связанных с PPAR γ .

A1

202491120

202491120

A1

ОБРАТНЫЕ АГОНИСТЫ PPAR γ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

Родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/274,596, поданной 2 ноября 2021 года, и предварительной заявкой США № 63/347,671, поданной 1 июня 2022 года, все содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] PPAR гамма (PPAR γ) представляет собой лиганд-зависимый ядерный гормональный рецептор II типа (принадлежащий к подсемейству ядерных рецепторов PPAR), который функционирует как облигатный гетеродимер, который он образует с ретиноидными X-рецепторами (RXR). PPAR γ преимущественно экспрессируется в жировой ткани, толстой кишке, макрофагах и люминальных слоях уротелия. PPAR γ известен как главный регулятор адипогенеза, регулирующий дифференциацию адипоцитов, депонирование жирных кислот и метаболизм глюкозы. Также было показано, что PPAR γ играет важную роль в метаболизме и воспалении макрофагов, где он индуцируется IL4 и контролирует метаболизм глутамина. В нормальном уротелии PPAR γ имеет решающее значение для его гомеостаза и регенерации.

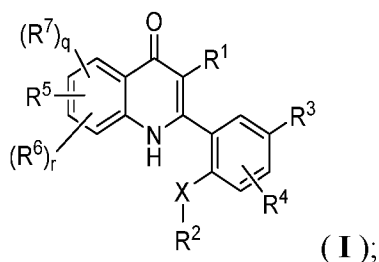
[0003] Вывод о роли PPAR γ в развитии рака первоначально был сделан на основе геномных исследований, которые выявили хромосомную перестройку PAX8-PPAR γ при фолликулярной карциноме щитовидной железы. Совсем недавно было обнаружено, что PPAR γ сверхэкспрессируется и генетически изменен при люминальном подтипе уротелиального рака. Это согласуется с сообщениями о том, что длительное применение агонистов PPAR γ связано с увеличением заболеваемости уротелиальным раком. Большая часть уротелиальных раков представляют собой уротелиальную карциному, которая классифицируется как мышечно-неинвазивный уротелиальный рак (NMIBC, 70%), мышечно-инвазивный уротелиальный рак (MIBC, 25%) или метастатический уротелиальный рак (MUC, 5%). MIBC обычно диагностируется de novo, но может возникнуть в 10–20% случаев NMIBC, который со временем прогрессирует. MIBC представляет собой гетерогенное и агрессивное заболевание, при котором пятилетняя выживаемость составляет 60% для пациентов с локализованным заболеванием и менее 10%

для пациентов с отдаленными метастазами. Молекулярное понимание NMIUC и MIUC значительно улучшилось, включая взаимосвязь между молекулярными подтипами и уротелиальной дифференциацией. Было предложено несколько молекулярных классов MIUC, в которых активированная сигнатура PPARG заметно проявляется в люминальных подтипах. Терапия первой линии представляет собой химиотерапию с несколькими вариантами в случае пациентов, для которых она не подходит, или в качестве терапии второй линии, но варианты лечения ограничены низкими показателями общей выживаемости.

[0004] Существует необходимость в разработке эффективных модуляторов PPARG для лечения рака, такого как NMIUC, MIUC и MUC, и связанных с ним состояний.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0005] В настоящем документе раскрыты соединения Формулы I :



и их фармацевтически приемлемые соли и композиции на их основе, где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, q и r имеют описанные здесь значения. В одном аспекте раскрыты соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли модулируют PPARG (например, в качестве агонистов, таких как обратные агонисты, и полезны в различных терапевтических применениях, например таких, как лечение рака). В частности, включены их применения для лечения заболеваний, чувствительных к ингибированию PPARG.

[0006] Также включены фармацевтические композиции, содержащие соединения и фармацевтически приемлемые соли раскрытых соединений Формулы I, а также способы их получения.

Краткое описание фигур

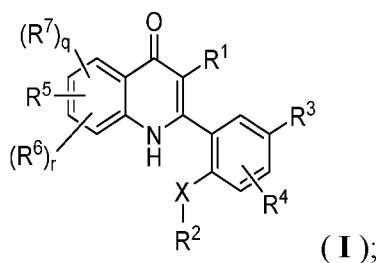
[0007] На **ФИГУРЕ 1** приведена порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) кристаллической формы А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)-бензонитрила.

[0008] На **ФИГУРЕ 2** приведена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

1. *Общее описание соединений*

[0009] В первом варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложено соединение Формулы I :



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой водород, галоген, (C₁-C₄)алкил или гидроксил;

X представляет собой S, SO, SO₂ или -SONH;

R² представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкил;

R³ представляет собой циано или нитро;

R⁴ представляет собой водород, галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или гидроксил;

R⁵ представляет собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил или циано;

R⁶ представляет собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкил или циано;

R⁷ представляет собой галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилOR^a, -(C₁-C₄)алкилC(O)R^a, -(C₁-C₄)алкилC(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилC(O)NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR^aR^b, -(C₁-C₄)алкилNR^aR^b, -C(O)NR^aSO₃H, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(S)OR^b, -NR^cC(O)N^aR^b, -NR^cC(S)NR^aR^b, -NR^cS(O)₂NR^aR^b, -C(S)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)R^a, -C(S)OR^a, -C(S)NR^aR^b, -NR^aC(S)R^b, -SR^a; фенил, 4-6-членный гетероцикл и 5-7-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила, 4-6-членного гетероцикла и 5-7-членного гетероарила необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из R⁸;

R⁸ выбран из галогена, (C₁-C₄)алкила, галоген(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, нитро, оксо, циано, -(C₁-C₄)алкилOR^d, -(C₁-C₄) алкилC(O)R^d, -(C₁-C₄) алкилC(O)OR^d, -C(O)NR^dR^e, -(C₁-C₄)alkylC(O)NR^dR^e, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -NR^dR^e, -(C₁-C₄) алкилNR^dR^e, -C(O)NR^dSO₃H, -NR^dC(O)R^e, -NR^dC(O)OR^e, -NR^dC(S)OR^e, -NR^fC(O)N^dR^e, -NR^fC(S)NR^dR^e, -NR^fS(O)₂NR^dR^e, -C(S)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)R^d, -C(S)OR^d, -C(S)NR^dR^e, -NR^dC(S)R^e и -SR^d;

каждый из R^a, R^b, R^c, R^d, R^e и R^f независимо представляет собой водород или (C₁-C₄)алкил; и каждый из q и r независимо равен 0 или 1.

2. Определения

[0010] При использовании в контексте описания химической группы, которая может иметь несколько точек присоединения, дефис (-) обозначает точку присоединения этой группы к переменной, для которой она определена. Например, $-NR^bC(O)OR^c$ и $-NR^bC(S)OR^c$ означают, что эта группа присоединена через атом азота.

[0011] Термины «галоген» относятся к атому, выбранному из фтора (фтор-, -F), хлора (хлор-, -Cl), брома (бром-, -Br) и йода (йод-, -I).

[0012] Термин «алкил», когда он используется отдельно или как часть более крупного фрагмента, такого как «галогеналкил» и т.п., означает насыщенный одновалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью.

[0013] «Алкокси» означает алкильный радикал, присоединенный через атом кислорода, описываемый как -O-алкил. Например, «(C₁-C₄)алкокси» включает метокси, этокси, пропокси и бутокси.

[0014] Термин «галогеналкил» включает моно-, поли- и пергалогеналкильные группы, где галогены независимо выбраны из фтора, хлора, брома и йода.

[0015] «Галогеналкокси» представляет собой галогеналкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через атом кислорода, например, $-OCHF_2$ или $-OCF_3$.

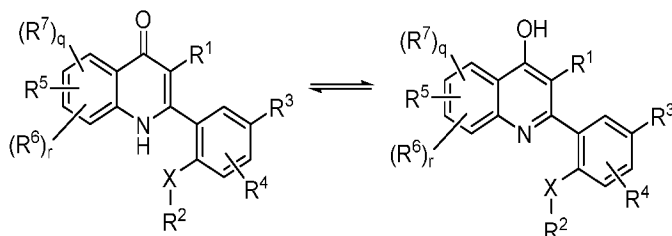
[0016] Термин оксо означает группу =O.

[0017] Термин «5-7-членный гетероарил», используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к 5-7-членному ароматическому радикалу, содержащему 1-4 гетероатома, выбранным из N, O и S. Моноциклический гетероарил включает, например, тиенил, фуриил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, триазинил, тетразинил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и т.д. Необязательные заместители могут находиться в любом замещаемом положении гетероарильной группы, и включают, например, положение, через которое присоединен гетероарил.

[0018] Термин «4-6-членный гетероциклил» относится к 4-6-членному насыщенному или частично ненасыщенному гетероциклическому кольцу, содержащему от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Боковые группы могут быть присоединены к гетероциклическому кольцу через любой его гетероатом или атом углерода, если это приводит к стабильной структуре. Примеры моноциклических насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают в том числе тетрагидрофуриил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, оксетанил, диоксоланил, морфолинил, дигидрофуриил, дигидропиранил, дигидропиридинил,

тетрагидропиридинил, дигидропиримидинил и тетрагидропиримидинил. Необязательные заместители могут находиться в любом замещаемом положении гетероциклической группы, и включают, например, положение, через которое присоединен гетероцикл.

[0019] Раскрытые соединения могут существовать в одной или нескольких таутомерных формах, таких как приведенные ниже, которые также включены в настоящий документ.



[0020] В контексте настоящего документа термин «кристаллический» относится к твердой форме соединения, в которой существует дальний порядок в расположении атомов. Кристаллическая природа твердого вещества может быть подтверждена, например, путем изучения порошковой дифракционной рентгенограммы.

[0021] Если не указано иное, кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила представляет собой монокристаллическую форму, что означает, что 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрил присутствует в виде монокристалла или множества кристаллов, в которых все кристаллы имеют одинаковую кристаллическую форму (т.е. форму А).

[0022] Значения 2-тета порошковых дифракционных рентгенограмм для описанной здесь кристаллической формы могут незначительно отличаться от одного прибора к другому, а также в зависимости от различий в подготовке образцов и изменений от партии к партии из-за таких факторов, как изменение температуры, смещение образца и наличие или отсутствие внутреннего стандарта. Следовательно, если не указано иное, приведенные здесь XRPD рентгенограммы/спектры, не должны рассматриваться как абсолютные, и они могут отличаться в пределах $\pm 0,2$ градуса. В данной области техники хорошо известно, что эта изменчивость будет учитывать вышеуказанные факторы, не препятствуя однозначной идентификации кристаллической формы. Если не указано иное, приведенные здесь значения 2-тета были получены с использованием $\text{Cu K}\alpha 1$ -излучения.

[0023] Значения температуры, например, для приведенных здесь DSC-пиков, могут незначительно отличаться от одного прибора к другому, а также в зависимости от различий в подготовке образцов, изменений от партии к партии и факторов окружающей среды. Следовательно, если не указано иное, приведенные здесь значения температуры не должны

рассматриваться как абсолютные, и они могут отличаться в пределах ± 5 градусов или ± 2 градусов.

[0024] «Практически такая же XRPD рентгенограмма» или «порошковая дифракционная рентгенограмма, в сущности аналогичная» определенной фигуре, означает, что для целей сравнения присутствуют по меньшей мере 90% показанных пиков. Следует также понимать, что в целях сравнения допускается некоторое отклонение интенсивностей пиков от показанных, например, на $\pm 0,2$ градуса.

[0025] Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и означают нуждающееся в лечении млекопитающее, например, домашних животных (например, собак, кошек и т.д.), сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, коз и т.д.) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и т.д.). Обычно субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[0026] Термины «ингибировать», «ингибирование» или «ингибирующий» относятся к снижению базовой активности в отношении биологической активности или процесса.

[0027] В контексте настоящего документа термины «терапия», «лечить» и «лечение» относятся к обращению вспять, облегчению, задержке начала или ингибированию прогрессирования заболевания или расстройства, или одного или нескольких их симптомов, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах лечение может проводиться после того, как развился один или несколько симптомов, т.е., представлять собой терапевтическое лечение. В других аспектах лечение может проводиться при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено предрасположенному к заболеванию субъекту до появления симптомов (например, в свете анамнеза заболевания и/или в свете подверженности конкретного организма воздействию или других факторов восприимчивости), т.е., представлять собой профилактическое лечение. Лечение также может быть продолжено после исчезновения симптомов, например, чтобы отсрочить их рецидив.

[0028] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, вспомогательному веществу или наполнителю, который не нарушает фармакологическую активность соединения, с которым он объединен в композиции. Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или наполнители, которые могут быть использованы в композициях, описанных в настоящем документе, включают, помимо прочего, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных растительных кислот, воду, соли или электролиты, такие

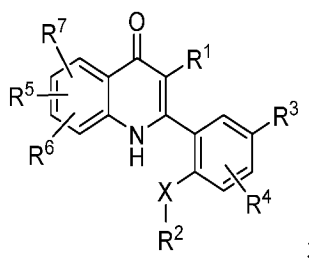
как протамина сульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

[0029] При использовании в лекарственных средствах соли соединений, описанных в настоящем документе, относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Фармацевтически приемлемые формы солей включают фармацевтически приемлемые соли кислот/анионов или соли оснований/катионов. Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, включают, например, соли неорганических кислот (таких как соляная кислота, бромистоводородная, фосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая, бензойная, метансульфоновая кислоты и п-толуолсульфоукислоты). Соединения настоящего изобретения с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Подходящие фармацевтически приемлемые соли оснований включают, например, соли аммония, соли щелочных металлов (таких как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция). Соединения с четвертичной аммониевой группой также содержат противоион, такой как хлорид, бромид, йодид, ацетат, перхлорат и тому подобное. Другие примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота.

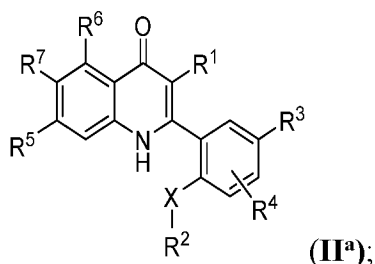
[0030] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству описанного в настоящем документе соединения, которое будет вызывать желаемый или полезный биологический или медицинский ответ у субъекта, например, к дозировке от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день.

3. Соединения

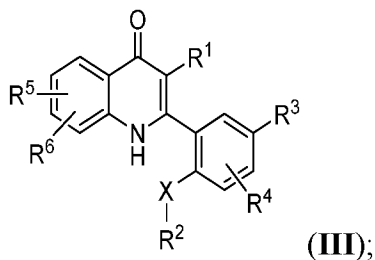
[0031] Во втором варианте осуществления изобретения соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы II :



или его фармацевтически приемлемую соль, где радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I. Альтернативно, как часть второго варианта осуществления изобретения, соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы II^a :

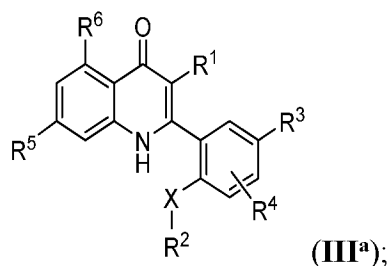


или его фармацевтически приемлемую соль, где радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I. В другом альтернативном варианте, в качестве части второго варианта осуществления изобретения, соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы III:

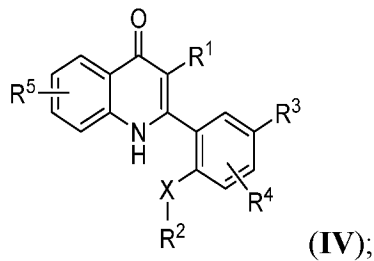


или его фармацевтически приемлемую соль, где радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I. В другом альтернативном варианте, в качестве части второго варианта осуществления изобретения, соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы III^a:

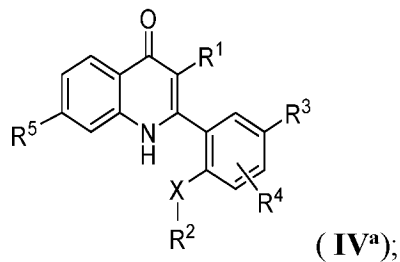
:



или его фармацевтически приемлемую соль, где радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I. В другом альтернативном варианте, в качестве части второго варианта осуществления изобретения, соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IV:



или его фармацевтически приемлемую соль, где радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I. В другом альтернативном варианте, в качестве части второго варианта осуществления изобретения, соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IV^a:



или его фармацевтически приемлемую соль, где радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I.

[0032] В третьем варианте осуществления изобретения R¹ в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой водород, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I.

[0033] В четвертом варианте осуществления изобретения R³ в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой циано, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или третьего варианта осуществления изобретения.

[0034] В пятом варианте осуществления изобретения R⁴ в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой водород, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из третьего и четвертого вариантов осуществления изобретения.

[0035] В шестом варианте осуществления изобретения R⁵ в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген или циано, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления изобретения. Альтернативно, в качестве части шестого варианта осуществления изобретения, R⁵ в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления изобретения.

изобретения. В другом альтернативном варианте, в качестве части шестого варианта осуществления изобретения, R^5 в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой хлор или фтор, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления изобретения. В другом альтернативном варианте, в качестве части шестого варианта осуществления изобретения, R^5 в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой фтор, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления изобретения.

[0036] В седьмом варианте осуществления изобретения R^6 в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого варианта осуществления изобретения с третьего по шестой. Альтернативно, в качестве части седьмого варианта осуществления изобретения, R^6 в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой фтор или хлор, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого варианта осуществления изобретения с третьего по шестой. В другом альтернативном варианте, в качестве части седьмого варианта осуществления изобретения, R^6 в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой фтор, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого варианта осуществления изобретения с третьего по шестой.

[0037] В восьмом варианте осуществления изобретения R^7 в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген, галоген(C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси, $-(C_1-C_4)алкилOR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, фенил, 4-6-членный гетероциклил и 5-7-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила, 4-6-членного гетероциклила и 5-7-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, выбранными из R^8 , а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по седьмой. Альтернативно, как часть восьмого варианта осуществления изобретения, R^7 в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген, галоген(C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси, $-(C_1-C_4)алкилOR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, фенил, пиридинил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, тиоморфолинил, пирозолил и оксетанил, где каждый из указанных фенила, пиридинила, пирозолила, пирролидинила, пиперазинила, тиоморфолинила, пиперидинила и оксетанила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, выбранными из R^8 , а остальные

радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по седьмой. В другом альтернативном варианте, в качестве части восьмого варианта осуществления изобретения, R^7 в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилOR^a, -C(O)NR^aR^b, фенил, пиридинил, пирозолил и оксетанил, где каждый из указанных фенила, пиридинила, пирозолила и оксетанила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, выбранными из R⁸, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по седьмой. В другом альтернативном варианте, в качестве части восьмого варианта осуществления изобретения, R^7 в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой пирозолил, пиридинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно и независимо замещен 1-3 группами, выбранными из R⁸, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по седьмой. В еще одном альтернативном варианте, в качестве части восьмого варианта осуществления изобретения, R^7 в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой пирозолил, необязательно и независимо замещенный 1-3 группами, выбранными из R⁸, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по седьмой.

[0038] В девятом варианте осуществления изобретения R^8 в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли выбран из галогена, (C₁-C₄)алкила, галоген(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, оксо и циано, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по восьмой. Альтернативно, в качестве части девятого варианта осуществления изобретения, R^8 в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген(C₁-C₄)алкил, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по восьмой. В другом альтернативном варианте, в качестве части девятого варианта осуществления изобретения, R^8 в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой (C₁-C₄)алкил, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по восьмой.

[0039] В десятом варианте осуществления изобретения R^2 в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой галоген(C_1 - C_4)алкил или (C_1 - C_4)алкил, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по девятый. Альтернативно, в качестве части десятого варианта осуществления изобретения, R^2 в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой (C_1 - C_4)алкил, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по девятый. В другом альтернативном варианте, в качестве части десятого варианта осуществления, R^2 в соединении формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3CH_2 , CF_3 , $CH(CH_3)_2$ или $CH_2CH(CH_3)_2$, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по девятый. В другом альтернативном варианте, в качестве части десятого варианта осуществления изобретения, R^2 в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой CH_3 , а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по девятый.

[0040] В одиннадцатом варианте осуществления изобретения X в соединении Формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой SO_2 , а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по десятый.

[0041] Соединения Формул I и II дополнительно раскрыты в примерах и включены в настоящее описание. Также включены их фармацевтически приемлемые соли и нейтральные формы. В некоторых аспектах один или несколько атомов водорода в соединении, раскрытом в настоящем документе, могут быть замещены дейтерием.

4. Кристаллическая форма

[0042] В настоящем документе также предложена кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую форму А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила. Кроме того, предложено применение кристаллической формы А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила для лечения заболеваний, чувствительных к ингибированию PPAR γ .

[0043] В одном из аспектов изобретения, в настоящем документе предложена кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила, которая характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 18.8° и 19.8° . Альтернативно, кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 18.8° и 19.8° . В другом альтернативном варианте кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 18.8° и 19.8° . В еще одном альтернативном варианте кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° и 12.7° . В еще одном альтернативном варианте кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° и 19.8° . В еще одном альтернативном варианте кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 17.7° , 18.8° , 19.8° и 22.2° . В еще одном альтернативном варианте кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 17.7° , 18.8° , 19.8° и 22.2° . В еще одном альтернативном варианте кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется по меньшей мере пятью пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 17.7° , 18.8° , 19.8° и 22.2° . В еще одном альтернативном варианте кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется по меньшей мере шестью пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 17.7° , 18.8° , 19.8° и 22.2° . В еще одном альтернативном варианте кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 17.7° , 18.8° , 19.8° и 22.2° . В еще одном альтернативном варианте кристаллическая форма А 3-(5,7-

дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью или по меньшей мере 10 пиками, выбранными из пиков, приведенных в **Таблице 1**. В еще одном альтернативном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуется XRPD, по существу аналогичной приведенной на **фиг. 1**. В еще одном альтернативном варианте кристаллическую форму А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуют методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой при 304 °С (температура начала), где кристаллическая форма может также содержать XRPD пики при углах 2θ , выбранных из любых описанных выше. В еще одном альтернативном варианте кристаллическую форму А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила характеризуют методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу аналогично **фиг. 2**, где кристаллическая Форма 1 также может содержать пики XRPD под углами 2θ , выбранными из любых описанных выше.

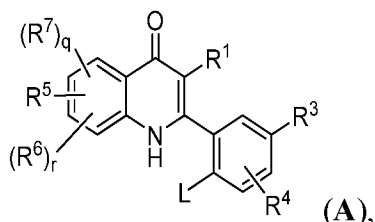
Таблица 1

Положение (2θ)	Относительная интенсивность (%)
6.09	100,0
9.33	39,6
12.29	1.1
12,74	47,1
14.14	8,9
15.43	4.7
16.25	9,8
17.17	4.1
17.71	10.3
18.420	6.7
18,76	27,2
19.75	37,3
20.24	4.7
21.60	2.9
22.18	17,6
23.29	6.0

Положение (2θ)	Относительная интенсивность (%)
24.64	2.6
24.91	6.0
25.29	8,7
25,66	4.2
26.83	2.2
27.51	3.0
27.83	5,8
28.51	1,6
31,78	2.2
32,82	1,8
34.09	1,4
35,37	2.1

6. Основные способы

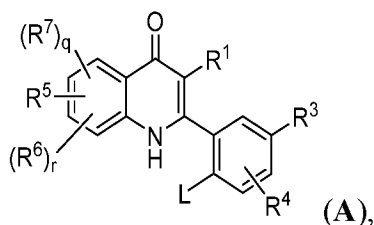
[0044] В одном из аспектов, в качестве части двенадцатого варианта осуществления изобретения, соединения формулы I можно получить способом, включающим: взаимодействие соединения формулы A:



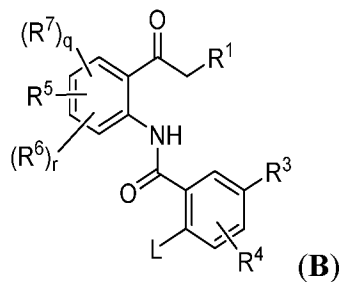
где L представляет собой уходящую группу, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по девятый, с соответствующим нуклеофильным реагентом на основе серы, XR², с образованием соединения формулы I. В некоторых аспектах двенадцатого варианта осуществления изобретения уходящая группа представляет собой галогеновую уходящую группу, такую как хлор. В некоторых аспектах, в качестве части двенадцатого варианта осуществления изобретения, соединение формулы A подвергают реакции с нуклеофильным агентом на основе серы в присутствии медного катализатора, например, такого как катализатор на основе меди (I) или катализатор на основе меди (II) (например, CuI, Cu₂O, Cu(OAc)₂, CuBr, CuCl и т.п.). В некоторых аспектах, в качестве части двенадцатого варианта осуществления изобретения, соединение формулы A подвергают взаимодействию с нуклеофильным агентом на основе серы в присутствии медного лиганда

например, такого как органическое основание (например, пролин, хинолон-8-ол, гидроксипролин, N-Ме-глицин и диметилглицин). В некоторых аспектах двенадцатого варианта осуществления изобретения каждый из q и r равен 0. В некоторых аспектах двенадцатого варианта осуществления изобретения XR² представляет собой –S(O)₂(C₁–C₄)алкил, например, –S(O)₂CH₃. В некоторых аспектах, в качестве части двенадцатого варианта осуществления изобретения, соединение формулы **A** подвергают взаимодействию с нуклеофильным агентом на основе серы в присутствии органического растворителя, такого как полярный апротонный растворитель (например, DMSO, DMF, NMP и DMA). В некоторых аспектах, в качестве части двенадцатого варианта осуществления изобретения, соединение формулы **A** подвергают взаимодействию с нуклеофильным агентом на основе серы в присутствии основания, такого как K₃PO₄, K₂CO₃, NaHCO₃, K₂HPO₄, Na₂CO₃, Na₃PO₄, Li₃PO₄, KOtBu и KHMDS. В некоторых аспектах двенадцатого варианта осуществления изобретения соединение формулы **I** представляет собой 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрил. В некоторых аспектах двенадцатого варианта осуществления изобретения соединение формулы **I** представляет собой кристаллическую форму **A** 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила, характеризующуюся одним или несколькими указанными здесь XRPD пиками.

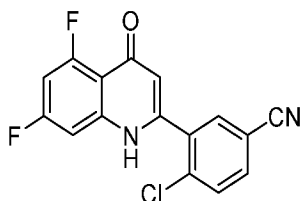
[0045] В одном из аспектов, в качестве части тринадцатого варианта осуществления изобретения, предложен способ получения соединения Формулы **A**:



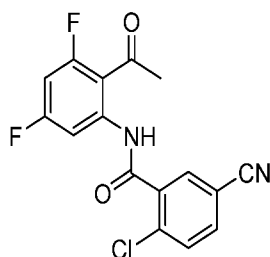
где L представляет собой уходящую группу, а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы **I** или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по девятый, где указанный способ включает взаимодействие соединения формулы **B**:



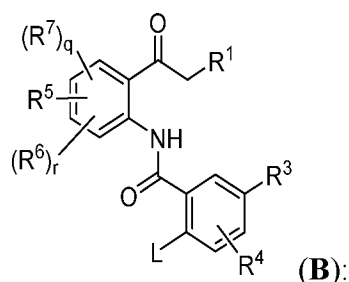
с основанием. В некоторых аспектах одиннадцатого варианта осуществления изобретения основание представляет собой неорганическое основание, такое как LiOtBu, LiOH, NaOH, KOH и CsOH·H₂O. В некоторых аспектах одиннадцатого варианта осуществления изобретения соединение формулы В взаимодействует с основанием в присутствии органического растворителя, такого как полярный апротонный растворитель, например, THF, 2-МеТНФ, СРМЕ, диоксан и NMP. В некоторых аспектах одиннадцатого варианта осуществления изобретения основание представляет собой LiOtBu. В некоторых аспектах тринадцатого варианта осуществления изобретения уходящая группа представляет собой галоген, такой как хлор. В некоторых аспектах тринадцатого варианта осуществления изобретения каждый из q и r равен 0. В некоторых аспектах тринадцатого варианта осуществления изобретения соединение Формулы А представляет собой



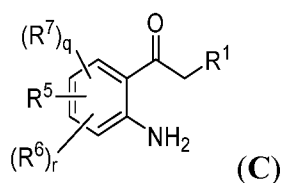
В некоторых аспектах тринадцатого варианта осуществления изобретения соединение Формулы В представляет собой



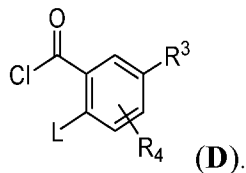
[0046] В одном из аспектов, в качестве части четырнадцатого варианта осуществления изобретения, предложен способ получения соединения Формулы В:



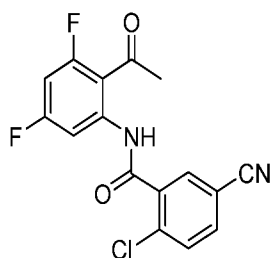
где L представляет собой уходящую группу, такую как галоген (например, хлор), а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из вариантов осуществления изобретения с третьего по девятый, где указанный способ включает взаимодействие соединения Формулы С :



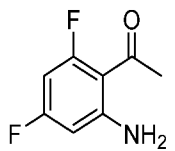
с соединением формулы **D**:



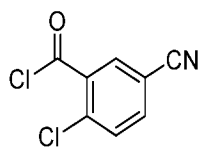
В некоторых аспектах четырнадцатого варианта осуществления изобретения каждый из q и r равен 0. В некоторых аспектах четырнадцатого варианта осуществления изобретения соединение Формулы **B** представляет собой:



В некоторых аспектах четырнадцатого варианта осуществления изобретения соединение формулы **C** представляет собой:

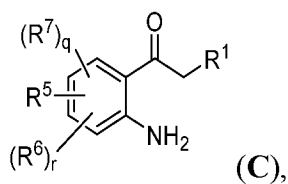


В некоторых аспектах четырнадцатого варианта осуществления изобретения соединение Формулы **D** представляет собой:

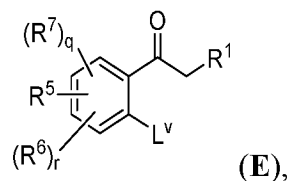


при этом L имеет значения, определенные выше.

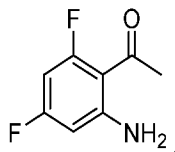
[0047] В одном из аспектов в качестве части пятнадцатого варианта осуществления изобретения, предложен способ получения соединения формулы **C**:



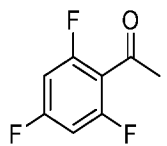
где остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из третьего, шестого, седьмого или восьмого вариантов осуществления изобретения, причем указанный способ включает взаимодействие соединения формулы E:



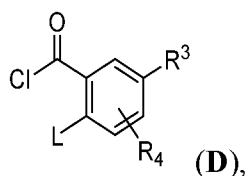
где L^v представляет собой уходящую группу, такую как, например, галоген (например, фтор), с ионом аммония, например, с гидроксидом аммония, с образованием соединения Формулы C. В некоторых аспектах соединение Формулы E взаимодействует с ионом аммония, например, с гидроксидом аммония, в присутствии органического растворителя, такого как полярный апротонный или полярный протонный растворитель, например, THF, 2-МеТНФ, IPA, толуол, ацетонитрил, DMP, NMP, CPME и МТВЕ. В некоторых аспектах соединение Формулы E взаимодействует с ионом аммония, например, с гидроксидом аммония, в присутствии 2-МеТНФ. В некоторых аспектах пятнадцатого варианта осуществления изобретения каждый из q и r равен 0. В некоторых аспектах пятнадцатого варианта осуществления изобретения соединение формулы C представляет собой:



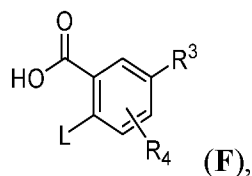
В некоторых аспектах пятнадцатого варианта осуществления изобретения соединение Формулы E представляет собой:



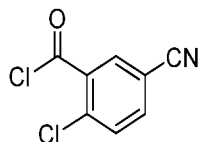
[0048] В одном из аспектов, в качестве части шестнадцатого варианта осуществления изобретения, предложен способ получения соединения формулы D:



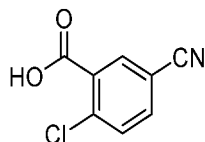
где L представляет собой уходящую группу, например, такую как галоген (например, хлор), а остальные радикалы имеют значения, приведенные выше для соединения Формулы I или любого из четвертого или пятого вариантов осуществления изобретения, где указанный способ включает взаимодействие соединения Формулы F:



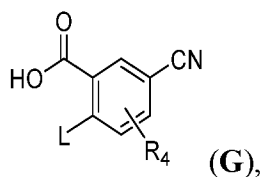
с хлорирующим агентом, например, таким как тионилхлорид. В некоторых аспектах шестнадцатого варианта осуществления изобретения соединение формулы **D** представляет собой:



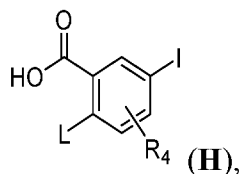
В некоторых аспектах шестнадцатого варианта осуществления изобретения соединение формулы **F** представляет собой:



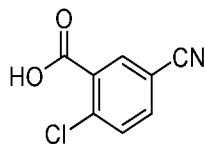
[0049] В одном из аспектов, в качестве части семнадцатого варианта осуществления изобретения, предложен способ получения соединения Формулы **G**:



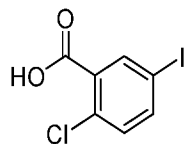
где L представляет собой уходящую группу, например, галоген (например, хлор), а R⁴ имеет значения, приведенные выше для соединения Формулы **I** или любого из четвертого или пятого вариантов осуществления изобретения, где указанный способ включает взаимодействие соединения Формулы **H**:



с палладиевым катализатором, например, таким как Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃. В некоторых аспектах, в качестве части семнадцатого варианта осуществления изобретения, способ дополнительно включает добавление палладиевого связывающего лиганда, например, такого как, dppb, tBu₃NBF₄, dppp, Ph₃P, XantPhos, dppf, AmgenPHOS, DPEPhos, RuPHOS, R-BINAP, (o-tol)₃P, S-PHOS, X-Phos, tBu-Xphos и Ph₂-CH₂CH₂-(2-Pyr)). Растворители: DMAc, tBuOH, DMAc/вода и tBuOH/вода. В некоторых аспектах семнадцатого варианта осуществления изобретения соединение Формулы **G** представляет собой:



В некоторых аспектах семнадцатого варианта осуществления изобретения соединение формулы **Н** представляет собой:



[0050] Другие способы получения раскрыты в разделе примеров и являются частью настоящего изобретения.

6. Применения, составы и введение

[0051] Описанные здесь соединения и композиции обычно полезны для модулирования активности PPAR γ . В некоторых аспектах соединения, фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, ингибируют активность PPAR γ . В некоторых аспектах соединения и фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в настоящем документе, являются агонистами PPAR γ . В некоторых аспектах соединения и фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в настоящем документе, являются агонистами PPAR γ . В некоторых аспектах соединения и фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в настоящем документе, являются обратными агонистами PPAR γ . В одном из аспектов «обратные агонисты» относятся к агентам, которые связываются с тем же сайтом связывания рецептора, что и агонист (например, сайтом связывания ядерного рецептора, такого как PPAR γ), и не только противодействуют действию агониста, но помимо этого вызывают обратный эффект за счет подавления спонтанной передачи сигналов рецептором (при наличии).

[0052] В некоторых аспектах соединения и фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в настоящем документе, подавляют активированное состояние функции PPAR γ , возникающее в результате изменения активности PPAR γ (мутация, амплификация или сверхэкспрессия) или активирующих RXRA мутаций. В некоторых аспектах соединения и фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в настоящем документе, усиливают репрессивное состояние (рекрутинг NCOR1) в более высокой степени, чем ранее раскрытые модуляторы PPAR γ , такие как уже известные обратные агонисты. Такие результаты возникают даже в случае мутаций. См., например, таблицу качественной оценки рекрутинга NCOR1 и репрессии целевых генов PPAR γ в клетках HT1197 в разделе «Примеры».

[0053] В некоторых аспектах соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, полезны при лечении заболевания, ассоциированного с функцией PPAR γ . Таким образом, в настоящем документе предложены способы лечения заболеваний, ассоциированных с функцией PPAR γ , включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей раскрытое соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

[0054] Также предложено применение описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей раскрытое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для производства лекарственного средства для лечения заболевания, ассоциированного с функцией PPAR γ . Также предложено описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая раскрытое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении заболевания, ассоциированного с PPAR γ .

[0055] В одном из аспектов заболевание, ассоциированное с PPAR γ , представляет собой рак. В некоторых аспектах рак ассоциирован с повышенной регуляцией сигнального пути рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR). В некоторых аспектах повышенная регуляция сигнального пути PPAR связана с повышенной экспрессией одного или нескольких генов, выбранных из уроплакина 1A (UPK1A), уроплакина 1B (UPK1B), уроплакина (UPK2), кератина 20 (KRT20), GATA-связывающего белка 3 (GAT A3), корепрессора ядерного рецептора 1 (NCOR1), корепрессора ядерного рецептора 2 (NCOR2), белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4), фактора транскрипции Forkhead Box A1 (FOXA1), молекулы CD36 (CD36), ацил-КоА-оксидазы 1 (ACOX1), 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтазы 2 (HMGCS2), члена семейства длинноцепочечных ацил-КоА-синтетаз 5 (ACSL5), арахидонат-5-липоксигеназы (ALOX5), члена семейства длинноцепочечных ацил-КоА-синтетаз 1 (ACSL1) и ангиопоэтинподобного белка 4 (ANGPTL4).

[0056] В некоторых аспектах рак, лечение которого осуществляют соединениями, их фармацевтически приемлемыми солями и фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе, выбран из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, тестикулярного рака, уротелиального рака (например, мышечно-неинвазивного уротелиального рака, мышечно-инвазивного уротелиального рака, метастатического

уротелиального рака), рака кожи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, рака головного мозга и гематопозитического рака (например, лимфомы, множественной миеломы и лейкемии). В одном из аспектов рак, который лечат соединениями, их фармацевтически приемлемыми солями и фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе, представляет собой уротелиальный рак, такой как мышечно-неинвазивный уротелиальный рак, мышечно-инвазивный уротелиальный рак и метастатический уротелиальный рак.

[0057] Предложены также и другие применения, помимо рака, которые включают, например, метаболические заболевания (например, остеопороз, рахит, артроз, ожирение, сахарный диабет типа I и типа II), нарушение липидного обмена, панкреатит, нарушение обмена глюкозы, диабетическую нейропатию, диабетические осложнения, гиперурикемию, остеопороз, рахит, артроз, воспалительные заболевания (например, воспалительные заболевания кожи, такие как псориаз, атопический дерматит, экзема, обыкновенные угри, другие дерматиты и зуд), легочные заболевания (например, астма и хроническая обструктивная болезнь легких), аутоиммунные заболевания, нейродегенеративные заболевания (например, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона), сердечно-сосудистые заболевания (например, выбранные из атеросклероза, венозных и артериальных окклюзионных заболеваний), рестеноз после инвазивных процедур, кардиомиопатия, фиброз миокарда, хроническая сердечная недостаточность, ангиогенез и неоваскуляризация при неопластических заболеваниях и почечные заболевания.

[0058] В некоторых аспектах описанная здесь фармацевтическая композиция разработана для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. Раскрытые здесь фармацевтические композиции могут вводиться перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. В контексте настоящего изобретения термин «парентеральный» включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутригрудные, интратекальные, внутripеченочные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или инфузии. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы описанных здесь фармацевтических композиций могут представлять собой водные или масляные суспензии. Эти суспензии могут быть приготовлены в соответствии с методами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов.

[0059] Некоторые аспекты относятся к фармацевтическим композициям, которые вводят перорально.

[0060] Конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости выведения, комбинации лекарств, а также мнения лечащего врача и тяжести конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество описанного здесь соединения в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в фармацевтической композиции.

Примеры

Химический синтез

[0061] Типичные примеры, которые приведены ниже, предназначены для того, чтобы помочь проиллюстрировать настоящее изобретение, и не предназначены для ограничения объема изобретения и не должны рассматриваться в таком качестве.

[0062] Обычные исходные материалы, которые использовались, были получены из коммерческих источников или получены в других примерах, если не указано иное.

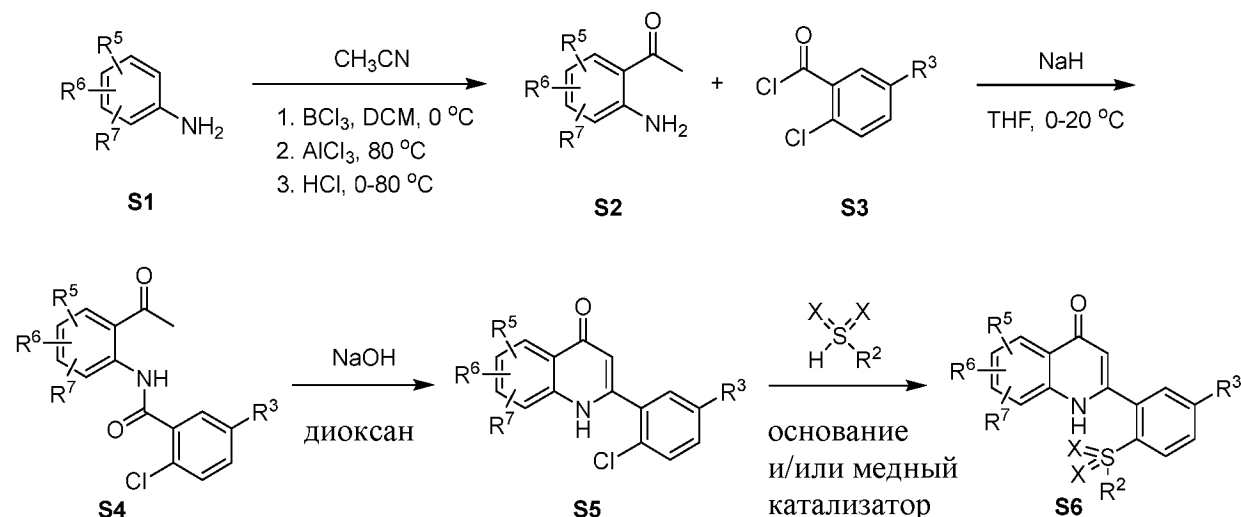
[0063] DSC проводили с использованием Mettler Toledo DSC³⁺. Образец (1–5 мг) взвешивали непосредственно в герметичном алюминиевом тигле емкостью 40 мкл с маленьким отверстием и анализировали в соответствии с приведенными ниже параметрами:

Способ	Ramp
Размер образца	3-5 мг
Скорость нагрева	10,0 °C/мин
Диапазон температур	от 30 до 300 °C
Используемый в способе газ	N ₂ , 60,00 мл/мин

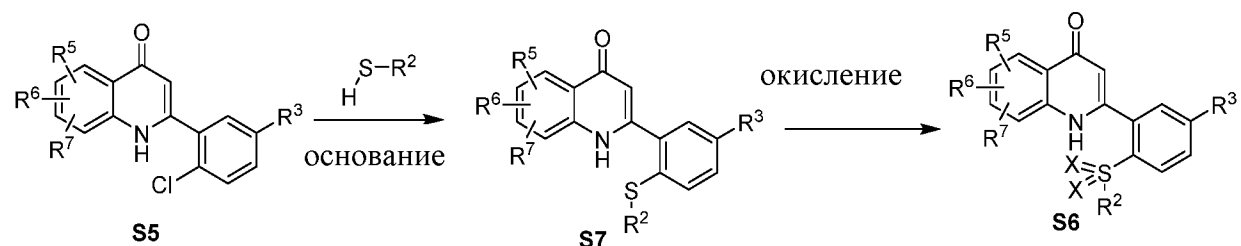
[0064] XRPD-образцы анализировали на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 ADVANCE с использованием медного излучения (Cu K α , $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$). Генератор работал при напряжении 40 кВ и силе тока 40 мА. Данные собирали в диапазоне сканирования от 4° до 40° с шагом 0,02°, скоростью сканирования 10°/мин и скоростью вращения образца 15 об/мин.

Получение соединений

[0065] Заявляемые здесь соединения были получены в соответствии с методиками, представленными на следующих схемах.

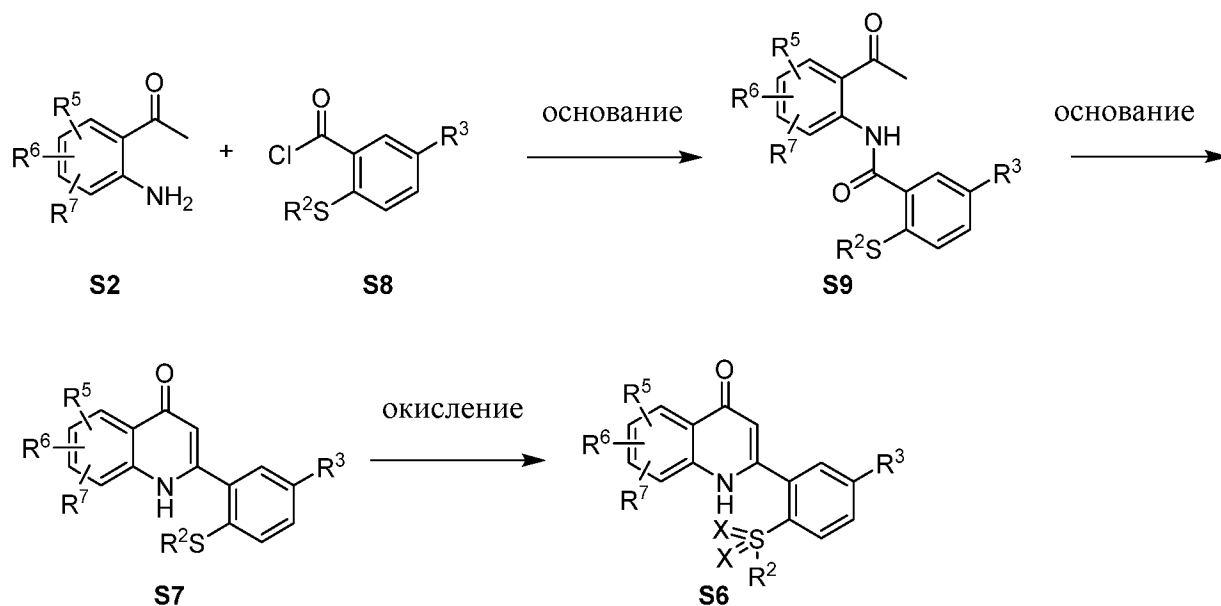
[0066] Схема 1.

[0067] Хинолоны, подобные **S6**, могут быть получены обычными методами синтеза, показанными на Схеме 1. Соединения формулы **S2** могут быть получены из анилинов **S1** обработкой ацетонитрилом, трихлоридом бора, трихлоридом алюминия и HCl в органическом растворителе, таком как дихлорметан. Обработка ацетиланилина **S2** ацилхлоридом **S3** дает промежуточные соединения формулы **S4**. Хинолоны, подобные **S5**, затем могут быть получены обработкой **S4** гидроксидным основанием в органическом растворителе, таком как диоксан, при повышенной температуре. Затем хлорид в **S5** может быть замещен нуклеофилами на основе серы, с получением **S6** посредством реакции S_NAr или с помощью медного катализатора. Ацилхлориды **S3** могут быть получены из соответствующей кислоты обработкой тионилхлоридом или оксалилхлоридом в органическом растворителе, таком как дихлорметан.

[0068] Схема 2.

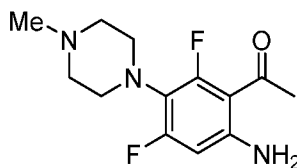
[0069] Некоторые аналоги хинолонов **S6** также могут быть получены с помощью двухстадийного способа, состоящего из нуклеофильного присоединения тиола к **S5** с последующим окислением тиозфира **S7**.

[0070] Схема 3.



[0071] Некоторые аналоги хинолонов **S6** также можно получить трехстадийным способом, состоящим из ацилирования **S2** с помощью **S8** с получением **S9**, циклизации амида **S9** с получением хинолонов **S7** и окисления тиоэфира **S7**.

[0072] Подготовка исходных реагентов



[0073] 1-(6-амино-2,4-дифтор-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)этан-1-он

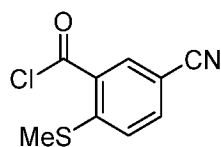
[0074] Стадия 1. 1-(3-бром-2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-метилпиперазин: к раствору 2-бром-3,4,5-трифтор-1-нитробензола (5 г, 19,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (50 мл) добавляли K_2CO_3 (4,05 г, 29,3 ммоль, 1,5 экв.) и 1-метилпиперазин (1,96 г, 19,5 ммоль, 2,2 мл, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 20°C. LCMS показала, что соединение 1 полностью израсходовалось и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Суспензию фильтровали через слой целита, а осадок промывали EtOAc (10 мл*3). Фильтрат экстрагировали EtOAc (20 мл*3) и H_2O (50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-бром-2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (6,5 г, выход 99,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.66 (dd, $J = 1.8, 11.8$ Hz, 1H), 3.40 (br t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.59 - 2.50 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

[0075] Стадия 2. 2-бром-3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин: к раствору 1-(3-бром-2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (6,5 г, 19,3 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH

(40 мл) добавляли раствор NH_4Cl (5,17 г, 96,7 ммоль, 5,0 экв.) в H_2O (20 мл) и Fe (5,40 г, 96,7 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 80°C . LCMS показала, что соединение 2 полностью израсходовалось, и был обнаружен один основной пик желаемой массы. Суспензию фильтровали через слой целита, а осадок промывали EtOAc (50 мл * 3). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток экстрагировали EtOAc (10 мл*3) и H_2O (10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (4,5 г, выход 76,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 6.27 (br s, 2H), 6.11 (dd, $J = 1.8, 12.8$ Hz, 1H), 3.17 - 3.01 (m, 4H), 2.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 - 2.30 (m, 1H), 1.41 - 1.16 (m, 3H).

Стадия 3. 1-(6-амино-2,4-дифтор-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)этан-1-он: к раствору трибутил(1-этоксивинил)станнана (10,5 г, 29,0 ммоль, 3,0 экв.) и 2-бром-3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (3 г, 9,80 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,13 г, 980 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 120°C . LCMS показала, что **соединение 3** было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик желаемой массы. Реакционную смесь гасили добавлением раствора KF (30 мл) при 20°C и перемешивали в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 2-(1-этоксивинил)-3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (8,8 г) в виде темно-коричневого масла.

2. К раствору 2-(1-этоксивинил)-3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (8,8 г, 29,60 ммоль, 1 экв.) в H_2O (3,0 мл) добавляли HOAc (26,4 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов при 20°C . LCMS показала, что промежуточное соединение полностью израсходовалось. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора NaHCO_3 (50 мл) и NaOH (20 мл) при 20°C . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл*4). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , DCM/MeOH = от 50/1 до 30/31) с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г, выход 8,53%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 6.27$ (br s, 2H), 6.11 (dd, $J = 2.0, 12.8$ Hz, 1H), 3.10 (br d, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.63 - 2.50 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (s, 1H).

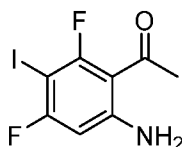


[0076] 5-циано-2-(метилтио)бензоилхлорид

[0077] Стадия 1. Метил-2-хлор-5-цианобензоат: К раствору 2-хлор-5-цианобензойной кислоты (10 г, 55,0 ммоль, 1,0 экв.) добавляли SOCl_2 (82,0 г, 689,2 ммоль, 50 мл, 12,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (50 мл) и добавляли к MeOH (50 мл). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

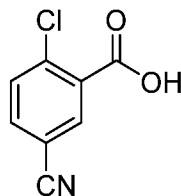
[0078] Стадия 2. 5-циано-2-метилсульфанилбензойная кислота: к раствору NaSMe (35,83 г, 511 ммоль, 2,5 экв.) в DMF (400 мл) по каплям добавляли раствор метил-2-хлор-5-цианобензоата (40 г, 205 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (400 мл) при 0°C . Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. pH реакционной смеси довели до pH=1 с помощью HCl (1M). Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (30 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M-1] = 192.1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13.53 (br s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

[0079] Стадия 3. 5-циано-2-(метилтио)бензоилхлорид: раствор 5-циано-2-(метилтио)бензойной кислоты (4,2 г, 22,0 ммоль, 1,0 экв.) в SOCl_2 (56 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,6 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. Продукт использовали без дополнительной очистки.



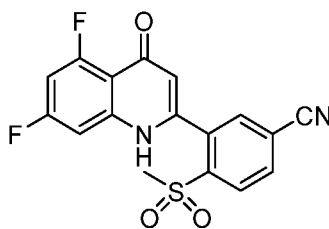
[0080] 1-(6-амино-2,4-дифтор-3-йодфенил)этенон: к раствору 1-(2-амино-4,6-дифторфенил)этанона (10,0 г, 58,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли N-йодсукцинимид (14,4 г, 64,2 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали

DCM (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осадок очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-33% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (6,5 г, выход 37%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS [M+1] = 297.7. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 6.70 - 6.43 (m, 2H), 6.26 (dd, *J* = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H).



[0081] 2-хлор-5-цианобензойная кислота: 2-хлор-5-иодбензойную кислоту (6,0 г, 21,2 ммоль, 1,0 экв.) смешивали с *трет*-бутанолом (18 г), водой (24 г), карбонатом калия (2,94 г, 21,2 ммоль, 1,0 экв.), тригидратом ферроцианида калия (4,49 г, 10,6 ммоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,097 г, 0,1 ммоль, 0,005 экв.), 1,4-бис-(дифенилфосфино)бутан (0,091 г, 0,2 ммоль, 0,01 экв.) и смесь *трет*-бутанола (6,0 г) и воды (6,0 г). Смесь нагревали до 75 °С в течение 17 часов, а затем охлаждали до 20 °С. Добавляли пирролидиндитиокарбамат аммония (1,80 г, 11,0 ммоль, 0,5 экв.), затем воду (1,8 г), доводили температуру смеси до 45°С и перемешивали в течение 20 часов. Затем смесь охлаждали до 25°С, фильтровали через диатомит и промывали водой (18 г). Фильтрат дважды экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (2 x 18 г), водный слой объединяли с этилацетатом (54 г) и охлаждали до 20°С. По каплям добавляли 2 н. раствор HCl (48 г) в течение 4 часов при 20°С. Смесь перемешивали в течение одного часа, затем удаляли нижний водный слой. Органический слой промывали водой (30 г) и обрабатывали активированным углем (0,2 г) в течение 5 часов, который затем удаляли фильтрованием и промывали этилацетатом (12 г). Фильтрат концентрировали до 12 мл в вакууме, добавляли ацетон (24 г), и процесс повторяли. Затем раствор концентрировали до 12 мл и последний раз добавляли ацетон (12 г). Смесь нагревали до 35°С в течение 2 часов, а затем добавляли 0,2 н HCl (90 г) в течение 4 часов. Смесь выдерживали еще 3 часа при 35°С, затем в течение 5 часов доводили до 25°С и выдерживали в течение 3 часов. Суспензию фильтровали и промывали водой (12 г), затем высушивали при 50°С с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, выход 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13.91 (br, 1H), 8.24 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

[0082] Пример 1



[0083] 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)-бензонитрил

[0084] Схема 1. 2-хлор-5-цианобензоилхлорид:

[0085] Раствор 2-хлор-5-цианобензойной кислоты (2,5 г, 13,8 ммоль) в SOCl_2 (25 мл) перемешивали в течение 1 часа при 80°C . Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

[0086] Схема 1. Стадия 1. 1-(2-амино-4,6-дифторфенил)этанон:

[0087] К раствору 3,5-дифторанилина (8,9 г, 68,9 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (85 мл) добавляли BCl_3 (1 М, 72,4 мл, 1,05 экв.) при 0°C . Затем к смеси тремя порциями добавляли AlCl_3 (10,1 г, 75,8 ммоль, 4,1 мл, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Затем смесь охлаждали до 0°C , добавляли водный раствор HCl (4М, 80 мл) и перемешивали смесь в течение 2 часов при 80°C . Смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2 x 50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, выход 68%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS: рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}$) требуемое $m/z = 172,0$, найденное $m/z = 172,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ 6.5 (br s, 2H), 6.0 - 6.2 (m, 2H), 2.6 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H).

[0088] Схема 1. Стадия 2. N-(2-ацетил-3,5-дифторфенил)-2-хлор-5-цианобензамид:

[0089] К раствору 1-(2-амино-4,6-дифторфенил)этанона (2 г, 11,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли NaN (467 мг, 11,7 ммоль, 60% дисперсия в масле, 1,0 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем по каплям добавляли раствор 2-хлор-5-цианобензоилхлорида (2,6 г, 12,8 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (15 мл) при 15°C , разбавляли водой (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре растирали с EtOAc (20 мл) и фильтровали, получая указанное в заголовке соединение (2,4 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества. LCMS: рассчитанное для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$) требуемое $m/z = 335,0$, найденное $m/z =$

335,0. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.2 (s, 1H), 8.1 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.0 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.8 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.5 - 7.5 (m, 1H), 7.3 (ddd, $J = 11.2, 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 2.5 - 2.6 (m, 3H).

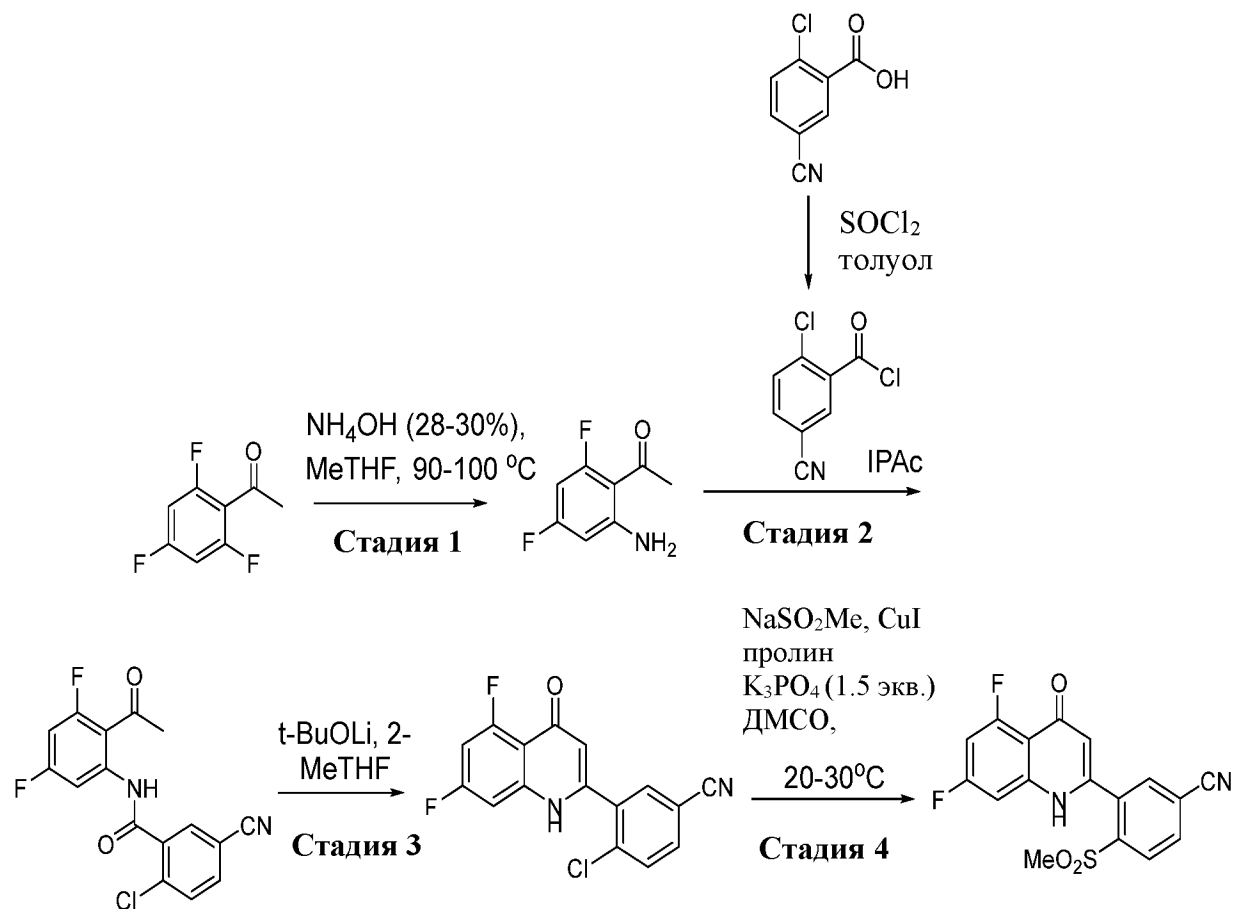
[0090] Схема 1. Стадия 3. 4-хлор-3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-бензонитрил:

[0091] К раствору N-(2-ацетил-3,5-дифторфенил)-2-хлор-5-цианобензамида (2,5 г, 7,5 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли NaOH (3,0 г, 74,7 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1,5 часов. pH реакционной смеси доводили до pH=5 водным раствором HCl (1 M), затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 x 100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 250 x 70 мм x 10 мкм; подвижная фаза: 15-45% ацетонитрил в воде (10 mM NH_4HCO_3)). После концентрирования при пониженном давлении получали указанное в заголовке соединение (570 мг, выход 24%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. LCMS: рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]$ ($\text{C}_{16}\text{H}_7\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$) требуемое $m/z = 317,0$, найденное $m/z = 317,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.2 - 10.3 (m, 1H), 8.2 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.0 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.9 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 2H), 6.1 (s, 1H).

[0092] Схема 1. Стадия 4. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрил:

[0093] К смеси 4-хлор-3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)бензонитрила (100 мг, 316 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМСО (3 мл) добавляли метансульфинат натрия (41,9 мг, 411 мкмоль, экв.), K_3PO_4 (67,0 мг, 316 мкмоль, 1,0 экв.), CuI (6,0 мг, 32 мкмоль, 0,1 экв.) и хинолин-8-ол (4,6 мг, 32 мкмоль, 0,1 экв.) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 24 часов при 120°C. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100x30 ммx10 мкм; подвижная фаза: 25%-55% ацетонитрила в воде (+ NH_4HCO_3)) с получением указанного в заголовке соединения. (37,4 мг, выход 33%, чистота 99,3%) в виде белого кристаллического твердого вещества, характеризующегося как кристаллическая форма А. LCMS $[\text{M}+1] = 361,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,36 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,20 (дд, $J = 1,6, 8,4$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8,20 (дд, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 8,13 (д, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7,06 (br d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6,99 (ddd, $J = 2.4, 9.4, 11.8$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,20 (s, 3H).

[0094] Альтернативный способ синтеза 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила



[0095] Стадия 1. 1-(2-амино-4,6-дифторфенил)этанон:

[0096] Смесь 1-(2,4,6-трифторфенил)этан-1-она (10,0 г, 57,4 ммоль, 1,0 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (30 г) и 28% водный раствор гидроксида аммония (28,0 г, 459,5 ммоль, 8,0 экв.) нагревали до 105 °С в течение 23 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли толуол (80 г). Слои разделяли, и органический слой концентрировали в вакууме до объема 30 мл. К органическому слою добавляли толуол (30 г), а затем дважды промывали 3 н. HCl (2 x 30 г) и один раз 5%-ным водным раствором NaHCO₃ (30 г). Органический слой концентрировали в вакууме до 20 мл и добавляли изопропилацетат (80 г). Смесь снова концентрировали до 20 мл и добавляли изопропилацетат (30 г), получая указанное в заголовке соединение в виде раствора в изопропилацетате (выход 82%).

[0097] Стадия 2. N-(2-ацетил-3,5-дифторфенил)-2-хлор-5-цианобензамид:

[0098] Раствор 2-хлор-5-цианобензойной кислоты (6,0 г, 33,0 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле довели до 80 °С и добавляли SOCl₂ (6,9 г, 58,4 ммоль, 2,0 экв.) в течение 1 часа. Смесь перемешивали в течение 6 часов при 80 °С, затем охлаждали и концентрировали в вакууме до 10 мл. Добавляли изопропилацетат (35 г) и смесь еще раз концентрировали до 10 мл. Добавление изопропилацетата (35 г) и концентрирование до 10 мл повторяли еще раз, и

добавляли последнюю порцию изопропилацетата (10 г). Смесь нагревали до 45 °С и более 2 часов добавляли раствор 1-(2-амино-4,6-дифторфенил)этанона в изопропилацетате (5,0 г, 29,2 ммоль, 1,0 экв., 35 мл в виде раствора в изопропилацетате). Температуру смеси доводили до 80 °С и перемешивали в течение 12 часов, затем охлаждали до 25 °С и фильтровали. Твердый осадок дважды промывали изопропилацетатом (2 x 25 г) и дважды н-гептаном (2 x 25 г), затем сушили при 50 °С с получением указанного в заголовке соединения (8,7 г, выход 89%).

[0099] Стадия 3. 4-хлор-3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-бензонитрил

[00100] Трет-бутоксид лития (1,4 г, 17,9 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к смеси N-(2-ацетил-3,5-дифторфенил)-2-хлор-5-цианобензамида (5,0 г, 14,9 ммоль, 1,0 экв.) и 2-метилтетрагидрофурана (100 г). Смесь нагревали до 75 °С в течение 22 часов, а затем охлаждали до 20 °С. Добавляли диметилсульфоксид (20 г) и нагревали смесь до 40 °С в течение 2 часов. Медленно добавляли 1 н. раствор HCl (50 г) и перемешивали смесь еще 3 часа при 40 °С. Охлаждали смесь до 5 °С в течение 3 часов и перемешивали еще 16 часов. Суспензию отфильтровывали, осадок дважды промывали водой (2 x 10 г) и дважды ацетоном (2 x 10 г). Влажный осадок в виде суспензии промывали ацетоном (40 г) при 50 °С в течение 3 часов, затем охлаждали до 5 °С и перемешивали еще в течение 3 часов. Суспензию фильтровали и осадок промывали ацетоном (10 г). Осадок сушили при 55 °С с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, выход 80%).

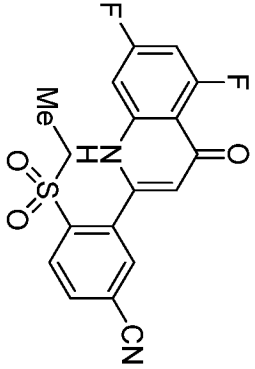
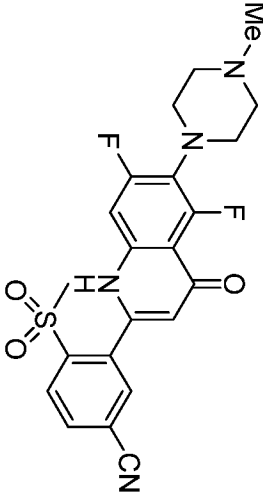
[00101] Стадия 4. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрил.

[00102] К раствору 4-хлор-3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)бензонитрила (10,0 г, 31,6 ммоль, 1 экв.) в диметилсульфоксиде (65 г) добавляли метансульфинат натрия (3,89 г, 37,9 ммоль, 1,2 экв.), трикалийфосфат (10,1 г, 47,4 ммоль, 1,5 экв.), йодид меди(I) (0,60 г, 3,16 ммоль, 0,1 экв.) и L-пролин (0,36 г, 3,16 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 25 °С, затем гасили 5%-ным водным раствором гидроксида аммония (50 г). Смесь перемешивали в течение 4 часов, затем добавляли 1 н. HCl (300 г) и перемешивали еще 12 часов. Осадок отфильтровывали и промывали водой (2 x 50 г). Затем осадок в виде суспензии промывали водой (150 г) при 50 °С в течение 14 часов и охлаждали до 25 °С для фильтрования. Влажный осадок в виде суспензии промывали ацетоном (80 г) при 50 °С в течение 3 часов, затем охлаждали до 5 °С в течение 3 часов и выдерживали в течение 2 часов перед фильтрованием и промывкой ацетоном (20 г). Осадок сушили при 50 °С с получением указанного в заголовке соединения (7,1 г, выход 61%). HRMS: рассчитано для $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{10}F_2N_2O_3S$) требуемое $m/z = 361,0453$, найденное $m/z = 361,0453$. 1H ЯМР

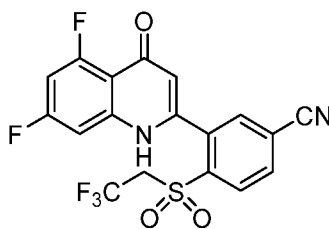
(500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.34 (s, 3H). XRPD-диаграмма полученного продукта, 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила, охарактеризованного как форма А, приведена на **фиг. 1**. Кривая DSC приведена на **фиг. 2**, где отмечен эндотермический переход с началом около 304 °С.

[00103] Соединения, приведенные в **Таблице 2**, были получены по Схеме 1 с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 1.

Таблица 2

Пример	Структурная формула	Название по ИЮПАК	¹ H ЯМР	LCMS, точная масса
2		3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(этилсульфонил)бензонитрил	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.17 (br d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.34 (br d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 7.28 - 7.04 (m, 2H), 6.16 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.15 (br t, $J = 7.3$ Hz, 3H).	Рассчитано m/z 375,1, найдено m/z 375,0.
3		3-(5,7-дифтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрил	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (br d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 3H), 7.39 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.51 - 6.40 (m, 1H), 3.58 (br s, 2H), 3.46 (br d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (br s, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 2.83 (br d, $J = 4.4$ Hz, 3H).	Рассчитано m/z 459,1, найдено m/z 459,1.

[00104] Пример 4



[00105] 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-((2,2,2-трифторэтил)-сульфонил)бензонитрил.

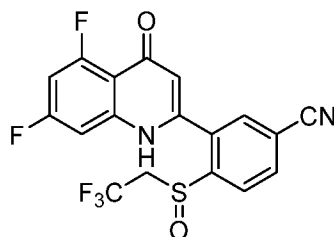
Схема 2. Стадия 1. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-((2,2,2-трифторэтил)тио)бензонитрил : К раствору 2,2,2-трифторэтан-1-тиола (780 мг, 6,72 ммоль, 596 мкл, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли NaN (242 мг, 6,05 ммоль, чистота 60%, 0,9 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Для удаления растворителя реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифторэтантиолатата натрия (850 мг, неочищенный) в виде белого осадка. Затем к раствору 4-хлор-3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)бензонитрила (600 мг, 1,89 ммоль, 1,0 экв.) и 2,2,2-трифторэтантиолатата натрия (809 мг, 6,63 ммоль, 3,5 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли K₂CO₃ (576 мг, 4,17 ммоль, 2,2 экв.) и CuI (36 мг, 190 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (градиент от 5:1 до 1:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, неочищенное) в виде желтого осадка, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00106] Схема 2. Стадия 2. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)бензонитрил:

К смеси 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-((2,2,2-трифторэтил)-тио)бензонитрила (100 мг, 252 мкмоль, 1 экв.) в ацетоне (1 мл), H₂O (0,6 мл), MeOH (0,75 мл) и ТГФ (0,75 мл) двумя порциями добавляли оксон (930 мг, 1,51 ммоль, 3,0 экв.) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 60°C в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: 20-50% ацетонитрил в воде (+HCl)) с получением указанного в заголовке соединения (5,4 мг, выход 4,9%, чистота 97,9%). в виде белого твердого вещества. LCMS [M+1] = 328,9. ¹H ЯМР

(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.40 - 8.34 (m, 2H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.65 - 6.20 (m, 1H), 5.12 (q, $J = 9.8$ Hz, 2H).

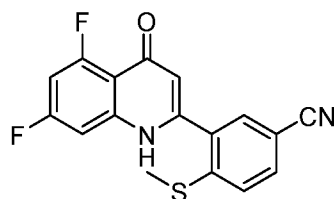
[00107] Пример 5



[00108] Схема 2. Стадия 2. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-((2,2,2-трифторэтил)сульфинил)бензонитрил:

[00109] К смеси 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-((2,2,2-трифторэтил)тио)бензонитрила (50 мг, 126 мкмоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1 мл), H_2O (0,6 мл), MeOH (0,75 мл) и ТГФ (0,75 мл) и добавляли оксон (77,6 мг, 126 мкмоль, 1,0 экв.) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 16 часов при 20°C. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80x30 ммx3 мкм; подвижная фаза: 25-55% ацетонитрил в воде (+HCl)) с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, выход 28%, чистота 97,7%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+1] = 412,9$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.50 - 11.93 (m, 1H), 8.58 - 8.18 (m, 3H), 7.51 - 7.08 (m, 2H), 6.54 - 5.88 (m, 1H), 4.85 - 3.96 (m, 2H).

[00110] Пример 6

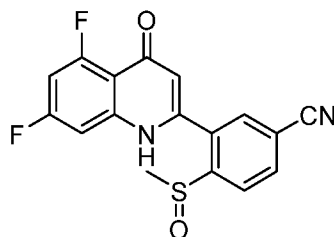


[00111] Схема 2. Стадия 1. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилтио)бензонитрил:

[00112] К смеси 4-хлор-3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)бензонитрила (500 мг, 1,58 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (8 мл) добавляли добавили NaSMe (387 мг, 5,53 ммоль, 3,5 экв.), K_2CO_3 (480 мг, 3,48 ммоль, 2,2 экв.) и CuI (30 мг, 158 мкмоль, 0,1 экв.) при 20°C в атмосфере N_2 и затем смесь перемешивали в течение 16 часов при 100°C в атмосфере N_2 . К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и перемешивали в течение 30 минут при 25°C, затем экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои

промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: 30-60% ацетонитрил в воде (+муравьиная кислота)) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 41%, 96,9% чистота) в виде белого осадка. LCMS $[\text{M}+1] = 329,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.00 (br s, 1H), 8.05 - 7.90 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23 - 7.02 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

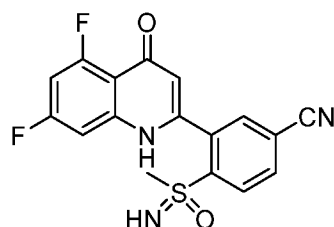
[00113] Пример 7



[00114] Схема 2. Стадия 2. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфинил)бензонитрил:

[00115] К смеси 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилтио)бензонитрила (50 мг, 152 мкмоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли *m*-CPBA (31 мг, 152 мкмоль, чистота 85%, 1,0 экв.) при 20°C, затем смесь перемешивали в течение 1 часа при 20°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHSO_3 (20 мл) при 25°C, затем разбавляли NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с МТВЕ (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения. (30 мг, выход 43%, чистота 98,6%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+1] = 345,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8.37 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.85 - 6.54 (m, 1H), 3.03 - 2.80 (m, 3H).

[00116] Пример 8

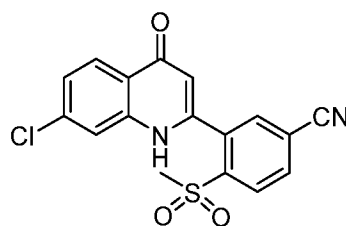


[00117] Схема 2. Стадия 2. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(S-метилсульфонимидоил)бензонитрил:

[00118] К смеси 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилтио)бензонитрила (50 мг, 152 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли карбамат аммония

(59,4 мг, 761 мкмоль, 5,0 экв.) при 20°C, затем к смеси по каплям добавляли $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (123 мг, 381 мкмоль, 2.5 экв.) в MeOH (0.5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 20°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: 1-40% ацетонитрил в воде (+муравьиная кислота)-ACN) с получением указанного в заголовке соединения. (22,6 мг, выход 37,6%, чистота 99,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS $[\text{M}+1] = 360,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.8, 8.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.11 - 6.92 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.21 (s, 3H).

[00119] Пример 9



[00120] 3-(7-хлор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрил

[00121] Стадия 1, 1-(2-амино-4-хлорфенил)этанон:

К раствору 1-(4-хлор-2-нитрофенил)этанона (35 г, 175 ммоль, 1,0 экв.) в H_2O (350 мл) с уксусной кислотой (350 мл) добавляли железо (0) (39,1 г, 701 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 100°C. Суспензию фильтровали через слой целита, а осадок на фильтре промывали этилацетатом (3 x 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (300 мл) и H_2O (500 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 300 мл). Объединенные органические слои затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , соляным раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (27,7 г, неочищенное) в виде черно-коричневого осадка. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[\text{M}+1] = 170,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ - d) δ 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.39 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H).

[00122] Стадия 2. N-(2-ацетил-5-хлорфенил)-5-циано-2-(метилтио)бензамид:

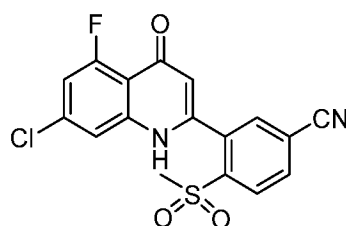
К раствору 1-(2-амино-4-хлорфенил)этанона (6,7 г, 39,6 ммоль, 1,0 экв.) в изопропилацетате (300 мл) добавляли 5-циано-2-метилсульфанилбензоилхлорид (8,4 г, 39,6 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 6 часов при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (500

мл). Затем осадок на фильтре сушили в вакууме и растирали с MeOH в течение 0,5 часа при 25 °С с получением указанного в заголовке соединения (10 г, выход 70%) в виде белого осадка. LCMS [M+1] = 345.0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.97 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

[00123] Стадия 3. 3-(7-хлор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилтио)бензонитрил: к раствору N-(2-ацетил-5-хлорфенил)-5-циано-2-(метилтио)бензамида (9,8 г, 28,4 ммоль, 1,0 экв.) в 2-МеТНФ (300 мл) добавляли LiOH (4,0 г, 171 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 110°С в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и рН доводили до рН=3 с помощью водного раствора 1М HCl. Коричневое твердое вещество, выпавшее в осадок при изменении рН, отфильтровывали и промывали H₂O (600 мл), а затем сушили в вакууме. Растирание с ацетонитрилом в течение 0,5 часов при комнатной температуре давало указанное в заголовке соединения (6,0 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS [M+1] = 327,1 . ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

[00124] Стадия 4. 3-(7-хлор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрил: к раствору 3-(7-хлор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилтио)бензонитрила (5,0 г, 15,3 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O (160 мл), CHCl₃ (80 мл) и ацетонитрила (80 мл) добавляли NaIO₄ (9,8 г, 45,9 ммоль, 3,0 экв.) и трихлорид рутения (317 мг, 1,5 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Суспензию фильтровали через фильтровальную бумагу, а осадок на фильтре промывали MeOH (3 x 150 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали сначала с МТВЕ, а затем с MeOH в течение 0,5 часа при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+1] = 359,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.10 (br s, 1H), 8.33 (br d, *J* = 10.2 Hz, 3H), 8.13 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.40 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.21 (br s, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 3H).

[00125] Пример 10



[00126] 3-(7-хлор-5-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)-бензонитрил

[00127] Стадия 1. 1-(2-амино-4-хлор-6-фторфенил)этанон: К раствору 3-хлор-5-фторанилина (20 г, 137 ммоль, 1,0 экв.) в пара-ксилоле (40 мл) добавляли BCl_3 (1 М, 182,7 мл, 1,3 экв.) при 0-5 °С более 2 часов. Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 0,5 часа и перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем в течение 20 минут при комнатной температуре по каплям добавляли ацетонитрил (57,8 мл, 1,10 моль, 8 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре и добавляли п-ксилол (45 мл). Затем добавляли AlCl_3 (10,2 г, 76,9 ммоль, 0,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем нагревали до 75-77°C и перемешивали при этой температуре в течение еще 12 часов. Затем к смеси добавляли водный раствор HCl (4 н., 200 мл) и смесь перемешивали в течение 4 часов при 80°C. Смесь выливали в воду (800 мл) и экстрагировали этилацетатом (1,5 л). Органическую фазу промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 50:1 до 20:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,6 г, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+1] = 188,0/190,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 6.53 - 6.41 (m, 2H), 6.36 (dd, $J = 2.0, 11.8$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H).

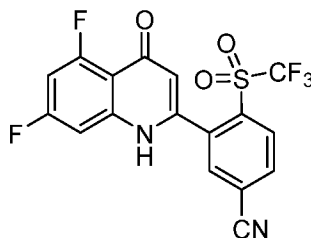
[00128] Стадия 2. N-(2-ацетил-5-хлор-3-фторфенил)-5-циано-2-(метилтио)бензамид: к раствору 1-(2-амино-4-хлор-6-фторфенил)этанона (4,1 г, 21,8 ммоль, 1 экв.) в изопропилацетате (48 мл) добавляли 5-циано-2-(метилтио)бензоилхлорид (4,6 г, 21,8 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с ацетонитрилом (30 мл) при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединение (5,5 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+1] = 363,0/364,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.8, 10.5$ Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.54 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H).

[00129] Стадия 3. 3-(7-хлор-5-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилтио)-бензонитрил: к раствору N-(2-ацетил-5-хлора)-3-фторфенил)-5-циано-2-(метилтио)бензамида (5 г, 13,7 ммоль, 1,0 экв.) в 2-МеТГФ (50 мл) добавляли LiOH (495 мг, 20,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 100 °С. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры. рН реакционной смеси доводили до рН=3 с помощью 2н. водного раствора HCl . Осадок, образовавшийся при регулировании рН,

отфильтровывали и осадок на фильтре сушили в вакууме. Остаток растирали с этилацетатом при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединение (3,8 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+1] = 345,0/347,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.01 (br s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.25 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H).

[00130] Стадия 4. 3-(7-хлор-5-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрил: к раствору 3-(7-хлор-5-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилтио)бензонитрила (3,2 г, 9,2 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (16,8 мл), H₂O (9,6 мл), ТГФ (12 мл) и MeOH (12 мл) добавляли оксон (28,5 г, 46,4 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 50 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором Na₂SO₃ (3 экв.). Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили при пониженном давлении. Растирание неочищенного остатка с МТВЕ (2 x 150 мл) при комнатной температуре, а затем растирание с MeOH (2 x 150 мл) при комнатной температуре давало указанное в заголовке соединение (2,3 г, выход 65,4%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS [M+1] = 377,0/379,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.15 (br s, 1H), 8.43 - 8.22 (m, 3H), 7.62 - 7.17 (m, 2H), 6.38 - 6.02 (m, 1H), 3.47 - 3.25 (m, 3H).

[00131] Пример 11



[00132] 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-((трифторметил)-сульфонил)бензонитрил

[00133] Стадия 1, метил 5-циано-2-йодбензойная кислота: к раствору 5-циано-2-йодбензойной кислоты (4,0 г, 14,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли H₂SO₄ (1,2 мл, 22,8 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °С. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

[00134] Стадия 2. Метил-5-циано-2-(трифторметилсульфанил)бензоат: к смеси метил-5-циано-2-йодбензоата (1,5 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв.) и трифторметилсульфанилсеребра (1,1 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл) добавляли бромид меди(I) (75,0 мг, 523 мкмоль, 0,1 экв.) и 1,10-фенантролин (188,3 мг, 1,1 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (250 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO₃ (2 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 100:1 до 14:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).

[00135] Стадия 3, 5-циано-2-(трифторметилсульфанил)бензойная кислота: К смеси метил-5-циано-2-(трифторметилсульфанил)бензоата (1,2 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (12 мл) и H₂O (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (231 мг, 5,5 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. pH реакционной смеси доводили до pH = 4-5 с помощью 1 н. водного раствора HCl. ТГФ удаляли при пониженном давлении. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M-1] = 246,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14.93 - 13.99 (m, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

[00136] Стадия 4. N-(2-ацетил-3,5-дифторфенил)-5-циано-2-(трифторметилсульфанил)бензамид: SOCl₂ (5 мл) помещали в колбу, содержащую 5-циано-2-(трифторметилсульфанил) бензойную кислоту (1,0 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-циано-2-(трифторметилсульфанил)бензоилхлорида (1,1 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

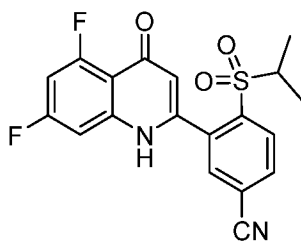
[00137] К смеси 1-(2-амино-4,6-дифторфенил)этанона (644 мг, 3,8 ммоль, 1,0 экв.) в изопропилацетате (15 мл) добавляли 5-циано-2-(трифторметилсульфанил)бензоил хлорид (1,1 г, 4,14 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 16 часов при 80°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт растирали с ацетонитрилом при комнатной температуре

в течение 30 минут с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества LCMS [M+1] = 401,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 12.63 (br s, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.73 (ddd, *J* = 2.6, 8.2, 12.2 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H).

[00138] Стадия 5. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1H-хинолин-2-ил)-4-(трифторметилсульфанил)бензонитрил: к смеси N-(2-ацетил-3,5-дифторфенил)-5-циано-2-(трифторметилсульфанил)бензамида (1,2 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) в 2-МеТГФ (18 мл) добавляли LiOH (71,8 мг, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 32 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и затем концентрировали для удаления 2-МеТГФ. pH смеси доводили до pH = 4-5 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Осадок, образовавшийся при регулировании pH, отфильтровывали и затем растирали с ацетонитрилом в течение 30 минут при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения (930 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+1] = 383,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.10 (br s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (br d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 7.34 - 6.92 (m, 2H), 6.11 (br s, 1H).

[00139] Стадия 6. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1H-хинолин-2-ил)-4-(трифторметилсульфонил)бензонитрил: К смеси 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1H-хинолин-2-ил)-4-(трифторметилсульфанил)бензонитрила (700 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) и RuCl₃ (38 мг, 183,1 мкмоль, 0,1 экв.) в CHCl₃ (7 мл), ACN (7 мл) и H₂O (14 мл) добавляли NaIO₄ (1,2 г, 5,5 ммоль, 3,0 экв.) одной порцией при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (15 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 100×40 мм×3 мкм; подвижная фаза: 25-65% ацетонитрил в воде (+модификатор муравьиная кислота)) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 13%) в виде белого осадка. LCMS [M+1] = 415,0. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 8.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 2H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.22 (br s, 1H).

[00140] Пример 12



[00141] 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(изопропилсульфонил)-бензонитрил

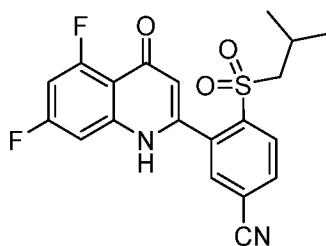
[00142] Стадия 1. 5-циано-2-изопропилсульфанилбензойная кислота: к раствору пропан-2-тиола (2,3 мл, 25,5 ммоль, 2,5 экв.) в DMF (20 мл) добавляли NaN (1,0 г, 25,5 ммоль, 2,5 экв.; 60% дисперсия в масле). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем к смеси добавляли метил-2-хлор-5-цианобензоат (2,0 г, 10,2 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили H₂O (2 экв.), и доводили pH раствора до pH = 4 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Осадок, образовавшийся при регулировании pH, отфильтровывали и растирали с МТВЕ в течение 10 минут при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединение (2,0 г, выход 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: [M-1] = 220,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (td, *J* = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[00143] Стадия 2. N-(2-ацетил-3,5-дифторфенил)-5-циано-2-изопропилсульфанилбензамид: раствор 5-циано-2-изопропилсульфанилбензойной кислоты (500 мг, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) в SOCl₂ (5,0 мл) перемешивали в течение 1 часа при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-циано-2-изопропилсульфанилбензоилхлорида (542 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. К раствору 1-(2-амино-4,6-дифторфенил)этанона (350 мг, 2,05 ммоль, 1,0 экв.) в изопропилацетате (10 мл) добавляли 5-циано-2-изопропилсульфанилбензоилхлорид (539 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 80°C. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток растирали с ацетонитрилом в течение 10 минут при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения (570 мг, выход 74%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS [M+1] = 375,1. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 8.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 8.54 - 8.44 (m, 2H), 7.96 (ddd, *J* = 2.4, 9.0, 11.4 Hz, 1H), 4.51 (td, *J* = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 2.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[00144] Стадия 3. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1H-хинолин-2-ил)-4-изопропилсульфанилбензонитрил: к раствору N-(2-ацетил-3,5-дифторфенил)-5-циано-2-изопропилсульфанилбензамида (470 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли LiOH (45 мг, 1,8 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при 110°C. pH реакционной смеси доводили до pH = 1 с помощью 1M водного раствора HCl. Осадок, образовавшийся при регулировании pH, отфильтровывали и затем растирали с ацетонитрилом в течение 10 минут при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+1] = 357,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.15 - 11.98 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

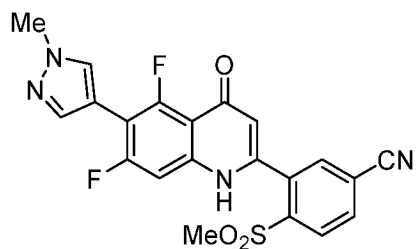
[00145] Стадия 4. 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(изопропилсульфанил)бензонитрил: К раствору 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1H-хинолин-2-ил)-4-изопропилсульфанилбензонитрила (150 мг, 421 мкмоль, 1,0 экв.) в DCM (5,0 мл) добавляли *m*-CPBA (256 мг, 1,2 ммоль, 3,0 экв.; чистота 85%). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением Na₂SO₃ (300 мг) в H₂O (5,0 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 80×40 мм×3 мкм; подвижная фаза: 25-45% ацетонитрил в воде (+ модификатор HCl)) с получением указанного в заголовке соединения (41,2 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+1] = 389,1. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 8.33 - 8.29 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.19 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.40 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 6H).

[00146] Пример 13



[00147] 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(изобутилсульфанил)бензонитрил

Это соединение получали аналогично способу, описаному в примере 12, с использованием 2-метилпропан-1-тиола в качестве исходного реагента. LCMS [M+1] = 403,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.20 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.03 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.58 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[00148] Пример 14**[00149] 3-(5,7-дифтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрил**

[00150] Стадия 1. 1-[6-амино-2,4-дифтор-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этенон: к раствору 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (500 мг, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(6-амино-2,4-дифтор-3-йодфенил)этанона (714 мг, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (7,5 мл) добавляли раствор K_2CO_3 (664 мг, 4,8 ммоль, 2,0 экв.) в H_2O (2,5 мл) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (196 мг, 240 мкмоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 16 часов при $80^\circ C$ в атмосфере N_2 . Остаток выливали в смесь ледяной воды (100 мл) и этилацетата (100 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь фильтровали через слой целита. Органическую фазу отделяли и промывали соляным раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 100:1 до 5:1 петролейный эфир:этилацетат). Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром при комнатной температуре в течение 10 минут с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 33%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS $[M+1] = 252,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.40 (br t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.25 (dd, $J = 1.6, 12.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H).

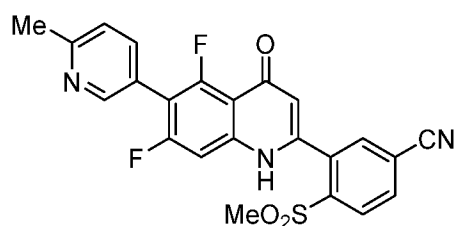
[00151] Стадия 2. N-[2-ацетил-3,5-дифтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]-2-хлор-5-цианобензамид: к 1-[6-амино-2,4-дифтор-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этанону (200 мг, 796 мкмоль, 1,0 экв.) в изопропилацетате (1,5 мл) добавляли 2-хлор-5-цианобензоил хлорид (195 мг, 876 мкмоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 8 часов при $80^\circ C$. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с водой, а затем с ацетонитрилом при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединения (300 мг, выход 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS $[M+1] = 415,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H).

[00152] Стадия 3. 4-хлор-3-[5,7-дифтор-6-(1-метилпиразол-4-ил)-4-оксо-1Н-хинолин-2-ил]бензонитрил: к смеси N-[2-ацетил-3,5-дифтор-4-(1-метилпиразол-4-

ил)фенил]-2-хлор-5-цианобензамида (300 мг, 723 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли LiOH (19,0 мг, 796 мкмоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 12 часов при 110°C. Остаток выливали в ледяную воду (100 мл), перемешивали в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре растирали с ацетонитрилом при комнатной температуре, получая указанное в заголовке соединения (240 мг, выход 82%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS [M+1] = 397,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 3H).

[00153] Стадия 4. 3-[5,7-дифтор-6-(1-метилпиразол-4-ил)-4-оксо-1H-хинолин-2-ил]-4-метилсульфонилбензонитрил: к смеси метансульфината натрия (37,0 мг, 363 мкмоль, 1,2 экв.), 4-хлор-3-[5,7-дифтор-6-(1-метилпиразол-4-ил)-4-оксо-1H-хинолин-2-ил]-бензонитрила (120 мг, 302 мкмоль, 1,0 экв.) и K₃PO₄ (96,3 мг, 453,7 мкмоль, 1,5 экв.) в DMF (3 мл) добавляли CuI (5,8 мг, 30,2 мкмоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 часов при 100°C. Смесь гасили добавлением водного раствора аммиака и затем перемешивали в течение 30 минут. pH смеси доводили до pH = 3-4 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Осадок, образовавшийся при регулировании pH, отфильтровывали и затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200 x 40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: 20-50% ацетонитрил в воде (+модификатор муравьиная кислота)) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+1] = 441,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ 8.28 (s, 2H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 - 7.07 (m, 1H), 6.23 - 6.16 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (br s, 3H).

[00154] Пример 15



[00155] 3-(5,7-дифтор-6-(6-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрил

Это соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 14, с использованием 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина и 1-(6-амино-2,4-дифтор-3-иодфенил)этанон в качестве исходных реагентов. LCMS [M+1] = 452,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.55 - 11.94 (m, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.40 - 8.26 (m, 3H), 7.85

(br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 1H), 6.45 - 5.90 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

Биохимические и клеточные анализы

[00156] Анализ рекрутинга PPAR γ -NCOR1:

[00157] Эффективность соединения (EC_{50}) и максимальную степень NCOR1 рекрутинга PPAR γ оценивали с помощью анализа связывания TR-FRET (резонансный перенос энергии флюоресценции с временным разрешением), в котором определяется связывание биотинилированного NCOR1 ID2 пептида (биотин-GHSFADPASNLGLEDIIRKALMG-амид) с гетеродимером PPAR γ /RXRA LBD. А именно, 20 микролитров мастер-микса TR-FRET, состоящего из 2 нМ WT PPAR γ LBD (экспрессированного в *E. coli*, His-TEV-Q203-Y477; Uniprot ID P37231-2), 2 нМ WT RXRA LBD или мутанта S427F RXRA LBD (экспрессированного в *E. coli*, Flag-TEV-E228-T462; P19793-1), 50 нМ NCOR1, 80 нМ росиглитазона, 25 нМ стрептавидина-d2 (Cisbio) и 0,3 нМ анти-His Tb (Cisbio) в 25 мМ MOPS с pH 7,4, 25 мМ KCl, 1 мМ ЭДТА, 0,01% BSA, 0,01% Твин-20 и 1 мМ ТСЕР, добавляли в 384-луночные планшеты, содержащие продублированные 10-точечные титрования доз соединений в 60 нл ДМСО (0,3% f.c. ДМСО (об./об.)). Смеси инкубировали в течение 3 часов и считывали на планшет-ридере EnVision (Perkin Elmer) с Ex/Em (длинами волн возбуждения/испускания) 615/665. Чтобы определить эффективность (EC_{50}) и степень рекрутирования NCOR1, соотношения TR-FRET нормализовали к среднему соотношению для контрольных лунок с ДМСО (0%) и к среднему максимальному соотношению для соединения, которое представляло собой положительный контроль (T0070907 (2-хлор-5-нитро-N-4-пиридинилбензамид); и было принято за 100%) в CDD Vault и анализировали с использованием алгоритма Левенберга-Марквардта.

[00158] Анализ блокады PPAR γ -MED1:

[00159] Активность соединения (IC_{50}) и максимальную степень MED1 репульсии по отношению к PPAR γ оценивали с помощью анализа связывания TR-FRET, в котором определяется связывание биотинилированного пептида MED1 LxxLL (биотин-VSSMAGNTKNHPMLMNLLKDNPAQ-амид) с гетеродимером PPAR γ /RXRA LBD. А именно, 20 микролитров мастер-микса TR-FRET, состоящего из 2 нМ WT PPAR γ LBD (экспрессированного в *E. coli*, His-TEV-Q203-Y477; Uniprot ID P37231-2), 2 нМ LBD WT

RXRA (экспрессированного в *E. coli*, Flag-TEV-E228-T462; P19793-1), 350 нМ NCOR1, 80 нМ росиглитазона, 175 нМ стрептавидина-d2 (Cisbio) и 0,3 нМ анти-His Tb (Cisbio) в 25 мМ MOPS с pH 7,4, 25 мМ KCl, 1 мМ ЭДТА, 0,01% BSA, 0,01% Твин-20 и 1 мМ ТСЕР добавляли в 384-луночные планшеты, содержащие продублированные 10-точечные титрования доз соединений в 60 нл ДМСО (0,3% ДМСО f.c. (об./об.)). Смеси инкубировали в течение 3 часов и считывали на планшет-ридере EnVision (Perkin Elmer) с Ex/Em 615/665. Чтобы определить активность (IC₅₀) и степень репульсии MED1, соотношения TR-FRET нормализовали к среднему соотношению для контрольных лунок с ДМСО (0%) и к среднему минимальному соотношению для соединения, представляющего собой положительный контроль (GW9662 (2-хлор-5-нитробензанилид); принятого за 100%) в CDD Vault и анализировали с использованием алгоритма Левенберга-Марквардта.

[00160] Фармакодинамический анализ рака мочевого пузыря

[00161] Клетки 5637 (амплифицированный PPAR γ) и HT1197 (мутация S427F RXRA) использовали для оценки модуляции целевых генов PPAR γ с использованием количественной ПЦР. Клетки обрабатывали в течение 24 часов обратными агонистами PPAR γ , и затем анализировали экспрессию FABP4 (IDT, Cat: Hs.PT 58.20106818) и ANGPTL4 (IDT, Cat: Hs.PT 58.25480012) в сравнении с экспрессией гена домашнего хозяйства TBP (IDT, Cat: Hs.PT 58v.39858774), используемого для нормирования экспрессии в образцах. Количественную ПЦР проводили с использованием системы ABI QuantStudio 7 Flex Reaction. Данные анализировали и рассчитывали относительно контроля ДМСО с использованием дельта-дельта Ct метода ($\Delta\Delta$ Ct).

[00162] Для анализа PPAR γ -NCOR рекрутирования EC₅₀ выражали следующим образом: A: <10 нМ, B: 10-100 нМ, C: 100-1000 нМ, D: 1000-10 000 нМ, E: >10 000 нМ. Процент рекрутирования NCOR выражали следующим образом: A:>100% (>контрольного соединения, T907), B: <100% (<контрольного соединения, T907).

[00163] Для анализа PPAR γ -MED1 рекрутирования EC₅₀ выражали следующим образом: A: <10 нМ, B: 10–100 нМ, C: 100–1000 нМ, D: 1000–10 000 нМ, E: >10 000 нМ. Процент блокады MED1 выражали следующим образом: A:>100% (>контрольного соединения, GW9662), B: <100% (<контрольного соединения, GW9662).

[00164] Для анализа HT1197 клеток EC₅₀ выражали следующим образом: A: <10 нМ, B: 10–100 нМ, C: 100–1000 нМ, D: 1000–10 000 нМ, E: >10 000 нМ, ND: не определяли. Процент ингибирования ANGPTL4, целевого гена PPAR γ , при концентрации соединения 100 нМ выражали в процентах от контрольного эксперимента с ДМСО.

Таблица 3

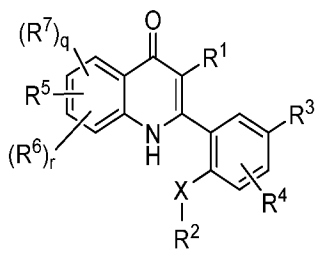
Номер примера	Анализ рекрутмента PPARG-NCOR EC ₅₀ - % NCOR рекрутмента в сравнении с T907	Анализ блокады PPARG-MED1 EC ₅₀ - % блокирования MED1 в сравнении с GW9662	Анализ HT1197 клеток EC ₅₀ - % ингибирования ANGPTL4 при 100 нМ
1	C - A	C - A	1.3 нМ - 88
2	C - A	C - A	ND - 86
3	C - A	C - A	ND - 66
4	C - A	C - A	ND - 14
5	D - A	D - A	ND - 15
6	E - ND	E - ND	ND - 17
7	D - A	E - A	ND - 26
8	C - A	C - A	ND - 84
9	B - A	B - A	0.9 нМ - 85
10	B - A	B - A	1.6 нМ - 89
11	A - A	A - A	0.07 нМ - 88
12	E - B	E - B	ND - 67
13	D - B	D - B	ND - 77
14	B - A	B - A	ND - 89
15	B - A	B - A	ND - 68

[00165] Хотя мы описали ряд вариантов осуществления изобретения, очевидно, что наши типовые примеры могут быть изменены для соответствия другим вариантам осуществления изобретения, в которых используются соединения и способы по настоящему изобретению. Следовательно, следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления изобретения, которые были приведены в качестве примеров.

[00166] Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и патентные заявки, находящиеся в настоящее время на рассмотрении), цитируемых в настоящей заявке, включено в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки. Если не указано иное, все используемые здесь технические и научные термины имеют значение, обычно известное специалисту в данной области.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I :



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, галоген, (C_1-C_4) алкил или гидроксил;

X представляет собой S, SO, SO_2 или $-SONH$;

R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси или галоген (C_1-C_4) алкил;

R^3 представляет собой циано или нитро;

R^4 представляет собой водород, галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси или гидроксил;

R^5 представляет собой галоген, галоген (C_1-C_4) алкил или циано;

R^6 представляет собой галоген, галоген (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкил или циано;

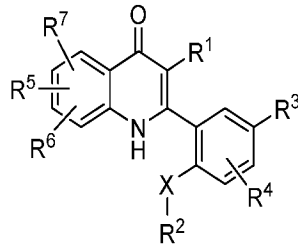
R^7 представляет собой галоген, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкил OR^a , $-(C_1-C_4)$ алкил $C(O)R^a$, $-(C_1-C_4)$ алкил $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_1-C_4)$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-(C_1-C_4)$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aSO_3H$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(S)OR^b$, $-NR^cC(O)N^aR^b$, $-NR^cC(S)NR^aR^b$, $-NR^cS(O)_2NR^aR^b$, $-C(S)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)R^a$, $-C(S)OR^a$, $-C(S)NR^aR^b$, $-NR^aC(S)R^b$, $-SR^a$, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5-7-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила, 4-6-членного гетероцикла и 5-7-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, выбранными из R^8 ;

R^8 выбран из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, нитро, оксо, циано, $-(C_1-C_4)$ алкил OR^d , $-(C_1-C_4)$ алкил $C(O)R^d$, $-(C_1-C_4)$ алкил $C(O)OR^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-(C_1-C_4)$ алкил $C(O)NR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^dR^e$, $-(C_1-C_4)$ алкил NR^dR^e , $-C(O)NR^dSO_3H$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, $-NR^dC(S)OR^e$, $-NR^fC(O)N^dR^e$, $-NR^fC(S)NR^dR^e$, $-NR^fS(O)_2NR^dR^e$, $-C(S)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)R^d$, $-C(S)OR^d$, $-C(S)NR^dR^e$, $-NR^dC(S)R^e$ и $-SR^d$; причем

каждый из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f независимо представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил; и

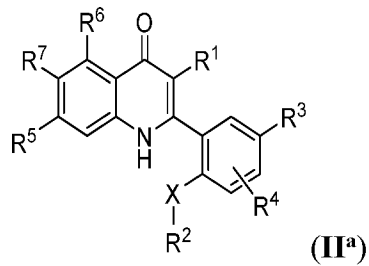
каждый из q и r независимо равен 0 или 1.

2. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы II:



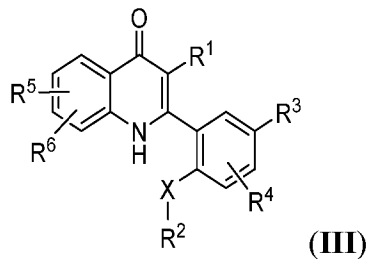
или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п.1 или 2, представляющее собой соединение формулы II^a:



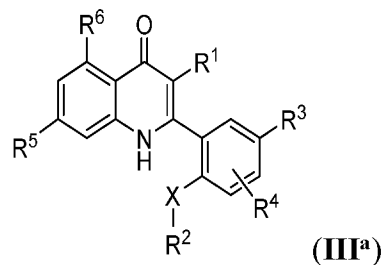
или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы III:



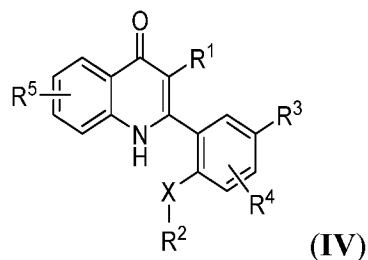
или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Соединение по п.1 или 4, представляющее собой соединение формулы III^a:



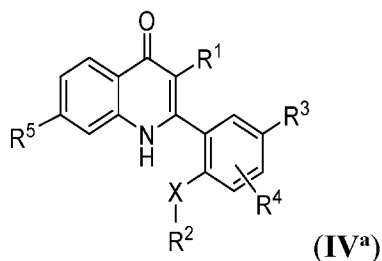
или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы **IV** :



или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п.1 или 6, представляющее собой соединение формулы **IV^a** :



или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой циано.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой галоген или циано.

11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой галоген.

12. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой хлор или фтор.

13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой фтор.

14. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой галоген.
15. Соединение по любому из пп.1-5 или 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой фтор или хлор.
16. Соединение по любому из пп.1-5, 14 или 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой фтор.
17. Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой водород.
18. Соединение по любому из пп.1-3 или 8-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой галоген, галоген(C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилOR^a, $-C(O)NR^aR^b$, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5-7-членный гетероарил, где каждый из указанного фенила, 4-6-членного гетероцикла и 5-7-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, выбранными из R^8 .
19. Соединение по любому из пп.1-3 или 8-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой галоген, галоген(C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилOR^a, $-C(O)NR^aR^b$, фенил, пиридинил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, тиоморфолинил, пиразолил и оксетанил, где каждый из указанных фенила, пиридинила, пиразолила, пирролидинила, пиперазинила, тиоморфолинила, пиперидинила и оксетанила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, выбранными из R^8 .
20. Соединение по любому из пп.1-3 или 8-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой пиразолил, пиридинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно и независимо замещен 1-3 группами, выбранными из R^8 .
21. Соединение по любому из пп.1-3 или 8-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой пиразолил, необязательно и независимо замещенный 1-3 группами, выбранными из R^8 .

22. Соединение по любому из пп. 1-3 или 8-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбран из галогена, $(C_1 - C_4)$ алкила, галоген $(C_1 - C_4)$ алкила, $(C_1 - C_4)$ алкокси, галоген $(C_1 - C_4)$ алкокси, оксо и циано.

23. Соединение по любому из пп.1-3 или 8-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой галоген $(C_1 - C_4)$ алкил.

24. Соединение по любому из пп.1-3 или 8-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой $(C_1 - C_4)$ алкил.

25. Соединение по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой галоген $(C_1 - C_4)$ алкил или $(C_1 - C_4)$ алкил.

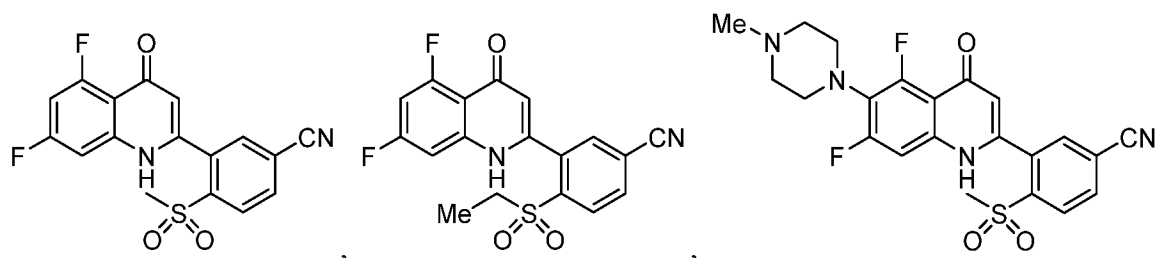
26. Соединение по любому из пп.1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3CH_2 , CF_3 , $CH(CH_3)_2$ или $CH_2CH(CH_3)_2$.

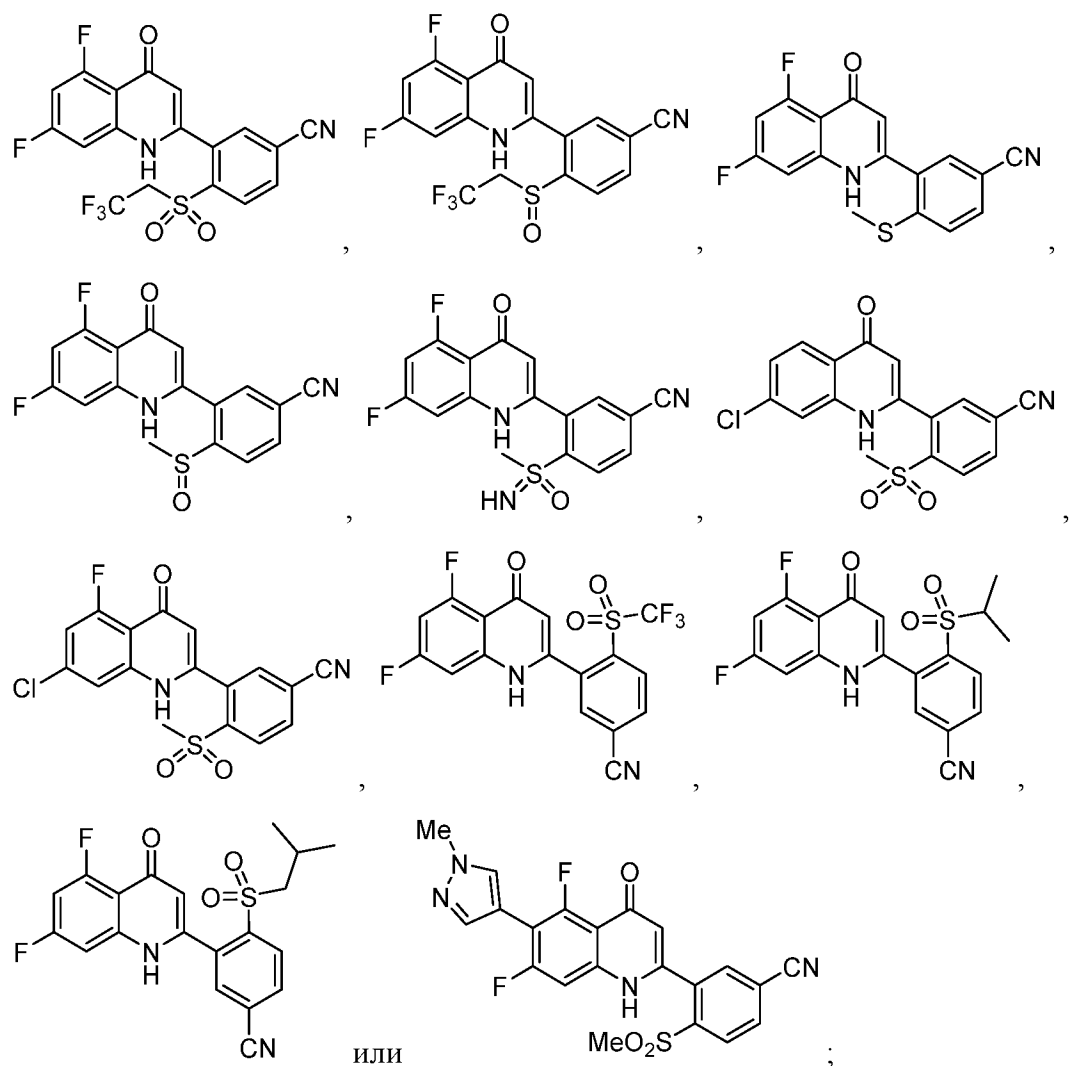
27. Соединение по любому из пп.1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $(C_1 - C_4)$ алкил.

28. Соединение по любому из пп.1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой CH_3 .

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой SO_2 .

30. Соединение по п.1, представляющее собой соединение, имеющее структурную формулу:





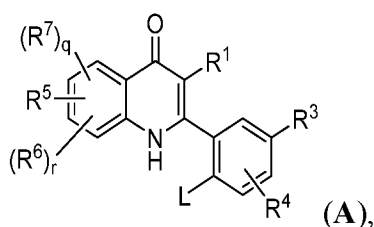
или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных соединений.

31. Кристаллическая форма А 3-(5,7-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-ил)-4-(метилсульфонил)бензонитрила.

32. Кристаллическая форма А по п.31, которая характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 18.8° и 19.8° .

33. Кристаллическая форма А по п.31 или 32, которая характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 18.8° и 19.8° .

34. Кристаллическая форма А по любому из пп.31-33, которая характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 18.8° и 19.8° .
35. Кристаллическая форма А по п.31 или 32, которая характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° и 12.7° .
36. Кристаллическая форма А по п.31 или 32, которая характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° и 19.8° .
37. Кристаллическая форма А по п.31 или 32, которая характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из 6.1° , 9.3° , 12.7° , 17.7° , 18.8° , 19.8° и 22.2° .
38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-30 или его фармацевтически приемлемую соль, или кристаллическую форму по любому из пп.31-37; и фармацевтически приемлемый носитель.
39. Способ лечения рака, отвечающего на супрессию PPAR γ , у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-30, или его фармацевтически приемлемой соли, или кристаллической формы по любому из пп. 31-38.
40. Способ по п.39, в котором рак выбран из рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака простаты, рака почки, рака мочевого пузыря, рака тестикулов, уротелиального рака, рака кожи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, рака головного мозга и гемопоэтического рака.
41. Способ по п.39 или 40, где рак представляет собой рак мочевого пузыря.
42. Способ получения соединения формулы I по п.1, включающий:
взаимодействие соединения формулы А:



где L представляет собой уходящую группу, с соответствующим нуклеофильным агентом на основе серы - XR^2 с получением соединения формулы I.

43. Способ по п.42, в котором соединение формулы A подвергают взаимодействию с нуклеофильным агентом на основе серы в присутствии медного катализатора.

44. Способ по п.43, в котором медный катализатор представляет собой CuI.

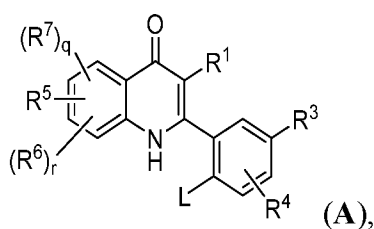
45. Способ по любому из пп.42-44, в котором соединение формулы A подвергают взаимодействию с нуклеофильным агентом на основе серы в присутствии медного лиганда.

46. Способ по п.45, в котором медный лиганд представляет собой пролин.

47. Способ по любому из пп.42-46, в котором каждый из q и r равен 0.

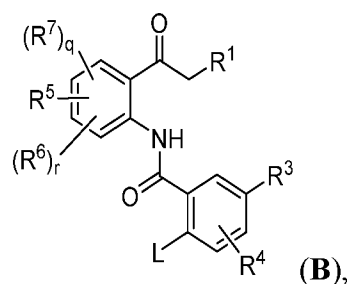
48. Способ по любому из пп.42-47, в котором L представляет собой хлор.

49. Способ получения соединения формулы A:



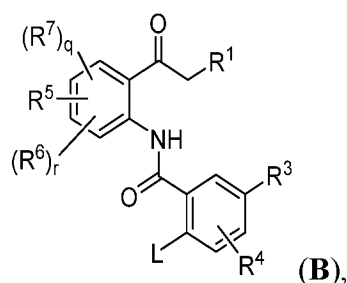
где L представляет собой уходящую группу, а остальные радикалы имеют значения, приведенные в п. 1 для формулы I,

включающий взаимодействие соединения формулы B:



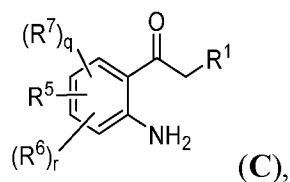
с основанием.

50. Способ по п.49, в котором основание представляет собой неорганическое основание.
51. Способ по п.50, в котором основание представляет собой LiOtBu.
52. Способ по любому из пп.49-51, в котором каждый из q и r равен 0.
53. Способ по любому из пп.49-52, в котором L представляет собой хлор.
54. Способ получения соединения формулы **B**:

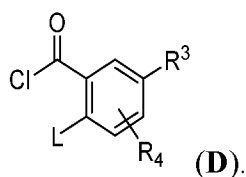


где L представляет собой уходящую группу, а остальные радикалы имеют значения, приведенные в п.1 для формулы **I**,

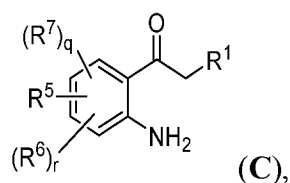
включающий взаимодействие соединения формулы **C**:



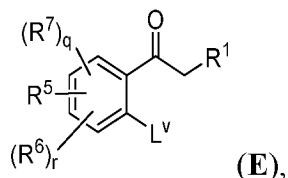
с соединением формулы **D**:



55. Способ по п.54, в котором каждый из q и r равен 0.
56. Способ по п.54 или 55, в котором L представляет собой хлор.
57. Способ получения соединения формулы **C**:



где радикалы имеют значения, приведенные в п.1 для формулы **I**,
включающий взаимодействие соединения формулы **E**:



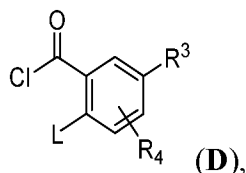
где L^v представляет собой уходящую группу,
с ионом аммония с получением соединения формулы **C**.

58. Способ по п.57, в котором источником ионов аммония является гидроксид аммония.

59. Способ по п.57 или 58, в котором каждый из q и r равен 0.

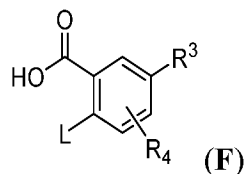
60. Способ по любому из пп.57-59, в котором L^v представляет собой фтор.

61. Способ получения соединения формулы **D**:



где L представляет собой уходящую группу, а остальные радикалы имеют значения,
приведенные в п.1 для формулы **I**,

включающий взаимодействие соединения формулы **F**:

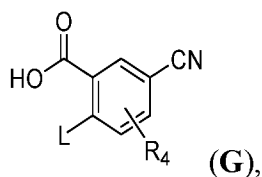


с хлорирующим агентом.

62. Способ по п.61, в котором L представляет собой хлор.

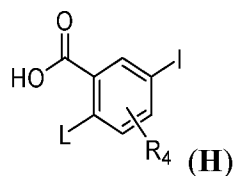
63. Способ по п.61 или 62, в котором хлорирующий агент представляет собой тионилхлорид.

64. Способ получения соединения формулы **G**:



где L представляет собой уходящую группу, а R⁴ имеет значение, приведенное в п. 1 для формулы **I**,

включающий взаимодействие соединения формулы **H**:



с палладиевым катализатором.

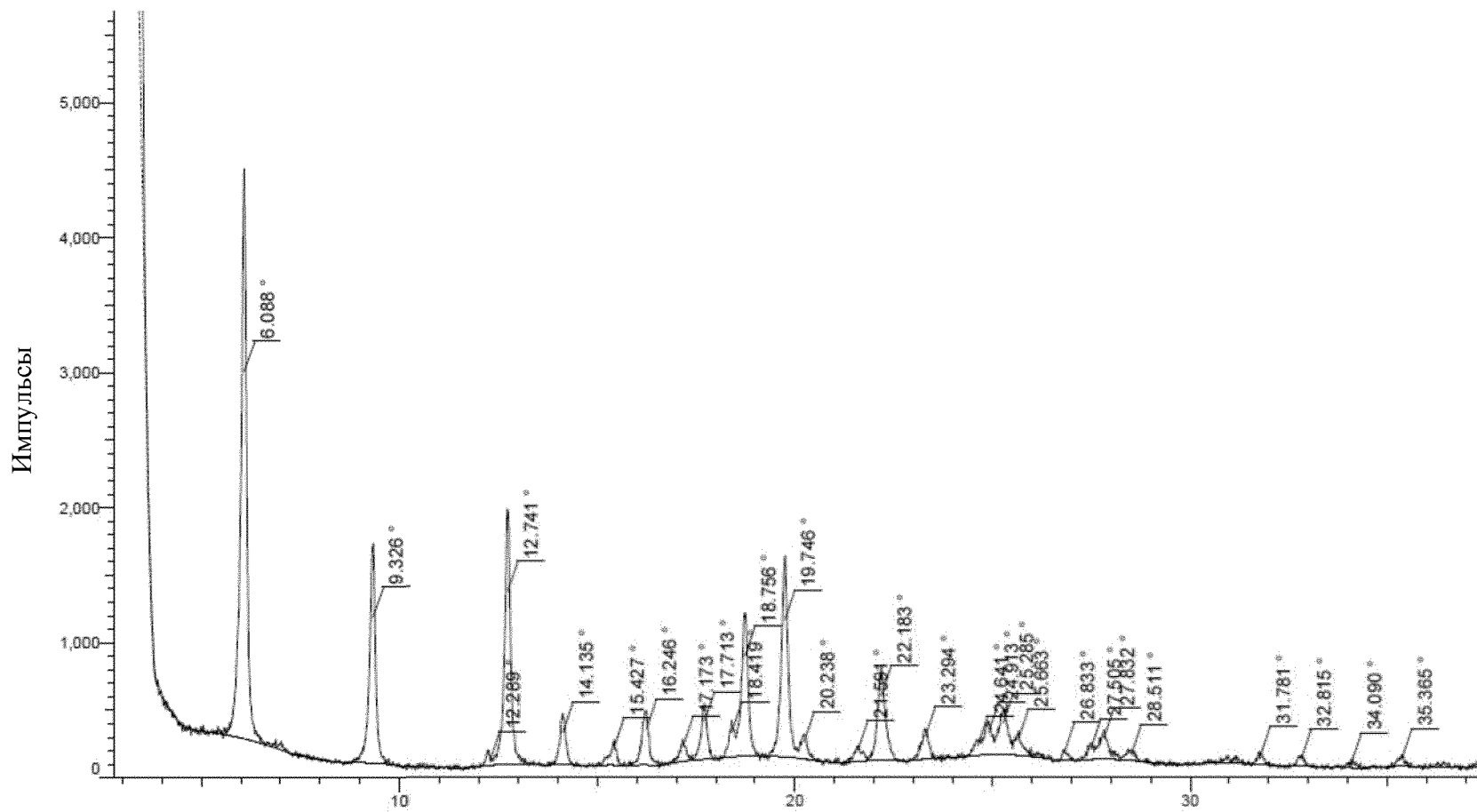
65. Способ по п.64, в котором палладиевый катализатор представляет собой трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0).

66. Способ по п.64 или 65, дополнительно включающий добавление лиганда, связывающего палладий.

67. Способ по п. 66, в котором лиганд, связывающего палладий, представляет собой 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан.

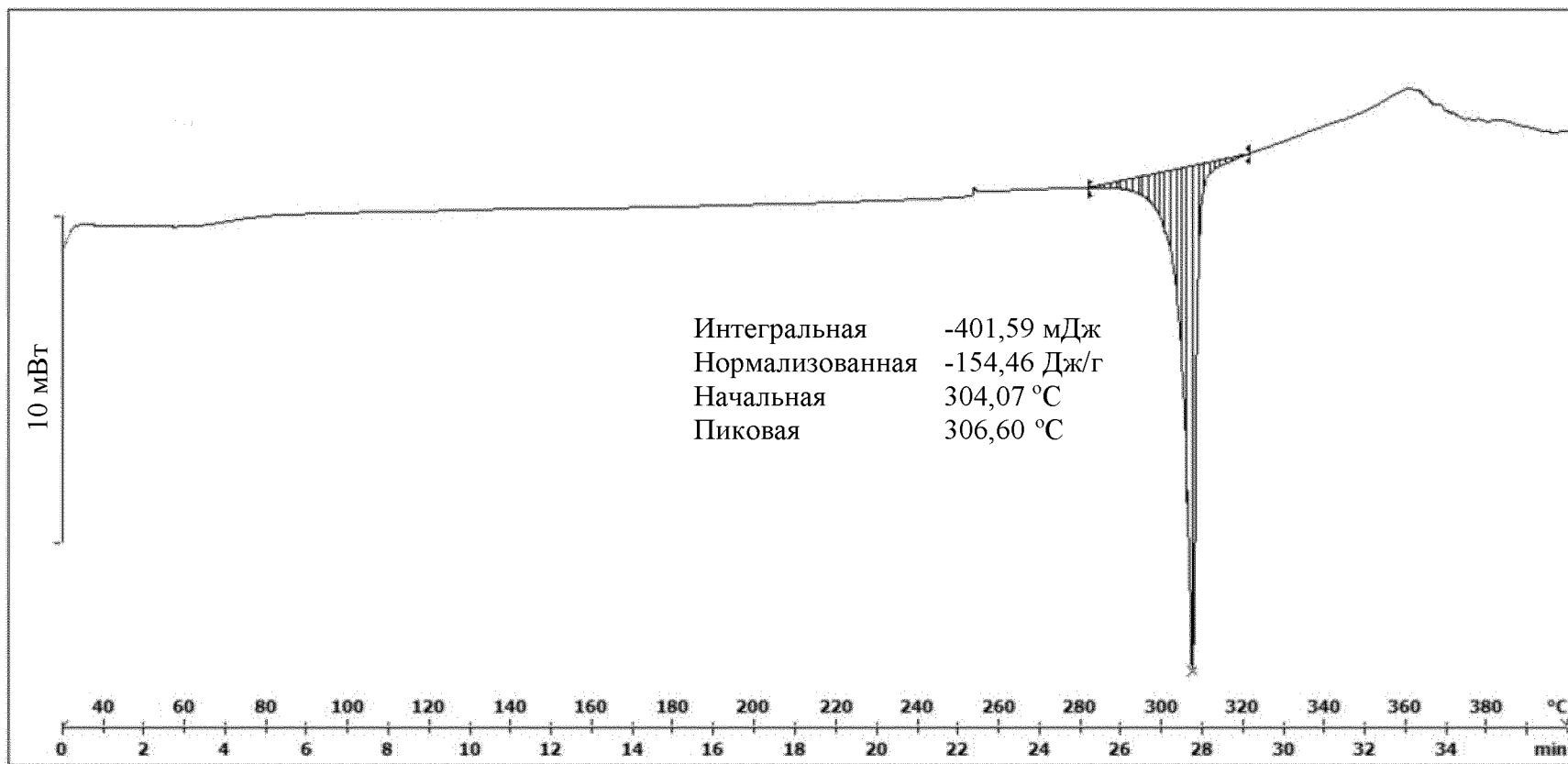
68. Способ по любому из пп.42-67, в котором R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e и R^f имеют значения, приведенные в любом из пп. 1-29, или их комбинацию.

69. Способ по п.68, в котором соединение формулы **I** выбрано из соединений по п.30.



2 тета (комбинир. два тета/тета) WL=1.54060

Фиг.1



Температура

Фиг. 2