

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491786 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.12

(22) Дата подачи заявки
2023.01.19

(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) БЕНЗОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202210072243.0; 202210113080.6; PCT/
CN2022/075732; 202210239568.3;
202210693538.X; 202210837790.3;
202210989455.5

(32) 2022.01.21; 2022.01.29; 2022.02.09;
2022.03.11; 2022.06.17; 2022.07.15;
2022.08.17

(33) CN

(86) PCT/CN2023/073182

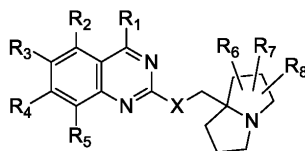
(87) WO 2023/138662 2023.07.27

(71) Заявитель:
УСИНОВА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Чжан Ян, У Вэньтао, Гэн Кайцзюнь,
Сунь Цзикуй, Сюй Янян, Ли Цзянь,
Чэнь Шухуэй (CN)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыты ряд бензопиримидиновых соединений и их применение, и конкретно раскрыты соединения, представленные формулой (II), и их фармацевтически приемлемые соли.



A1

202491786

202491786

A1

БЕНЗОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет
CN202210072243.0, поданной 21 января 2022 г.;
CN202210113080.6, поданной 29 января 2022 г.;
PCT/CN2022/075732, поданной 09 февраля 2022 г.;
CN202210239568.3, поданной 11 марта 2022 г.;
CN202210693538.X, поданной 17 июня 2022 г.;
CN202210837790.3, поданной 15 июля 2022 г.;
CN202210989455.5, поданной 17 августа 2022 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к ряду бензопиримидиновых соединений и их применению, в частности к соединению, представленному формулой (II), и к его фармацевтически приемлемой соли.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Онкогенные мутации RAS являются наиболее распространенными активирующими мутациями при видах рака человека, и мутации RAS присутствуют в приблизительно 30% опухолей человека. Семейство генов RAS включает три подтипа (KRAS, HRAS и NRAS), из которых 85% видов рака, вызываемых RAS, обусловлены мутациями в подтипе KRAS.

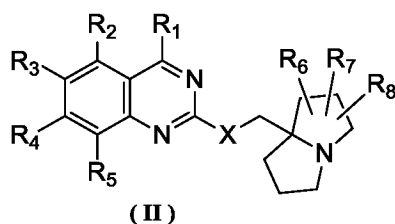
[0004] KRAS является вирусным онкогеном саркомы крысы и важным представителем белка RAS. KRAS подобен молекулярному переключателю, как только он включается, он будет активировать множество факторов деления и пролиферации, таких как c-RAF, PI3K и т. п. В нормальных условиях KRAS связывается с GTP и отщепляет одну фосфатную группу на конце GTP для превращения GTP в GDP. После превращения GTP в GDP KRAS инактивируется. В нормальных условиях KRAS может регулировать путь клеточного роста; после возникновения мутации в гене KRAS белок KRAS продолжает оставаться активированным и может независимо передавать сигналы роста и пролиферации в нижележащие пути передачи сигнала независимо от сигналов вышележащих рецепторов факторов роста, что приводит к неконтролируемому клеточному росту и прогрессированию опухоли.

[0005] Мутации KRAS обычно встречаются в солидных опухолях, таких как аденокарцинома легкого, карцинома протоков поджелудочной железы и колоректальный рак и т. п. В опухолях с мутированным KRAS 80% онкогенных мутаций возникают в кодоне 12, при этом наиболее распространенные мутации включают p.G12D (41%), p.G12V (28%) и p.G12C (14%). В то же время наличие или отсутствие мутации в гене KRAS также является важным индикатором прогноза опухоли.

[0006] В настоящее время малые молекулы, которые непосредственно нацеливаются на мутации KRAS, сосредоточены главным образом в области KRAS^{G12C}, включая AMG510, разработанную компанией Amgen, и MRTX849, разработанную компанией Mirati Therapeutics. Клинические результаты демонстрируют, что эти два соединения продемонстрировали хорошие терапевтические эффекты у пациентов с мутантным KRAS^{G12C}. Среди лекарственных средств, нацеливающихся на KRAS^{G12D}, только HRS-4642 от Jiangsu Hengrui Pharmaceutical Co., Ltd. вошло в клиническую стадию и представляет собой инъекцию. В настоящее время отсутствует перорально вводимая малая молекула, нацеливающаяся на KRAS^{G12D}, которая вошла в стадию клинического исследования, и существует большая неудовлетворенная клиническая потребность в ингибиторах мутаций KRAS^{G12D}.

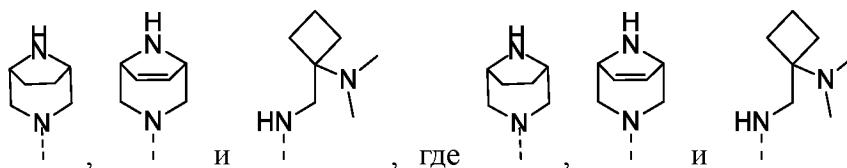
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

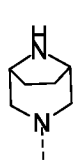
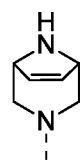
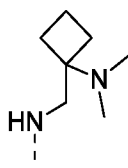
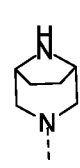
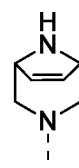
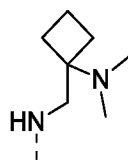
[0007] Настоящее изобретение предусматривает соединение, представленное формулой (II), и его фармацевтически приемлемую соль,



[0008] где

[0009] X выбран из O и S;



[0010] R₁ выбран из ,  и , где ,  и  необязательно замещены 1, 2 или 3 R_a;

[0011] R_2 выбран из H, галогена, C_{1-3} -алкокси и C_{3-4} -циклоалкил-О-, где C_{1-3} -алкокси и C_{3-4} -циклоалкил-О- необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами;

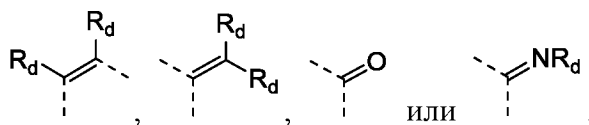
[0012] R_3 выбран из H, галогена и C_{1-3} -алкила, где C_{1-3} -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b ;

[0013] R_4 выбран из фенила и нафтила, где каждый из фенила и нафтила независимо необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 R_c ;

[0014] R_5 выбран из H, галогена и C_{1-3} -алкила, где C_{1-3} -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами;

[0015] каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино, C_{2-3} -алкенила и фенила, где C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино, C_{2-3} -алкенил и фенил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

[0016] в качестве альтернативы R_6 и R_7 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием фенила,

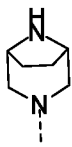


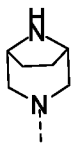
[0017] каждый R_a независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси, где C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкокси необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами;

[0018] каждый R_b независимо выбран из H, галогена и OH;

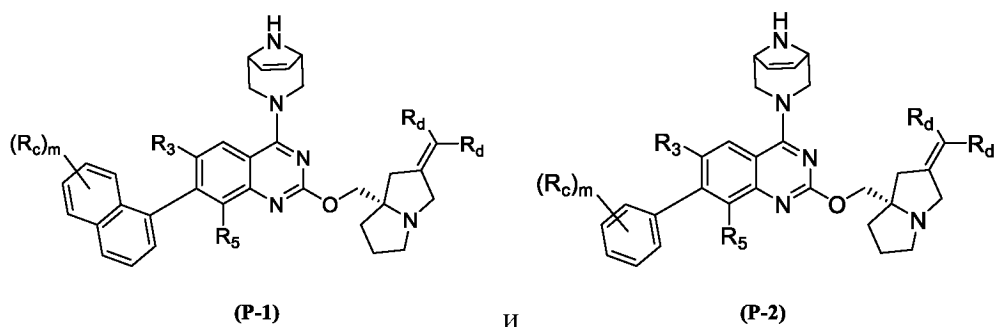
[0019] каждый R_c независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN и C_{2-3} -алкинила;

[0020] R_d отсутствует или каждый R_d независимо выбран из H, галогена, OH, CN, C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкиламино, где C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкиламино необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;



[0021] если R_1 выбран из , то X выбран из S, в качестве альтернативы R_4 выбран из нафтила, где нафтил замещен 5 R_c .

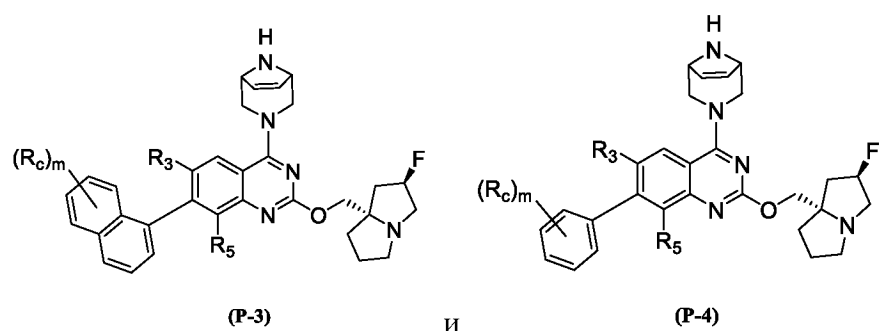
[0022] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в данном документе предусмотрены соединения или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



[0023] где R₃, R₅ и R_c определены в данном документе;

[0024] m выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

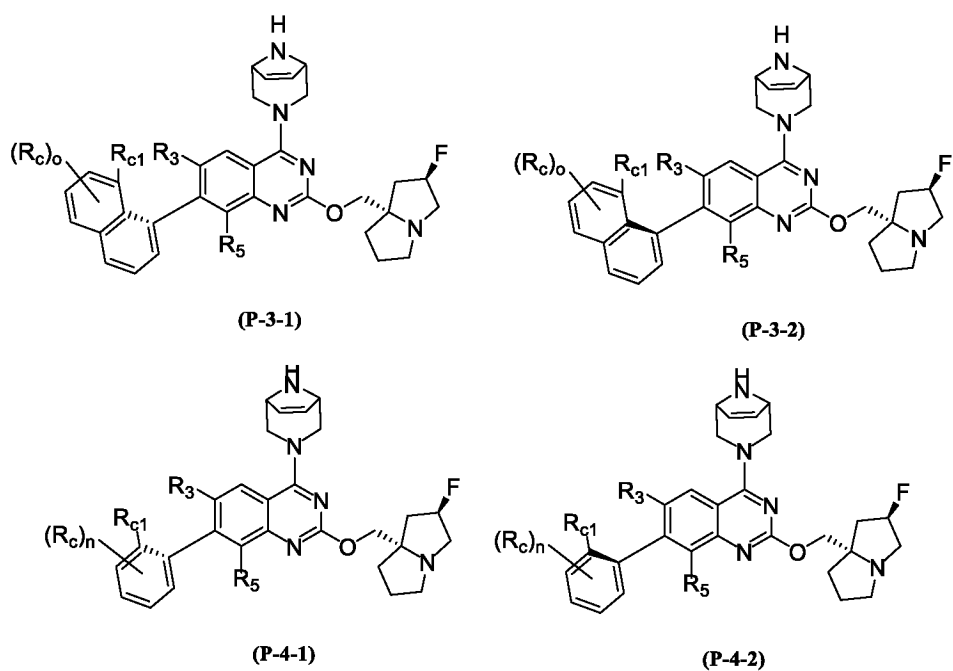
[0025] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в данном документе предусмотрено соединение I , где соединение выбрано из



[0026] где R₃, R₅ и R_c определены в данном документе;

[0027] m выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0028] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в данном документе предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



[0029] где

[0030] R_3 выбран из галогена и C_{1-3} -алкила, где C_{1-3} -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b ;

[0031] R_5 выбран из галогена и C_{1-3} -алкила, где C_{1-3} -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами;

[0032] каждый R_b независимо выбран из H, галогена и OH;

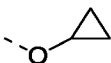
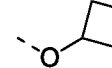
[0033] каждый R_c независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN и C_{2-3} -алкинила;

[0034] R_{c1} выбран из галогена, OH, NH_2 , CN и C_{2-3} -алкинила;

[0035] o выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

[0036] n выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

[0037] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 выбран из

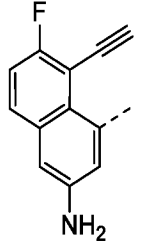
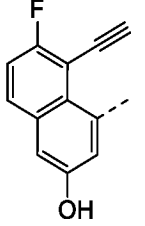
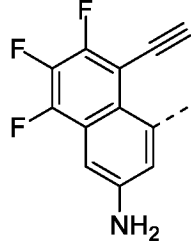
H, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$,  и , где OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$,  и  необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

[0038] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 выбран из H, F и OCH_3 , и другие переменные определены в данном документе.

[0039] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 выбран из H, F, Cl и CH_2OH , и другие переменные определены в данном документе.

[0040] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_c независимо выбран из H, F, OH, NH_2 и $-C\equiv CH$, и другие переменные определены в данном документе.

[0041] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_4 выбран из

,  и , и другие переменные определены в данном документе.

[0042] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_5 выбран из H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$, где CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

[0043] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_5 выбран из F, CH_2F и CHF_2 , и другие переменные определены в данном документе.

[0044] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $CH=CH_2CH_3$ и фенила, где CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $CH=CH_2CH_3$ и фенил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

[0045] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CF=CH_2$, $CH=CHF$, $CH=CF_2$ и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

[0046] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_6 выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CF=CH_2$, $CH=CHF$, $CH=CF_2$ и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

[0047] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_7 выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CF=CH_2$, $CH=CHF$, $CH=CF_2$ и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

[0048] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_8 выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CF=CH_2$, $CH=CHF$, $CH=CF_2$ и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

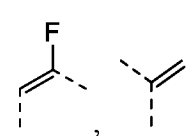
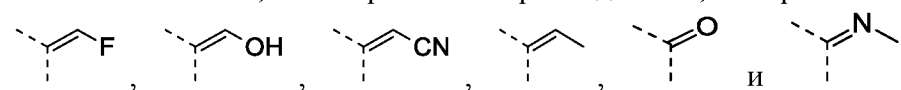
[0049] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_6 выбран из H, и другие переменные определены в данном документе.

[0050] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_7 выбран из H, F, CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, CH=CHF и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

[0051] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_7 выбран из H, и другие переменные определены в данном документе.

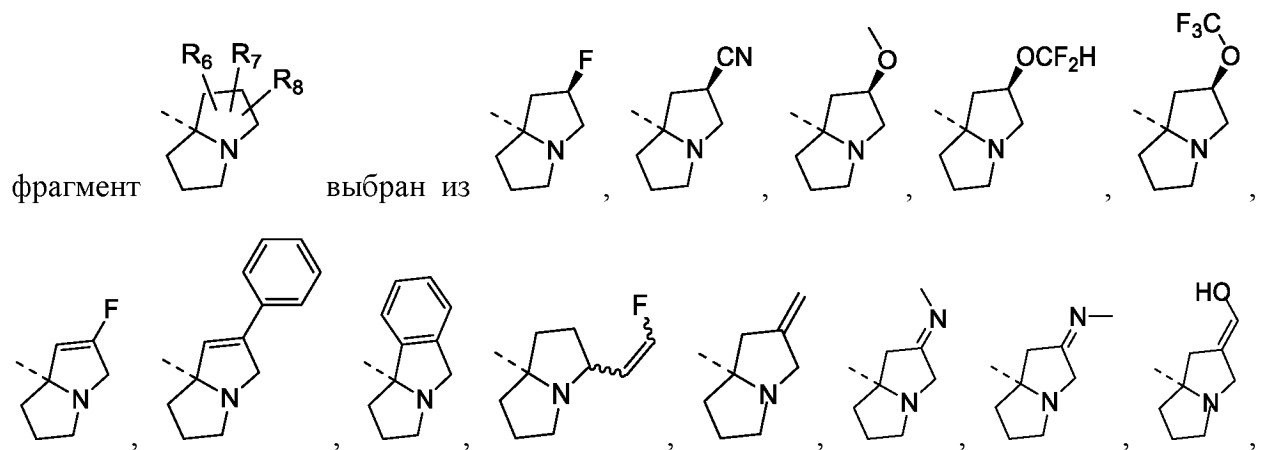
[0052] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_d независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃ и N(CH₃)₂, где CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃ и N(CH₃)₂ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

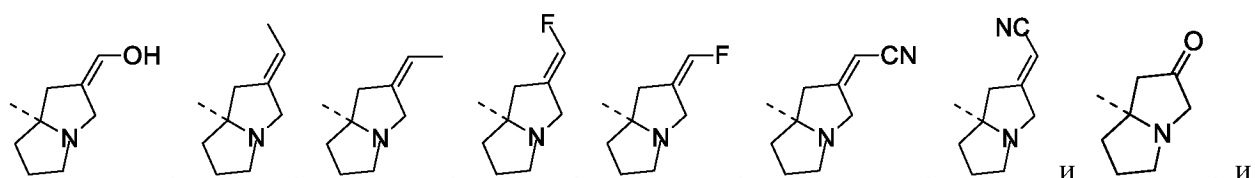
[0053] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_d независимо выбран из H, F, OH, CN и CH₃, и другие переменные определены в данном документе.

[0054] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_6 и R_7 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием фенила, , , и другие переменные определены в данном документе.

[0055] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_8 выбран из H, F, CN, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, CH=CHF и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

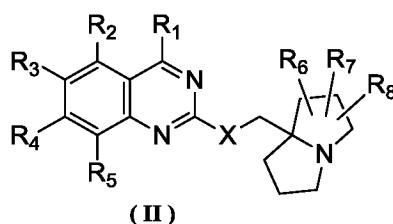
[0056] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный





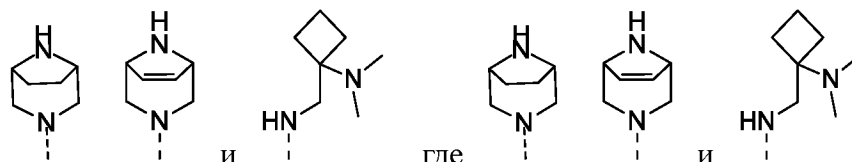
другие переменные определены в данном документе.

[0057] Настоящее изобретение также предусматривает соединение, представленное формулой (II), и его фармацевтически приемлемую соль,



[0058] где

[0059] X выбран из O и S;



[0060] R₁ выбран из , и , где , и необязательно замещены 1, 2 или 3 R_a;

[0061] R₂ выбран из H, галогена, C₁-алкокси и C₃₋₄-циклоалкил-О-, где C₁-алкокси и C₃₋₄-циклоалкил-О- необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами;

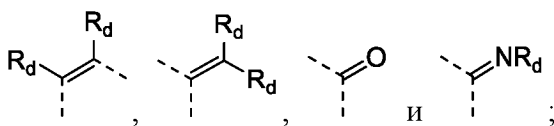
[0062] R₃ выбран из H, галогена и C₁-алкила, где C₁-алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b;

[0063] R₄ выбран из фенила и нафтила, где каждый из фенила и нафтила независимо необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 R_c;

[0064] R₅ выбран из H, галогена и C₁-алкила, где C₁-алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами;

[0065] каждый из R₆, R₇ и R₈ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-алкила, C₁-алкокси, C₁-алкиламино, C₂-алкенила и фенила, где C₁-алкил, C₁-алкокси, C₁-алкиламино, C₂-алкенил и фенил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

[0066] в качестве альтернативы R_6 и R_7 взяты вместе с атомами, к которым они

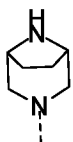
присоединены, с образованием фенила,  ;

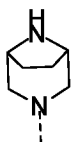
[0067] каждый R_a независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси, где C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкокси необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами;

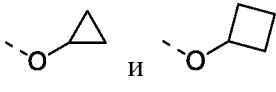
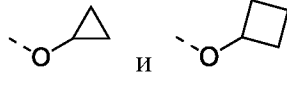
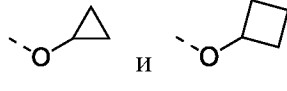
[0068] каждый R_b независимо выбран из H, галогена и OH;

[0069] каждый R_c независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN и C_{2-3} -алкинила;

[0070] R_d отсутствует или каждый R_d независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкиламино, где C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкиламино необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;



[0071] если R_1 выбран из  , то X выбран из S, в качестве альтернативы R_4 выбран из нафтила, где нафтил замещен 5 R_c .

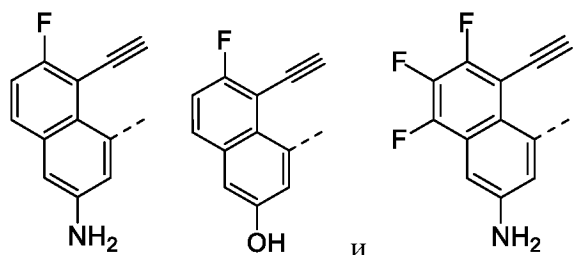
[0072] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 выбран из H, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$,  и  , где OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$,  необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

[0073] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 выбран из H, F и OCH_3 , и другие переменные определены в данном документе.

[0074] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 выбран из H, F, Cl и CH_2OH , и другие переменные определены в данном документе.

[0075] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_c независимо выбран из H, F, OH, NH_2 и $-C\equiv CH$, и другие переменные определены в данном документе.

[0076] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_4 выбран из



, и другие переменные определены в данном документе.

[0077] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_5 выбран из H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$, где CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

[0078] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_5 выбран из F, CH_2F и CHF_2 , и другие переменные определены в данном документе.

[0079] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $CH=CH_2CH_3$ и фенила, где CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $CH=CH_2CH_3$ и фенил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

[0080] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CF=CH_2$, $CH=CHF$, $CH=CF_2$ и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

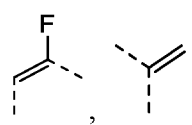
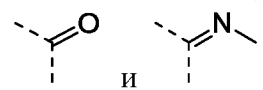
[0081] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_6 выбран из H, и другие переменные определены в данном документе.

[0082] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_7 выбран из H, F, CN, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $CH=CHF$ и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

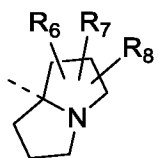
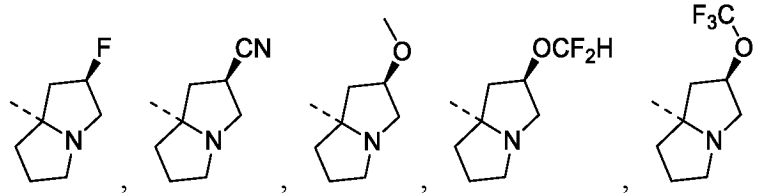
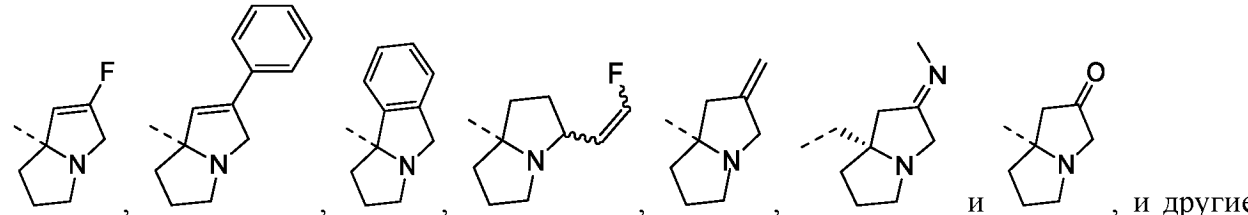
[0083] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_7 выбран из H, и другие переменные определены в данном документе.

[0084] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_d независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$ и $N(CH_3)_2$, где CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$ и $N(CH_3)_2$ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

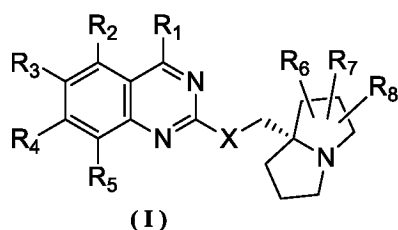
[0085] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_d независимо выбран из H, F и CH_3 , и другие переменные определены в данном документе.

[0086] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_6 и R_7 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием фенила, , , и другие переменные определены в данном документе.

[0087] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_8 выбран из H, F, CN, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $CH=CHF$ и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

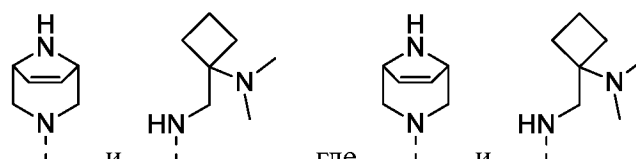
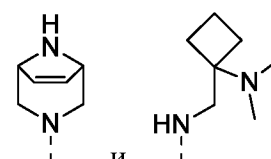
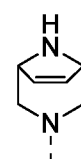
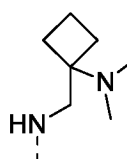
[0088] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный фрагмент  выбран из , , и другие переменные определены в данном документе.

[0089] Настоящее изобретение также предусматривает соединение, представленное формулой (I), и его фармацевтически приемлемую соль,



[0090] где

[0091] X выбран из O и S;

[0092] R_1 выбран из  и , где  и  необязательно замещены 1, 2 или 3 R_a ;

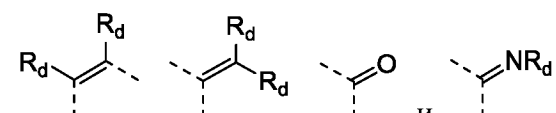
[0093] R_2 выбран из H, C_{1-3} -алкокси и C_{3-4} -циклоалкил-O-, где C_{1-3} -алкокси и C_{3-4} -циклоалкил-O- необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами;

[0094] R_3 выбран из H, галогена и C_{1-3} -алкила, где C_{1-3} -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b ;

[0095] R_4 выбран из фенила и нафтила, где каждый из фенила и нафтила независимо необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 R_c ;

[0096] R_5 выбран из H, галогена и C_{1-3} -алкила, где C_{1-3} -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами;

[0097] каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино, C_{2-3} -алкенила и фенила, где C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино, C_{2-3} -алкенил и фенил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

[0098] в качестве альтернативы R_6 и R_7 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием фенила,  ;

[0099] каждый R_a независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси, где C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкокси необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами;

[00100] каждый R_b независимо выбран из H, галогена и OH;

[00101] каждый R_c независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN и C_{2-3} -алкинила;

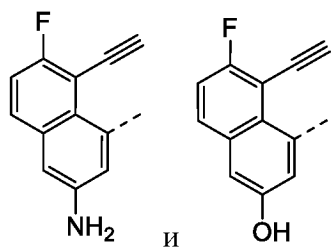
[00102] R_d отсутствует или каждый R_d независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкиламино, где C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкиламино необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами.

[00103] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 выбран из H и $OSCH_3$, и другие переменные определены в данном документе.

[00104] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 выбран из H, F, Cl и CH_2OH , и другие переменные определены в данном документе.

[00105] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_6 независимо выбран из H, F, OH, NH_2 и $-C\equiv CH$, и другие переменные определены в данном документе.

[00106] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_4 выбран из



и , и другие переменные определены в данном документе.

[00107] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_5 выбран из H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$, где CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

[00108] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_5 выбран из F, CH_2F и CHF_2 , и другие переменные определены в данном документе.

[00109] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $CH=CH_2CH_3$ и фенила, где CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $CH=CH_2CH_3$ и фенил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

[00110] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CF=CH_2$, $CH=CHF$, $CH=CF_2$ и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

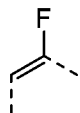


[00111] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_6 выбран из H, и другие переменные определены в данном документе.

[00112] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_7 выбран из H, F, CN, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $CH=CHF$ и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

[00113] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_7 выбран из H, и другие переменные определены в данном документе.

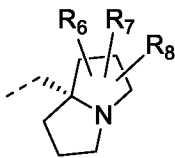
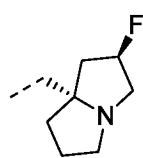
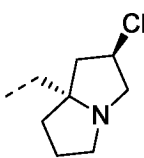
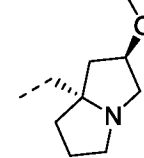
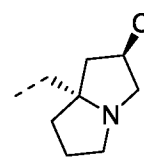
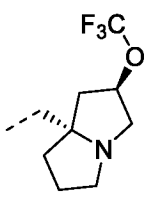
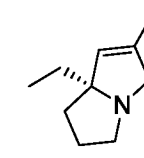
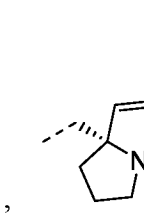
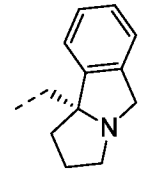
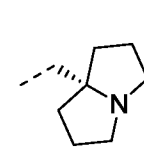
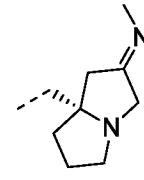
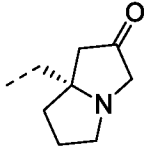
[00114] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_d независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$ и $N(CH_3)_2$, где CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$ и $N(CH_3)_2$ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

[00115] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_d независимо выбран из H, F и CH_3 , и другие переменные определены в данном документе.

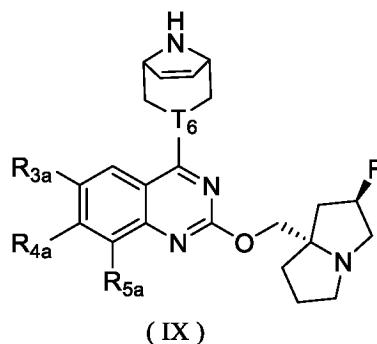
[00116] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_6 и R_7 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием фенила, ,  и , и другие переменные определены в данном документе.

[00117] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_8 выбран из H, F, CN, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $CH=CHF$ и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

[00118] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

фрагмент  выбран из , , , , , , , , ,  и , и другие переменные определены в данном документе.

[00119] Настоящее изобретение также предусматривает соединение, представленное формулой (IX), и его фармацевтически приемлемую соль,



[00120] где

[00121] T₆ выбран из CH и N;

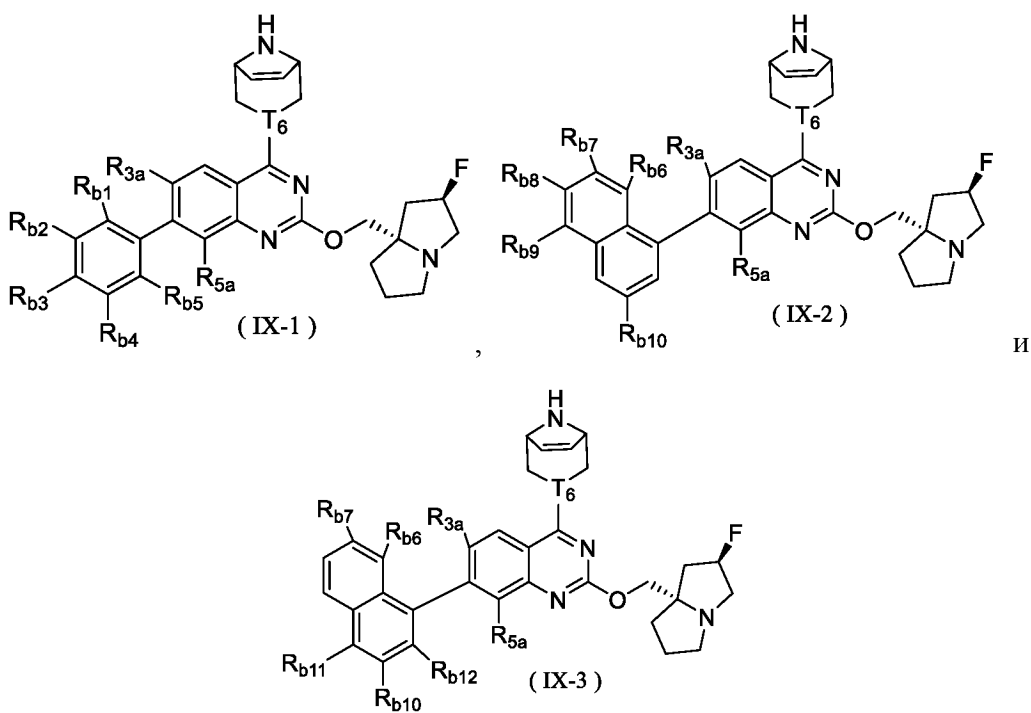
[00122] R_{4a} выбран из C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, где C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 R_e;

[00123] R_{5a} выбран из H, F, Cl, CN, NH₂, C₁-залкила и C₁-залкокси, где C₁-залкил и C₁-залкокси необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

[00124] R_{3a} выбран из H, F, Cl, C₁-залкила, C₁-залкокси, C₂-4алкенила и циклопропила, где C₁-залкил, C₁-залкокси, C₂-4алкенил и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

[00125] каждый R_e независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁-залкила, C₁-залкокси, C₂-4алкенила и C₂-4алкинила, где C₁-залкил, C₁-залкокси, C₂-4алкенил и C₂-4алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами.

[00126] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в данном документе предусмотрены соединения или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



[00127] где

[00128] T_6 выбран из CH и N;

[00129] R_{5a} выбран из H, F, Cl, CN, NH_2 , C_1 -алкила и C_1 -алкокси, где C_1 -алкил и C_1 -алкокси необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

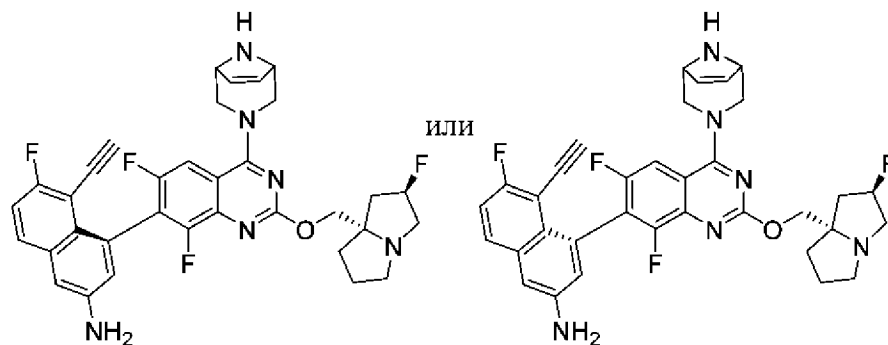
[00130] R_{3a} выбран из H, F, Cl, C_1 -алкила, C_1 -алкокси, C_2 -алкенила и циклопропила, где C_1 -алкил, C_1 -алкокси, C_2 -алкенил и циклопропил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

[00131] каждый из R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} , R_{b5} , R_{b6} , R_{b7} , R_{b8} , R_{b9} , R_{b10} и R_{b11} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, C_1 -алкила, C_1 -алкокси, C_2 -алкенила и C_2 -алкинила, где C_1 -алкил, C_1 -алкокси, C_2 -алкенил и C_2 -алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами.

[00132] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} , R_{b5} , R_{b6} , R_{b7} , R_{b8} , R_{b9} , R_{b10} и R_{b11} независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$ и $-C\equiv CH$, где CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$ и $-C\equiv CH$ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами, и другие переменные определены в данном документе.

[00133] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b4} , R_{b5} , R_{b6} , R_{b7} , R_{b8} , R_{b9} , R_{b10} и R_{b11} независимо выбран из F, Cl, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 и $-C\equiv CH$, и другие переменные определены в данном документе.

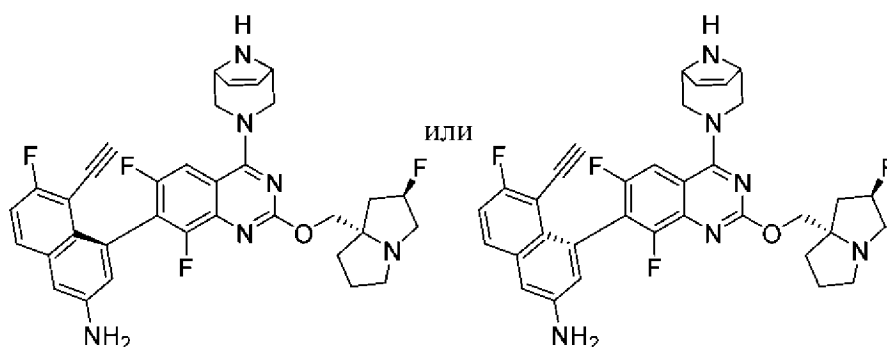
[00134] Настоящее изобретение также предусматривает соединения, показанные ниже, и их фармацевтически приемлемые соли,



[00135] где соединение характеризовалось временем удерживания, R_t , составляющим 1,801 мин, после SFC-анализа;

[00136] аналитические условия для способа SFC были следующими: колонка: Chiralcel OD-3, $50 \times 4,6$ мм, I.D. 3 мкм; подвижные фазы: А (сверхкритический CO_2), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50% за 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм.

[00137] Настоящее изобретение также предусматривает соединения, показанные ниже, и их фармацевтически приемлемые соли,



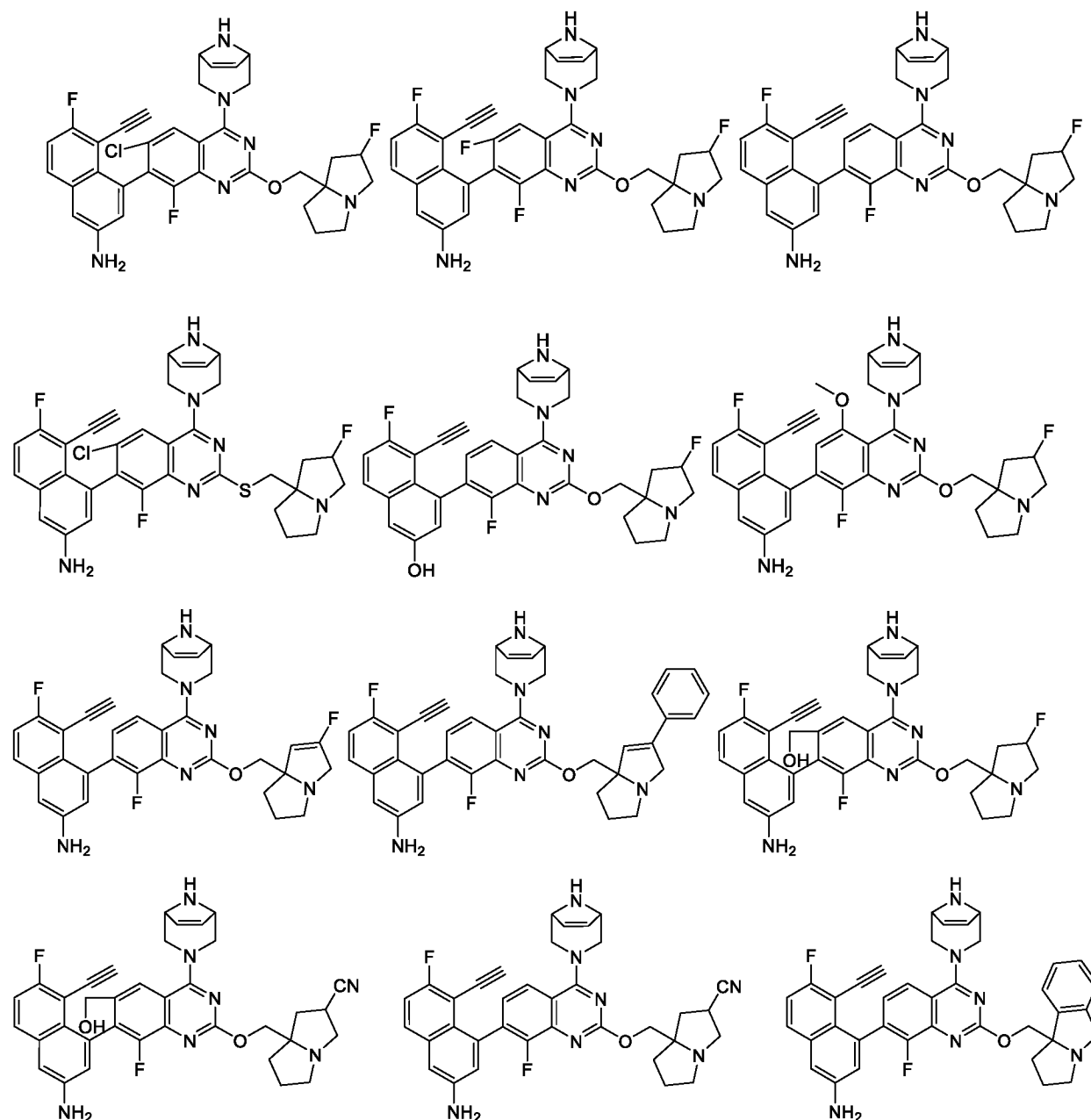
[00138] где соединение характеризовалось временем удерживания, R_t , составляющим 2,233 мин, после SFC-анализа;

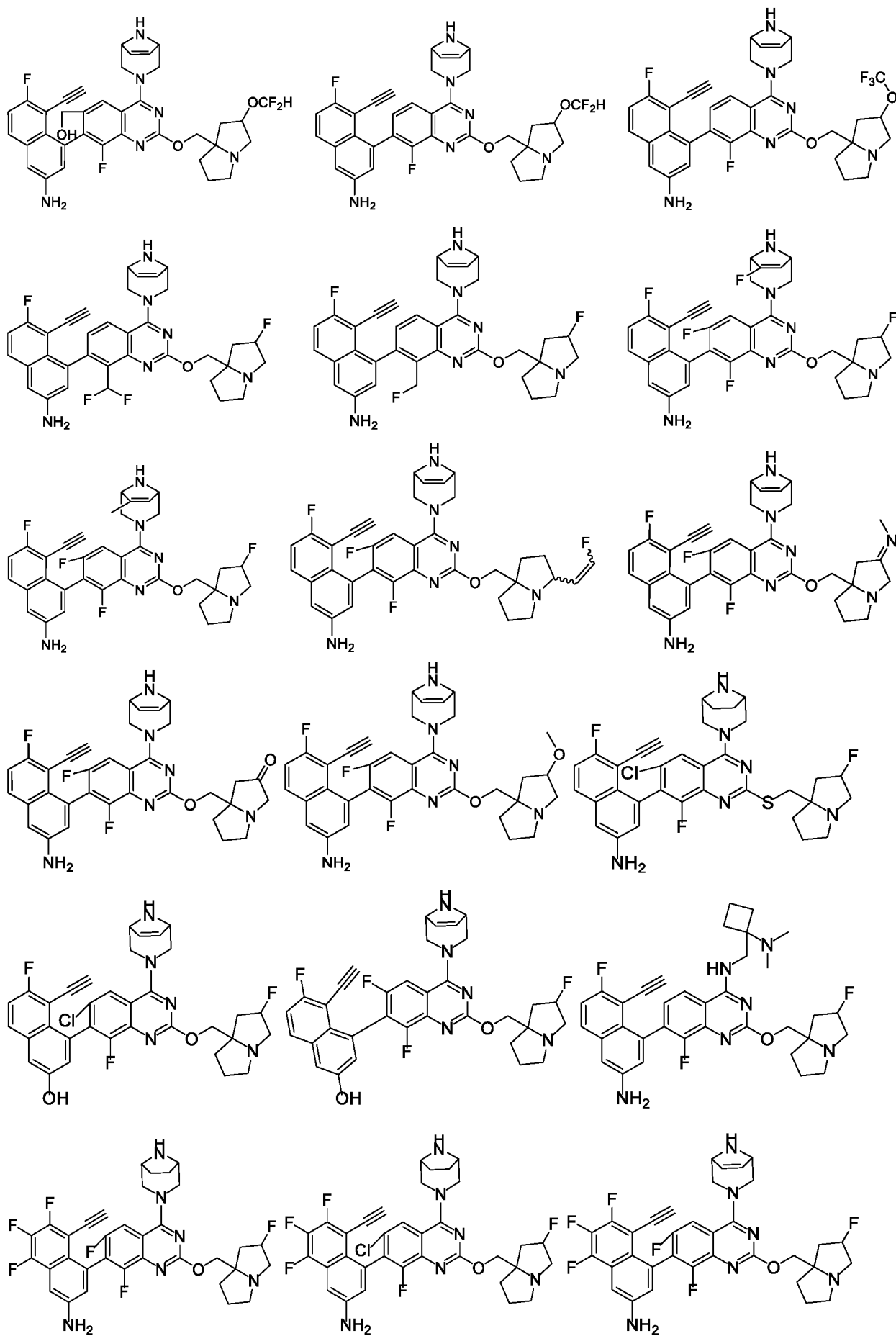
[00139] аналитические условия для способа SFC были следующими: колонка: Chiralcel OD-3, $50 \times 4,6$ мм, I.D. 3 мкм; подвижные фазы: А (сверхкритический CO_2), В: (этанол с 0,1%

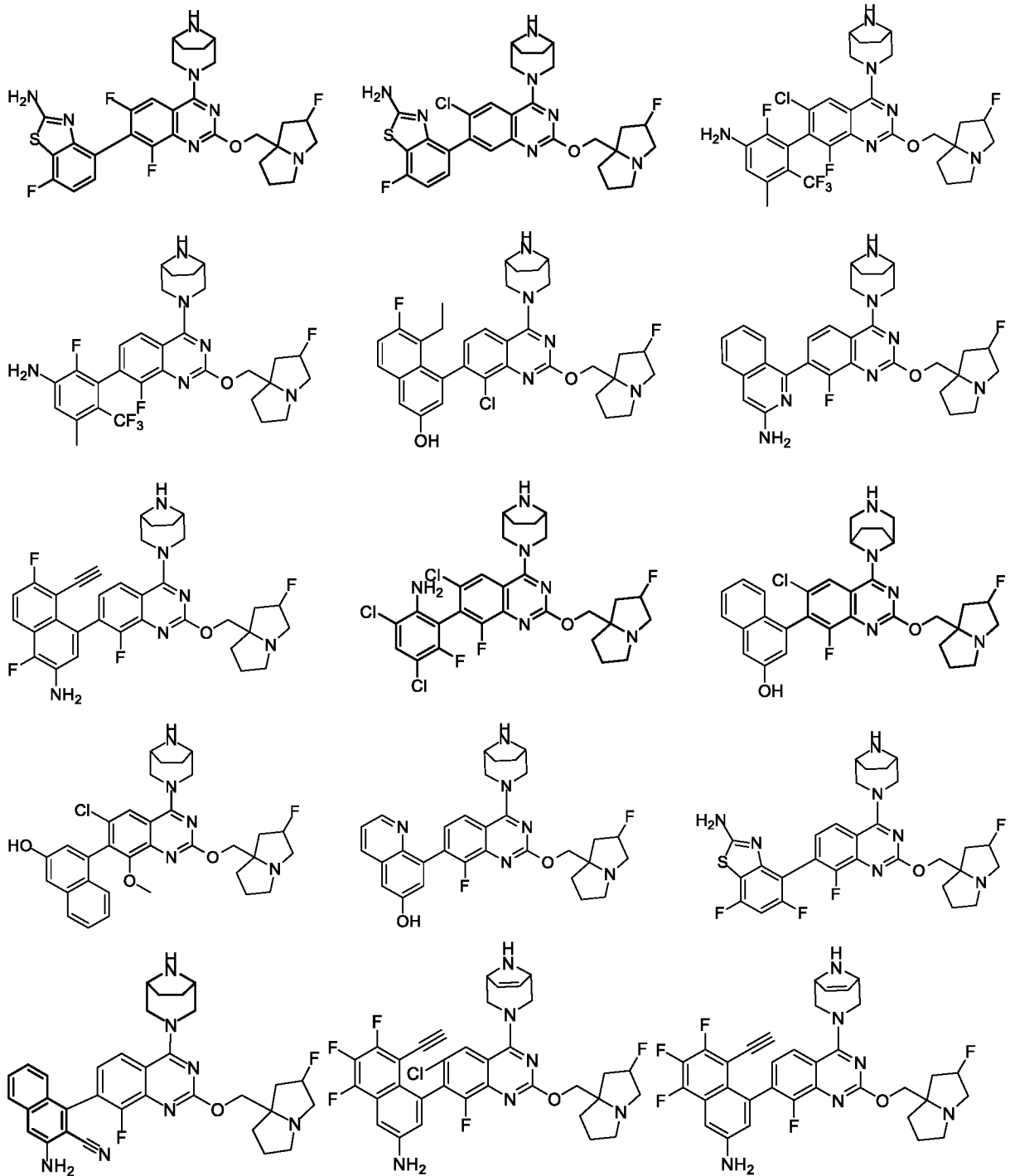
изопропиламина); градиент: % В = 5~50% за 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм.

[00140] Настоящее изобретение также включает некоторые варианты осуществления, полученные посредством любого комбинирования переменных, указанных выше.

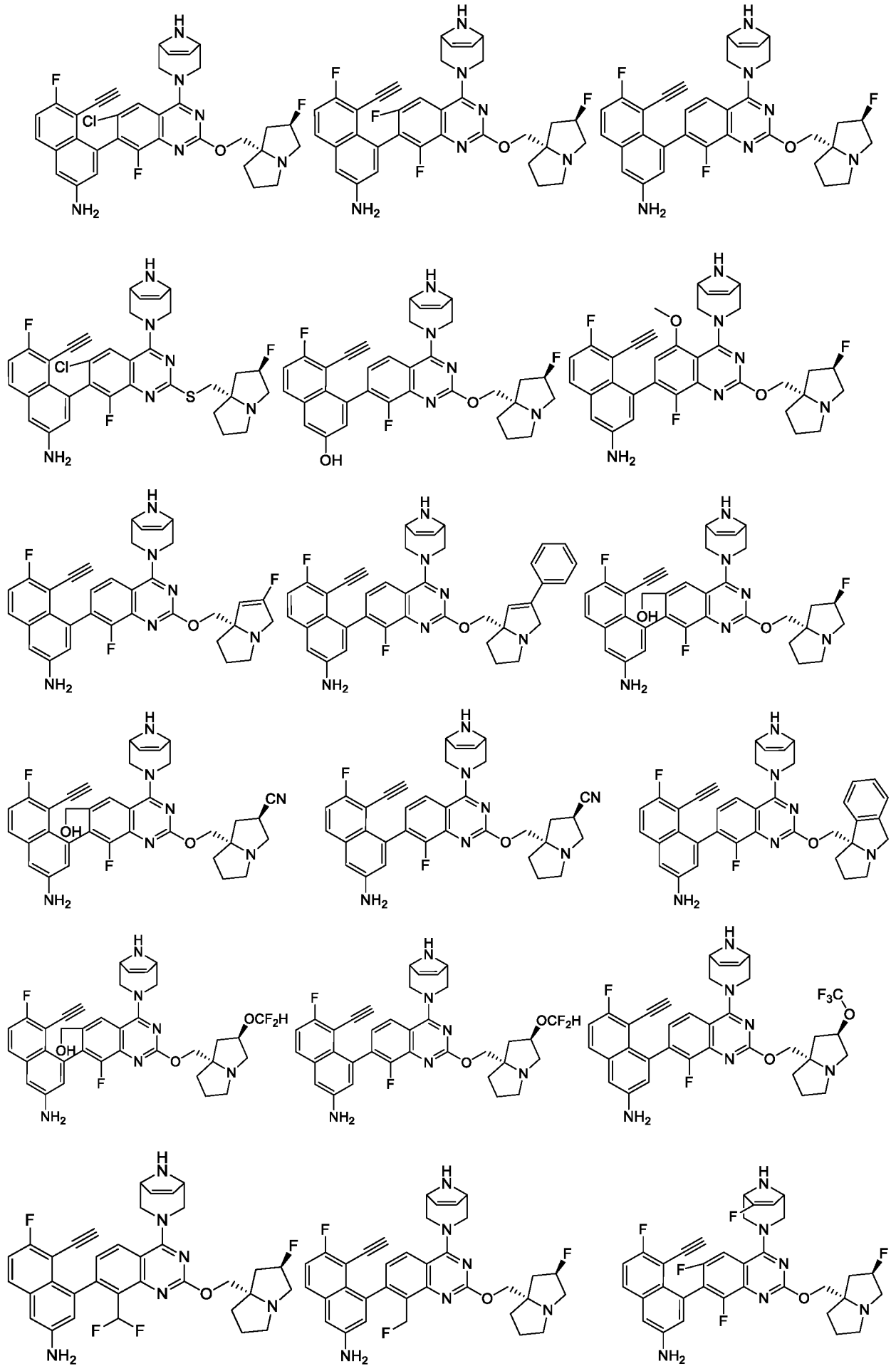
[00141] Настоящее изобретение также предусматривает соединения, показанные ниже, и их фармацевтически приемлемые соли,

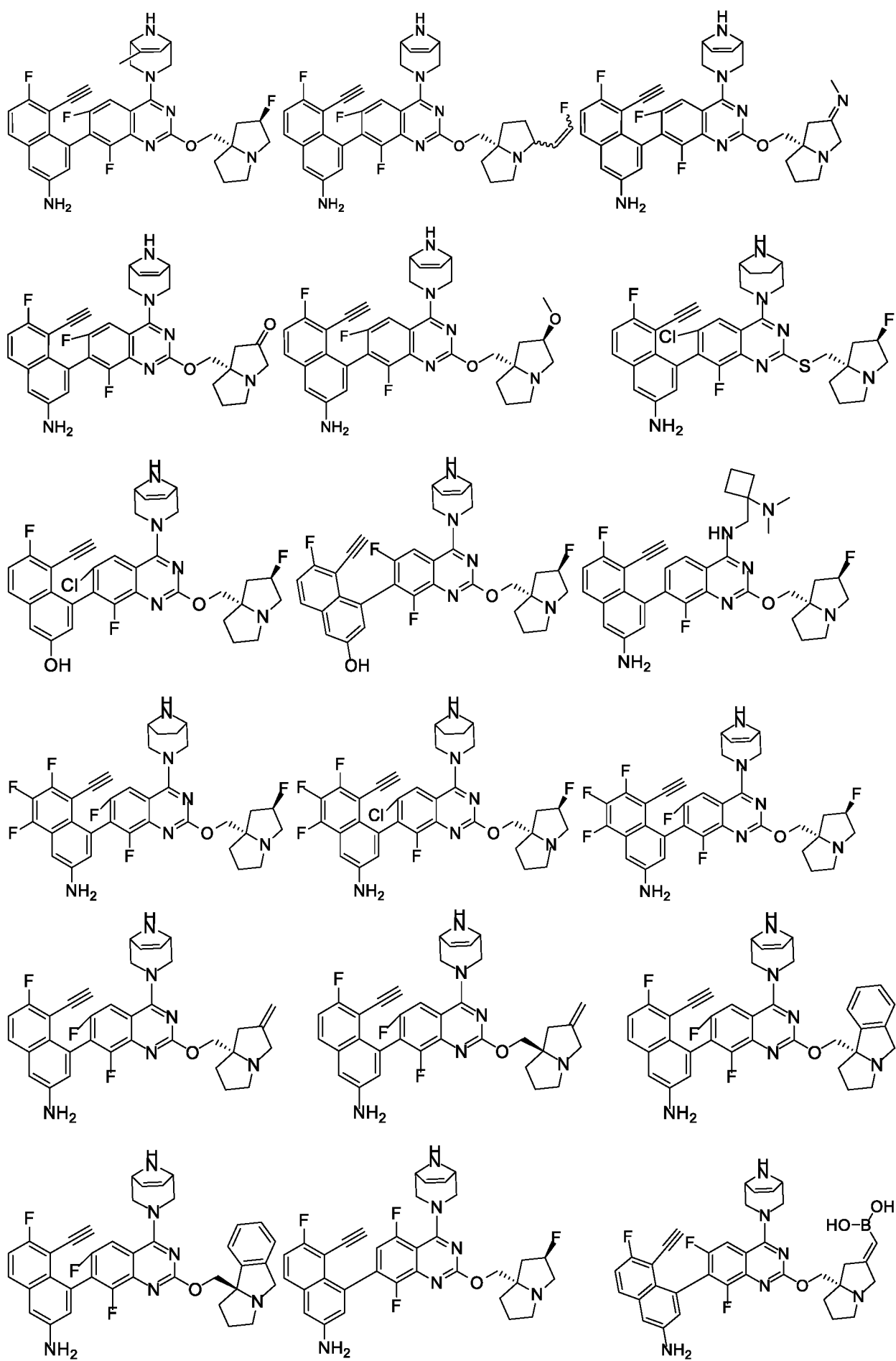


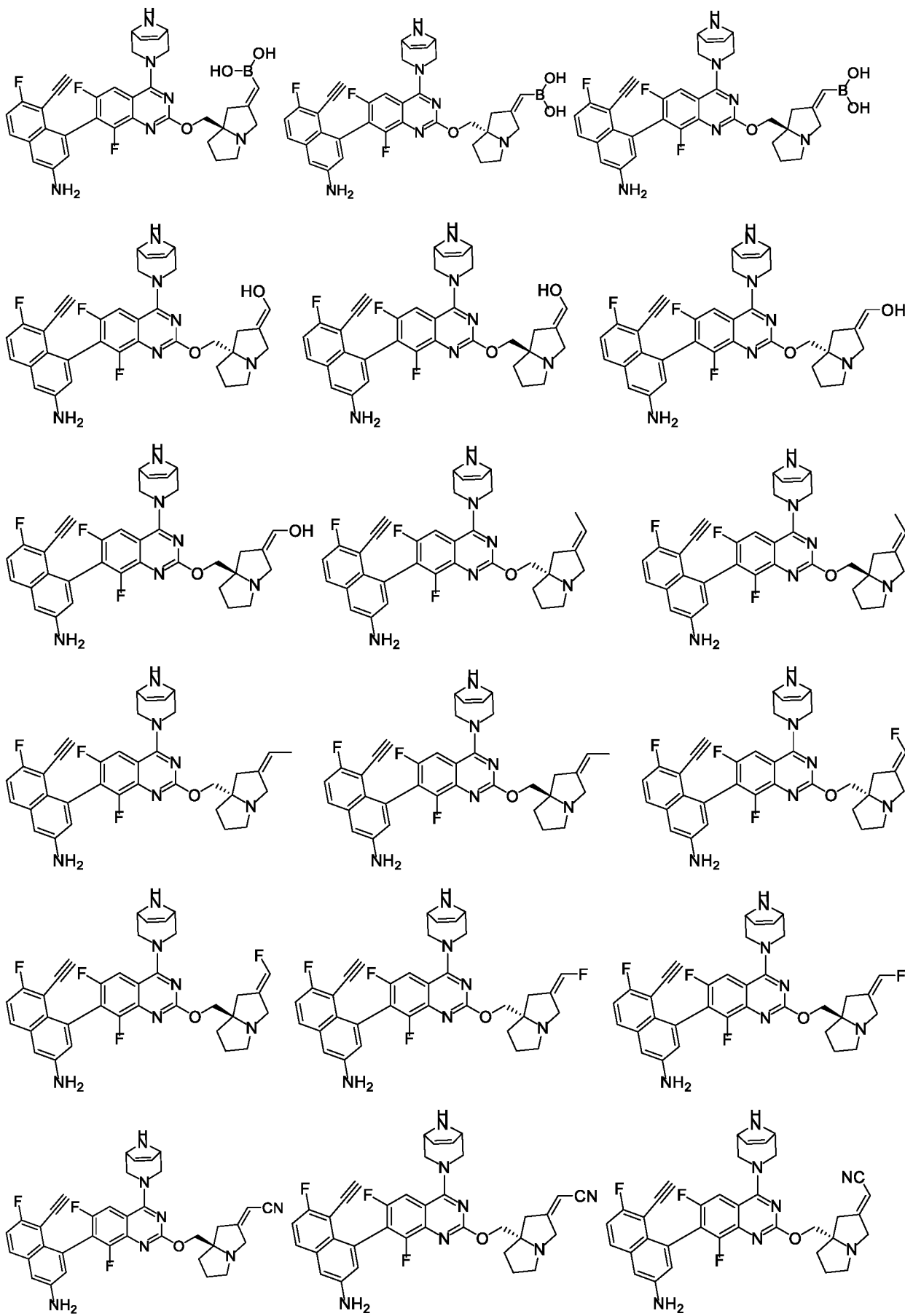


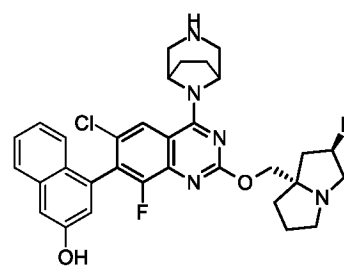
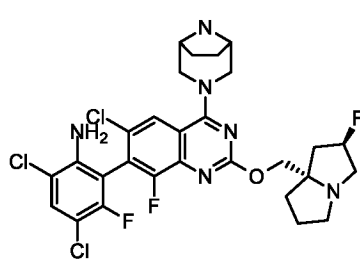
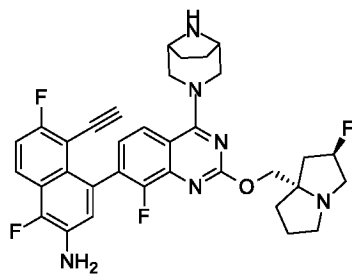
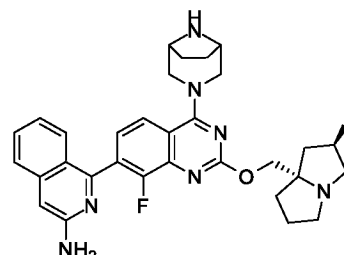
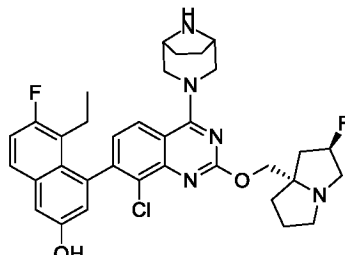
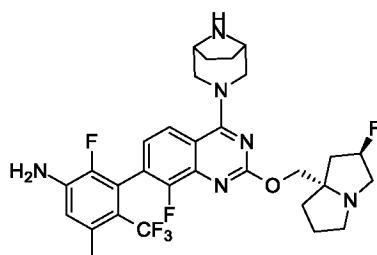
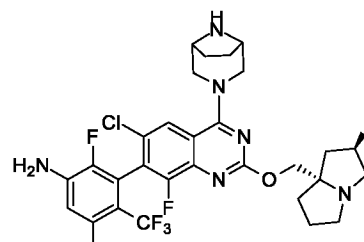
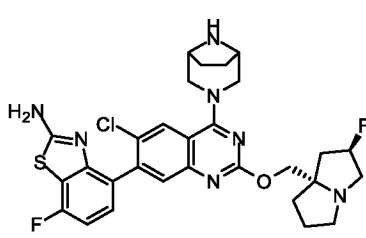
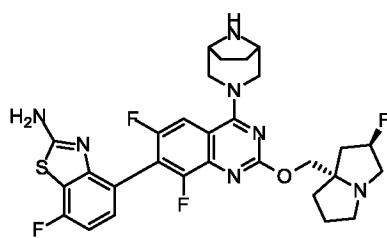
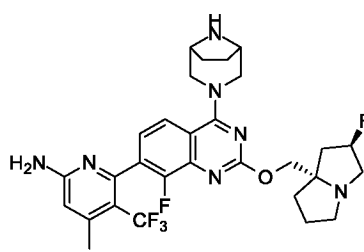
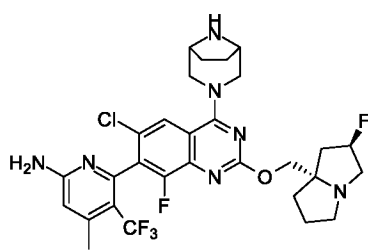
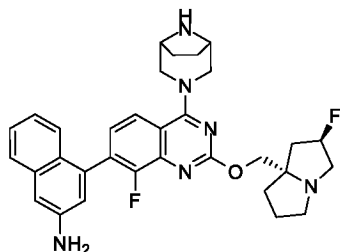
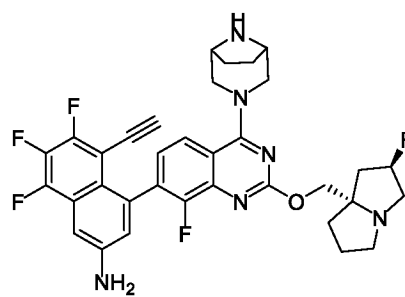
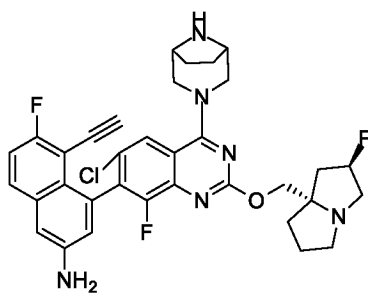
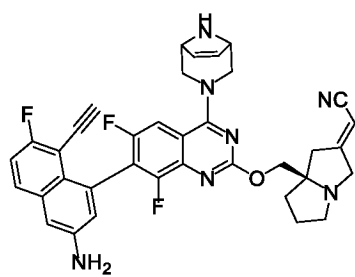


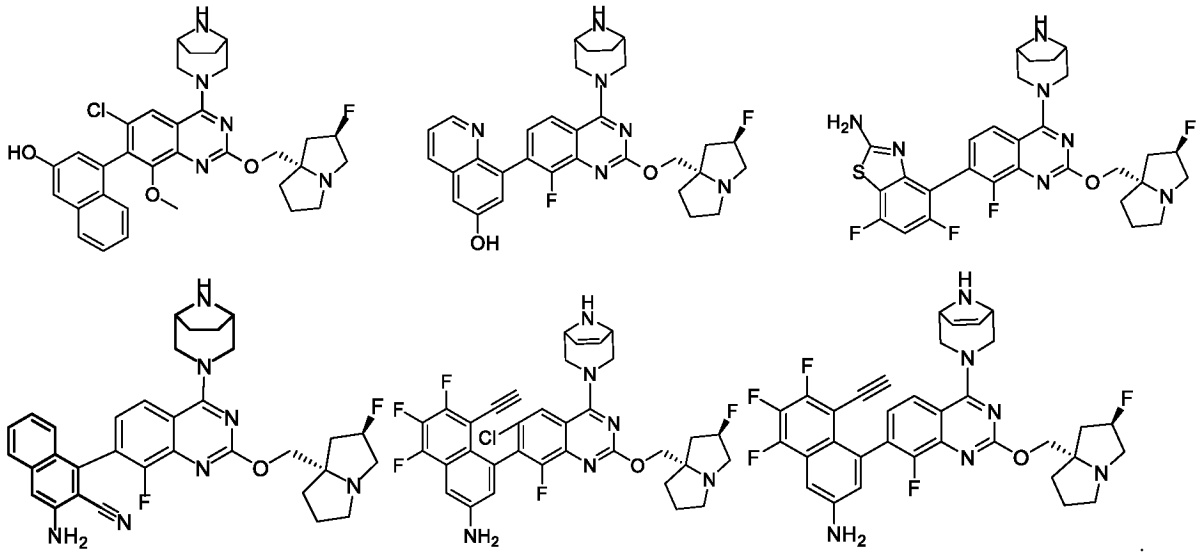
[00142] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в данном документе предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



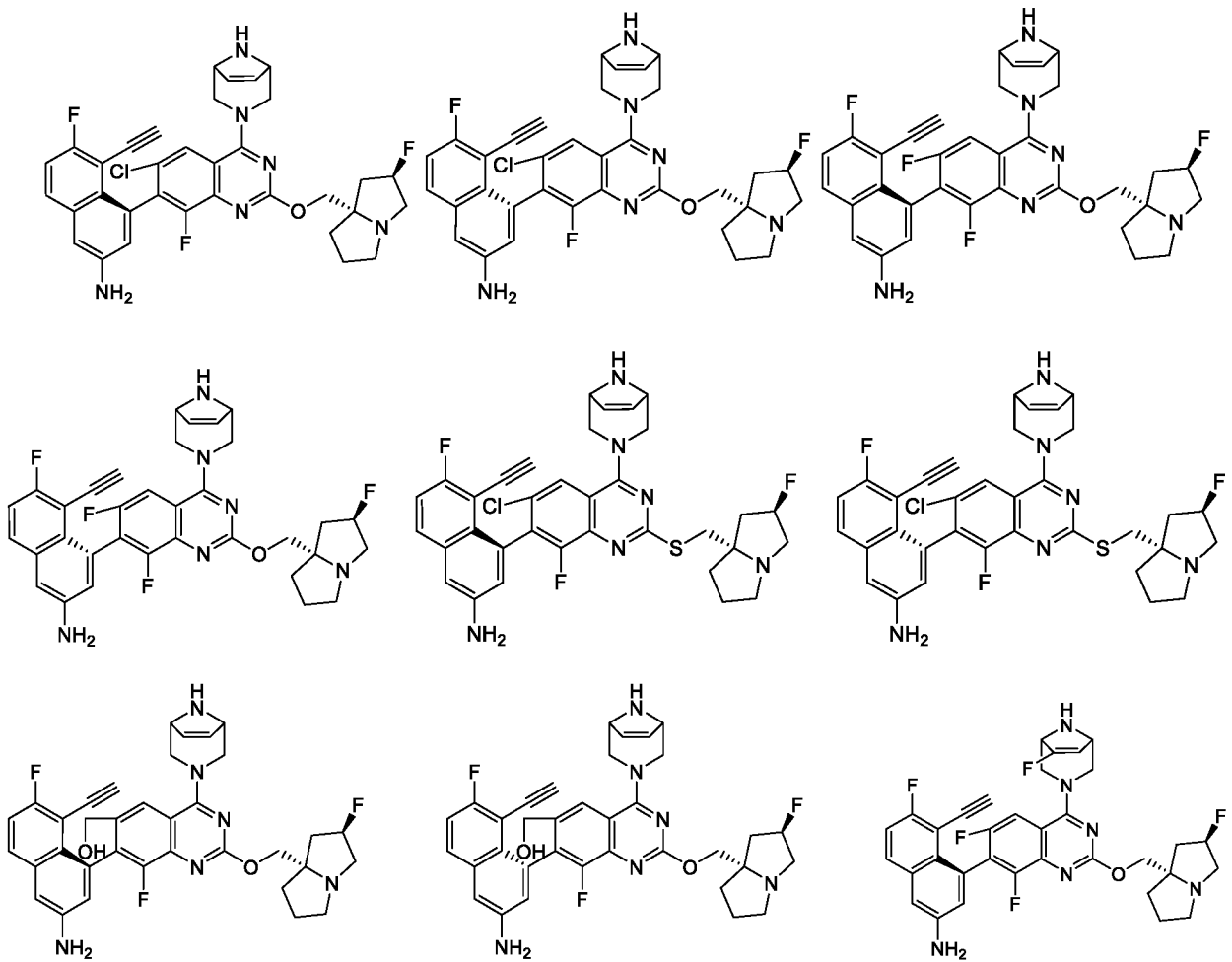


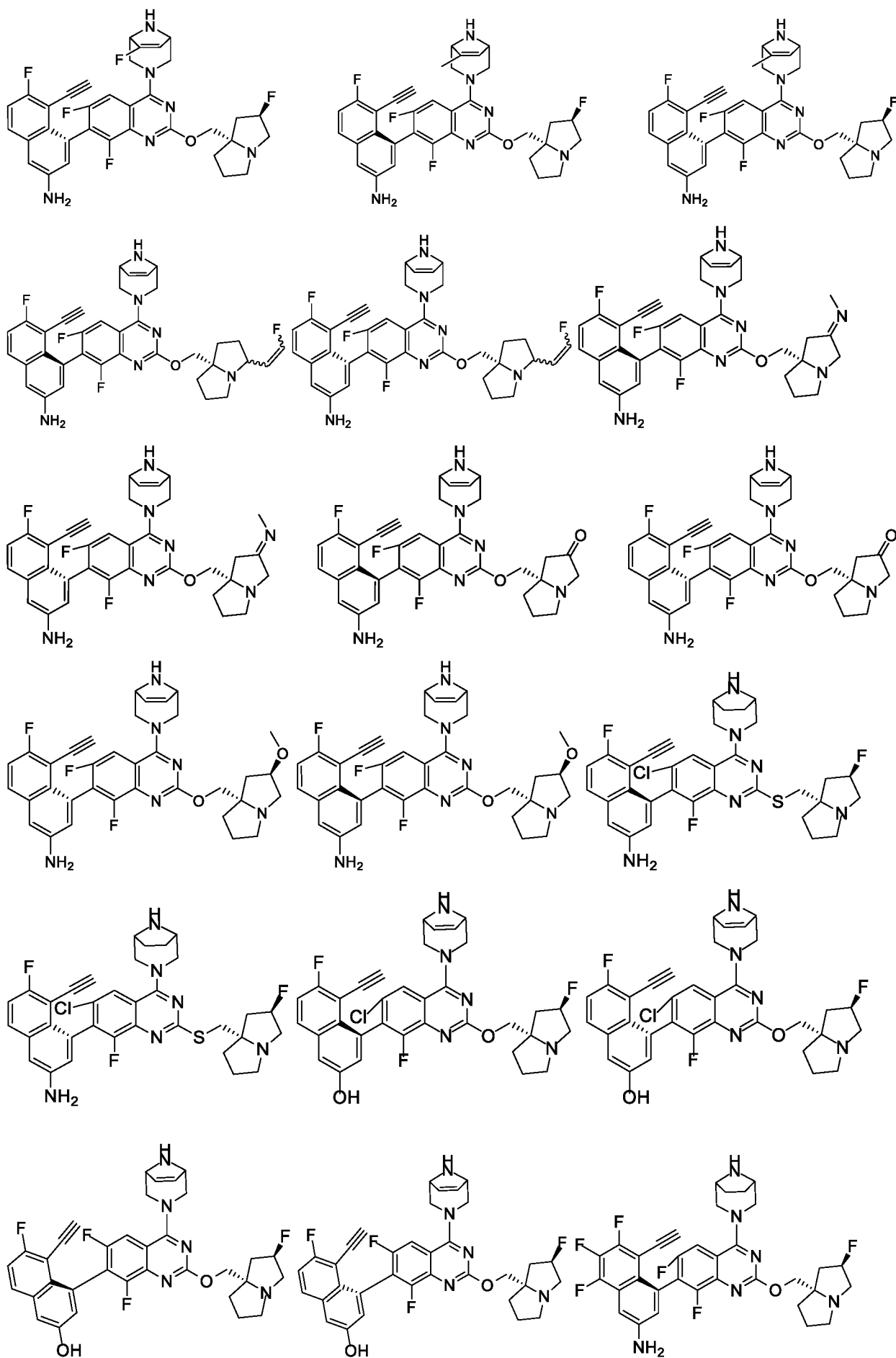


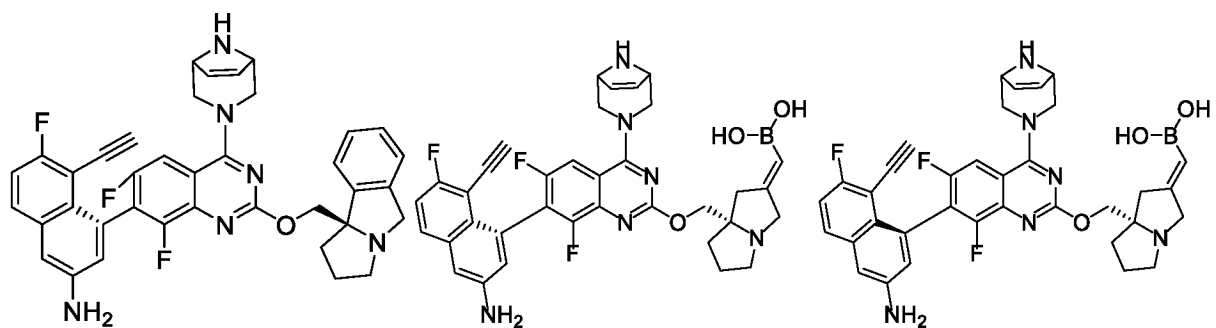
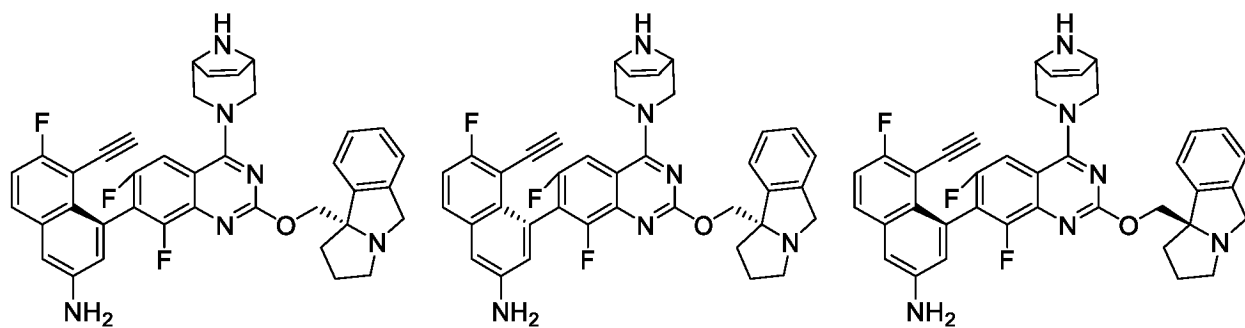
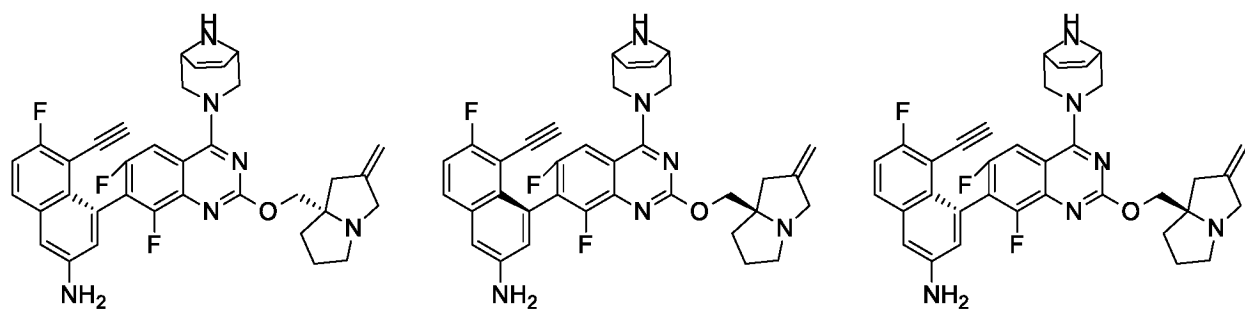
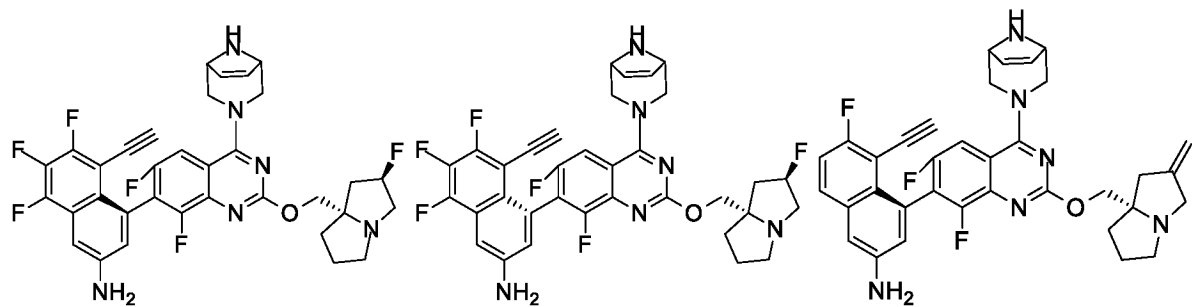
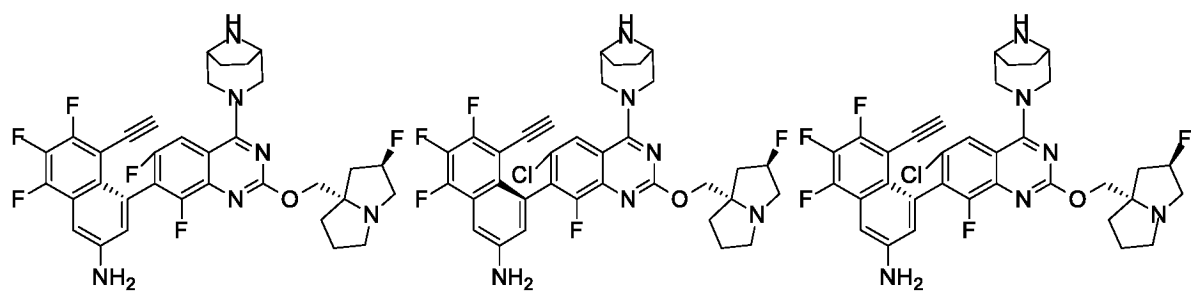


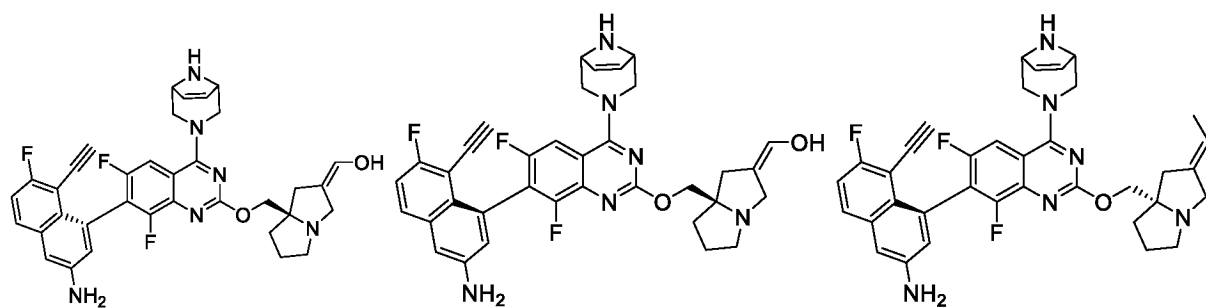
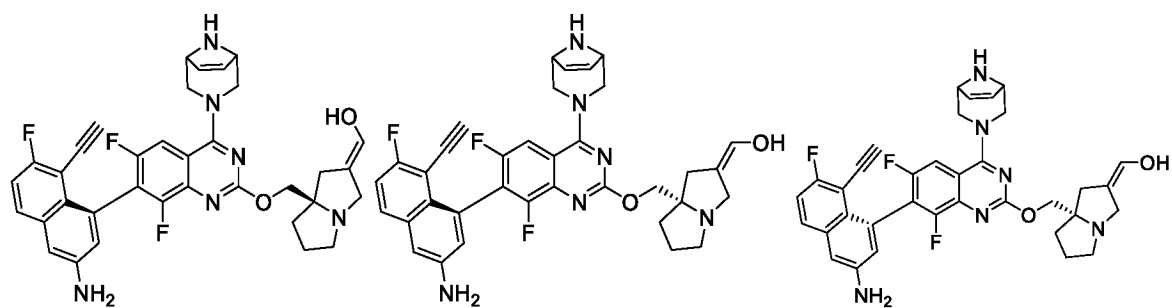
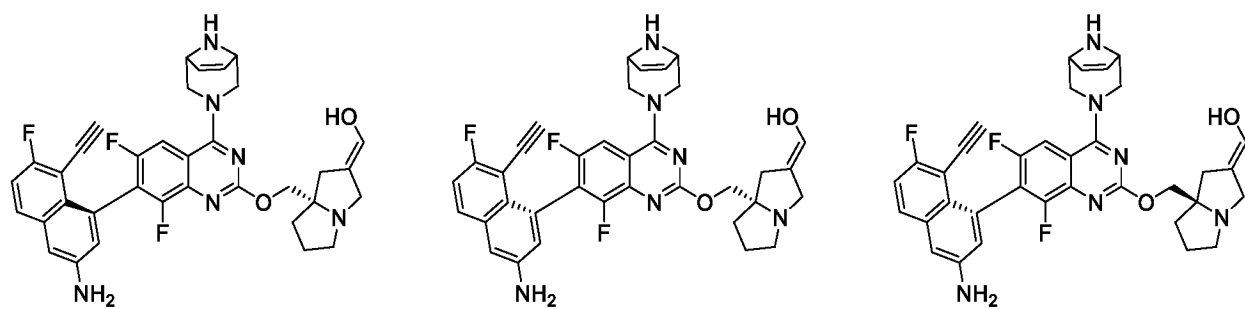
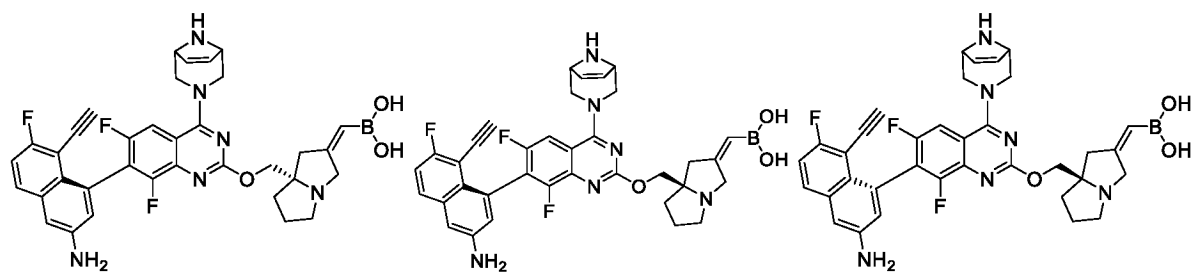
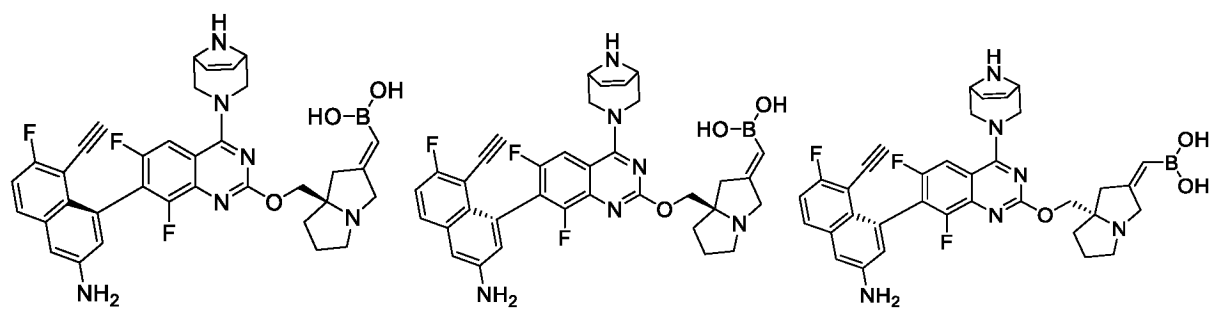


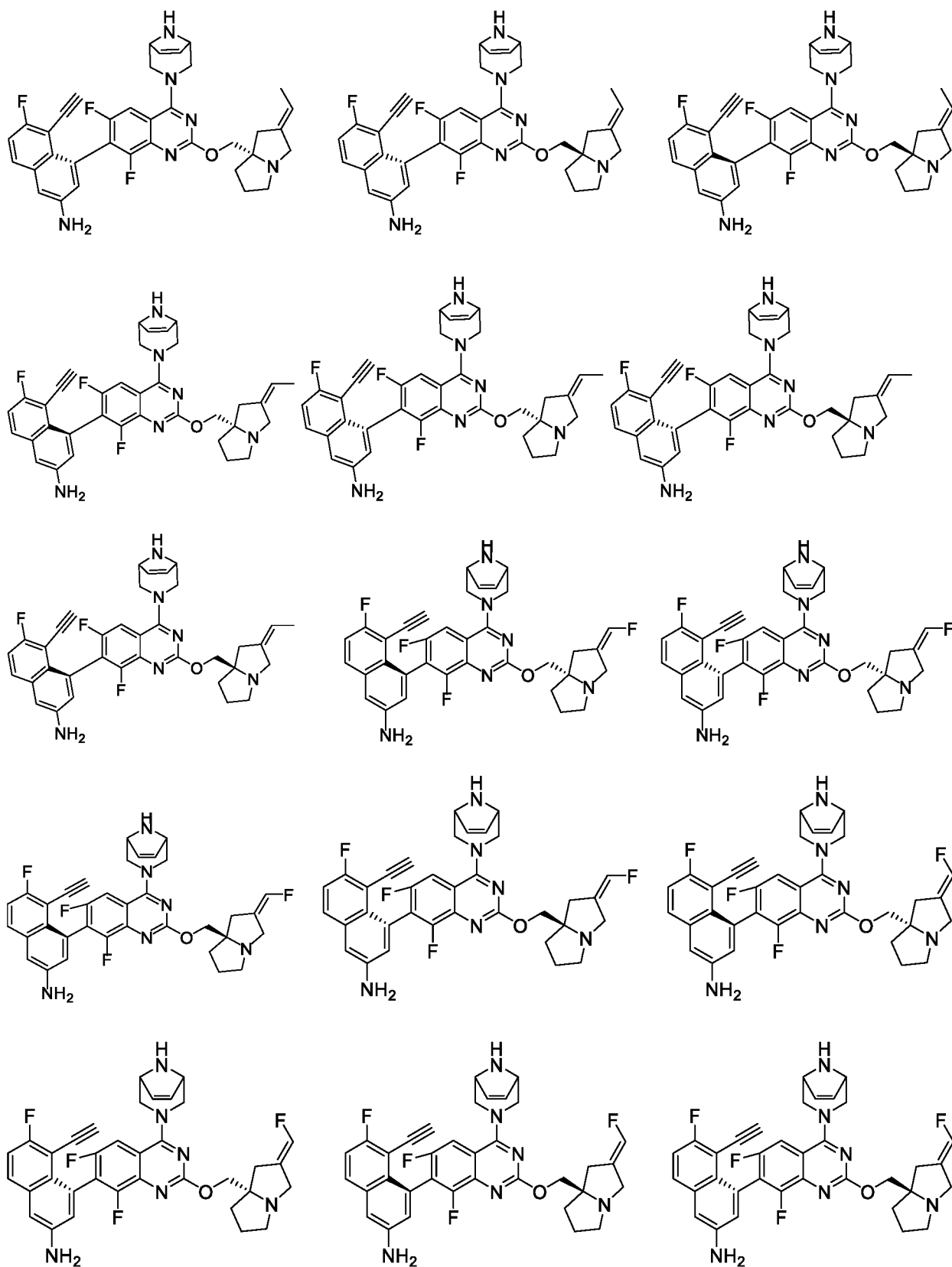
[00143] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в данном документе предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

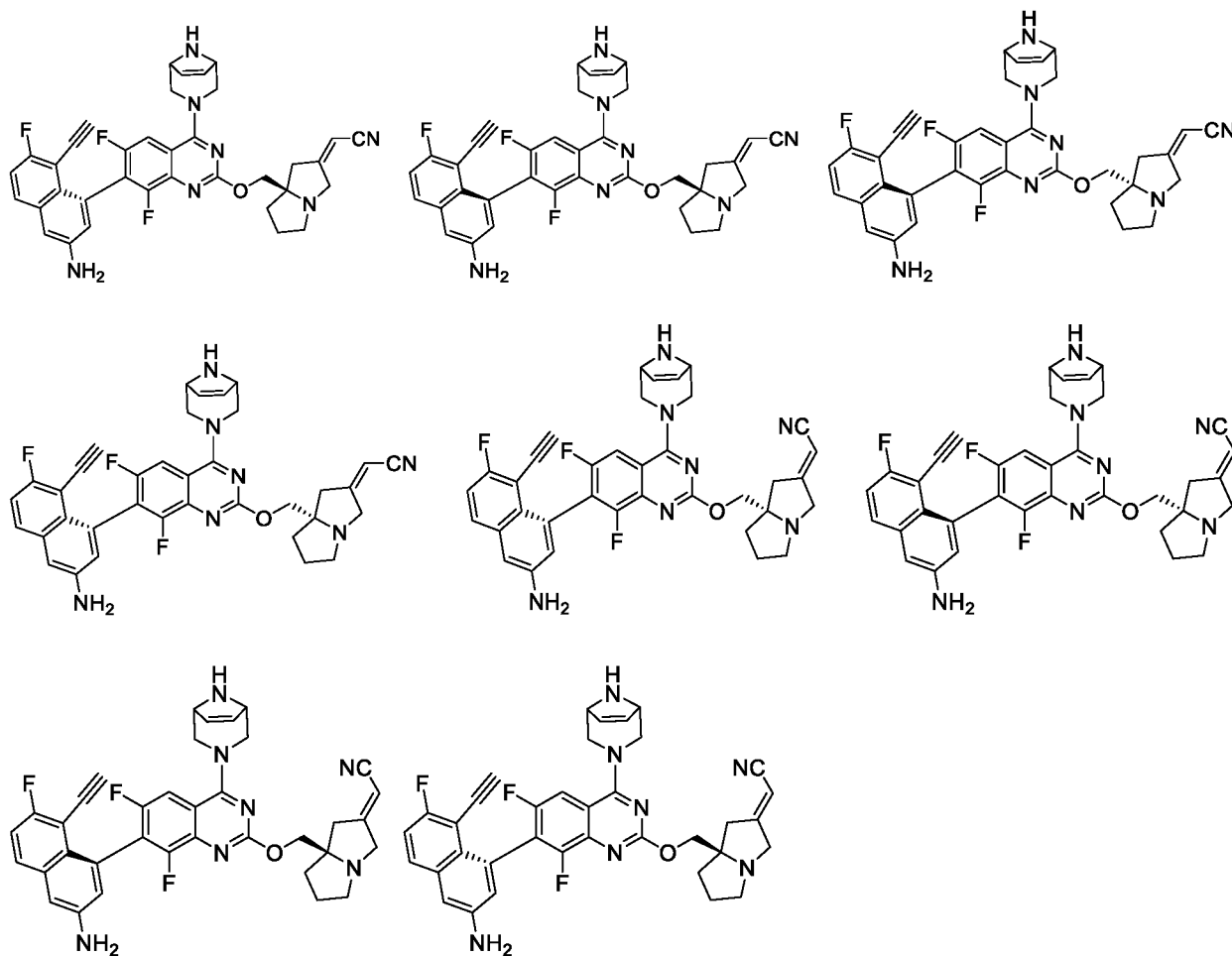












[00144] Настоящее изобретение также предусматривает применение соединения и его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения опухолей, связанных с мутацией KRAS^{G12D}.

[00145] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения опухоли относятся к колоректальному раку и раку поджелудочной железы.

Технический эффект

[00146] Соединения по настоящему изобретению характеризуются хорошим ингибирующим эффектом в отношении белка KRAS^{G12D}, способны эффективно ингибировать передачу сигнала к нижележащему белку p-ERK и характеризуются хорошей активностью ингибирования клеточной пролиферации в отношении клеток с мутантным KRAS^{G12D}. Кроме того, соединения по настоящему изобретению характеризуются хорошими фармакокинетическими свойствами и хорошей биодоступностью при пероральном введении.

Определения, относящиеся к настоящему изобретению

[00147] Если не указано иное, подразумевается, что следующие термины и фразы, применяемые в данном документе, имеют следующие значения. Конкретные термин или фразу не следует считать неопределенными или неясными в отсутствие конкретного определения, но следует понимать в общепринятом смысле. Если в данном документе появляется торговое наименование, подразумевается, что оно относится к соответствующему ему продукту или его активному ингредиенту.

[00148] Термин "фармацевтически приемлемый" применяется в данном документе в отношении тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных в пределах объема надежного медицинского суждения без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримого с разумным соотношением польза/риск.

[00149] Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединений, раскрытых в данном документе, которую получают посредством осуществления реакции соединения, содержащего конкретный заместитель, раскрытый в данном документе, с относительно нетоксичными кислотой или основанием. Если соединения, раскрытые в данном документе, содержат относительно кислотную функциональную группу, то соль присоединения основания может быть получена посредством приведения соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания включает соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или подобные соли. Если соединения, раскрытые в данном документе, содержат относительно основную функциональную группу, то соль присоединения кислоты может быть получена посредством приведения соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Некоторые конкретные соединения, раскрытые в данном документе, содержат как основную, так и кислотную функциональные группы и могут быть превращены в любую соль присоединения основания или кислоты.

[00150] Фармацевтически приемлемая соль, раскрытая в данном документе, может быть получена из исходного соединения, которое содержит кислотный или основной

фрагмент, посредством общепринятых химических способов. В целом, такая соль может быть получена посредством осуществления реакции соединения в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или их смеси.

[00151] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть представлены в конкретной геометрической или стереоизомерной форме. Настоящее изобретение охватывает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереоизомер, (*D*)-изомер, (*L*)-изомер и рацемическую смесь и другие смеси, например, смесь, обогащенную энантиомером или диастереоизомером, все из которых включены в объем, раскрытый в данном документе. Заместитель, такой как алкил, может содержать дополнительный асимметричный атом углерода. Все эти изомеры и их смеси включены в объем, раскрытый в данном документе.

[00152] Соединения, раскрытые в данном документе, могут содержать неприродное соотношение атомных изотопов при одном или нескольких атомах, которые составляют соединения. Например, соединение может быть помечено радиоактивным изотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). В качестве другого примера, водород может быть заменен на тяжелый водород с образованием дейтерированного лекарственного средства. Связь между дейтерием и углеродом сильнее, чем связь между обычным водородом и углеродом. По сравнению с недейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства обладают преимуществами, заключающимися в сниженных токсичных побочных эффектах, повышенной стабильности лекарственного средства, более высокой эффективности и более длительном биологическом периоде полужизни лекарственных средств. Все изменения в изотопном составе соединений, раскрытых в данном документе, независимо от радиоактивности, включены в объем настоящего изобретения.

[00153] Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что последующее событие или условие может произойти, но не обязательно, что этот термин включает случай, в котором событие или условие происходит, и случай, в котором событие или условие не происходит.

[00154] Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода при



конкретном атоме замещены заместителем, включающим дейтерий и варианты водорода, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной и замещенное соединение является устойчивым. Если заместитель представляет собой оксо (т. е. = O), это означает, что два атома водорода являются замещенными. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены оксо. Термин "необязательно замещенный" означает, что атом может быть замещен заместителем или не замещен, если не указано иное, разновидности и количество заместителей могут быть произвольными, при условии, что это является химически достижимым.


[00155] Если любая переменная (такая как R) встречается в составе или структуре соединения более одного раза, то определение переменной в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, то группа может быть необязательно замещена не более чем двумя R, где определение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его варианта допускается только тогда, когда комбинация приводит к образованию устойчивого соединения.

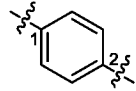
[00156] Если количество связывающих групп составляет 0, например, в случае $-(CRR)_0-$, это означает, что связывающая группа представляет собой одинарную связь.

[00157] Если одна из переменных представляет собой одинарную связь, это означает, что две группы, связанные одинарной связью, соединены непосредственно. Например, если L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, то структура A-L-Z фактически представляет собой A-Z.

[00158] Если не указано иное, когда группа содержит один или несколько соединяемых сайтов, любой один или несколько сайтов группы может быть присоединен к другим группам посредством химических связей. Если положение присоединения химической связи является переменным и в соединяемом(-ых) сайте(-ах) имеется(-ются) атом(-ы) H, когда соединяемый(-ые) сайт(-ы), содержащий(-е) атом(-ы) H, присоединен(-ы) к химической связи, количество атомов H в данном сайте будет соответствующим образом уменьшаться по мере увеличения количества присоединенных химических связей, и группа станет группой с соответствующей валентностью. Химическая связь между сайтом и другими группами может быть представлена прямой сплошной связью (/), прямой

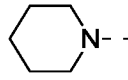
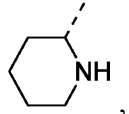
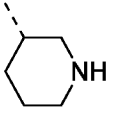
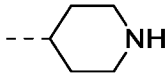
пунктирной связью () или волнистой линией (). Например, прямая сплошная связь в -OCH₃ указывает на то, что группа присоединена к другим группам посредством атома

кислорода в группе; прямая пунктирная связь в  указывает на то, что группа присоединена к другим группам двумя концами посредством атома азота в группе;

волнистая линия в  указывает на то, что группа присоединена к другим группам

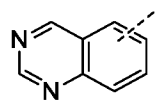
посредством 1 и 2 атомов углерода в фенильной группе;  указывает на то, что

любой соединяемый сайт в пиперидинильной группе может быть присоединен к другим группам посредством одной химической связи, включая по меньшей мере четыре варианта

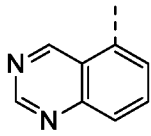
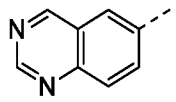
присоединения: , ,  и ; даже если атом Н указан

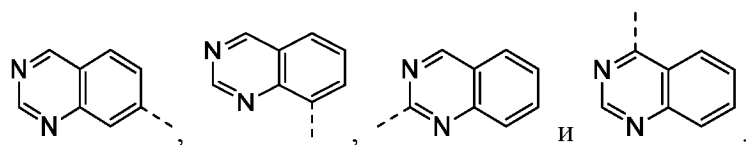
при -N-,  все еще включает следующий вариант присоединения: ; просто



при присоединении одной химической связи количество Н в данном сайте уменьшится на один, и группа станет соответствующей одновалентной пиперидинильной группой.











указывает на то, что любой соединяемый сайт в данной хиразолинильной группе может быть присоединен к другим группам посредством одной химической связи,


включая несколько следующих вариантов присоединения: , ,

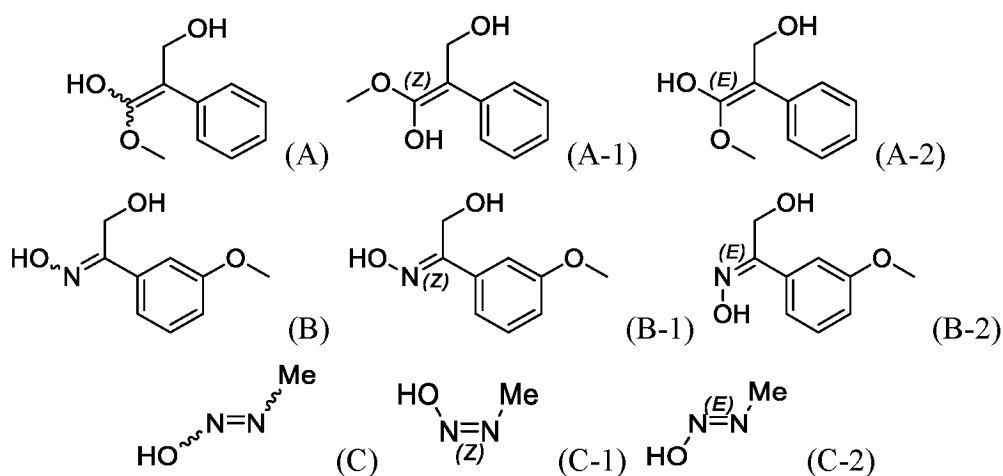


[00159] Если не указано иное, клиновидная сплошная связь () и клиновидная пунктирная связь () указывают на абсолютную конфигурацию стереоцентра; прямая

сплошная связь () и прямая пунктирная связь () указывают на относительную

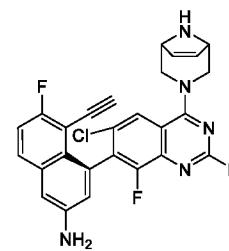
конфигурацию стереоцентра; волнистая линия () указывает на клиновидную сплошную связь () или клиновидную пунктирную связь (); или волнистая линия () указывает на прямую сплошную связь () или прямую пунктирную связь ().

[00160] Если не указано иное, когда структура, представляющая собой двойную связь, такую как двойная связь углерод-углерод, двойная связь углерод-азот и двойная связь азот-азот, присутствует в соединении, и каждый атом при двойной связи присоединен к двум разным заместителям (в двойной связи, содержащей атом азота, пара одиночных электронов при атоме азота считается одним из заместителей, к которому она присоединена), то соединение представляет собой (Z)-изомер, (E)-изомер, если атомы при двойной связи в соединении присоединены к своим заместителям волнистой линией (). Например, если соединение характеризуется следующей формулой (A), это означает, что соединение присутствует в виде единственного изомера формулы (A-1) или формулы (A-2) или в виде смеси двух изомеров формулы (A-1) и формулы (A-2); и если соединение характеризуется следующей формулой (B), это означает, что соединение присутствует в виде единственного изомера формулы (B-1) или формулы (B-2) или в виде смеси двух изомеров формулы (B-1) и формулы (B-2). Если соединение характеризуется следующей формулой (C), это означает, что соединение присутствует в виде единственного изомера формулы (C-1) или формулы (C-2) или в виде смеси двух изомеров формулы (C-1) и формулы (C-2).

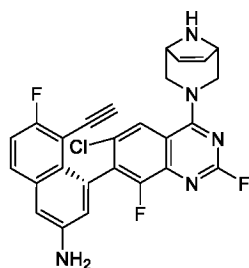


[00161] Если не указано иное, термин "атропизомер (или атропоизомер)" означает стереоизомер, который характеризуется конкретной пространственной конфигурацией, возникающей в результате ограниченного вращения вокруг одинарной связи вследствие


значительных стерических затруднений. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде атропизомеров. Соединения, раскрытые в данном документе, включают все атропизомеры, которые могут представлять собой чистый отдельный атропизомер, могут быть обогащены одним из атропизомеров или представлять собой их неспецифические смеси. Если вращательная потенциальная энергия вокруг одинарной связи достаточно высока и взаимное превращение между конформациями



достаточно медленное, то изомеры могут быть выделены. Например,



представляют собой пару атропизомеров, в которой  в нафталиновом

кольце указывает на то, что стереоориентация данной стороны направлена наружу, и  указывает на то, что стереоориентация данной стороны направлена внутрь.

[00162] Если не указано иное, термин "галогено" или "галоген" как таковой или в виде части другого заместителя представляет собой атом фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) или йода (I).

[00163] Если не указано иное, термин "C₁₋₃ алкил" применяется для обозначения линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, состоящей из 1-3 атомов углерода. C₁₋₃-алкильная группа включает C₁₋₂ и C₂₋₃-алкильные группы и т. п. Она может быть одновалентной (например, метил), двухвалентной (например, метилен) или поливалентной (например, метенил). Примеры C₁₋₃-алкильной группы включают без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (включая *n*-пропил и изопропил) и т. п.

[00164] Если не указано иное, термин "C₁₋₃-алкокси" означает алкильную группу, содержащую 1-3 атома углерода и присоединенную к остальной части молекулы посредством атома кислорода. C₁₋₃-алкоксигруппа включает C₁₋₂, C₂₋₃, C₃ и C₂алкоксигруппы и т. п. Примеры C₁₋₃-алкоксигрупп включают без ограничения метокси, этокси, пропокси

(включая н-пропокси и изопропокси) и т. п.

[00165] Если не указано иное, термин "С₁₋₃-алкиламино" означает алкильную группу, содержащую 1-3 атома углерода и присоединенную к остальной части молекулы посредством аминогруппы. С₁₋₃-алкиламиногруппа включает С₁₋₂, С₃ и С₂-алкиламиногруппы и т. п. Примеры С₁₋₃-алкиламиногрупп включают без ограничения -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂ и т. п.

[00166] Если не указано иное, "С₂₋₃-алкенил" применяется для обозначения линейной или разветвленной углеводородной группы, состоящей из 2-3 атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, где двойная связь углерод-углерод может быть расположена в любом положении группы. С₂₋₃-алкенил включает С₃ и С₂-алкенил. С₂₋₃-алкенил может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры С₂₋₃-алкенила включают без ограничения, винил, пропенил и т. п.

[00167] Если не указано иное, "С₂₋₃-алкинил" применяется для обозначения линейной или разветвленной углеводородной группы, состоящей из 2-3 атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, где тройная связь углерод-углерод может быть расположена в любом положении группы. Он может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. С₂₋₃-алкинил включает С₃ и С₂-алкинил. Примеры С₂₋₃-алкинила включают без ограничения этинил, пропинил и т. п.

[00168] Если не указано иное, "С₃₋₄-циклоалкил" означает насыщенную циклическую углеводородную группу, состоящую из 3-4 атомов углерода, которая представляет собой однокольцевую систему. С₃₋₄-циклоалкил включает С₃ и С₄-циклоалкил и т. п.; он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры С₃₋₄-циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил и т. п.

[00169] Если не указано иное, "С₂₋₄-алкенил" применяется для обозначения линейной или разветвленной углеводородной группы, состоящей из 2-4 атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, где двойная связь углерод-углерод может быть расположена в любом положении группы. С₂₋₄-алкенил включает С₂₋₃, С₄, С₃ и С₂-алкенил и т. п. С₂₋₄-алкенил может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры С₂₋₄-алкенила включают без ограничения винил, пропенил, бутенил, бутадиенил и т. п.

[00170] Если не указано иное, "C₂₋₄алкинил" применяется для обозначения линейной или разветвленной углеводородной группы, состоящей из 2-4 атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, где тройная связь углерод-углерод может быть расположена в любом положении группы. C₂₋₄алкинил включает C₂₋₃, C₄, C₃ и C₂алкинил и т. п. Он может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры C₂₋₄алкинила включают без ограничения этинил, пропинил, бутинил и т. п.

[00171] Если не указано иное, термины "C₆₋₁₀ароматическое кольцо" и "C₆₋₁₀арил" могут применяться в данном раскрытии взаимозаменяемо. Термин "C₆₋₁₀ароматическое кольцо" или "C₆₋₁₀арил" означает циклическую углеводородную группу, содержащую систему сопряженных пи-электронов и состоящую из 6-10 атомов углерода. Она может представлять собой моноциклическую, конденсированную бициклическую или конденсированную трициклическую кольцевую систему, где каждое кольцо является ароматическим. Она может быть одновалентной, двухвалентной или поливалентной. C₆₋₁₀арил включает C₆₋₉, C₉, C₁₀ и C₆арил и т. п. Примеры C₆₋₁₀арила включают без ограничения фенил, нафтил (включая 1-нафтил и 2-нафтил и т. п.).

[00172] Если не указано иное, термины "5-10-членное гетероароматическое кольцо" и "5-10-членный гетероарил" могут применяться взаимозаменяемо. Термин "5-10-членный гетероарил" означает циклическую группу, содержащую систему сопряженных пи-электронов и состоящую из 5-10 атомов кольца, в которой 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальная часть представляет собой атомы углерода. Он может представлять собой моноциклическую, конденсированную бициклическую или конденсированную трициклическую кольцевую систему, где каждое кольцо является ароматическим, и где атом азота необязательно кватернизирован, и гетероатомы азота и серы необязательно окислены (т. е. NO и S(O)_p, p равняется 1 или 2). 5-10-членный гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы посредством гетероатома или атома углерода. 5-10-членная гетероарильная группа включает 5-8-членную, 5-7-членную, 5-6-членную, 5-членную и 6-членную гетероарильные группы. Примеры 5-10-членного гетероарила включают без ограничения пирролил (включая N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил и т. п.), пиразолил (включая 2-пиразолил и 3-пиразолил и т. п.), имидазолил (включая N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-

имидазолил и 5-имидазолил и т. п.), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил и 5-оксазолил и т. п.), триазолил (1Н-1,2,3-триазолил, 2Н-1,2,3-триазолил, 1Н-1,2,4-триазолил и 4Н-1,2,4-триазолил и т. п.), тетразолил, изоксазолил (3-изоксазолил, 4-изоксазолил и 5-изоксазолил и т. п.), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил и т. п.), фурил (включая 2-фурил и 3-фурил и т. п.), тиенил (включая 2-тиенил и 3-тиенил и т. п.), пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил и т. п.), пиразинил или пиримидинил (включая 2-пиримидинил и 4-пиримидинил и т. п.), бензотиазолил (включая 5-бензотиазолил и т. п.), пуринил, бензимидазолил (включая 2-бензимидазолил и т. п.), бензоксазолил, индолил (включая 5-индолил и т. п.), изохинолил (включая 1-изохинолил, 5-изохинолил и т. п.), хиноксалинил (включая 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил и т. п.) или хинолил (включая 3-хинолил, 6-хинолил и т. п.).

[00173] Если не указано иное, C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} включает любой конкретный случай от n до $n+m$ атомов углерода, например, C_{1-12} включает $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}$ и C_{12} , также включает любой диапазон от n до $n+m$, например, C_{1-12} включает $C_{1-3}, C_{1-6}, C_{1-9}, C_{3-6}, C_{3-9}, C_{3-12}, C_{6-9}, C_{6-12}$ и C_{9-12} и т. д.; подобным образом, от n -членного до $n+m$ -членного указывает на то, что число атомов в кольце составляет от n до $n+m$, например, 3-12-членное кольцо включает 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо, также включает любой диапазон от n до $n+m$, например, 3-12-членное кольцо включает 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо и 6-10-членное кольцо и т. д.

[00174] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть получены посредством множества способов осуществления синтеза, широко известных специалистам в данной области техники, включая следующий пронумерованный вариант осуществления, вариант осуществления, образованный следующим пронумерованным вариантом осуществления в комбинации с другими способами химического синтеза, и эквивалентная замена широко известна специалистам в данной области техники. Альтернативные варианты осуществления включают без ограничения вариант осуществления, раскрытый в данном документе.

[00175] Структуры соединений, раскрытых в данном документе, могут быть подтверждены посредством общепринятых способов, широко известных специалистам в данной области техники. Если настоящее изобретение относится к абсолютной конфигурации соединения, то абсолютная конфигурация может быть подтверждена посредством общепринятых методик из уровня техники, таких как монокристаллическая рентгеновская дифракция (SXRD). При однокристаллической рентгеновской дифракции (SXRD) данные по интенсивности дифракции культивируемого монокристалла собирают с применением венчурного дифрактометра Bruker D8 с источником света, представляющим собой источник $\text{CuK}\alpha$ -излучения, в сканирующем режиме, представляющем собой сканирование φ/ω ; после сбора соответствующих данных структуру кристалла дополнительно анализируют посредством прямого способа (Shelxs97) для подтверждения абсолютной конфигурации.

[00176] Растворители, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. ч обозначает час; соотношение элюентов при очистке посредством колоночной хроматографии означает объемное соотношение; HCl означает хлороводородную кислоту; NaOH означает гидроксид натрия; EtOH означает этанол; Boc означает трет-бутоксикарбонил; TIPS означает триизопропилсилил; PMB означает п-метоксибензил; Tf означает трифторметансульфонил; MOM означает метиленаметилэтер; Fmoc означает флуоренилметилоксикарбонил.

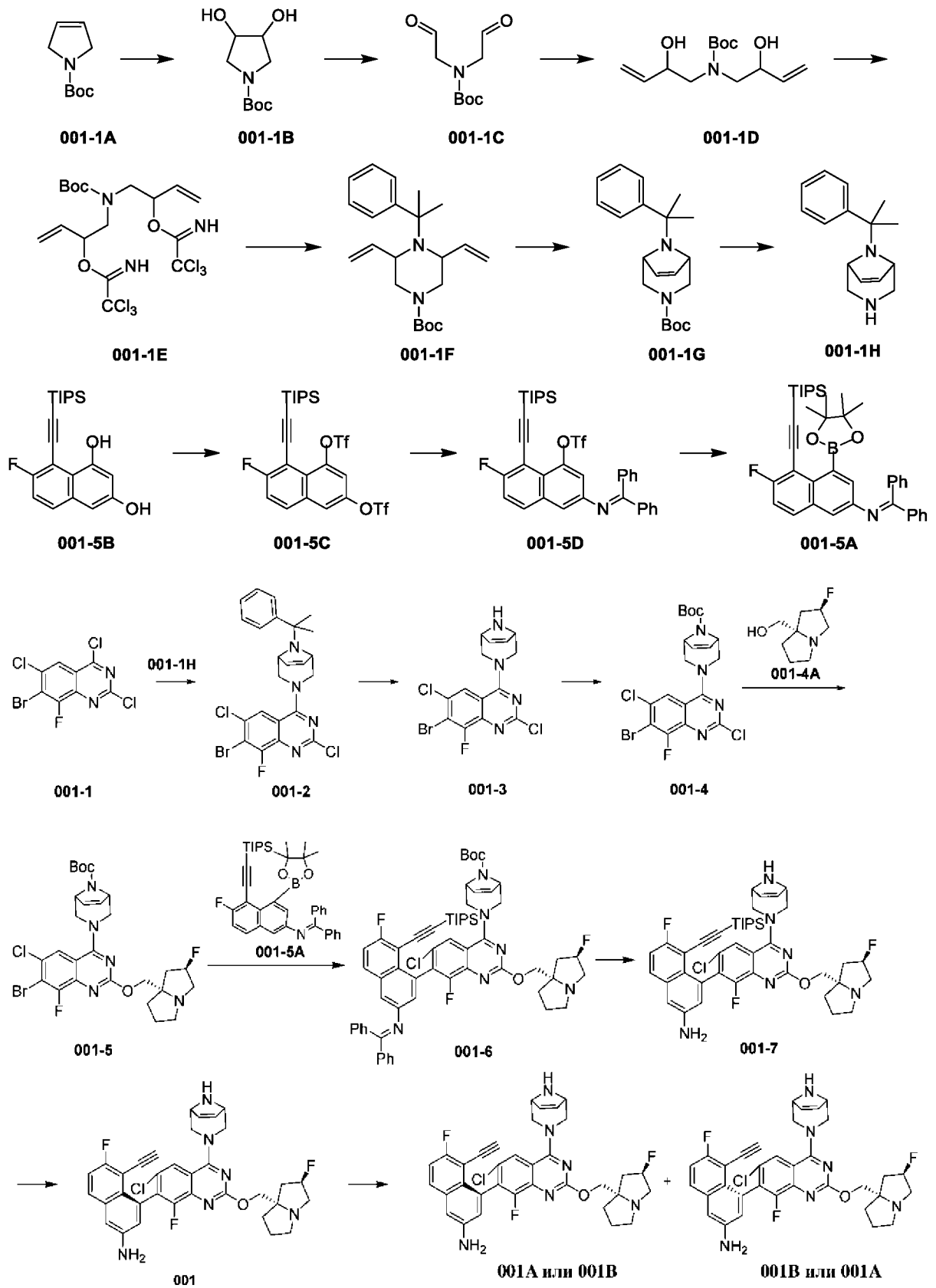
[00177] Наименования присваиваются соединениям в соответствии с общими принципами наименования из уровня техники или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, и наименования коммерчески доступным соединениям присваиваются в соответствии с их наименованиями в каталогах поставщиков.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00178] Настоящее изобретение подробно описано ниже посредством примеров. Однако не предполагается, что эти примеры имеют какие-либо невыгодные ограничения в отношении настоящего изобретения. Настоящее изобретение было подробно описано в данном документе и варианты осуществления также раскрыты в данном документе. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что различные изменения и модификации могут быть внесены в варианты осуществления, раскрытые в данном

документе, без отступления от сущности и объема, раскрытых в данном документе.

Пример 1



[00179] Стадия 1. Синтез соединения **001-1B**

[00180] Соединение **001-1A** (120 г, 709 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (1200 мл) и

воде (1200 мл). Затем добавляли осмат калия (10,4 г, 28,3 ммоль) и N-метилморфолиноксид (249 г, 2,13 моль, 224 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали с помощью этилацетата и водного раствора сульфита натрия (1000 мл). Органическую фазу промывали три раза с помощью 500 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органическую фазу концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1) с получением соединения **001-1B**. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,23 (t, J = 3,6 Гц, 2H), 3,55-3,58 (m, 2H), 3,33 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

[00181] Стадия 2. Синтез соединения 001-1C

[00182] Соединение **001-1B** (107 г, 526 ммоль) растворяли в дихлорметане. Добавляли диацетат йодбензола (254 г, 789 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 500 мл водного раствора бикарбоната натрия и 100 мл дихлорметана и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **001-1C**. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,73 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,29 (s, 9H).

[00183] Стадия 3. Синтез соединения 001-1D

[00184] Соединение **001-1C** (200 г) растворяли в тетрагидрофуране (600 мл). По каплям добавляли бромид винилмагния (1 M, 1,79 л) при -78°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь гасили с помощью 1000 мл насыщенного хлорида аммония при 10°C и экстрагировали с помощью 500 мл этилацетата. Затем органическую фазу экстрагировали с помощью насыщенного солевого раствора (500 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1) с получением соединения **001-1D**. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,82-5,89 (m, 2H), 5,32 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 5,16-5,19 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,95 (d, J = 8,8

Гц, 1H), 1,48 (s, 9H).

[00185] Стадия 4. Синтез соединения **001-1E**

[00186] Соединение **001-1D** (80,0 г, 310 ммоль) растворяли в дихлорметане (1000 мл). Добавляли диазабицикл (23,6 г, 155 ммоль, 23,4 мл) и трихлорацетонитрил (269 г, 1,87 моль, 187 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением соединения **001-1E**. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,37 (s, 2H), 5,81-5,87 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,39-5,43 (m, 2H), 5,25-5,30 (m, 2H), 3,61-3,81 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

[00187] Стадия 5. Синтез соединения **001-1F**

[00188] Соединение α,α-диметилбензиламин (32,1 г, 238 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле. Затем добавляли димер хлор(1,5-циклооктадиен)иридия(I) (12,3 г, 18,3 ммоль). Соединение **001-1E** растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (1,00 л) и затем по каплям добавляли в реакционный раствор при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением соединения **001-1F**. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,52-7,55 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,22 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 5,94-6,03 (m, 2H), 5,10 (t, J = 19,2 Гц, 2H), 4,99 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 3,51-3,61 (m, 4H), 3,33 (t, J = 13,6 Гц, 2H), 1,48 (s, 15H).

[00189] Стадия 6. Синтез соединения **001-1G**

[00190] Соединение **001-1F** (36,0 г, 50,4 ммоль) растворяли в толуоле (900 мл). Добавляли 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-(имидазолидинилиден)дихлорфенилметилена(трициклогексилфосфин)рутений (2,14 г, 2,52 ммоль). Смесь перемешивали при 125°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением соединения **001-1G**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 329,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,60 (t, J = 1,2 Гц, 2H), 7,31 (t, J

= 7,2 Гц, 2H), 7,22 (s, 1H), 5,96 (t, $J = 9,2$ Гц, 2H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,09-3,14 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H).

[00191] Стадия 7. Синтез соединения **001-1H**

[00192] Соединение **001-1G** (26,8 г, 81,6 ммоль) растворяли в метаноле (201 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту/метанол (4 М, 67,3 мл). Смесь вводили в реакцию при 35°C в течение 16 ч. После завершения реакции pH смеси доводили до 12 с помощью 4 М гидроксида натрия и экстрагировали с помощью 30 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **001-1H**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 229,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 7,62$ (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,89-2,93 (m, 2H), 2,30-2,34 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

[00193] Стадия 8. Синтез соединения **001-5C**

[00194] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **001-5B** (2 г, 5,58 ммоль), дихлорметан и N,N-диизопропилэтиламин (4,33 г, 33,47 ммоль, 5,83 мл). Добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (6,30 г, 22,31 ммоль, 3,68 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (5 мл x 4). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения **001-5C**.

[00195] Стадия 9. Синтез соединения **001-5D**

[00196] В реакционную колбу добавляли соединение **001-5C** (3,2 г, 5,14 ммоль), дифенилимин (1,86 г, 10,28 ммоль, 1,72 мл) и безводный толуол (64 мл) с последующим добавлением карбоната цезия (5,02 г, 15,42 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (594,75 мг, 1,03 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли трис(добензилиденацетон)дипалладий (470,62 мг, 513,94 мкмоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения **001-5D**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 654,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,83~7,78 (m, 5 H), 7,60~7,49(m, 9 H), 1,20~1,16(m, 21 H).

[00197] Стадия 10. Синтез соединения **001-5A**

[00198] Соединение **001-5D** (2,4 г, 3,67 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,86 г, 7,34 ммоль) и ацетат калия (1,08 г, 11,01 ммоль) растворяли в безводном толуоле (48 мл). Добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (537,20 мг, 734,17 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 130°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения **001-5A**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 632,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 7,80 - 7,87 (m, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 2 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 4 H), 7,18 - 7,23 (m, 2 H), 7,10 - 7,15 (m, 1 H), 1,26 (s, 12 H), 1,07 - 1,15 (m, 21 H).

[00199] Стадия 11. Синтез соединения **001-2**

[00200] Соединение **001-1** (138,23 мг, 605,38 мкмоль) и **001-1H** (0,2 г, 605,38 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (234,72 мг, 1,82 ммоль, 316,34 мкл). Смесь перемешивали с осуществлением реакции при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли 10 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество фильтровали с получением соединения **001-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 521,02 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,23 (s, 6 H) 3,58 - 3,74 (m, 4 H) 4,22 (br d, J = 11,04 Гц, 2 H) 5,91 (s, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,69 (d, J = 2,01 Гц, 1 H).

[00201] Стадия 12. Синтез трифторацетата соединения **001-3**

[00202] Соединение **001-2** (300 мг, 574,45 мкмоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл). Смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали с получением трифторацетата соединения **001-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 402,92 [M+H]⁺.

[00203] Стадия 13. Синтез соединения **001-4**

[00204] Соединение **001-3** (220 мг, 544,47 мкмоль, трифторацетат) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл). Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (142,60 мг, 653,36 мкмоль, 150,10 мкл) и триэтиламин (165,28 мг, 1,63 ммоль, 227,35 мкл). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 3:1) с получением соединения **001-4**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 502,92 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,55 (s, 9 H) 3,62 - 3,90 (m, 2 H) 4,27 - 4,52 (m, 2 H) 4,60 - 4,82 (m, 2 H) 6,19 (s, 2 H) 7,75 (d, J = 2,01 Гц, 1 H).

[00205] Стадия 14. Синтез соединения **001-5**

[00206] Соединение **001-4** (250 мг, 495,86 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и тетрагидрофуране (5 мл). Затем добавляли триэтилендиамин (5,56 мг, 49,59 мкмоль, 5,45 мкл), **001-4A** (94,73 мг, 595,03 мкмоль) и карбонат цезия (242,34 мг, 743,78 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (элюент: дихлорметан/метанол = от 10:1 до 5:1) с получением соединения **001-5**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 626,12 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,77 - 1,92 (m, 2 H) 1,96 - 2,16 (m, 3 H) 2,74 (s, 1 H) 2,79 - 2,90 (m, 2 H) 3,04 - 3,19 (m, 2 H) 3,66 (br d, J = 10,54 Гц, 2 H) 3,90 - 4,11 (m, 2 H) 4,30 (br s, 2 H) 4,60 (br s, 2 H) 5,15 - 5,38 (m, 1 H) 6,06 - 6,22 (m, 1 H) 6,16 (br s, 1 H) 7,92 - 8,05 (m, 1 H).

[00207] Стадия 15. Синтез соединения **001-6**

[00208] Соединение **001-5** (0,25, 398,78 мкмоль), соединение **001-5A** (327,48 мг, 518,41 мкмоль) и фосфат калия (253,94 мг, 1,20 ммоль) добавляли в 1,4-диоксан и воду (0,4 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлор[бис(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин]-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (26,66 мг, 39,88 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 3 мл воды и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (2 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали с помощью 5 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат

концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:0 до 1:2, дихлорметан:метанол = 10:1) с получением соединения **001-6**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 1051,4 [M+H]⁺.

[00209] Стадия 16. Синтез гидрохлорида соединения **001-7**

[00210] Соединение **001-6** (0,13 г, 123,60 мкмоль) добавляли в хлористоводородную кислоту/метанол (2 мл). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали с 5 мл этилацетата в течение 1 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 2 мл этилацетата и концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения **001-7**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 787,3 [M+H]⁺.

[00211] Стадия 17. Синтез соединения **001A** и соединения **001B**

[00212] Соединение **001-7** (0,2 г, 242,75 мкмоль, гидрохлорид) добавляли в N,N-диметилформамид (3 мл). Добавляли карбонат калия (335,51 мг, 2,43 ммоль) и фторид цезия (73,75 мг, 485,50 мкмоль, 17,90 мкл). Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 5 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna, 80 * 30 мм * 3мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % В: 5-30%, прогон в течение 8 мин) с получением гидрохлорида соединения **001**. Значение pH раствора фракции регулировали до 7 посредством добавления водного раствора аммиака и затем очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (этанол с 0,1% аммиака); градиент: % В = 60-60%, прогон в течение 20 мин) с получением соединения **001A** и соединения **001B**.

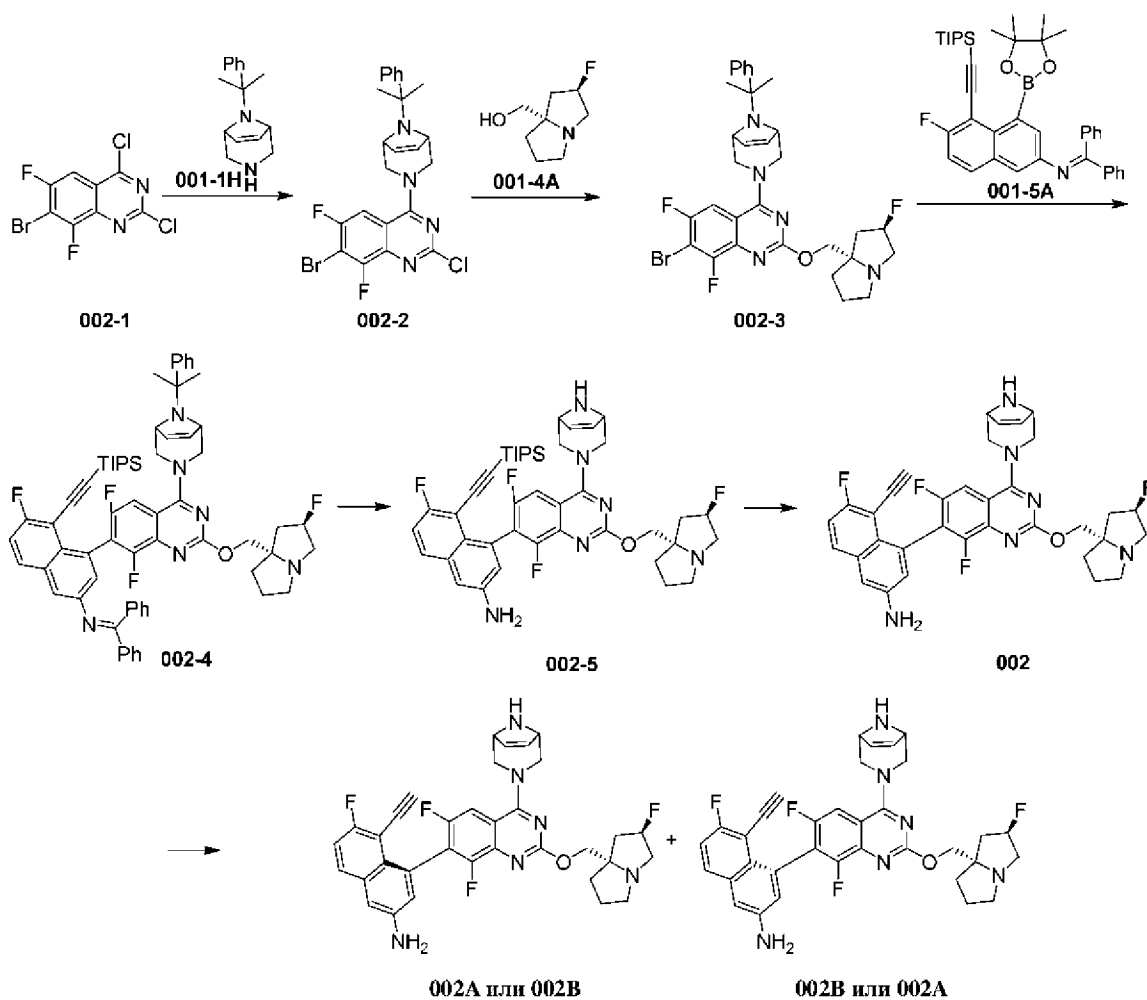
[00213] Анализ и определение характеристик соединения **001A** осуществляли следующим образом.

[00214] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak IC-3, 50 × 4,6 мм, I.D. 3мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 50~50%, 4 мин; расход: 4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,059 мин, 100% ee. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 631,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,79 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,30-6,22 (m, 2H), 5,38 - 5,20 (m, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 1,2, 11,6 Гц, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,29 - 3,15 (m, 4H), 3,05-2,95(m, 1H), 2,37 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 3H).

[00215] Анализ и определение характеристик соединения **001В** осуществляли следующим образом.

[00216] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak IC-3, 50 × 4,6 мм, I.D. 3мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 50~50%, 4 мин; расход: 4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,917 мин, 96,54% ee. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 631,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,80 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,33-6,23 (m, 2H), 5,40 - 5,21 (m, 1H), 4,44 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 4,02 - 3,95 (m, 2H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,29-3,27(m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 3H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,38 - 2,09 (m, 3H), 2,04 - 1,85 (m, 3H).

Пример 2



[00217] Стадия 1. Синтез соединения **002-2**

[00218] Соединение **002-1** (0,5 г, 1,59 ммоль) добавляли в безводный дихлорметан (10 мл). Добавляли соединение **001-1H** (400,05 мг, 1,75 ммоль) и триэтиламин (322,35 мг, 3,19 ммоль, 443,40 мкл). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь дважды промывали с помощью 10 мл насыщенного хлорида аммония и промывали с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт перемешивали со смешанным растворителем (петролейный эфир:метил-трет-бутиловый эфир = 3:1, 10 мл) в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 10 мл растворителя при том же соотношении с получением соединения **002-2** в виде осадка на фильтре. LCMS: (ESI) масса/заряд = 505,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,63 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,29 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,70 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,31 (s, 6H).

[00219] Стадия 2. Синтез соединения **002-3**

[00220] Соединение **002-2** (0,35 г, 691,99 мкмоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (2 мл) и N,N-диметилформаид (2 мл). Добавляли карбонат цезия (676,40 мг, 2,08 ммоль), соединение **001-4А** (132,20 мг, 830,39 мкмоль) и триэтилендиамин (23,29 мг, 207,60 мкмоль, 22,83 мкл). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 17 ч. После завершения реакции реакционный раствор добавляли в 10 мл метил-трет-бутилового эфира, дважды промывали с применением 10 мл насыщенного хлорида аммония с последующим промыванием с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **002-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 628,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,65-7,60 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 5,97 - 5,93 (m, 2H), 5,40 - 5,15 (m, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 4,16 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,33 - 2,06 (m, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 3H), 1,30 (s, 6H).

[00221] Стадия 3. Синтез соединения **002-4**

[00222] Соединение **002-3** (0,3 г, 477,31 мкмоль), соединение **001-5А** (452,27 мг, 715,96 мкмоль) и фосфат калия (303,95 мг, 1,43 ммоль) добавляли в толуол (3 мл) и воду (0,6 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлор[(бис(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (31,91 мг, 47,73 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 80°C в течение 4,5 ч. Затем в реакционный раствор добавляли 20 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 30 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1, дихлорметан:метанол = 10:1) с получением соединения **002-4**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 1053,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,67 - 7,62 (m, 3H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 5H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 3H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 6,12 - 6,06 (m, 1H), 5,98-5,94 (m, 1H), 5,36 - 5,18 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m,

2H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,30 - 3,13 (m, 3H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,33 - 2,13 (m, 3H), 1,94 - 1,85 (m, 3H), 1,25 (s, 6H), 0,93 - 0,81 (m, 18H), 0,59-0,51 (m, 3H).

[00223] Стадия 4. Синтез соединения **002-5**

[00224] Соединение **002-4** (0,23 г, 218,35 мкмоль) добавляли в трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь нагревали до 70°C и осуществляли реакцию в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и разбавляли с помощью 5 мл этилацетата. Смесь дважды промывали с помощью 5 мл воды, промывали с помощью 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и промывали с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **002-5**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 771,3 [M+H]⁺.

[00225] Стадия 5. Синтез соединения **002A** и соединения **002B**

[00226] Соединение **002-5** (0,27 г, 350,21 мкмоль) добавляли в N,N-диметилформамид (3 мл). Добавляли карбонат калия (242,01 мг, 1,75 ммоль) и фторид цезия (106,39 мг, 700,41 мкмоль, 25,82 мкл). Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли с помощью 10 мл этилацетата и промывали с помощью 10 мл воды. Водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью 5 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, 3 раза промывали с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перемешивали со смешанным растворителем (n-гептан:этилацетат = 5:1) в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре три раза промывали с помощью 3 мл смешанного растворителя при том же соотношении, высушивали и очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna, 80 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,04% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % ацетонитрила: 10-35%, прогон в течение 8 мин). Доводили рН фракций до 8 с помощью 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и

фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **002**, которое очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (этанол с 0,1% аммиака); градиент: % В = 50-50%, прогон в течение 20 мин) с получением **002А** и **002В**.

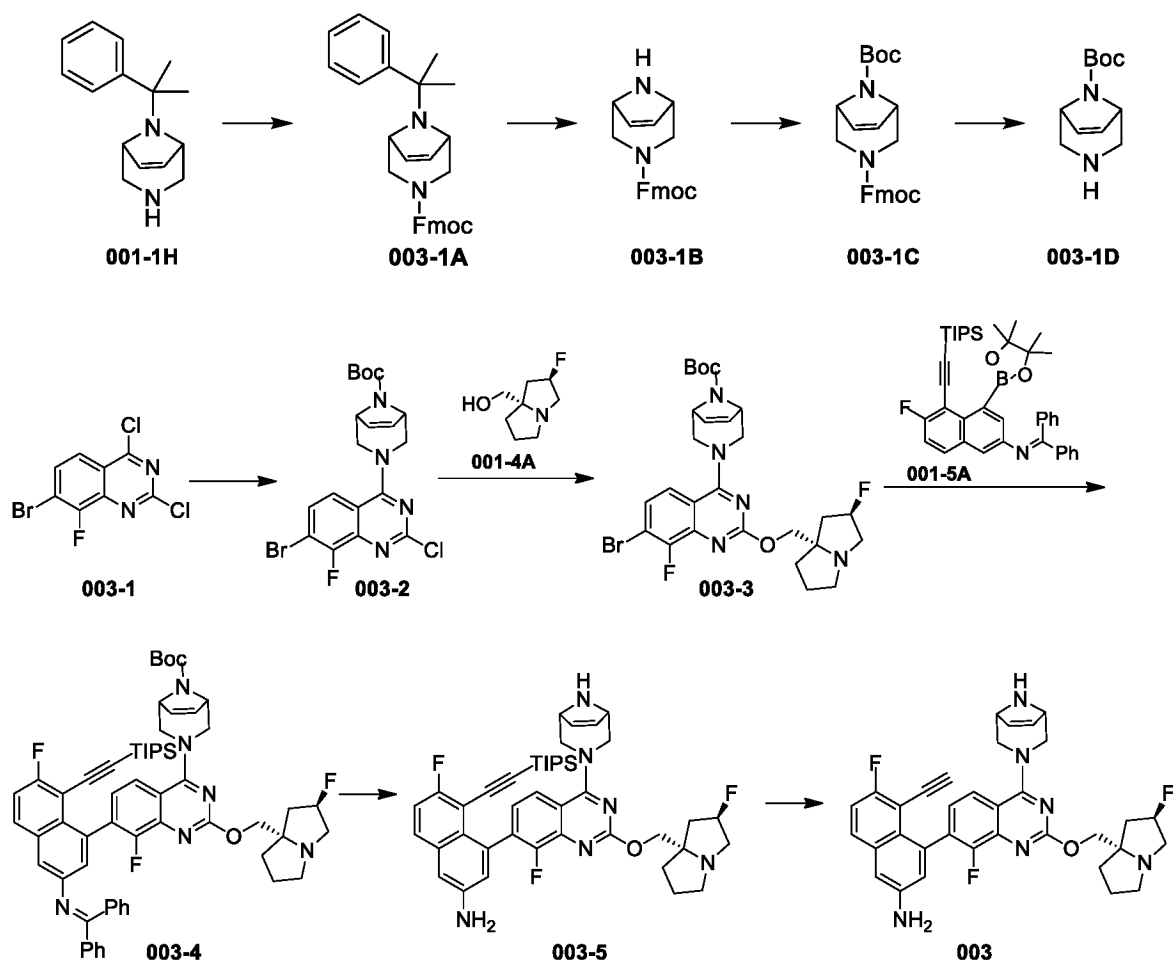
[00227] Анализ и определение характеристик соединения **002А** осуществляли следующим образом.

[00228] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralcel OD-3, 50 × 4,6 мм, I.D. 3 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50%, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм), Rt = 1,801 мин, энантиомерный избыток: 100%. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 615,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,81 - 7,71 (dd, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,48 - 6,35 (m, 2H), 5,67 - 5,48 (m, 1H), 4,69 - 4,64 (m, 4H), 4,18 - 4,00 (m, 3H), 3,98 - 3,77 (m, 3H), 3,53 - 3,40 (m, 3H), 2,77 - 2,55 (m, 2H), 2,51 - 2,41 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 1H).

[00229] Анализ и определение характеристик соединения **002В** осуществляли следующим образом.

[00230] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralcel OD-3, 50 × 4,6 мм, I.D. 3 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50%, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм), Rt = 2,233 мин, энантиомерный избыток: 93,58%. LCMS: MS *масса/заряд* (ESI) = 615,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,75 (dd, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 1,6, 10,0 Гц, 1H), 7,25 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,33-6,30 (m, 1H), 6,28-6,26 (m, 1H), 5,4-5,25 (m, 1H), 4,51 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 2,0, 12,0 Гц, 2H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 4H), 3,07- 3,00 (m, 1H), 2,44 - 2,24 (m, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 1H).

Пример 3



[00231] Стадия 1. Синтез соединения **003-1A**

[00232] Соединение **001-1H** (18,6 г) растворяли в тетрагидрофуране (190 мл). Затем добавляли 9-флуоренилметилхлорформиат (20,5 г, 79,4 ммоль) и карбонат натрия (25,2 г, 238,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 100 мл этилацетата и 200 мл воды для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **003-1A**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 451,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,76 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 7,54-7,61 (m, 4H), 7,24-7,40 (m, 7H), 5,93-6,01 (m, 2H), 4,34-4,40 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,70 (t, *J* = 2 Гц, 2H), 3,55-3,59 (m, 2H), 3,15-3,23 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 2,4 Гц, 6H).

[00233] Стадия 2. Синтез соединения **003-1B**

[00234] Соединение **003-1A** (9,52 г, 21,1 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (192 мл). Раствор перемешивали при 75°C в течение 16 ч. После завершения реакции в

реакционный раствор добавляли 20 мл воды и pH реакционного раствора доводили до 9 с помощью 2 М гидроксида натрия. Затем смесь экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перемешивали с 6 мл н-гептана при 25°C в течение 2 ч и фильтровали с получением соединения **003-1B**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 333,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,77 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,56 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,33 (t, J = 6 Гц, 2H), 6,18-6,27 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,88 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 3,82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,21-3,60 (m, 2H).

[00235] Стадия 3. Синтез соединения **003-1C**

[00236] Соединение **003-1B** (1,00 г) растворяли в тетрагидрофуране (10,0 мл). Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (764 мг, 3,50 ммоль, 804 мкл) и триэтиламин (885 мг, 8,75 ммоль, 1,22 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь экстрагировали с помощью 10 мл этилацетата и 10 мл воды. Органическую фазу промывали с помощью 15 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения **003-1C**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 433,2 [M+H]⁺.

[00237] Стадия 4. Синтез соединения **003-1D**

[00238] Соединение **003-1C** (5,69 г) растворяли в этаноле (60,0 мл). Затем добавляли диметиламин (34,4 г, 251,8 ммоль, содержание 33%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь экстрагировали с помощью 40 мл этилацетата и 40 мл уксусной кислоты. Значение pH водной фазы доводили до 9 с помощью 2 М гидроксида натрия и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью 40 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **003-1D**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 211,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,22 (d, J = 10 Гц, 2H), 4,40 (d, J = 38,8 Гц, 2H), 2,89-3,01 (m, 2H), 2,40 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,49 (s, 9H).

[00239] Стадия 5. Синтез соединения **003-2**

[00240] Соединение **003-1** (0,5 г, 1,69 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (5 мл). Добавляли триэтиламин (512,92 мг, 5,07 ммоль, 705,53 мкл) и **003-1D** (426,34 мг, 2,03 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток растворяли с помощью 20 мл дихлорметана, затем один раз промывали с помощью 10 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **003-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 468,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,55-7,39 (m, 2H), 6,17 (s, 2H), 4,80-4,60 (m, 2H), 4,51- 4,25 (m, 2H), 3,88-3,58 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 9H).

[00241] Стадия 6. Синтез соединения **003-3**

[00242] Соединение **003-2** (0,9 г, 1,92 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (9 мл) и безводном тетрагидрофуране (9 мл). Затем добавляли соединение **001-4A** (366,03 мг, 2,30 ммоль), карбонат цезия (1,87 г, 5,75 ммоль) и триэтилендиамин (64,47 мг, 574,79 мкмоль, 63,21 мкл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 10 мл воды и 15 мл этилацетата. Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем оставляли отстаиваться. Слои разделяли. Водную фазу один раз экстрагировали с помощью 15 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~50:50, с 5 частями на тысячу триэтиламина в этилацетате) с получением соединения **003-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 592,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,37 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,13 (s, 2H), 5,38-5,17(m, 1H), 4,76-4,56 (m, 2H), 4,45-4,25 (m, 2H), 4,24-4,04 (m, 2H), 3,81-3,53 (m, 2H), 3,30-3,11 (m, 3H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,32-2,09 (m, 3H), 2,00-1,81 (m, 3H), 1,56-1,48 (m, 9H).

[00243] Стадия 7. Синтез соединения **003-4**

[00244] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **003-3** (0,8 г, 1,35 ммоль), безводный тетрагидрофуран (8 мл), безводный фосфат калия (859,87 мг, 4,05 ммоль) и воду (4 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлорид [(н-бутилбис(1-адамантил)фосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладия(II) (98,34 мг,

135,03 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и смесь нагревали до 60°C. Добавляли раствор соединения **001-5A** (1,19 г, 1,89 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (8 мл) и затем смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением тетрагидрофурана. Добавляли 20 мл этилацетата. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~50:50, с 5 частями на тысячу триэтиламина в этилацетате) с получением соединения **003-4**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 1017,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,83-7,71 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 9,0, 5,8 Гц, 1H), 7,53-7,40 (m, 4H), 7,36-7,10 (m, 8H), 6,93 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,25 (br s, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 5,39-5,12 (m, 1H), 4,85-4,49 (m, 3H), 4,26-4,00 (m, 2H), 3,96- 3,68 (m, 1H), 3,66-3,38 (m, 1H), 3,32-3,11 (m, 3H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,36-2,14 (m, 3H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,59 (s, 9H), 0,90-0,76 (m, 18H), 0,59-0,43 (m, 3H).

[00245] Стадия 8. Синтез гидрохлорида соединения **003-5**

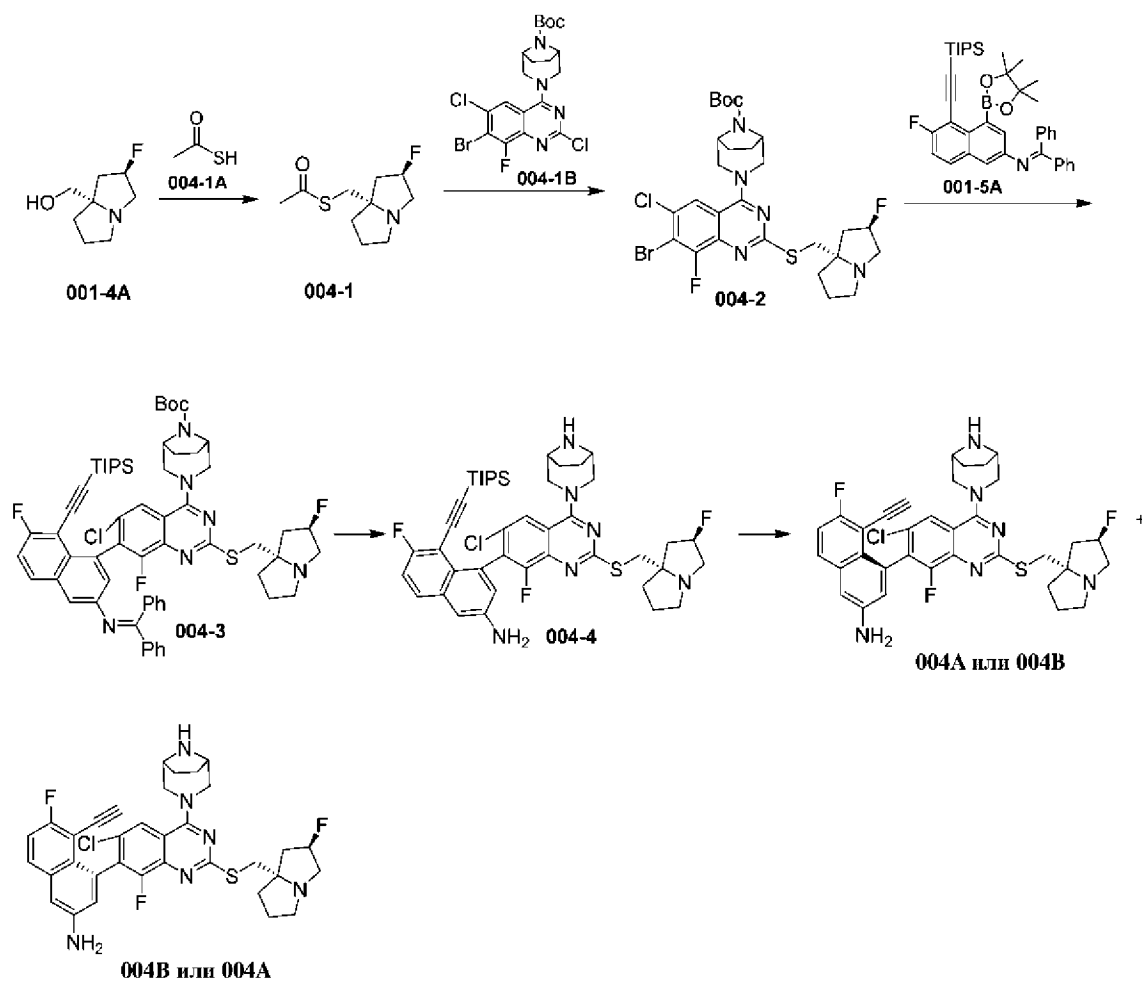
[00246] К соединению **003-4** (0,8 г, 786,39 мкмоль) добавляли хлористоводородную кислоту/метанол (4 М, 8,00 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Добавляли смешанный раствор (этилацетат:дихлорметан = 5:1, 20 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением гидрохлорида соединения **003-5**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 753,3 [M+H]⁺.

[00247] Стадия 9. Синтез соединения **003**

[00248] Соединение **003-5** (0,7 г, 847,56 мкмоль, гидрохлорид) растворяли в N,N-диметилформамиде (7 мл). Добавляли безводный карбонат калия (2,34 г, 16,95 ммоль) и фторид цезия (643,73 мг, 4,24 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 20 мл этилацетата. Исходный раствор промывали насыщенным солевым раствором (20 мл * 3), высушивали над

безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna, 80 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% хлористоводородной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 5-25%, 8 мин). Значение pH фракций доводили до 9 посредством добавления аммиака по каплям и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Остаток экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл * 2) и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **003**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 597,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,65 (dd, J = 9,0, 5,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,95 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,29-6,22 (m, 2H), 5,38-5,18 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,29-4,18 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,72 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 2,34-2,15 (m, 3H), 2,03-1,84 (m, 3H).

Пример 4



[00249] Стадия 1. Синтез соединения **004-1**

[00250] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли безводный тетрагидрофуран (20 мл). Добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,54 г, 12,56 ммоль, 2,44 мл) и трифенилфосфин (3,30 г, 12,56 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и твердое вещество осаждали. Добавляли соединение **001-4A** (1 г, 6,28 ммоль) и соединение **004-1A** (634,24 мг, 8,17 ммоль, 592,75 мкл), растворенные в безводном тетрагидрофуране (10 мл), и смесь перемешивали при 0-15°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор гасили посредством добавления 5 мл воды в реакционный раствор. Добавляли 20 мл этилацетата и смесь перемешивали в течение нескольких минут. Смесь оставляли отстаиваться и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и затем добавляли 20 мл н-гептана. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали. Исходный раствор собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~30:70, с 5 частями на тысячу триэтиламина в этилацетате) с получением **004-1**. LCMS: масса/заряд = 217,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,28-5,08 (m, 1H), 3,26-3,06 (m, 4H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,20-2,04 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 5H).

[00251] Стадия 2. Синтез соединения **004-2**

[00252] В реакционную колбу добавляли соединение **004-1** (180 мг, 828,34 мкмоль) и диметилсульфоксид (8 мл). Добавляли гидроксид натрия (2 M, 753,03 мкл) при 15°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Затем добавляли соединение **004-1B** (381,18 мг, 753,03 мкмоль) и диметилсульфоксид (8 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч. После завершения реакции обеспечивали охлаждение реакционного раствора до комнатной температуры. Добавляли 20 мл этилацетата. Смесь промывали насыщенным солевым раствором (20 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и затем очищали с помощью хроматографа с колонкой с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~60:40) с получением соединения **004-2**. LCMS: масса/заряд = 644,0 [M+H]⁺.

[00253] Стадия 3. Синтез соединения **004-3**

[00254] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **004-2** (170 мг, 263,57 мкмоль), безводный толуол (2,5 мл), безводный фосфат калия (167,84 мг, 790,70 мкмоль), воду (0,5 мл) и соединение **001-5A** (249,74 мг, 395,35 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлорид [(н-бутилбис(1-адамантил)фосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладия(II) (17,62 мг, 26,36 мкмоль). Атмосферу снова три раза заменяли на азот. Смесь нагревали до 80°C и осуществляли реакцию в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и 20 мл этилацетата. Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем оставляли отстаиваться. Слои разделяли. Водную фазу один раз экстрагировали с помощью 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~60:40, с 5 частями на тысячу триэтиламина в этилацетате) с получением соединения **004-3**. LCMS: *масса/заряд* = 1069,4 [M+H]⁺.

[00255] Стадия 4. Синтез гидрохлорида соединения **004-4**

[00256] К соединению **004-3** (40 мг, 37,39 мкмоль) добавляли хлористоводородную кислоту/метанол (4 М, 2,00 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой гидрохлорид соединения **004-4**. LCMS: *масса/заряд* = 805,2 [M+H]⁺.

[00257] Стадия 5. Синтез соединения **004A** и соединения **004B**

[00258] Соединение **004-4** (30 мг, 34,15 мкмоль, гидрохлорид) добавляли в N,N-диметилформамид (1 мл). Добавляли безводный карбонат калия (94,40 мг, 683,04 мкмоль) и фторид цезия (25,94 мг, 170,76 мкмоль, 6,30 мкл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 20 мл этилацетата. Исходный раствор промывали насыщенным солевым раствором (20 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством сверхкритической

флюидной хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: [0,1% аммиак-изопропиловый спирт]; % В: 60-60%, 16 мин). Значение pH фракций доводили до 9 посредством добавления аммиака по каплям и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Остаток экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 2) и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **004А** и соединения **004В**.

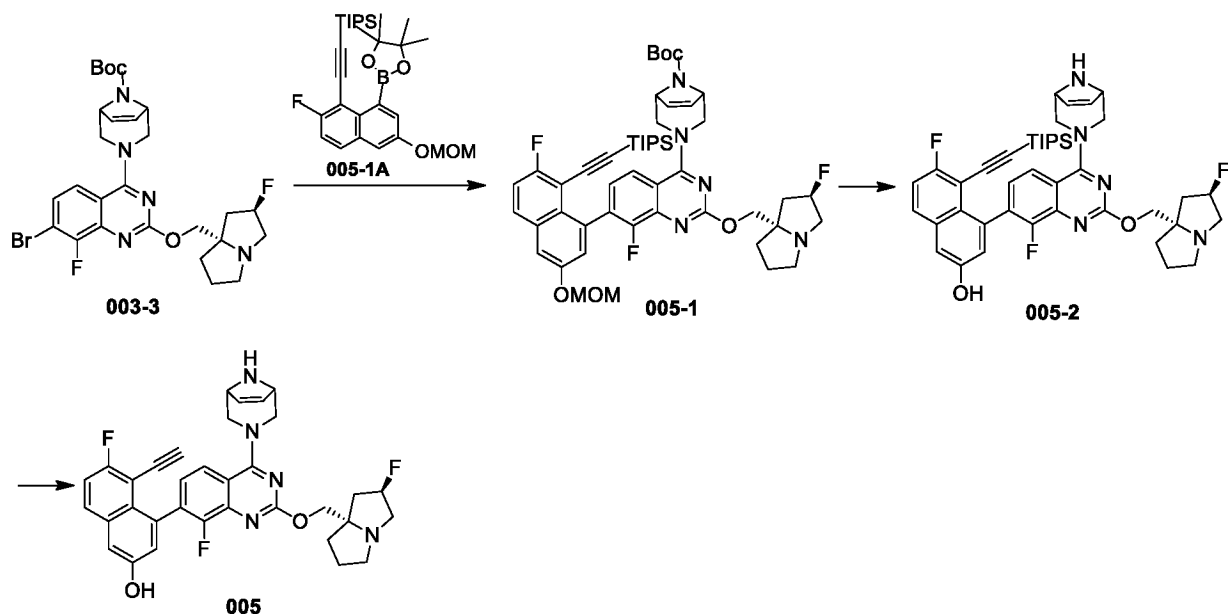
[00259] Характеристики соединения **004А** определяли следующим образом.

[00260] Способ SFC-анализа: колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, I.D 50 × 4,6 мм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (изопропиловый спирт с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~40%, 5 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 124,14 бар, Rt = 2,13 мин, энантиомерный избыток: 83,48%. LCMS *масса/заряд* = 649,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,39-5,19 (m, 1H), 4,51 (br d, J = 13,6 Гц, 1H), 4,41 (br d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,57 (br t, J = 14,0 Гц, 2H), 3,50-3,41 (m 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,42-2,19 (m, 4H), 2,14-2,01 (m, 3H), 1,93-1,74 (m, 6H).

[00261] Характеристики соединения **004В** определяли следующим образом.

[00262] Способ SFC-анализа: колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, I.D 50 × 4,6 мм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (изопропиловый спирт с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~40%, 5 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 124,14 бар, Rt = 1,38 мин, энантиомерный избыток: 91,90%. LCMS *масса/заряд* = 649,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,44-5,19 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,56 (br d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 3,16-3,02 (m, 1H), 2,46-2,18 (m, 4H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,93-1,69 (m, 6H).

Пример 5



[00263] Стадия 1. Синтез соединения **005-1**

[00264] В реакционную колбу добавляли соединение **003-3** (0,3 г, 506,35 мкмоль), безводный тетрагидрофуран (3 мл) и воду (1 мл) с последующим добавлением безводного фосфата калия (322,45 мг, 1,52 ммоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли CataCXium® A Pd G3 (CAS:1651823-59-4) (36,88 мг, 50,64 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и смесь нагревали до 60°C. Затем по каплям добавляли раствор соединения **005-1A** (519,04 мг, 1,01 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) с перемешиванием и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 0~45%, с 5 частями на тысячу триэтиламина в этилацетате) с получением соединения **005-1**. LCMS: масса/заряд = 898,4 [M+H]⁺.

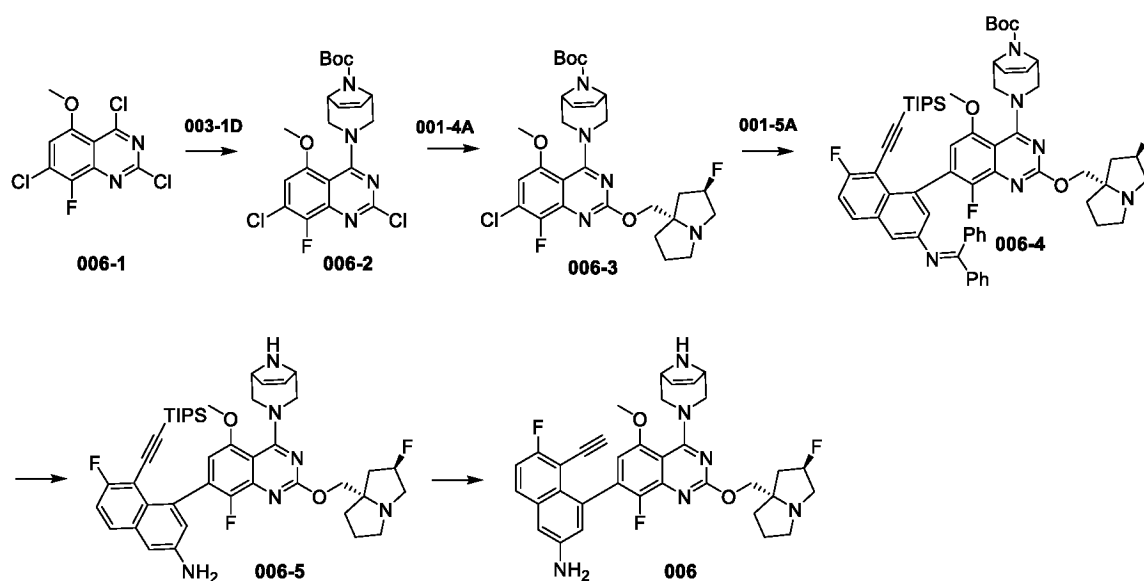
[00265] Стадия 2. Синтез гидрохлорида соединения **005-2**

[00266] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **005-1** (0,4 г, 445,37 мкмоль) и хлористоводородную кислоту/метанол (4 М, 4,00 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой гидрохлорид соединения **005-2**, который применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS: масса/заряд = 754,3 [M+H]⁺.

[00267] Стадия 3. Синтез соединения **005**

[00268] Соединение **005-2** (0,2 г, 241,87 мкмоль, гидрохлорид) добавляли в N,N-диметилформамид (4 мл). Добавляли безводный карбонат калия (668,56 мг, 4,84 ммоль) и фторид цезия (183,70 мг, 1,21 ммоль, 44,59 мкл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 20 мл этилацетата. Исходный раствор промывали насыщенным соевым раствором (20 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna, 80 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% хлористоводородной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 1-25%, 8 мин). Значение pH фракций доводили до 9 посредством добавления аммиака по каплям и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Остаток экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 2) и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **005**. LCMS *масса/заряд* = 598,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,82 (dd, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,6, 7,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,34-6,25 (m, 2H), 5,24 (br s, 1H), 4,56- 4,45 (m, 2H), 4,27-4,13 (m, 2H), 4,01- 3,96 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,38-3,33(m, 1H), 3,29- 3,14 (m, 3H), 3,08-2,96 (m, 1H), 2,40-2,11 (m, 3H), 2,07-1,83 (m, 3H).

Пример 6



[00269] Стадия 1. Синтез соединения **006-2**

[00270] Соединение **006-1** (0,3 г, 1,07 ммоль) и соединение **003-1D** (246,50 мг, 1,17 ммоль) добавляли в безводный дихлорметан (5 мл). Добавляли триэтиламин (323,52 мг, 3,20 ммоль, 445,01 мкл). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли с помощью 5 мл дихлорметана. Смесь промывали с помощью насыщенного хлорида аммония (10 мл * 2) с последующим промыванием с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перемешивали со смешанным растворителем (петролейный эфир:метил-трет-бутиловый эфир = 4:1, 10 мл) в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью смешанного растворителя при том же соотношении (3 мл * 2) и высушивали с получением соединения **006-2**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 455,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,69 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83 - 3,43 (m, 3H), 3,19 - 2,89 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

[00271] Стадия 2. Синтез соединения **006-3**

[00272] Соединение **006-2** (0,3 г, 658,89 мкмоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (1,5 мл) и N,N-диметилформамид (1,5 мл). Добавляли карбонат цезия (644,04 мг, 1,98 ммоль), соединение **001-4A** (125,88 мг, 790,67 мкмоль) и триэтилендиамин (22,17 мг, 197,67 мкмоль, 21,74 мкл). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 17 ч. После завершения реакции реакционный раствор добавляли в 10 мл метил-трет-бутилового эфира. Смесь промывали с помощью 10 мл воды с последующим промыванием с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 1:2, дихлорметан:метанол = 10:1) с получением соединения **006-3**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 578,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,49 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,37 - 5,16 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,16 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,70 - 3,57 (m, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 3H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,32 - 2,07 (m, 3H), 1,98 - 1,79 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

[00273] Стадия 3. Синтез соединения **006-4**

[00274] Соединение **006-3** (0,3 г, 518,99 мкмоль), соединение **001-5A** (393,41 мг, 622,78 мкмоль) и фосфат калия (220,33 мг, 1,04 ммоль) добавляли в 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,6 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлорид (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенилил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенилил)]палладия(II) (37,40 мг, 51,90 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 100°C и осуществляли реакцию в течение 1,5 часа. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли с помощью 10 мл этилацетата, промывали соответственно с помощью 10 мл воды и 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 1:2, дихлорметан:метанол = 10:1) с получением соединения **006-4**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 1047,5 [M+H]⁺.

[00275] Стадия 4. Синтез гидрохлорида соединения **006-5**

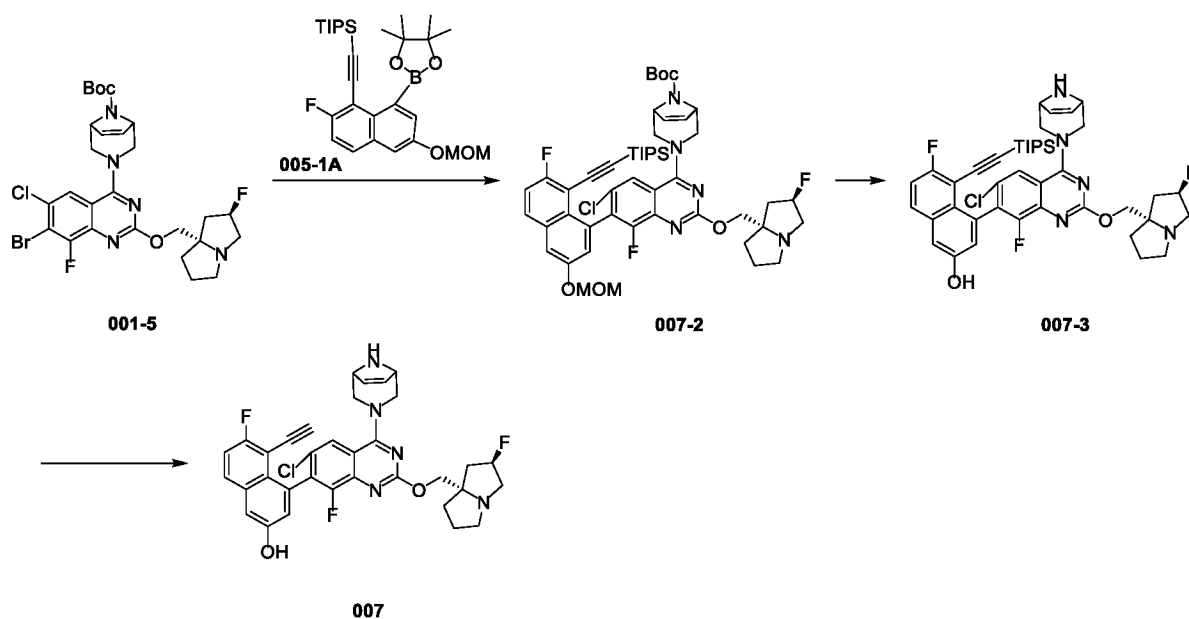
[00276] Соединение **006-4** (0,3 г, 286,44 мкмоль) добавляли в хлористоводородную кислоту/метанол (5 мл). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор непосредственно концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали с 10 мл этилацетата в течение 1 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью этилацетата (2 мл * 2) и высушивали с получением гидрохлорида соединения **006-5**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 783,3 [M+H]⁺.

[00277] Стадия 5. Синтез соединения **006**

[00278] Соединение **006-5** (0,16 г, 195,25 мкмоль, гидрохлорид) добавляли в N,N-диметилформамид (2 мл). Добавляли карбонат калия (269,85 мг, 1,95 ммоль) и фторид цезия (59,32 мг, 390,50 мкмоль, 14,40 мкл). Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение еще 16 часов. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 20 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: P Phenomenex Luna,

80 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % В: 1-35%, прогон в течение 8 мин). Значение рН фракций доводили до приблизительно 9 посредством добавления аммиака по каплям и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Остаток экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 2) и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **006**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 627,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,76 (dd, J = 5,8, 9,2 Гц, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,40 - 6,28 (m, 2H), 5,65 - 5,44 (m, 1H), 4,72 - 4,50 (m, 5H), 4,49 - 4,33 (m, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,94 - 3,78 (m, 3H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 3,35 - 3,381(m, 1H), 2,75 - 2,54 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,08 (m, 1H).

Пример 7



[00279] Стадия 1. Синтез соединения **007-2**

[00280] Соединение **001-5** (0,05 г, 79,76 мкмоль), соединение **005-1A** (53,14 мг, 103,68 мкмоль) и фосфат калия (50,79 мг, 239,27 мкмоль) добавляли в 1,4-диоксан (1,5 мл) и воду (0,3 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлор[[(бис(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II)] (5,33 мг, 7,98 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 100°C в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли с помощью 5 мл этилацетата и промывали с помощью 10 мл воды. Водную фазу экстрагировали с помощью 5 мл этилацетата. Органические фазы объединяли,

промывали с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **007-2**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 932,4 [M+H]⁺.

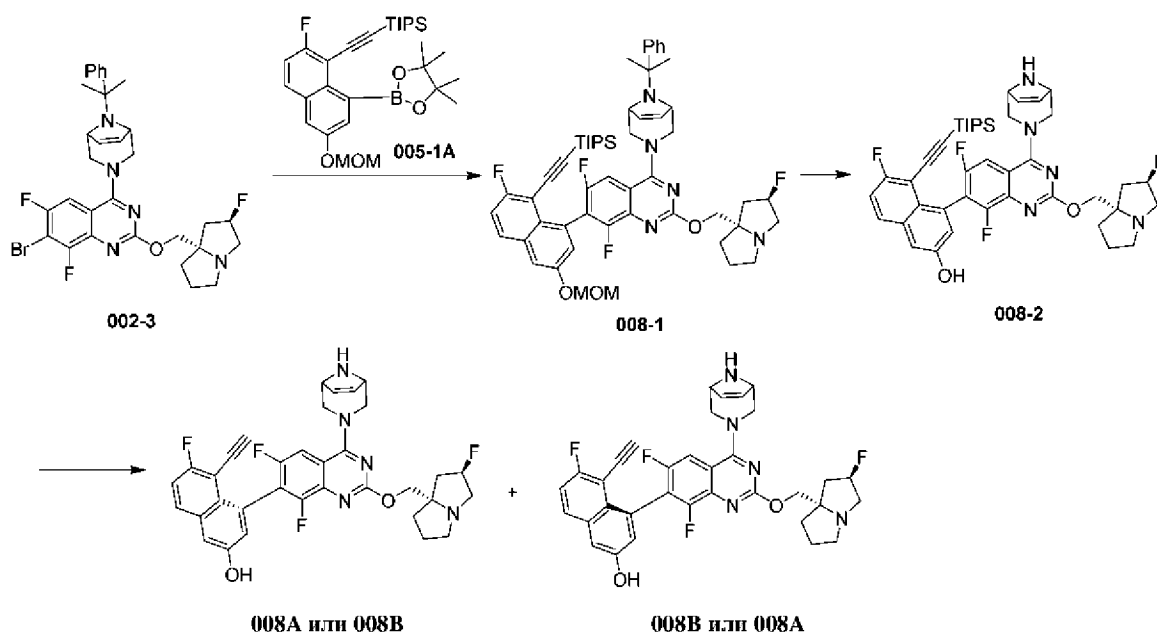
[00281] Стадия 2. Синтез соединения **007-3**

[00282] Соединение **007-2** (0,06 г, 64,34 мкмоль) добавляли в HCl/метанол (3 мл, 4 M). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали с 5 мл этилацетата в течение 16 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 2 мл этилацетата и высушивали с получением гидрохлорида соединения **007-3**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 788,3 [M+H]⁺.

[00283] Стадия 3. Синтез гидрохлорида соединения **007**

[00284] Соединение **007-3** (0,06 г, гидрохлорид) добавляли в N,N-диметилформамид (1,5 мл). Добавляли карбонат калия (100,53 мг, 727,38 мкмоль) и фторид цезия (22,10 мг, 145,48 мкмоль, 5,36 мкл). Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 16 часов. Дополнительно добавляли карбонат калия (0,1 г) и фторид цезия (22 мг) и смесь вводили в реакцию в течение еще 20 часов. В реакционный раствор добавляли 5 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna, 80 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона, % В: 1-35%; время прогона: 8 мин) с получением гидрохлорида соединения **007**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 632,2 [M+H]⁺.

Пример 8



[00285] Стадия 1. Синтез соединения **008-1**

[00286] Соединение **002-3** (0,5 г, 795,51 мкмоль), соединение **005-1A** (611,59 мг, 1,19 ммоль) и фосфат калия (506,59 мг, 2,39 ммоль) добавляли в безводный толуол (5 мл) и воду (1 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлор[[(бис(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II)] (53,19 мг, 79,55 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 80°C в течение 16 часов. В реакционный раствор добавляли 10 мл воды и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **008-1**. LCMS: масса/заряд (ESI) = 934,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,77 (dd, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 4H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,20 - 5,91 (m, 2H), 5,38 - 5,13 (m, 3H), 4,69 - 4,59 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,15 (br s, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,33 - 2,11 (m, 3H), 1,99 - 1,81 (m, 3H), 1,33 (d, J = 10,8 Гц, 6H), 0,96 - 0,76 (m, 18H), 0,63 - 0,49 (m, 3H).

[00287] Стадия 2. Синтез гидрохлорида соединения **008-2**

[00288] Соединение **008-1** (0,4 г, 428,18 мкмоль) добавляли в трифторуксусную кислоту

(5 мл). Смесь вводили в реакцию при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали и в концентрированный реакционный раствор добавляли 10 мл этилацетата. Смесь последовательно промывали с помощью 10 мл воды, 20 мл насыщенного бикарбоната натрия и 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат затем концентрировали с получением гидрохлорида соединения **008-2**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 772,3 [M+H]⁺.

[00289] Стадия **3**. Синтез соединения **008A** и соединения **008B**

[00290] Соединение **008-2** (0,35 г, гидрохлорид) добавляли в N,N-диметилформамид (4 мл). Добавляли карбонат калия (313,32 мг, 2,27 ммоль) и фторид цезия (137,74 мг, 906,78 мкмоль, 33,43 мкл). Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 8 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью 10 мл этилацетата и промывали с помощью 10 мл воды. Водную фазу экстрагировали с помощью 5 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna, 80 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: В: 1-30%; время прогона: 8 мин). Значение рН раствора фракции регулировали до 7 посредством добавления водного раствора аммиака и затем очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (изопропиловый спирт с 0,1% аммиака); градиент для прогона: 50-50%; время прогона: 17 мин) с получением соединений **008A** и **008B**.

[00291] Анализ и определение характеристик соединения **008A** осуществляли следующим образом.

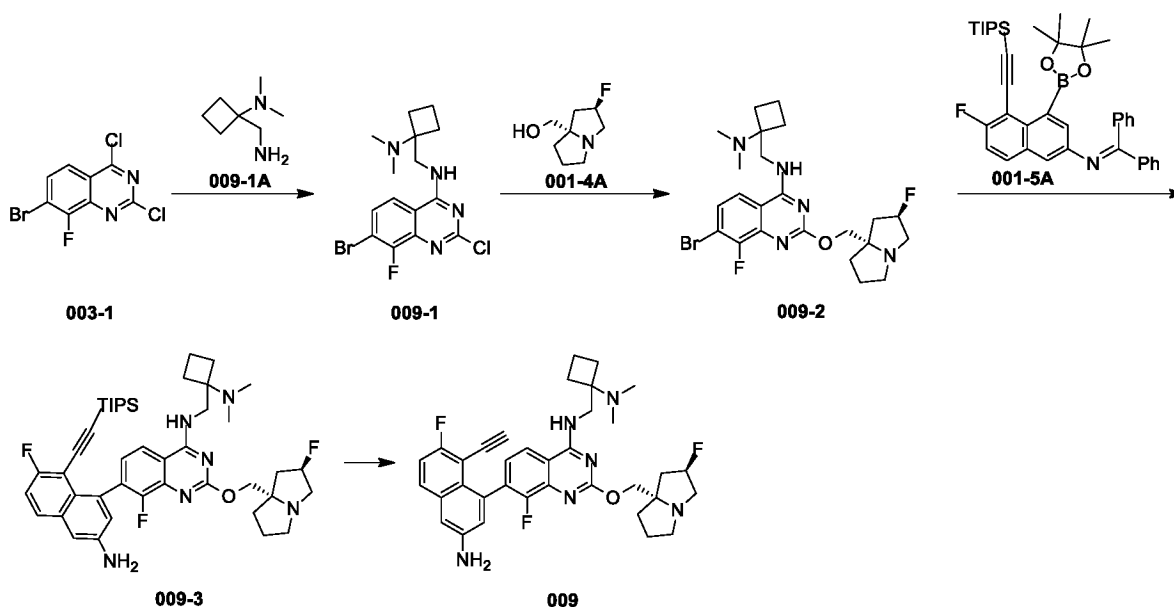
[00292] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak IG-3, 50 × 4,6 мм, I.D. 3мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50%, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,449 мин, энантиомерный избыток: 100%. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 616,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,84 (dd, J = 6,0, 9,2 Гц,

1H), 7,50 (dd, $J = 1,6, 10,0$ Гц, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,32-6,25 (m, 2H), 5,41 - 5,23 (m, 1H), 4,53 - 4,36 (m, 2H), 4,30 - 4,14 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,84 - 3,68 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 3H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,41 - 2,10 (m, 3H), 2,06 - 1,85 (m, 3H).

[00293] Анализ и определение характеристик соединения **008B** осуществляли следующим образом.

[00294] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak IG-3, $50 \times 4,6$ мм, I.D. 3мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO_2), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50%, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, $R_t = 2,084$ мин, энантиомерный избыток: 93,62%. LCMS: MS: масса/заряд (ESI) = 616,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 7,84$ (dd, $J = 6,0, 9,2$ Гц, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,32-6,25 (m, 2H), 5,40 - 5,20 (m, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 4,27 - 4,12 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 3H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,37 - 2,10 (m, 3H), 2,06 - 1,87 (m, 3H).

Пример 9



[00295] Стадия 1. Синтез соединения **009-1**

[00296] В реакционную колбу добавляли соединение **003-1** (0,5 г, 1,69 ммоль), безводный дихлорметан (10 мл), триэтиламин (512,92 мг, 5,07 ммоль, 705,52 мкл) и соединение **009-1A** (170,54 мг, 811,02 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение

1 часа. Данную реакционную смесь объединяли с порцией соединения **003-1** массой 0,1 г для обработки. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **009-1**. LCMS: *масса/заряд* = 389,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 7,55 (dd, *J* = 8,8, 6,0 Гц, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,12-6,90 (m, 1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 8H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H).

[00297] Стадия 2. Синтез соединения **009-2**

[00298] В реакционную колбу добавляли соединение **009-1** (0,4 г, 1,03 ммоль) и диоксан (4,0 мл). Добавляли соединение **001-4A** (492,78 мг, 3,10 ммоль) и карбонат цезия (1,01 г, 3,10 ммоль). Смесь перемешивали при воздействии микроволнового излучения при 140°C в течение 12 часов. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре ополаскивали с помощью 10 мл этилацетата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % В: 5-35%, прогон в течение 10 мин) с получением целевого соединения **009-2**. LCMS: *масса/заряд* = 510,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,36-7,31 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,70 (br s, 1H), 5,41-5,11 (m, 1H), 4,37-4,15 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 2H), 3,33-3,19 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,07-2,89 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 8H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,01-1,59 (m, 8H).

[00299] Стадия 3. Синтез соединения **009-3**

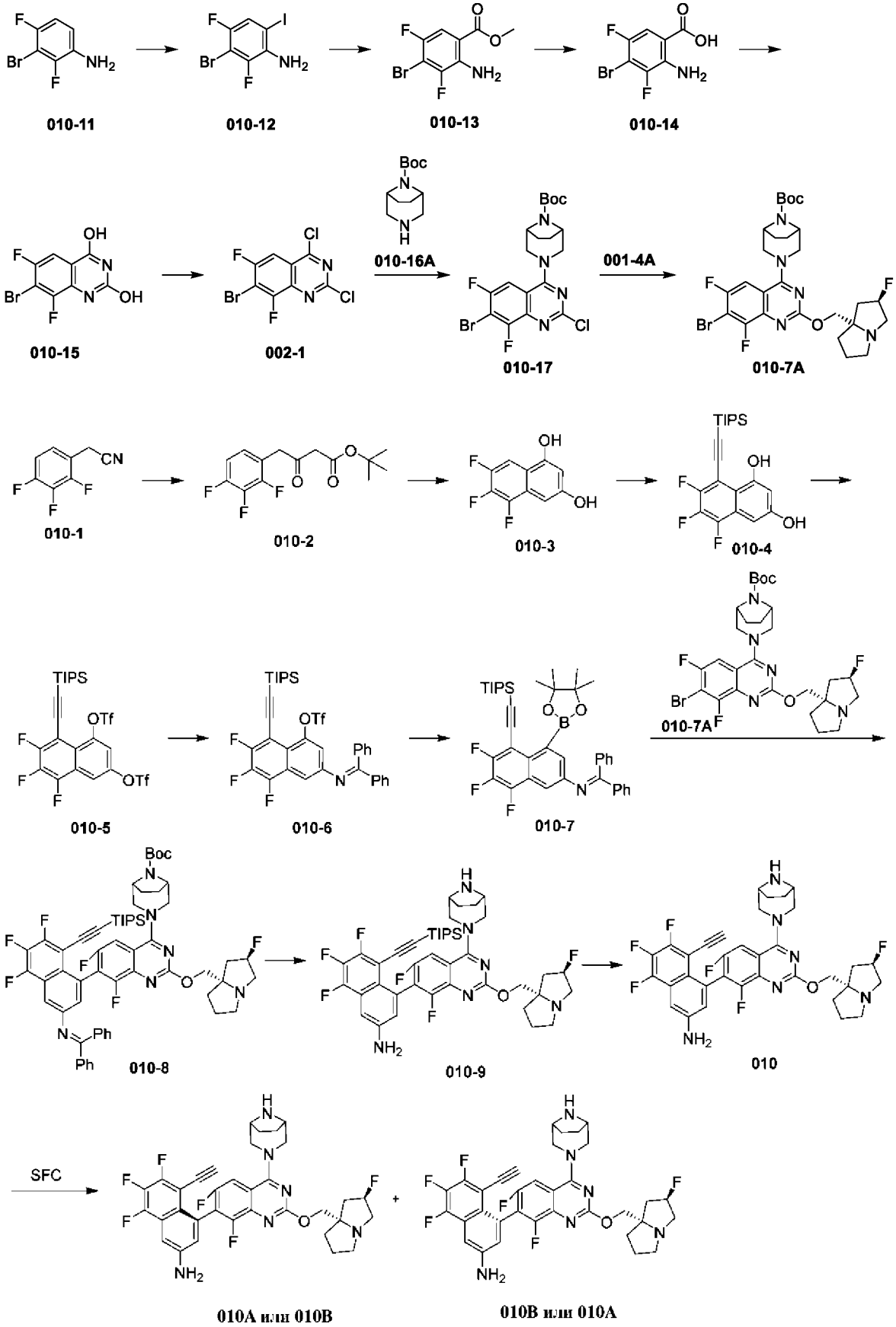
[00300] В реакционную колбу добавляли соединение **009-2** (130 мг, 254,69 мкмоль), безводный тетрагидрофуран (2,6 мл), воду (0,65 мл), безводный фосфат калия (162,19 мг, 764,08 мкмоль) и соединение **001-5A** (482,67 мг, 764,08 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли мезилат [н-бутилбис(1-адамантил)фосфин](2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (18,55 мг, 25,47 мкмоль). Атмосферу снова три раза заменяли на азот и смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество соединения **001-5A** (18,55 мг, 25,47 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток растворяли с помощью 10 мл этилацетата и один раз промывали с помощью 10 мл воды. В органическую фазу добавляли 1 н. раствор хлороводорода (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу собирали и рН доводили до приблизительно 9 с помощью карбоната натрия. Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **009-3**. LCMS: масса/заряд = 771,4 [M+H]⁺.

[00301] Стадия 4. Синтез соединения **009**

[00302] Соединение **009-3** (178 мг) добавляли в N,N-диметилформамид (2 мл). Добавляли безводный карбонат калия (159,53 мг, 1,15 ммоль) и фторид цезия (175,34 мг, 1,15 ммоль, 42,56 мкл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Данную реакционную смесь объединяли с партией соединения **009-3** массой 24 мг для обработки. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 20 мл этилацетата. Исходный раствор промывали насыщенным соевым раствором (20 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna, 80 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% хлористоводородной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 1-30%, 8 мин). Значение рН полученной фракции доводили до приблизительно 9 посредством добавления водного раствора аммиака, концентрировали и очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ бикарбоната аммония)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 35-60%, 8 мин) с получением соединения **009**. LCMS масса/заряд = 615,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,66 (dd, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H), 7,46-7,33 (m, 1 H), 7,24-7,13 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 6,94 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 6,71 (br s, 1 H), 5,40-5,18 (m, 1 H), 4,38-4,16 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 3,19 (br s, 1H), 3,07 -2,91 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,56-2,26 (m, 8H), 2,25 (br s, 2H), 2,01-1,61 (m, 8H).

Пример 10



[00303] Стадия 1. Синтез соединения 010-12

[00304] Соединение **010-11** (30 г, 144,23 ммоль) и сульфат серебра (44,97 г, 144,23 ммоль, 24,44 мл) растворяли в этаноле (300 мл). Затем добавляли йод (40,27 г, 158,65 ммоль, 31,96 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 20:1) с получением соединения **010-12**.

[00305] Стадия 2. Синтез соединения **010-13**

[00306] Соединение **010-12** (22 г, 65,89 ммоль) и смесь дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (5,38 г, 6,59 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) в среде с монооксидом углерода при давлении 50 фунтов/кв. дюйм и температуре 30°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли триэтиламин (46,67 г, 461,22 ммоль, 64,20 мл). Смесь перемешивали в течение еще 24 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 5:1) с получением соединения **010-13**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 265,8 [M+H]⁺.

[00307] Стадия 3. Синтез соединения **010-14**

[00308] Соединение **010-13** (15 г, 56,38 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл). Добавляли раствор гидроксида натрия (9,02 г, 225,53 ммоль) в воде (50 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и pH доводили до 5 с применением хлористоводородной кислоты с концентрацией 2 моль/л. Белое твердое вещество осаждали и фильтровали путем отсасывания при пониженном давлении с получением соединения **010-14**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 251,8 [M+H]⁺.

[00309] Стадия 4. Синтез соединения **010-15**

[00310] В реакционную колбу добавляли соединение **010-14** (12 г, 47,62 ммоль) и мочевины (85,79 г, 1,43 моль, 76,60 мл). Смесь вводили в реакцию при 200°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 200 мл воды и смесь перемешивали. Смесь фильтровали путем отсасывания при пониженном давлении с

получением осадка на фильтре, который представлял собой соединение **010-15**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 276,9 [M+H]⁺.

[00311] Стадия 5. Синтез соединения **002-1**

[00312] Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (11,66 г, 90,25 ммоль, 15,72 мл) в оксихлорид фосфора (82,50 г, 538,05 ммоль, 50 мл) при 0°C и затем порциями добавляли соединение **010-15** (5 г, 18,05 ммоль). После завершения добавления смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 20 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением соединения **002-1**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 312,9 [M+H]⁺.

[00313] Стадия 6. Синтез соединения **010-17**

[00314] Соединение **010-16A** (1,2 г, 3,82 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли соединение **002-1** (811,51 мг, 3,82 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,48 г, 11,47 ммоль, 2,00 мл). Смесь перемешивали с осуществлением реакции при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество промывали с помощью воды (3 * 20 мл) с получением соединения **010-17**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 489,0 [M+H]⁺.

[00315] Стадия 7. Синтез соединения **010-7A**

[00316] Соединение **010-17** (1,6 г, 3,27 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл). Затем добавляли карбонат цезия (3,19 г, 9,80 ммоль), соединение **001-4A** (780,17 мг, 4,90 ммоль) и триэтилендиамин (36,65 мг, 326,70 мкмоль, 35,93 мкл). Смесь перемешивали с осуществлением реакции при 25°C в течение 18 ч. После завершения реакции смесь экстрагировали с помощью 40 мл этилацетата и промывали с помощью воды (15 мл) и насыщенного солевого раствора (15 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением соединения **010-7A**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 612,2 [M+H]⁺.

[00317] Стадия 8. Синтез соединения **010-2**

[00318] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли безводный тетрагидрофуран (200 мл) и порошок цинка (22,47 г, 343,62 ммоль). В атмосфере азота с перемешиванием добавляли триметилхлорсилан (2,49 г, 22,91 ммоль, 2,91 мл) и затем смесь нагревали до температуры не более 45°C. Добавляли по каплям раствор трет-бутилбромацетата (37,98 г, 194,72 ммоль, 28,77 мл) в безводном тетрагидрофуране (60 мл) и затем добавляли соединение **010-1** (19,6 г, 114,54 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через диатомовую землю. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 200 мл тетрагидрофурана. В исходный раствор добавляли 200 мл раствора 1 М хлористоводородной кислоты и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением тетрагидрофурана и остаток экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **010-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,08-6,85 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

[00319] Стадия 9. Синтез соединения **010-3**

[00320] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **010-2** (26,8 г, 92,97 ммоль) и трифторметансульфоновую кислоту (455,60 г, 3,04 моль, 268,00 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем медленно выливали в 4 л насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Добавляли лед для контроля температуры на уровне менее 10°C. Смесь гасили, затем перемешивали в течение 10 мин (pH водной фазы = 7~8), экстрагировали с помощью этилацетата (1 л * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~90:10). Фракции концентрировали до сухого состояния и добавляли 100 мл петролейного эфира. Смесь перемешивали в течение ночи и затем супернатант удаляли. Смесь высушивали с получением соединения **010-3**. LCMS: масса/заряд = 213,0 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,63 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,72-7,56 (m, 1H), 6,65 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,59 (d,

$J = 2,0$ Гц, 1H).

[00321] Стадия 10. Синтез соединения **010-4**

[00322] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **010-3** (15 г, 70,05 ммоль), (2-бромэтинил)триизопропилсилан (20,13 г, 77,05 ммоль), диоксан (150 мл) и ацетат калия (13,75 г, 140,09 ммоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли дихлорид бис(4-метилизопропилфенил)рутения(II) (6,43 г, 10,51 ммоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Данную реакционную смесь объединяли с порцией соединения **010-3** (1,0 г) для обработки. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 200 мл этилацетата. Исходный раствор концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и затем растворяли с помощью 200 мл этилацетата. Раствор дважды промывали с помощью 100 мл воды и дважды с помощью 100 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~90:10) с получением соединения **010-4**. LCMS: *масса/заряд* = 393,2 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,53 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 1,11 (s, 21H).

[00323] Стадия 11. Синтез соединения **010-5**

[00324] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **010-4** (15 г, 38,02 ммоль), безводный дихлорметан (300 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (19,66 г, 152,09 ммоль, 26,49 мл). Тремя порциями добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (22,53 г, 79,85 ммоль, 13,17 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Данную реакционную смесь объединяли с порцией соединения **010-4** (1 г) для обработки. В реакционный раствор добавляли 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь перемешивали в течение 5 мин, промывали один раз с помощью 200 мл насыщенного хлорида аммония и затем два раза с помощью полунасыщенного солевого раствора (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали посредством

колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~95:5) с получением соединения **010-5**. LCMS: *масса/заряд* = 657,1 [М-Н]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 1,29-1,04 (m, 21H).

[00325] Стадия **12**. Синтез соединения **010-6**

[00326] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **010-5** (19 г, 28,85 ммоль), дифенилметанимин (6,27 г, 34,62 ммоль, 5,81 мл), диоксан (190 мл), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (3,34 г, 5,77 ммоль) и карбонат цезия (18,80 г, 57,70 ммоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (2,64 г, 2,88 ммоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 50 мл этилацетата. Исходный раствор концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и остаток растворяли с помощью 100 мл этилацетата. Раствор промывали соответственно с помощью 50 мл воды и насыщенного солевого раствора (50 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением неочищенного продукта. В неочищенный продукт добавляли 60 мл этанола. Смесь перемешивали в течение 48 часов и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 20 мл этанола. Осадок на фильтре собирали и высушивали с получением соединения **010-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,88-7,70 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,34-7,21 (m, 5H), 7,17-7,11 (m, 2H), 1,27-1,10 (m, 21H).

[00327] Стадия **13**. Синтез соединения **010-7**

[00328] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **010-6** (1 г, 1,45 ммоль), диоксан (10 мл), ацетат калия (426,84 мг, 4,35 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,10 г, 4,35 ммоль, 42,07 мкл) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (138,22 мг, 289,95 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлорид 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (106,08 мг, 144,97 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот. Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение

2 ч. Данную реакционную смесь объединяли с порциями соединения **010-6** (0,5 г и 0,1 г) для обработки. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Исходный раствор концентрировали до половины при пониженном давлении. Добавляли 30 мл этилацетата. Смесь промывали насыщенным соевым раствором (30 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством колоночной хроматографии (силикагель с размером пор 1000 меш, градиентное элюирование со смесью этилацетат:петролейный эфир = 0%, 2%, 3%, 4%, 5%) с получением соединения **010-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,84-7,72 (m, 2H), 7,55-7,39 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 6H), 7,15 (br d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,21-1,11 (m, 21H).

[00329] Стадия 14. Синтез соединения **010-8**

[00330] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **010-7A** (250 мг, 408,18 мкмоль), безводный толуол (6 мл), воду (1,25 мл), безводный фосфат калия (259,93 мг, 1,22 ммоль) и соединение **010-7** (408,80 мг, 612,26 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлорид [(бис(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладия (II) (27,29 мг, 40,82 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Данную реакционную смесь объединяли с порцией соединения **010-7A** (20 мг) для обработки. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и остаток растворяли с помощью 200 мл этилацетата. Органическую фазу дважды промывали с помощью 10 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~50:50, с 5 частями на тысячу триэтиламина в этилацетате) с получением соединения **010-8**. LCMS: *масса/заряд* = 1073,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00331] Стадия 15. Синтез гидрохлорида соединения **010-9**

[00332] К соединению **010-8** (0,3 г, 279,51 мкмоль) добавляли хлороводород/метанол (4 М, 3,75 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Данную реакционную смесь объединяли с порцией соединения **010-8** (40 мг) для обработки. Реакционный раствор

концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения **010-9**. LCMS: *масса/заряд* = 809,5 [M+H]⁺.

[00333] Стадия **16**. Синтез соединения **010A** и **010B**

[00334] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **010-9** (0,28 г, гидрохлорид), N,N-диметилформамид (2,8 мл), безводный карбонат калия (712,40 мг, 5,15 ммоль) и фторид цезия (195,74 мг, 1,29 ммоль, 47,51 мкл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Данную реакционную смесь объединяли с порцией соединения **010-9** (50 мг) для обработки. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 20 мл этилацетата. Исходный раствор промывали насыщенным солевым раствором (20 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18 OBD, 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % В: 5-40%, прогон в течение 7 мин). Значение pH фракций доводили до приблизительно 9 посредством добавления аммиака по каплям и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Остаток дважды экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси. Смесь очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (изопропиловый спирт с 0,1% аммиака); градиент: % В = 60-60%, прогон в течение 15 мин) с получением соединений **010A** и **010B**.

[00335] Характеристики соединения **010A** определяли следующим образом.

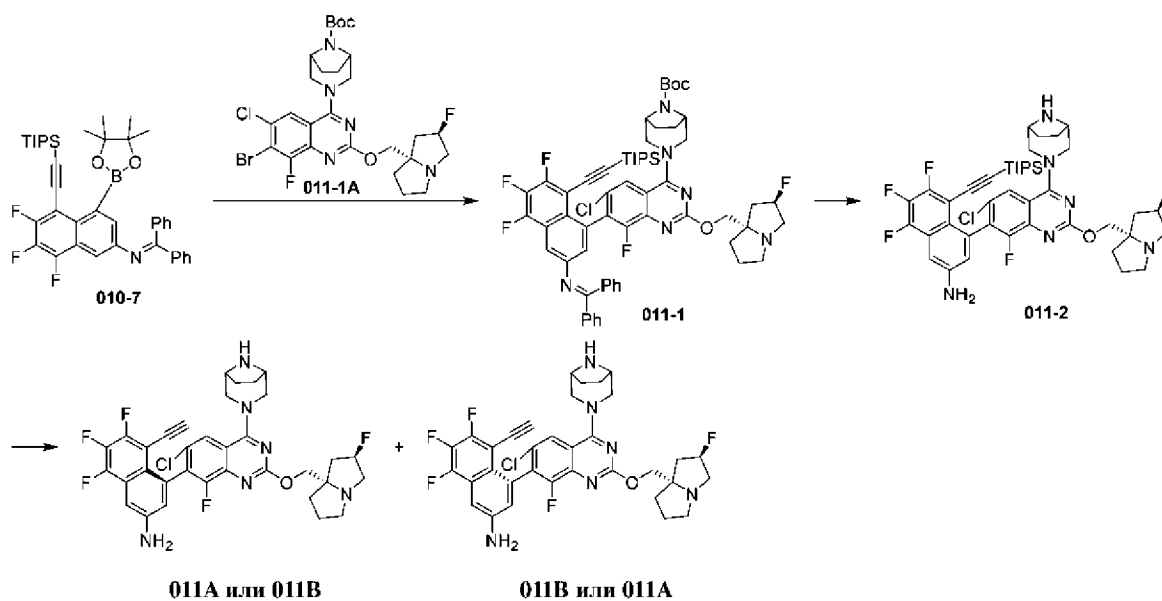
[00336] Способ SFC-анализа: колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, I.D 50 × 4,6 мм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (изопропиловый спирт с 0,1% изопропиламина); градиент: АВ = 60:40, 3 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 0,881 мин, энантиомерный избыток: 100%. LCMS: *масса/заряд* = 653,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,31-7,28 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,41-5,19 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,21-4,04 (m, 3 H), 3,67 (s, 2H), 3,62-3,43 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 2H), 3,19 (s, 1

H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,02-1,82 (m, 8H).

[00337] Характеристики соединения **010B** определяли следующим образом.

[00338] Способ SFC-анализа: колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, I.D 50 × 4,6 мм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (изопропиловый спирт с 0,1% изопропиламина); градиент: А:В = 60:40, 3 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,364 мин, энантиомерный избыток: 96,69%. LCMS: масса/заряд = 653,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,29 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,47- 5,12 (m, 1H), 4,36 (br t, J = 14,0 Гц, 2H), 4,26 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,17 (br d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,11 (br s, 2H), 3,67 (br s, 2H), 3,53 (br t, J = 10,8 Гц, 2H), 3,38-3,24 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,09-2,90 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,31 (br s, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,06-1,81 (m, 8H).

Пример 11



[00339] Стадия 1. Синтез соединения **011-1**

[00340] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **011-1A** (0,2 г, 318,00 мкмоль), безводный толуол (5 мл), воду (1,25 мл), безводный фосфат калия (202,50 мг, 953,99 мкмоль) и соединение **010-7** (318,48 мг, 477,00 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлорид [(бис(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладия(II) (21,26 мг, 31,80 мкмоль). Атмосферу три раза заменяли на азот и смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Данную реакционную смесь объединяли с порцией

соединения **011-1A** (20 мг) для обработки. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и остаток растворяли с помощью 10 мл этилацетата. Органическую фазу дважды промывали с помощью 10 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~40:60, с 5 частями на тысячу триэтиламина в этилацетате) с получением соединения **011-1**. LCMS: *масса/заряд* = 1089,2 [M+H]⁺.

[00341] Стадия 2. Синтез гидрохлорида соединения **011-2**

[00342] К соединению **011-1** (250 мг, 229,41 мкмоль) добавляли хлороводород/метанол (4 М, 6,25 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Данную реакционную смесь объединяли с порцией соединения **011-1** (20 мг) для обработки. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения **011-2**. LCMS: *масса/заряд* = 825,2 [M+H]⁺.

[00343] Стадия 3. Синтез соединения **011A** и соединения **011B**

[00344] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **011-2** (220 мг, гидрохлорид), N,N-диметилформаид (4 мл), безводный карбонат калия (499,11 мг, 3,61 ммоль) и фторид цезия (137,14 мг, 902,81 мкмоль, 33,29 мкл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Данную реакционную смесь объединяли с порцией соединения **011-2** (50 мг) для обработки. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 20 мл этилацетата. Исходный раствор промывали насыщенным солевым раствором (20 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт анализировали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex luna C18 OBD, 80 * 30мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % В: 15-50%, прогон в течение 8 мин). Фракции собирали, рН доводили до приблизительно 9 посредством добавления аммиака по каплям и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Остаток дважды экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата и концентрировали при пониженном

давлении с получением смеси. Смесь очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (изопропиловый спирт с 0,1% аммиака); градиент: % В = 50-50%, прогон в течение 15 мин) с получением соединений **011А** и **011В**.

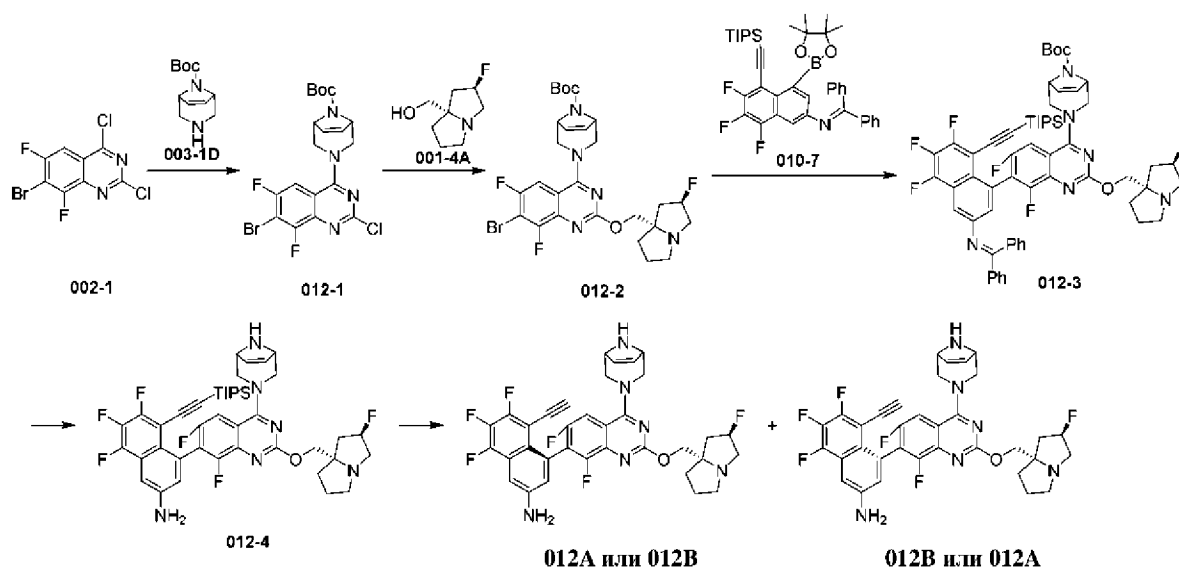
[00345] Характеристики соединения **011А** определяли следующим образом.

[00346] Способ SFC-анализа: колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, I.D 50 × 4,6 мм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (изопропиловый спирт с 0,1% изопропиламина); градиент: А:В = 50:50, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,656 мин, энантиомерный избыток: 100%. LCMS: *масса/заряд* = 669,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,31 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,42-5,19 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 2H), 4,29 (br d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,17 (br d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 3,56 (br dd, J = 18,2, 12,6 Гц, 2H), 3,38-3,25 (m, 2H), 3,21 (br s, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,32 (br s, 1H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 8H).

[00347] Характеристики соединения **011В** определяли следующим образом.

[00348] Способ SFC-анализа: колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, I.D 50 × 4,6 мм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (изопропиловый спирт с 0,1% изопропиламина); градиент: А:В = 50:50, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,930 мин, энантиомерный избыток: 96,56%. LCMS: *масса/заряд* = 669,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,81 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,40-5,19 (m, 1H), 4,43 (br d, J = 13,0 Гц, 1H), 4,37-4,26 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 3,95-3,82 (m, 3H), 3,69 (br d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,61-6,41 (m, 2H), 3,32-3,18 (m, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,41-2,14 (m, 3H), 2,05-1,85 (m, 8H).

Пример 12



[00349] Стадия 1. Синтез соединения **012-1**

[00350] Соединение **002-1** (1 г, 3,19 ммоль) добавляли в безводный дихлорметан (10 мл). Добавляли соединение **003-1D** (736,82 мг, 3,50 ммоль) и триэтиламин (644,70 мг, 6,37 ммоль, 886,79 мкл). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 1 ч. Реакционный раствор последовательно промывали с помощью насыщенного хлорида аммония (20 мл * 2) и 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт перемешивали со смешанным растворителем (петролейный эфир:метил-трет-бутиловый эфир = 4:1, 20 мл) в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью смешанного растворителя при том же соотношении (5 мл * 2) и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **012-1**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 487,0 [M+H]⁺.

[00351] Стадия 2. Синтез соединения **012-2**

[00352] Соединение **012-1** (0,6 г, 1,23 ммоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (3 мл) и N,N-диметилформаид (3 мл). Добавляли карбонат цезия (1,20 г, 3,69 ммоль), соединение **001-4A** (235,02 мг, 1,48 ммоль) и триэтилендиамин (41,40 мг, 369,06 мкмоль, 40,59 мкл). Смесь вводили в реакцию при 30°C в течение 16 ч. Реакционный раствор добавляли в 10 мл метил-трет-бутилового эфира. Смесь промывали с помощью насыщенного хлорида аммония (20 мл * 2) и водную фазу экстрагировали с помощью 10 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия

и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **012-2**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 610,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,30 - 7,28 (m, 1H), 6,20 - 6,12 (m, 2H), 5,42 - 5,20 (m, 1H), 4,78 - 4,58 (m, 2H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 3,81 - 3,59 (m, 2H), 3,32 - 3,19 (m, 3H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,31 - 2,11 (m, 3H), 2,02 - 1,88 (m, 3H), 1,56 (s, 9H).

[00353] Стадия 3. Синтез соединения **012-3**

[00354] Соединение **012-2** (0,25 г, 409,52 мкмоль), соединение **010-7** (300,77 мг, 450,48 мкмоль) и фосфат калия (260,79 мг, 1,23 ммоль) добавляли в толуол (3 мл) и воду (0,6 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлор[(бис(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (54,76 мг, 81,90 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 100°C в течение 3 ч. В реакционный раствор добавляли 10 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл * 2). Слои разделяли. Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **012-3**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 1071,4 [M+H]⁺.

[00355] Стадия 4. Синтез гидрохлорида соединения **012-4**

[00356] Соединение **012-3** (0,2 г, 186,69 мкмоль) добавляли в HCl/метанол (4 мл, 4 M). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 1 ч. Данную реакционную смесь объединяли с соединением **012-3** (порция 50 мг) для обработки. Реакционный раствор непосредственно концентрировали. Неочищенное вещество перемешивали с 5 мл этилацетата в течение 2 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью этилацетата (2 мл * 2) и высушивали при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения **012-4**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 807,3 [M+H]⁺.

[00357] Стадия 5. Синтез соединения **012A** и соединения **012B**

[00358] Соединение **012-4** (0,1 г, гидрохлорид) добавляли в N,N-диметилформамид (2 мл). Добавляли карбонат калия (85,64 мг, 619,61 мкмоль) и фторид цезия (37,65 мг, 247,85 мкмоль, 9,14 мкл). Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 16 часов. Данную реакционную смесь объединяли с соединением **012-4** (порция 50 мг) для обработки.

Реакционный раствор разбавляли с помощью 5 мл этилацетата и промывали с помощью 10 мл воды. Водную фазу экстрагировали с помощью 5 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: В: 1-40%; время прогона: 7 мин). В отделенный раствор добавляли каплю аммиака с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (этанол с 0,1% аммиака); градиент: % В = 50-50%, прогон в течение 13 мин) с получением соединения **012А** и соединения **012В**.

[00359] Анализ и определение характеристик соединения **012А** осуществляли следующим образом.

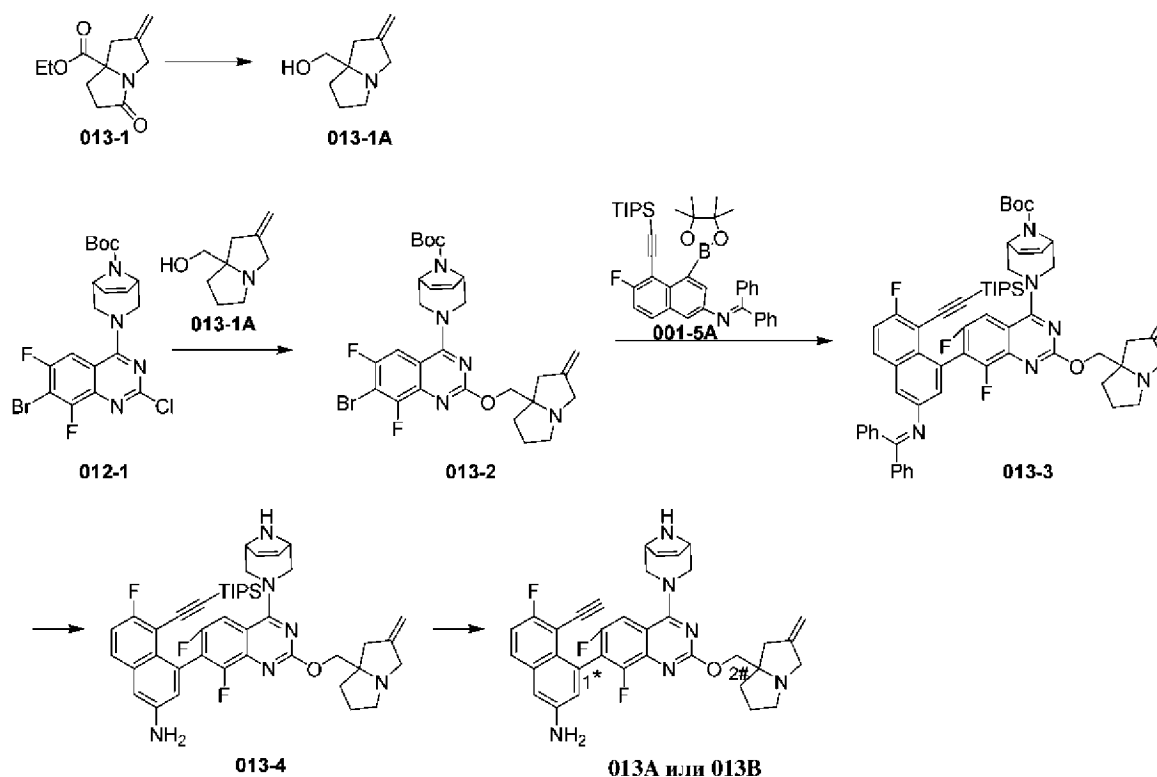
[00360] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralcel OD-3, 50 × 4,6 мм, I.D. 3 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50%, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,516 мин, ee 100%. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 651,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,57 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,47 - 6,31 (m, 2H), 5,68 - 5,45 (m, 1H), 4,72 - 4,59 (m, 6H), 4,13 - 3,77 (m, 5H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 2,80 - 2,42 (m, 3H), 2,39 - 2,15 (m, 3H).

[00361] Анализ и определение характеристик соединения **012В** осуществляли следующим образом.

[00362] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralcel OD-3, 50 × 4,6 мм, I.D. 3 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50%, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,751 мин, ee 96,64%. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 651,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,60-7,55 (m, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,39 - 6,27 (m, 2H), 5,59 - 5,38 (m, 1H), 4,66 - 4,41 (m, 4H), 4,26 (d, J = 14,8 Гц, 2H), 3,97

- 3,65 (m, 5H), 3,42 (s, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,65 - 2,45 (m, 2H), 2,40 - 2,16 (m, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 1H).

Пример 13



[00363] Стадия 1. Синтез соединения **013-1A**

[00364] Соединение **013-1** (1,8 г, 5,57 ммоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (20 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и смесь охлаждали до 10°C. Тремя частями добавляли алюмогидрид лития (633,94 мг, 16,70 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь медленно нагревали до 20°C и осуществляли реакцию в течение 10 мин, а затем нагревали до 70°C и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C. Реакционную смесь гасили посредством медленного добавления 0,6 мл воды. Затем добавляли 0,6 мл 15% раствора гидроксида натрия и 1,8 мл воды. Смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли 5 г сульфата натрия в виде твердого вещества. Смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **013-1A**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,88 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 3,32 - 3,18 (m, 3H), 3,13 - 2,97 (m, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 1,95 - 1,54 (m, 5H).

[00365] Стадия 2. Синтез соединения **013-2**

[00366] Соединение **012-1** (0,55 г, 1,13 ммоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (2,5 мл) и N,N-диметилформамид (2,5 мл). Добавляли карбонат цезия (10 г, 3,38 ммоль), соединение **013-1A** (190,06 мг, 1,24 ммоль) и триэтилендиамин (37,95 мг, 338,31 мкмоль, 37,20 мкл). Смесь вводили в реакцию при 30°C в течение 20 ч. Данную реакционную смесь объединяли с порцией соединения **012-1** (50 мг) для обработки. Реакционный раствор добавляли в 10 мл метил-трет-бутилового эфира и промывали с помощью насыщенного хлорида аммония (20 мл * 2). Водную фазу экстрагировали с помощью 10 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:0 до 1:4) с получением соединения **013-2**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 604,1 [M+H]⁺.

[00367] Стадия 3. Синтез соединения **013-3**

[00368] Соединение **001-5A** (517,29 мг, 818,88 мкмоль), соединение **013-2** (0,45 г, 744,44 мкмоль) и фосфат калия (474,06 мг, 2,23 ммоль) добавляли в толуол (5 мл) и воду (1 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлор[[бис(1-адамантил)-н-бутилфосфин]-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (99,55 мг, 148,89 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь вводили в реакцию при 90°C в течение 3,5 ч. Реакционный раствор промывали с помощью 10 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **013-3**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 1029,3 [M+H]⁺.

[00369] Стадия 4. Синтез гидрохлорида соединения **013-4**

[00370] Соединение **013-3** (0,5 г, 485,76 мкмоль) добавляли в хлороводород/метанол (10 мл, 4 M). Смесь вводили в реакцию при 20°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. В неочищенный продукт добавляли 5 мл этилацетата. Смесь перемешивали в течение 16 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью этилацетата (2 мл * 2) и высушивали при пониженном давлении с

получением гидрохлорида соединения **013-4**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 765,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,31 - 8,20 (m, 2H), 7,94 - 7,84 (m, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 2H), 6,62 - 6,48 (m, 1H), 6,44 - 6,28 (m, 1H), 5,36 - 5,34 (m, 2H), 5,28 - 5,18 (m, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 2H), 4,72 - 4,61 (m, 2H), 4,55 - 4,38 (m, 2H), 4,07 - 3,91 (m, 2H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 1H), 2,91-2,84(m, 1H), 2,58 - 2,34 (m, 2H), 2,33 - 2,11 (m, 3H), 1,94 - 1,72 (m, 1H), 1,03 - 0,84 (m, 18H), 0,71 - 0,54 (m, 3H).

[00371] Стадия 5. Синтез соединения **013A** и соединения **013B**

[00372] Соединение **013-4** (0,42 г, гидрохлорид) добавляли в N,N-диметилформамид (5 мл). Добавляли карбонат калия (362,14 мг, 2,62 ммоль) и фторид цезия (159,21 мг, 1,05 ммоль, 38,64 мкл). Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 15 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью 10 мл этилацетата и промывали с помощью 20 мл воды. Водную фазу экстрагировали с помощью 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородная кислота); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % В = 10-40%; время прогона: 8 мин). Значение рН фракций доводили до ~7 посредством добавления аммиака по каплям с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: DAICEL DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (этанол с 0,1% аммиака); градиент: % В = 50-50%, прогон в течение 15 мин) с получением соединения **013A** и соединения **013B**. Атомы углерода с "*" и "#" представляют собой хиральные атомы углерода и существуют в виде одного энантиомера (R) или (S). Соединение **013A** характеризуется конфигурацией "1S,2R", или "1S,2S", или "1R,2R", или "1R,2S", или "1S", или "1R", или "2S", или "2R"; соединение **013B** характеризуется конфигурацией "1S,2R", или "1S,2S", или "1R,2R", или "1R,2S", или "1S", или "1R", или "2S", или "2R".

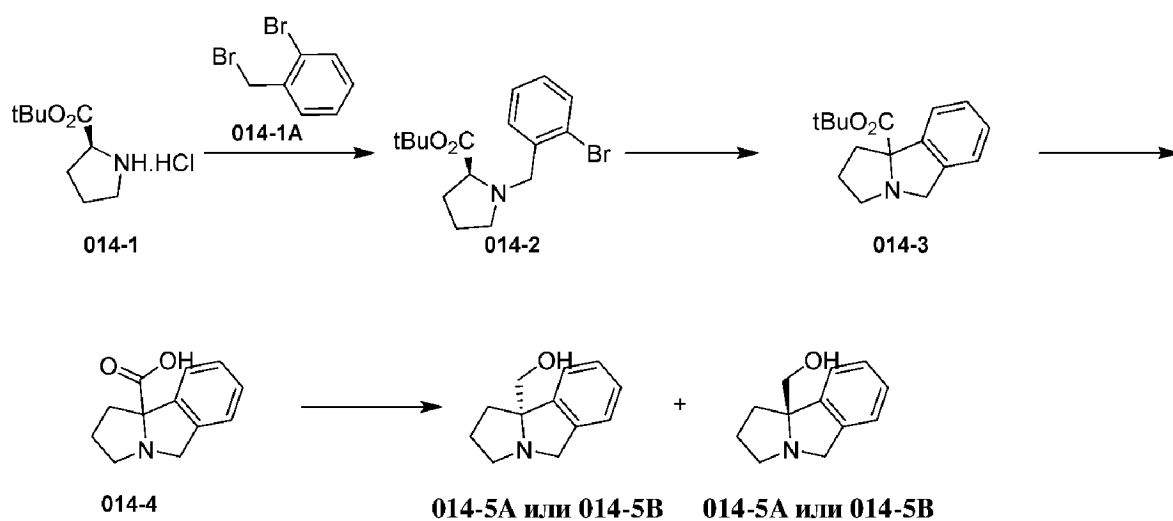
[00373] Анализ и определение характеристик соединения **013A** осуществляли следующим образом.

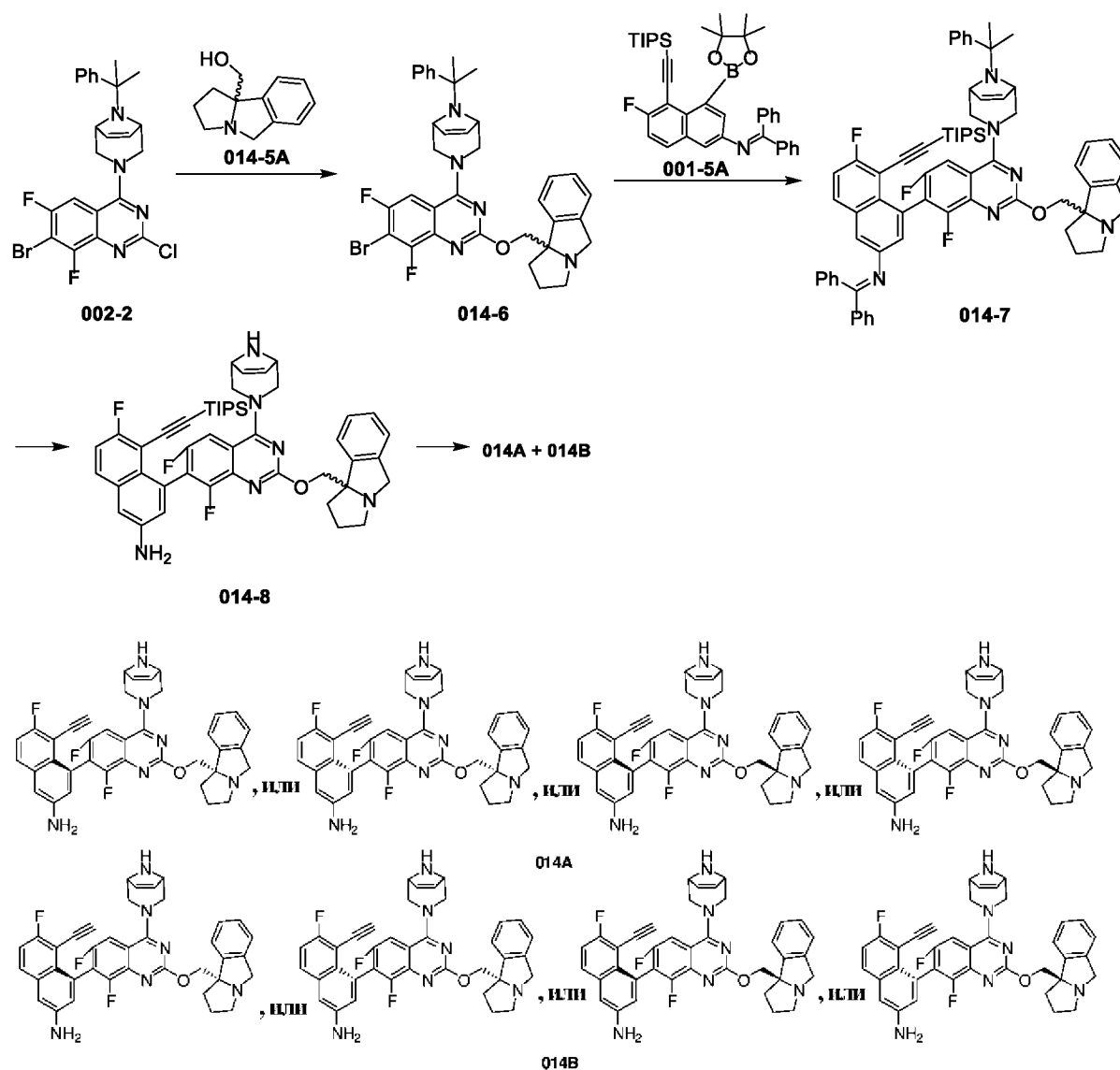
[00374] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak IG-3, $50 \times 4,6$ мм, I.D. 3мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO_2), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 50~50%, 6 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, $R_t = 0,662$ мин, ee 100%. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 609,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 7,74$ (dd, $J = 6,0, 9,2$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,42 - 6,24 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,69 - 4,46 (m, 4H), 4,36 - 4,14 (m, 3H), 3,96 - 3,79 (m, 3H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,23 - 2,04 (m, 3H).

[00375] Анализ и определение характеристик соединения **013В** осуществляли следующим образом.

[00376] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak IG-3, $50 \times 4,6$ мм, I.D. 3мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO_2), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 50~50%, 6 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, $R_t = 1,152$ мин, ee 99,38%. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 609,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 7,74$ (dd, $J = 5,6, 9,2$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,34-6,26 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,57 - 4,40 (m, 4H), 4,20 - 4,09 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,28 - 3,24 (m, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 3H).

Пример 14





[00377] Стадия 1. Синтез соединения **014-2**

[00378] Соединение **014-1** (3,00 г, 17,52 ммоль) добавляли в N,N-диметилформамид (30 мл). Добавляли карбонат калия (3,63 г, 26,28 ммоль) и соединение **014-1A** (4,47 г, 17,87 ммоль). Смесь вводили в реакцию при 20°C в течение 2 часов. В реакционный раствор добавляли 30 мл воды и смесь экстрагировали с помощью метил-трет-бутилового эфира (20 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:0 до 10:1) с получением соединения **014-2**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 340,1 [M+H]⁺.

[00379] Стадия 2. Синтез соединения **014-3**

[00380] трет-Бутоксид лития (1,18 г, 14,69 ммоль, 1,32 мл),

трис(дибензилиденацетон)дипалладий (134,56 мг, 146,95 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2-(N,N-диметиламино)-бифенил (144,58 мг, 367,37 мкмоль) добавляли в 1,4-диоксан (35 мл). Атмосферу три раза заменяли на аргон и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли додекан (1,25 г, 7,35 ммоль, 1,67 мл) и соединение **014-2** (2,5 г, 7,35 ммоль). Атмосферу три раза заменяли на аргон и смесь вводили в реакцию при 85°C в атмосфере аргона течение 16 ч. В реакционный раствор добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 2). Органическую фазу промывали с помощью 30 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Концентрированную органическую фазу очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:0 до 0:1) с получением соединения **014-3**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 260,1 [M+H]⁺.

[00381] Стадия 3. Синтез трифторацетата соединения **014-4**

[00382] Соединение **014-3** (1 г, 3,86 ммоль) добавляли в трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь вводили в реакцию при 20°C в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата соединения **014-4**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 204,2 [M+H]⁺.

[00383] Стадия 4. Синтез соединения **014-5A** и соединения **014-5B**

[00384] Соединение **014-4** (2,5 г, 7,88 ммоль, трифторацетат) добавляли в безводный тетрагидрофуран (30 мл). Смесь охлаждали до 10°C. Добавляли алюмогидрид лития (897,14 мг, 23,64 ммоль). Смесь вводили в реакцию при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления 1 мл воды в реакционный раствор с последующим добавлением 1 мл 15% раствора гидроксида натрия и 3 мл воды. Смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли 5 г сульфата натрия в виде твердого вещества и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колодка: Phenomenex luna C18, 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % В = 1-30%; время прогона: 10 мин). Рацемат очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (SFC)

(колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (этанол с 0,1% аммиака); градиент: % В = 35-35%, прогон в течение 9 мин) с получением соединения **14-5А** и соединения **14-5В**.

[00385] Анализ и определение характеристик соединения **14-5А** осуществляли следующим образом.

[00386] Способ SFC-анализа (колонка: Lux Cellulose-2, 100 × 4,6 мм, I.D. 3 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 40~60%, 3 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,118 мин, ee 99,44%. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 190,2 [M+H]⁺.

[00387] Анализ и определение характеристик соединения **14-5В** осуществляли следующим образом.

[00388] Способ SFC-анализа (колонка: Lux Cellulose-2, 100 × 4,6 мм, I.D. 3 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 40~60%, 3 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 2,285 мин, ee 100%. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 190,2 [M+H]⁺.

[00389] Стадия 5. Синтез соединения **014-6**

[00390] Соединение **002-2** (0,2 г, 395,43 мкмоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (1,0 мл) и N,N-диметилформамид (1,0 мл). Добавляли карбонат цезия (386,51 мг, 1,19 ммоль), соединение **014-5А** (82,32 мг, 434,97 мкмоль) и триэтилендиамин (13,31 мг, 118,63 мкмоль, 13,05 мкл). Смесь вводили в реакцию при 30°C в течение 20 ч. Данную реакционную смесь объединяли с соединением **002-2** (порция 30 мг) для обработки. Реакционный раствор добавляли в 10 мл метил-трет-бутилового эфира и промывали с помощью насыщенного хлорида аммония (20 мл * 2). Водную фазу экстрагировали с помощью 10 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:0 до 1:4) с получением соединения **014-6**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 658,1 [M+H]⁺.

[00391] Стадия 6. Синтез соединения **014-7**

[00392] Соединение **001-5A** (158,27 мг, 250,54 мкмоль), соединение **014-6** (0,15 г, 227,76 мкмоль) и фосфат калия (145,04 мг, 683,29 мкмоль) добавляли в толуол (2 мл) и воду (0,4 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлор[(бис(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (30,46 мг, 45,55 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь вводили в реакцию при 90°C в течение 8 ч. Реакционный раствор промывали с помощью 10 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **014-7**. LCMS: MS: *масса/заряд*(ESI) = 1083,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 5H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,26 - 7,07 (m, 10H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,11 - 6,01 (m, 1H), 5,94 - 5,91 (m, 1H), 4,59 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,53 - 4,43 (m, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,83 - 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 1H), 2,73 - 2,43 (m, 2H), 2,04 - 1,94(s, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,7-1,61 (m, 1H), 1,35 - 1,29 (m, 6H), 0,92 - 0,74 (m, 18H), 0,58 - 0,44 (m, 3H).

[00393] Стадия 7. Синтез соединения **014-8**

[00394] Соединение **014-7** (0,15 г, 138,45 мкмоль) добавляли в трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь нагревали до 70°C и осуществляли реакцию в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и разбавляли с помощью 5 мл этилацетата. Смесь промывали с помощью 10 мл воды, промывали с помощью 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и промывали с помощью 20 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. Водную фазу экстрагировали с помощью 10 мл этилацетата и органическую фазу удаляли. Водные фазы собирали, pH медленно доводили до 9 с применением карбоната натрия в виде твердого вещества и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **014-8**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 801,5

[M+H]⁺.

[00395] Стадия **8**. Синтез соединения **014А** и соединения **014В**

[00396] Соединение **014-8** (0,08 г, 95,52 мкмоль) добавляли в N,N-диметилформамид (1,5 мл). Добавляли карбонат калия (66,01 мг, 477,62 мкмоль) и фторид цезия (29,02 мг, 191,05 мкмоль, 7,04 мкл). Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 15 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью 5 мл этилацетата и промывали с помощью 10 мл воды. Водную фазу экстрагировали с помощью 5 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna C18, 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % В = 13-43%; время прогона: 8 мин). Значение рН раствора фракции регулировали до 7 посредством добавления водного раствора аммиака и затем очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: DAICEL CHIRALCEL AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (этанол с 0,1% аммиака); градиент: % В = 50-50%, прогон в течение 15 мин) с получением соединения **014А** и соединения **014В**.

[00397] Анализ и определение характеристик соединения **014А** осуществляли следующим образом.

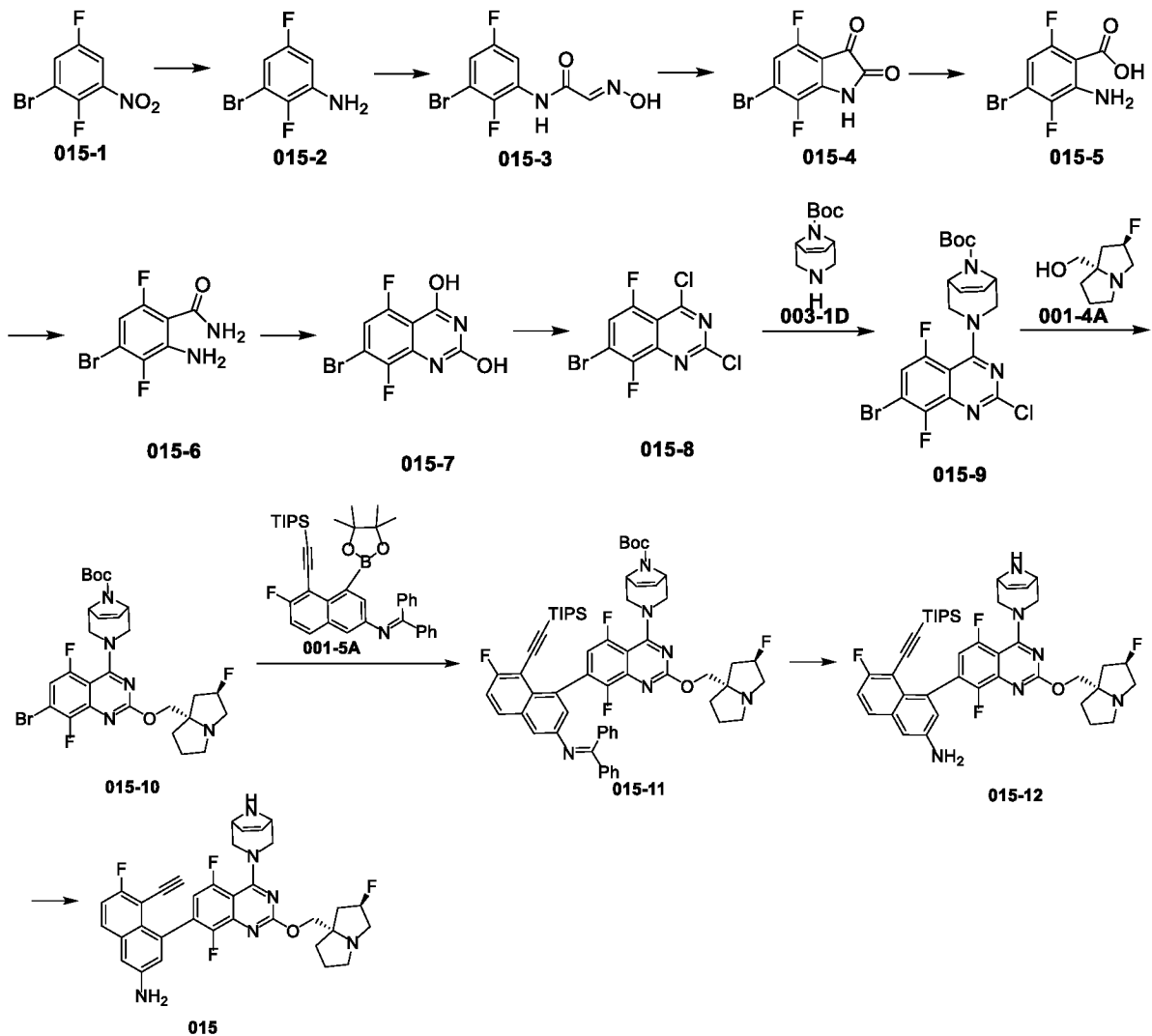
[00398] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм, I.D. 3мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50%, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,533 мин, ee 100%. LCMS: MS: *масса/заряд*(ESI) = 645,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,74 (dd, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,33 - 6,22 (m, 2H), 4,80 - 4,76 (m, 1H), 4,70 - 4,55 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,87 - 3,72 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,63 - 2,49 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H).

[00399] Анализ и определение характеристик соединения **014В** осуществляли

следующим образом.

[00400] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм, I.D. 3мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: (этанол с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50%, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм, Rt = 1,794 мин, ee 100%. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 645,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,63 (dd, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,21 - 6,10 (m, 2H), 4,66 - 4,44 (m, 3H), 4,40 - 4,24 (m, 3H), 4,05 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 3,72 - 3,57 (m, 2H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 1H).

Пример 15



[00401] Стадия 1. Синтез соединения **015-2**

[00402] Порошок железа (11,73 г, 210,10 ммоль) и хлорид аммония (224,76 мг,

4,20 ммоль) добавляли в воду (10 мл) и уксусную кислоту (5 мл). Смесь нагревали до 80°C. Раствор соединения **015-1** (10 г, 42,02 ммоль) медленно добавляли в этанол (100 мл). Смесь вводили в реакцию в течение 0,5 ч. Данную реакционную смесь объединяли с **015-1** (порция 1 г) для обработки. Смесь фильтровали и осадок на фильтре ополаскивали с применением этилацетата (100 мл * 3). Фильтрат концентрировали и затем добавляли 100 мл этилацетата. Смесь последовательно промывали с помощью 100 мл насыщенного бикарбоната натрия и 200 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **015-2**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 249,0 [M+42]⁺.

[00403] Стадия 2. Синтез соединения **015-3**

[00404] Соединение, представляющее собой гидрат трихлорацетальдегида (11,93 г, 72,11 ммоль, 9,39 мл), сульфат натрия (54,63 г, 384,61 ммоль, 39,02 мл) и гидрохлорид гидроксилamina (11,69 г, 168,27 ммоль) добавляли в воду (200 мл). Добавляли раствор соединения **015-2** (10 г, 48,08 ммоль) в этаноле (30 мл) и хлористоводородной кислоте (12 М, 8,41 мл). Смесь вводили в реакцию при 70°C в течение 20 часов. Данную реакционную смесь объединяли с соединением **015-2** (порция 1 г) для обработки. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре высушивали с получением соединения **015-3**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 278,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,01-7,97 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H).

[00405] Стадия 3. Синтез соединения **015-4**

[00406] Соединение **015-3** (7 г, 25,09 ммоль) добавляли в концентрированную серную кислоту (35 мл). Смесь вводили в реакцию при 90°C в течение 1 ч. Реакционный раствор добавляли в 100 мл ледяной воды и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 100 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **015-4**.

[00407] Стадия 4. Синтез соединения **015-5**

[00408] Соединение **015-4** (6,7 г, 25,57 ммоль) добавляли в гидроксид натрия (2 М, 115,07 мл). Добавляли пероксид водорода (11,50 г, 101,44 ммоль, 9,75 мл, содержание 30%). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 1 часа. Данную реакционную смесь

объединяли с соединением **015-4** (порция 0,5 г) для обработки. Реакционный раствор добавляли в 100 мл раствора тиосульфата натрия и смесь экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата с удалением примесей. Водную фазу собирали и рН доводили до 6 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты. После получения отрицательного результата теста с применением бумаги, пропитанной крахмалом и KI, рН дополнительно доводили до 3 с помощью хлористоводородной кислоты. Твердое вещество осаждали. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 150 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **015-5**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 251,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 6,54 (dd, *J* = 5,2, 10,4 Гц, 1H).

[00409] Стадия 5. Синтез соединения **015-6**

[00410] Соединение **015-5** (2,5 г, 9,92 ммоль) добавляли в N,N-диметилформамид (20 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,54 г, 11,90 ммоль, 2,07 мл), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид (2,28 г, 11,90 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (1,61 г, 11,90 ммоль) и аммиак/метанол (7 М, 1,98 мл). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 20 часов. Реакционную смесь нагревали до 30°C и осуществляли реакцию в течение 4 ч. В реакционный раствор добавляли 40 мл воды и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **015-6**. LCMS: MS: *масса/заряд*(ESI) = 250,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8,28 - 8,05 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 1H), 6,78 (s, 2H).

[00411] Стадия 6. Синтез соединения **015-7**

[00412] Соединение **015-6** (2 г, 7,97 ммоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (20 мл). Добавляли карбонилдиимидазол (1,94 г, 11,95 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (2,43 г, 15,93 ммоль, 2,40 мл). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 1 часа. В реакционный раствор добавляли 30 мл воды и смесь вводили в реакцию при 50°C в течение 2 ч. Смесь экстрагировали с помощью метил-трет-бутилового эфира (15 мл * 2) и органическую фазу удаляли. Значение рН водной фазы доводили до 2-3

с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты. Твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью воды (5 мл * 2) и затем высушивали при пониженном давлении с получением соединения **015-7**. LCMS: MS: *масса/заряд*(ESI) = 276,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 11,75 - 11,40 (m, 2H), 7,50 - 7,35 (m, 1H).

[00413] Стадия 7. Синтез соединения **015-8**

[00414] Соединение **015-7** (1,5 г, 5,41 ммоль) добавляли в оксихлорид фосфора (15 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,50 г, 27,07 ммоль, 4,72 мл). Смесь вводили в реакцию при 100°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали. Концентрированный продукт разбавляли с помощью 30 мл этилацетата и медленно добавляли в 50 мл раствора бикарбоната натрия, охлажденного на льду. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, последовательно промывали с помощью 50 мл насыщенного хлорида аммония и 50 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **015-8**.

[00415] Стадия 8. Синтез соединения **015-9**

[00416] Соединение **015-8** (0,5 г, 1,59 ммоль) добавляли в безводный дихлорметан (5 мл). Добавляли соединение **003-1D** (368,41 мг, 1,75 ммоль) и триэтиламин (322,35 мг, 3,19 ммоль, 443,40 мкл). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 2 ч. Реакционный раствор последовательно промывали с помощью насыщенного хлорида аммония (20 мл * 2) и 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:0 до 1:1) с получением соединения **015-9**. LCMS: MS: *масса/заряд*(ESI) = 487,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,51 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 6,09 - 5,90 (m, 2H), 4,77 - 4,42 (m, 3H), 4,02 - 3,46 (m, 3H), 1,51 (s, 9H).

[00417] Стадия 9. Синтез соединения **015-10**

[00418] Соединение **015-9** (0,48 г, 984,16 мкмоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (2,5 мл) и N,N-диметилформамид (2,5 мл). Добавляли карбонат цезия (961,98 мг, 2,95 ммоль), соединение **001-4A** (188,02 мг, 1,18 ммоль) и триэтилендиамин

(33,12 мг, 295,25 мкмоль, 32,47 мкл). Смесь вводили в реакцию при 20°C в течение 20 ч. Реакционный раствор добавляли в 10 мл метил-трет-бутилового эфира. Смесь промывали с помощью насыщенного хлорида аммония (20 мл * 2) и водную фазу экстрагировали с помощью 10 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **015-10**. LCMS: MS: *масса/заряд*(ESI) = 610,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,03 - 6,92 (m, 1H), 6,07 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 5,42 - 5,14 (m, 1H), 4,70 - 4,54 (m, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 3,35 - 3,24 (m, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,28 - 2,12 (m, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 3H), 1,51 (s, 9H).

[00419] Стадия 10. Синтез соединения **015-11**

[00420] Соединение **001-5A** (284,57 мг, 450,48 мкмоль), соединение **015-10** (0,25 г, 409,52 мкмоль) и фосфат калия (260,79 мг, 1,23 ммоль) добавляли в толуол (3 мл) и воду (0,6 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлор[(бис(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (54,76 мг, 81,90 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 90°C в течение 3 ч. В реакционный раствор добавляли 10 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл * 2). Слои разделяли. Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **015-11**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 1035,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,66 - 6,56 (m, 1H), 6,25 - 6,03 (m, 2H), 5,39 - 5,16 (m, 1H), 4,80 - 4,40 (m, 3H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 1H), 3,87 - 3,55 (m, 2H), 3,52 - 3,32 (m, 1H), 3,31 - 3,08 (m, 3H), 3,03 - 2,91 (m, 1H), 2,36 - 2,10 (m, 3H), 2,00 - 1,85 (m, 3H), 1,62 - 1,39 (m, 9H), 0,95 - 0,77 (m, 18H), 0,61 - 0,48 (m, 3H).

[00421] Стадия 11. Синтез гидрохлорида соединения **015-12**

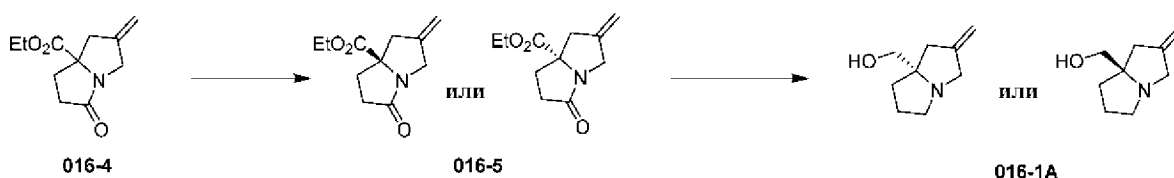
[00422] Соединение **015-11** (0,2 г, 193,18 мкмоль) добавляли в HCl/метанол (4 мл, 4 M). Смесь вводили в реакцию при 18°C в течение 1 ч. Реакционный раствор непосредственно

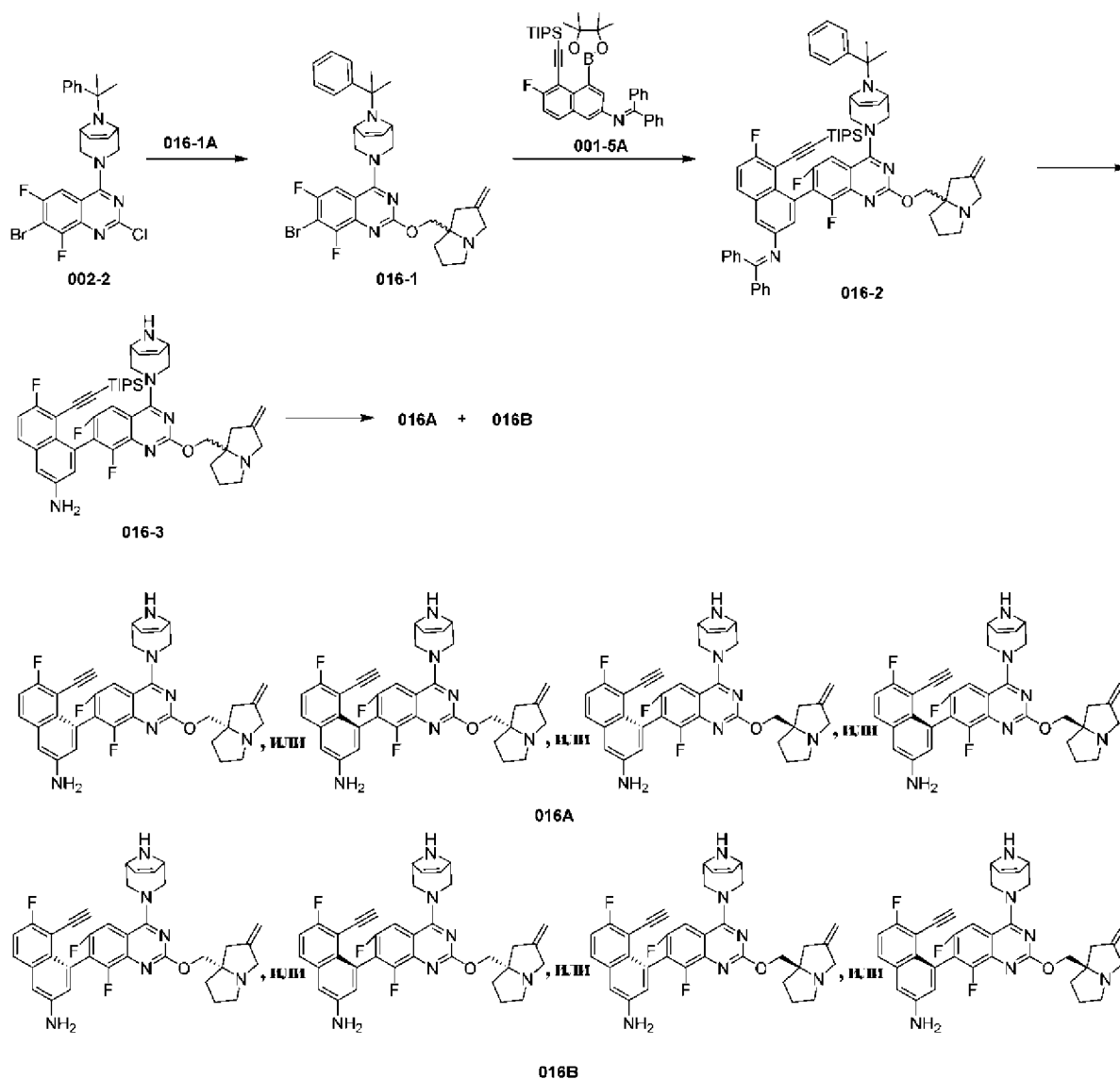
концентрировали. Неочищенное вещество перемешивали с 5 мл этилацетата в течение 2 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью этилацетата (2 мл * 2) и концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения **015-12**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 771,3 [M+H]⁺.

[00423] Стадия **12**. Синтез соединения **015**

[00424] Соединение **015-12** (0,1 г, гидрохлорид) добавляли в N,N-диметилформамид (2 мл). Добавляли карбонат калия (85,59 мг, 619,25 мкмоль) и фторид цезия (37,63 мг, 247,70 мкмоль, 9,13 мкл). Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 5 часов. Данную реакционную смесь объединяли с соединением **015-12** (порция 50 мг) для обработки. Реакционный раствор разбавляли с помощью 5 мл этилацетата и промывали с помощью 10 мл воды. Водную фазу экстрагировали с помощью 5 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM бикарбоната аммония); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона, % В = 50-80%; время прогона: 8 мин) с получением соединения **015**. LCMS: MS: *масса/заряд* (ESI) = 615,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,71 (dd, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 5,2, 11,6 Гц, 1H), 6,27 - 6,18 (m, 2H), 5,41 - 5,22 (m, 1H), 4,30 - 4,07 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 4H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,40 - 2,10 (m, 3H), 2,07 - 1,85 (m, 3H).

Пример 16





[00425] Стадия 1. Синтез соединения **016-5**

[00426] Соединение **016-4** (15 г) очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralpak IH, 250 * 50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), В: [0,1% аммиак-этанол]; % В: 20-20%) с получением соединения **016-5**. Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak IH-3, 100 × 4,6 мм, I.D. 3 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (EtOH с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 10~50%, 4 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 2000 фунтов/кв. дюйм), Rt = 1,489 мин, ee = 98,82%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,99 - 4,86 (m, 2H), 4,26 - 3,95 (m, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,87 - 2,12 (m, 4H), 1,91 (s, 1H), 1,20 - 1,08 (m, 3H).

[00427] Стадия 2. Синтез соединения **016-1A**

[00428] Тетрагидроалюминат лития (1,55 г, 40,15 ммоль, чистота 98%) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл). Раствор охлаждали до 0°C. Добавляли раствор

соединения **016-5** (2,8 г, 13,38 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) в атмосфере азота, и смесь нагревали до 70°C, и осуществляли реакцию в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли 1,5 мл воды при 0°C. Добавляли 1,5 мл 15% раствора NaOH и добавляли 4,5 мл воды. Смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью 10 мл тетрагидрофурана. Фильтрат концентрировали с получением соединения **016-1A**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,99 - 4,86 (m, 2H), 4,26 - 3,95 (m, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,74 - 2,27 (m, 4H), 1,91 (s, 1H), 1,20 - 1,08 (m, 3H).

[00429] Стадия 3. Синтез соединения **016-1**

[00430] Соединение **002-2** (0,6 г, 1,19 ммоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (3 мл) и N,N-диметилформамид (3 мл). Добавляли карбонат цезия (1,16 г, 3,56 ммоль), соединение **016-1A** (199,94 мг, 1,30 ммоль) и триэтилендиамин (39,92 мг, 355,88 мкмоль, 39,14 мкл). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 16 ч. Реакционный раствор добавляли в 10 мл метил-трет-бутилового эфира. Смесь промывали с помощью 20 мл воды. Водную фазу экстрагировали с помощью 10 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:0 до 1:4) с получением соединения **016-1**. MS: *масса/заряд* (ESI) = 622,2 [M+H]⁺.

[00431] Стадия 4. Синтез соединения **016-2**

[00432] Соединение **001-5A** (639,26 мг, 1,01 ммоль), соединение **016-1** (0,42 г, 674,65 мкмоль) и фосфат калия (429,62 мг, 2,02 ммоль) добавляли в смешанный раствор толуола (5 мл) и воды (1 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлор[[бис(1-адамантил)-н-бутилфосфин]-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (90,22 мг, 134,93 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C и осуществляли реакцию в течение 3 ч. Реакционный раствор промывали с помощью 10 мл воды и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл x 2). Слои разделяли. Органические фазы объединяли, промывали с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали

посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 0:1) с получением соединения **016-2**. MS: *масса/заряд* (ESI) = 1047,3 [M+H]⁺.

[00433] Стадия 5. Синтез соединения **016-3**

[00434] Соединение **016-2** (250,00 мг, 238,69 мкмоль) добавляли в трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь нагревали до 70°C и осуществляли реакцию в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали и разбавляли с помощью 5 мл этилацетата. Смесь промывали с помощью 10 мл воды и промывали с помощью 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты (8 мл x 2). Водную фазу экстрагировали с помощью 10 мл этилацетата и органическую фазу удаляли. Водные фазы собирали, pH медленно доводили до 9 с применением карбоната натрия в виде твердого вещества и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **016-3**. MS: *масса/заряд* (ESI) = 765,3 [M+H]⁺.

[00435] Стадия 6. Синтез соединения **016А** и соединения **016В**

[00436] Соединение **016-3** (80 мг, 104,58 мкмоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли карбонат калия (72,27 мг, 522,88 мкмоль) и фторид цезия (47,66 мг, 313,73 мкмоль, 11,57 мкл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 10-45%, 7 мин). Раствор фракций добавляли в насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Смесь концентрировали. Ацетонитрил удаляли и остаток экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл x 3). Органические фазы объединяли и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), подвижная фаза: В [0,1% аммиак-этанол]; % В: 50-50%, 16 мин) с получением соединений **016А** и **016В**.

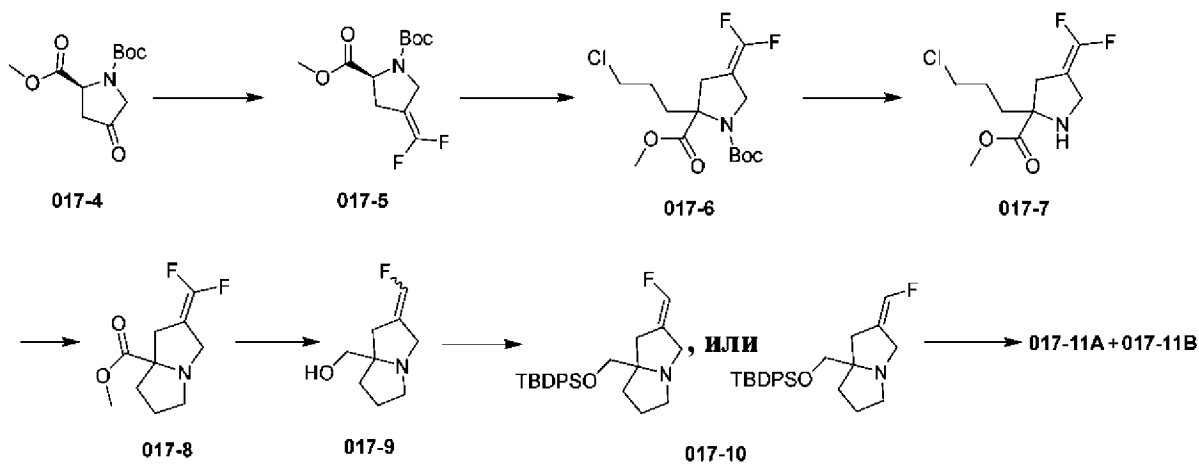
[00437] Анализ и определение характеристик **016А** осуществляли следующим образом.

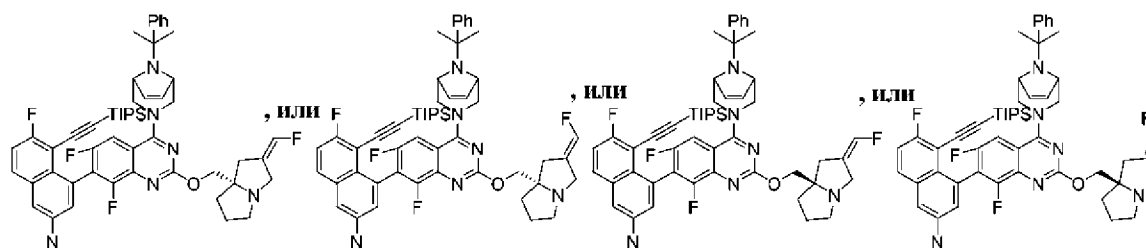
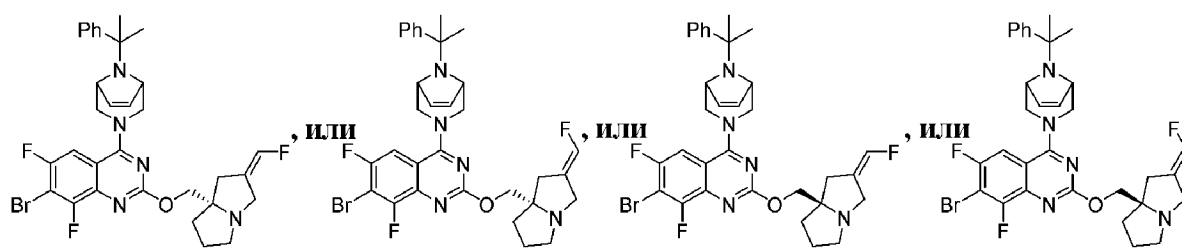
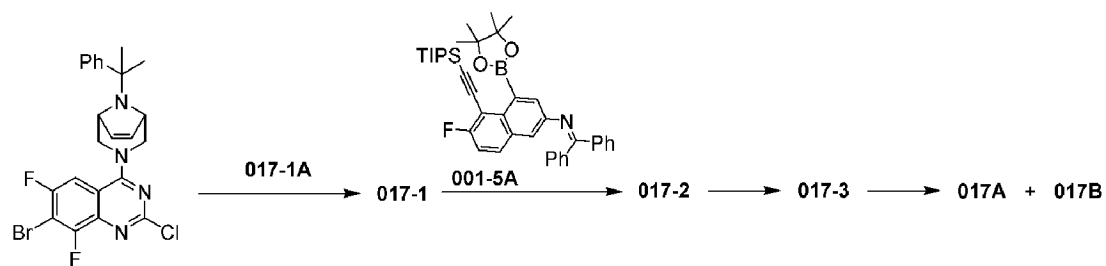
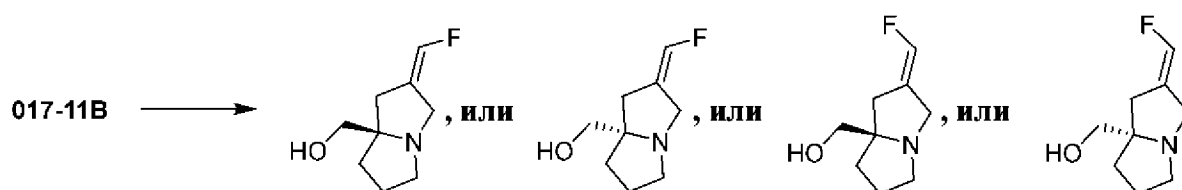
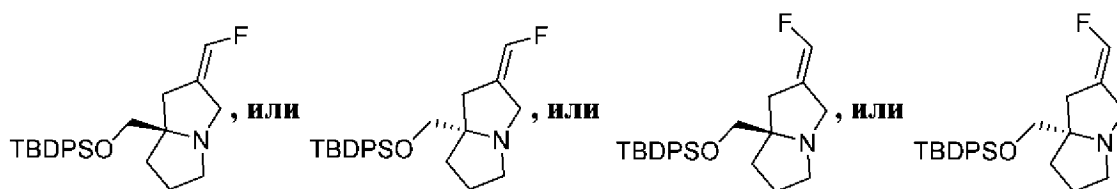
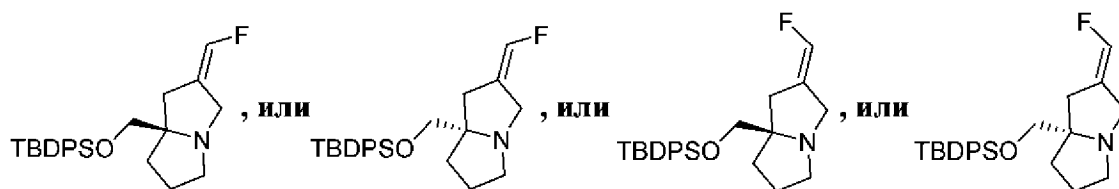
[00438] LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 609,3 [M+H]⁺.

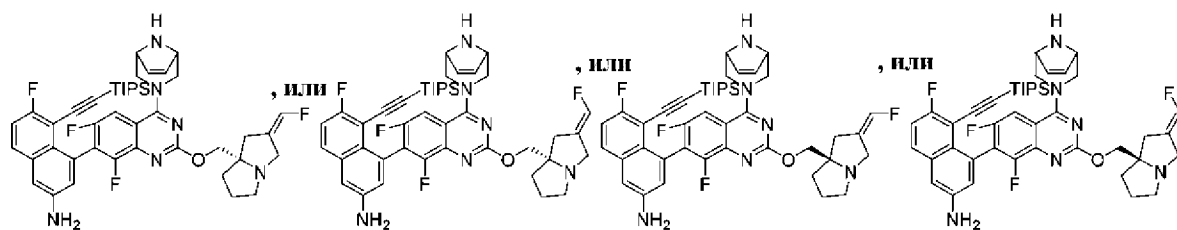
[00439] Анализ и определение характеристик **016В** осуществляли следующим образом.

[00440] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak IG-3, 50 × 4,6 мм, I.D. 3мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (EtOH с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 50~40%, прогон в течение 3 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм), Rt = 1,25 мин, ee = 98,2%. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 609,3 [M+H]⁺.
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,63 - 7,74 (m, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 1 H), 6,20 - 6,38 (m, 2 H), 4,94 - 5,06 (m, 2 H), 4,32 - 4,48 (m, 2 H), 4,16 - 4,28 (m, 2 H), 3,90 - 4,04 (m, 4 H), 3,69 - 3,88 (m, 3 H), 3,29 - 3,42 (m, 2 H), 2,84 - 2,94 (m, 1 H), 2,65 - 2,81 (m, 2 H), 2,38 - 2,50 (m, 1 H), 2,20 - 2,31 (m, 1 H), 1,93 - 2,03 (m, 2 H).

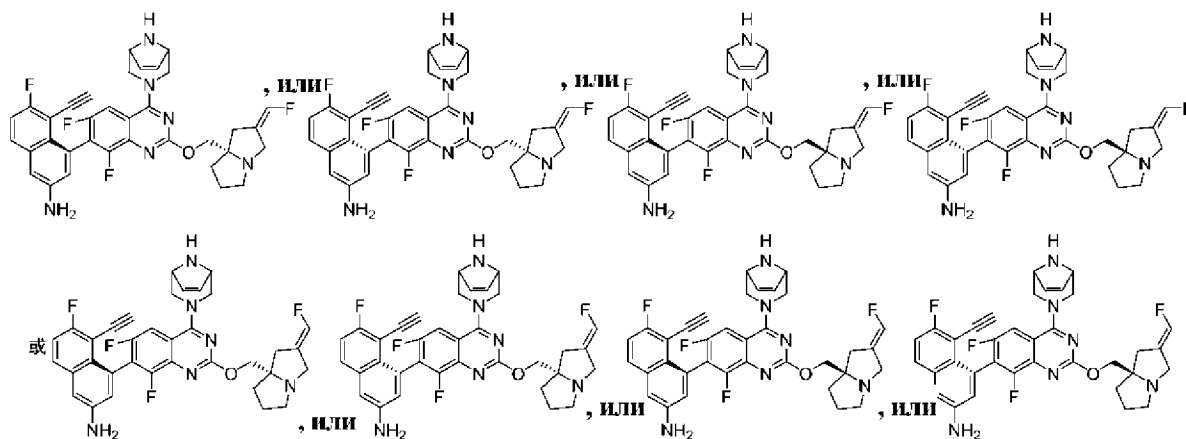
Пример 17



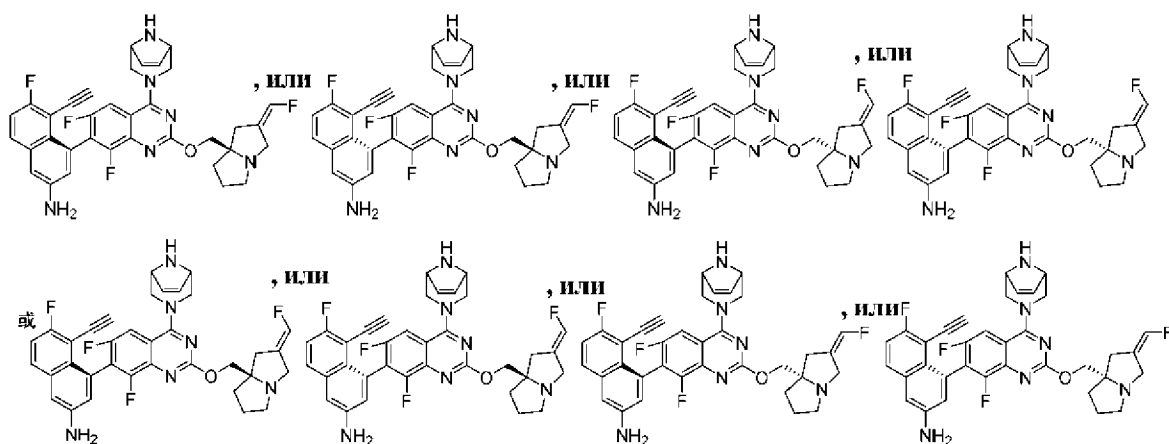




017-3



017A



017B

[00441] Стадия 1. Синтез соединения 017-5

[00442] Соединение 017-4 (1,0 г, 4,11 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл) в атмосфере азота и смесь охлаждали до 0°C. Дибромдифторметан (1,90 г, 9,04 ммоль, 835,93 мкл) медленно добавляли по каплям в реакционный раствор и гексаметилфосфорамид (2,95 г, 18,09 ммоль, 3,29 мл) медленно добавляли по каплям в реакционный раствор. Обеспечивали нагревание смеси до 25°C и перемешивали в течение 14 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. В фильтрат добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл).

Слои разделяли. Органический слой промывали с помощью насыщенного солевого раствора (5 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1) с получением соединения **017-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,41 - 4,62 (m, 1 H), 4,04 - 4,22 (m, 2 H), 3,67 - 3,88 (m, 3 H), 2,82 - 3,03 (m, 1 H), 2,60 - 2,73 (m, 1 H), 1,37 - 1,55 (m, 9 H).

[00443] Стадия 2. Синтез соединения **017-6**

[00444] Соединение **017-5** (2 г, 7,21 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (20 мл) в атмосфере азота и смесь охлаждали до -60°C . Добавляли гексаметилдисилазид лития (1 M, 7,93 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. В реакционный раствор по каплям добавляли 1-хлор-3-йодпропан (2,21 г, 10,82 ммоль, 1,16 мл). Обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры (30°C) и перемешивали в течение 10 часов. Реакционный раствор фильтровали и добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл), промывали с помощью насыщенного солевого раствора (5 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1~0/1) с получением соединения **017-6**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,03 - 4,36 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,47 - 3,64 (m, 2 H), 2,61 - 2,93 (m, 2 H), 2,33 - 2,49 (m, 1 H), 1,93 - 2,14 (m, 1 H), 1,71 - 1,84 (m, 2 H), 1,44 (m, 9 H).

[00445] Стадия 3. Синтез гидрохлорида соединения **017-7**

[00446] Соединение **017-6** (20 г, 56,53 ммоль) растворяли в хлористоводородной кислоте/этилацетате (4 M, 120 мл). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 2 ч и затем реакционный раствор концентрировали с получением гидрохлорида соединения **017-7**, который применяли непосредственно на следующей стадии.

[00447] Стадия 4. Синтез соединения **017-8**

[00448] Соединение **017-7** (20 г, 56,5 ммоль, гидрохлорид) растворяли в N,N -диметилформамиде (65 мл). Добавляли карбонат калия (14,2 г, 102 ммоль). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 12 часов. Реакционный раствор разбавляли с помощью 500 мл

этилацетата, последовательно промывали с помощью воды (300 мл x 2) и 300 мл солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1~0/1) с получением **017-8**.

[00449] Стадия 5. Синтез соединения **017-9**

[00450] Соединение **017-8** (1,5 г, 6,91 ммоль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (15 мл). Смесь охлаждали до 0°C. Атмосферу три раза заменяли на азот и по каплям добавляли раствор витрида в толуоле (3,5 М, 7,89 мл) в атмосфере азота. Смесь медленно нагревали до 25°C и осуществляли реакцию в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 0°C и в реакционный раствор медленно добавляли 10 мл этилацетата с последующим добавлением 1 мл воды, 1 мл 15% раствора гидроксида натрия, 3 мл воды и сульфата натрия в виде твердого вещества. Смесь перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре диспергировали в 20 мл этилацетата и смесь перемешивали в течение 0,5 ч и фильтровали. Процедуру повторяли дважды до тех пор, пока в фильтрате не отсутствовал продукт. Фильтрат концентрировали с получением соединения **017-9**.

[00451] Стадия 6. Синтез соединения **017-10**

[00452] Соединение **017-9** (2 г, 11,68 ммоль) добавляли в безводный дихлорметан (20 мл). Смесь охлаждали до 0°C. Добавляли имидазол (1,19 г, 17,52 ммоль) и трет-бутилдифенилхлорсилан (3,85 г, 14,02 ммоль, 3,60 мл) и смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор промывали с помощью 20 мл воды, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 100:0 до 10:1) для выделения верхней точки с получением соединения **017-10**. LCMS: *масса/заряд* (ESI) = 410,2 [M+H]⁺.

[00453] Стадия 7. Синтез соединения **017-11B** и соединения **017-11A**

[00454] Соединение **017-10** (0,6 г) очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: DAICEL CHIRALCEL OZ, 250 * 25 мм, I.D. 10 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), подвижная фаза: В [0,1% аммиак-метанол]; %

В: 30-30%) с получением соединений **017-11А** и **017-11В**.

[00455] Анализ и определение характеристик **017-11А** осуществляли следующим образом.

[00456] Способ SFC-анализа (колонка: Lux Cellulose-2, 100 × 4,6 мм, I.D. 3 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (MeOH с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 10~50%, прогон в течение 4 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 2000 фунтов/кв. дюйм), Rt = 1,546 мин, ee = 96,74%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,63 - 7,69 (m, 4 H), 7,35 - 7,44 (m, 6 H), 6,27 - 6,55 (m, 1 H), 3,69 - 3,88 (m, 1 H), 3,30 - 3,48 (m, 2 H), 2,53 - 2,69 (m, 2 H), 2,14 - 2,28 (m, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 1 H), 1,79 - 1,90 (m, 2 H), 1,57 - 1,72 (m, 3 H), 1,08 (s, 9 H).

[00457] Анализ и определение характеристик **017-11В** осуществляли следующим образом.

[00458] Способ SFC-анализа (колонка: Lux Cellulose-2, 100 × 4,6 мм, I.D. 3 мкм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (MeOH с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 10~50%, прогон в течение 4 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 2000 фунтов/кв. дюйм), Rt = 1,865 мин, ee = 99,83%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,62 - 7,69 (m, 4 H), 7,33 - 7,46 (m, 6 H), 6,26 - 6,53 (m, 1 H), 3,70 - 3,78 (m, 1 H), 3,42 (d, J = 3,10 Гц, 2 H), 3,29 - 3,38 (m, 1 H), 3,02 - 3,13 (m, 1 H), 2,52 - 2,65 (m, 2 H), 2,16 - 2,24 (m, 1 H), 1,97 - 2,04 (m, 1 H), 1,69 - 1,91 (m, 2 H), 1,58 - 1,69 (m, 1H), 1,07 (s, 9 H).

[00459] Стадия 8. Синтез гидрохлорида соединения **017-1А**

[00460] Соединение **017-11В** (1,2 г, 2,93 ммоль) растворяли в 24 мл 1,4-диоксана. Добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (12 М, 7,20 мл). Смесь вводили в реакцию при 95°C в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали, разбавляли с помощью 10 мл воды и промывали с помощью 10 мл этилацетата с получением гидрохлорида соединения **017-1А**. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm 6,53 - 6,90 (m, 1 H), 4,22 (br d, J = 15,04 Гц, 1 H), 3,97 (br d, J = 15,04 Гц, 1 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 3,55 - 3,67 (m, 2 H), 3,14 - 3,24 (m, 1 H), 2,67 - 2,76 (m, 1 H), 2,54 - 2,64 (m, 1 H), 1,94 - 2,19 (m, 4 H).

[00461] Стадия 9. Синтез соединения **017-1**

[00462] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **002-2** (500 мг, 988,56 мкмоль), N,N-диметилформамид (5 мл), соединение **017-1А** (220,03 мг,

1,29 ммоль, гидрохлорид), безводный тетрагидрофуран (5 мл), триэтилендиамин (33,27 мг, 296,57 мкмоль, 32,61 мкл), безводный карбонат цезия (966,28 мг, 2,97 ммоль) и молекулярное сито 4А (100 мг). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов и затем нагревали до 45°C и перемешивали в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 20 мл этилацетата, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (с 5 частями на тысячу триэтиламина) = 100:0~70:30) с получением соединения **017-1**. LCMS: *масса/заряд* = 640,1 [M+H]⁺.

[00463] Стадия 10. Синтез соединения **017-2**

[00464] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **017-1** (140 мг, 218,57 мкмоль), соединение **001-5A** (207,10 мг, 327,85 мкмоль), безводный толуол (3,5 мл), безводный фосфат калия (139,19 мг, 655,70 мкмоль) и воду (0,7 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлорид [(н-бутилбис(1-адамантил)фосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладия(II) (14,61 мг, 21,86 мкмоль). Смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 10 ч. Реакционный раствор фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (с 0,5% триэтиламина) = 100:0~70:30), затем растворяли с помощью 20 мл этилацетата и экстрагировали с помощью 2 н. хлористоводородной кислоты (15 мл x 2). Водную фазу экстрагировали один раз с помощью 20 мл метил-трет-бутилового эфира и затем pH доводили до приблизительно 8 посредством добавления карбоната натрия в виде твердого вещества. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **017-2**. LCMS: *масса/заряд* = 901,3 [M+H]⁺.

[00465] Стадия 11. Синтез трифторацетата соединения **017-3**

[00466] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **017-2** (0,2 г, 221,94 мкмоль) и трифторуксусную кислоту (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл). Смесь

перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата соединения **017-3**. LCMS: *масса/заряд* = 783,3 [M+H]⁺.

[00467] Стадия **12**. Синтез соединения **017A** и соединения **017B**

[00468] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **017-3** (0,2 г, 222,96 мкмоль, трифторацетат), N,N-диметилформамид (0,5 мл), безводный карбонат калия (308,16 мг, 2,23 ммоль) и фторид цезия (169,34 мг, 1,11 ммоль, 41,10 мкл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 20 мл этилацетата, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18 OBD, 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % В: 5-30%, прогон в течение 7 мин). Значение рН фракций доводили до ~7 посредством добавления аммиака и очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂), подвижная фаза В: [0,1% аммиак-этанол]; % В: 50-50%, 13 мин) с получением соединений **017A** и **017B**.

[00469] Анализ и определение характеристик соединения **017A** осуществляли следующим образом.

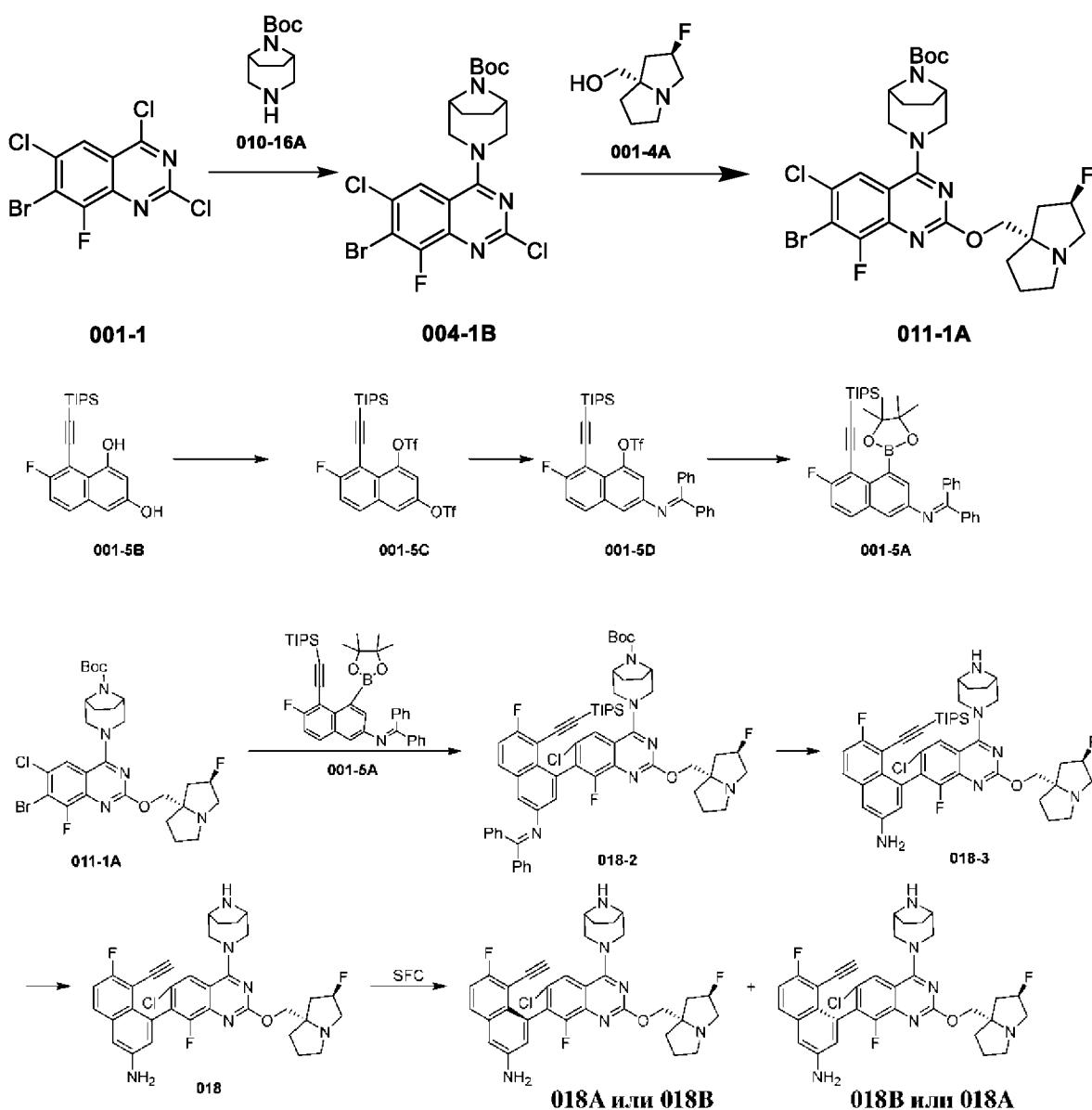
[00470] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, I.D 50 × 4,6 мм; подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (EtOH с 0,1% изопропиламина); градиент: А:В = 50:50, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм), Rt = 1,723 мин, ee = 100%. LCMS: *масса/заряд* = 627,2 [M+H]⁺.

[00471] Анализ и определение характеристик соединения **017B** осуществляли следующим образом.

[00472] Способ SFC-анализа (колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, I.D 50 × 4,6 мм;

подвижная фаза: А (сверхкритический CO₂) и В (EtOH с 0,1% изопропиламина); градиент: А:В = 50:50, 3 мин; расход: 3,4 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; давление: 1800 фунтов/кв. дюйм), Rt = 2,128 мин, ee = 98,10%. LCMS: *масса/заряд* = 627,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,73 (dd, J = 9,0, 5,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 10,0, 1,6 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,78-6,51 (m, 1H), 6,33-6,25 (m, 2H), 4,43 (br t, J = 14,2 Гц, 2H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,98 (br dd, J = 8,8, 2,0 Гц, 2H), 3,84 (br d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,46 (br d, J = 14,8 Гц, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,43 (br d, J = 15,8 Гц, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 3H).

Пример 18



[00473] Стадия 1. Синтез соединения 004-1B

[00474] Соединение **001-1** (3,95 г, 11,96 ммоль, 1 экв.) и соединение **010-16A** (2,54 г, 11,96 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (100 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (3,87 г, 29,91 ммоль, 5,21 мл, 2,5 экв.). Смесь вводили в реакцию при 20°C в течение 16 ч. Добавляли 200 мл воды и смесь экстрагировали с помощью этилацетата 3 раза, каждый раз с применением 100 мл. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 20:1-10:1-5:1) с получением соединения **004-1B**. LCMS: (ESI) масса/заряд: 506,8 [M+H]⁺.

[00475] Стадия 2. Синтез соединения **011-1A**

[00476] Соединение **004-1B** (1,5 г, 2,96 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и N,N-диметилформамиде (6 мл). Последовательно добавляли **001-4A** (707,64 мг, 4,44 ммоль, 1,5 экв.), карбонат цезия (2,90 г, 8,89 ммоль, 3 экв.) и триэтилендиамин (33,24 мг, 296,33 мкмоль, 32,59 мкл, 0,1 экв.) в атмосфере азота. После завершения добавления смесь вводили в реакцию при 20°C в течение 16 ч. В реакционный раствор добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл * 3). Органическую фазу промывали с помощью воды и концентрировали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (PE:EA = 10:1) с получением соединения **011-1A**. LCMS: (ESI) масса/заряд: 628,1 [M+H]⁺.

[00477] Стадия 3. Синтез соединения **001-5C**

[00478] В предварительно высушенную реакционную колбу добавляли соединение **001-5B** (2 г, 5,58 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (40 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (4,33 г, 33,47 ммоль, 5,83 мл, 6 экв.). Добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (6,30 г, 22,31 ммоль, 3,68 мл, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (5 мл x 4). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения **001-5C**.

[00479] Стадия 4. Синтез соединения **001-5D**

[00480] В реакционную колбу добавляли соединение **001-5C** (3,2 г, 5,14 ммоль, 1 экв.), дифенилимин (1,86 г, 10,28 ммоль, 1,72 мл, 2 экв.) и безводный толуол (64 мл) с последующим добавлением карбоната цезия (5,02 г, 15,42 ммоль, 3 экв.) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (594,75 мг, 1,03 ммоль, 0,2 экв.) в атмосфере азота. Добавляли трис(добензилиденацетон)дипалладий (470,62 мг, 513,94 мкмоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения **001-5D**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 654,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,83~7,78 (m, 5 H), 7,60~7,49(m, 9 H), 1,20~1,16(m, 21 H).

[00481] Стадия 5. Синтез соединения **001-5A**

[00482] Соединение **001-5D** (2,4 г, 3,67 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибор (1,86 г, 7,34 ммоль, 2 экв.) и ацетат калия (1,08 г, 11,01 ммоль, 3 экв.) растворяли в безводном толуоле (48 мл). Добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (537,20 мг, 734,17 мкмоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 130°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения **001-5A**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 632,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 7,80 - 7,87 (m, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 2 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 4 H), 7,18 - 7,23 (m, 2 H), 7,10 - 7,15 (m, 1 H), 1,26 (s, 12 H), 1,07 - 1,15 (m, 21 H).

[00483] Стадия 6. Синтез соединения **018-2**

[00484] Соединение **011-1A** (0,15 г, 238,50 мкмоль, 1 экв.), соединение **001-5A** (225,99 мг, 357,75 мкмоль, 1,5 экв.) и фосфат калия (151,88 мг, 715,50 мкмоль, 3 экв.) добавляли в толуол (4 мл) и воду (1 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот. Добавляли хлор[[бис(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (15,95 мг,

23,85 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Атмосферу три раза заменяли на азот. Смесь вводили в реакцию при 100°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл этилацетата и 10 мл воды. Смесь оставляли отстаиваться и слои разделяли. Водную фазу один раз экстрагировали с помощью 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:0~60:40, в этилацетат добавляли 5 частей на тысячу триэтиламина) с получением соединения **018-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 1053,6 [M+H]⁺.

[00485] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,83 (dd, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 3H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,38-7,24 (m, 5H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,81 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 5,30-5,23 (m, 1H), 4,73 (br t, J = 14,0 Гц, 1H), 4,44-4,33 (m, 2H), 4,30-4,22(m, 1H), 4,19-4,04 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,37-3,16 (m, 4H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,34-1,82 (m, 9H), 1,52 (s, 9H), 0,95-0,81 (m, 18 H), 0,61 - 0,43 (m, 3 H).

[00486] Стадия 7. Синтез соединения **018-3**

[00487] Соединение **018-2** (0,15 г, 142,35 мкмоль, 1 экв.) добавляли в хлороводород/метанол (4 М, 4 мл, 112,40 экв.). Смесь вводили в реакцию при 15°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и затем остаток очищали посредством суспендирования с 4 мл этилацетата в течение ночи и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и высушивали под вакуумом с получением соединения **018-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 789,5 [M+H]⁺.

[00488] Стадия 8. Синтез соединения **018**

[00489] Соединение **018-3** (0,1 г, 115,96 мкмоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформаид (1 мл). Добавляли карбонат калия (256,42 мг, 1,86 ммоль, 16 экв.) и фторид цезия (2,84 мг, 347,88 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали с помощью 10 мл этилацетата. Затем исходный раствор промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с

получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с применением следующего способа: колонка: Phenomenex Luna, 80 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (хлористоводородная кислота)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 1-40%, 8 мин. Значение pH полученной фракции доводили до приблизительно 8 посредством добавления аммиака по каплям и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Остаток дважды экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением продукта **018**. Продукт очищали с помощью хроматографической колонки для SFC: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% аммиак-изопропанол]; % изопропанола: 60-60%, 16 мин, и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением соединения **018A** и соединения **018B**.

[00490] Анализ и определение характеристик соединения **018A** осуществляли следующим образом.

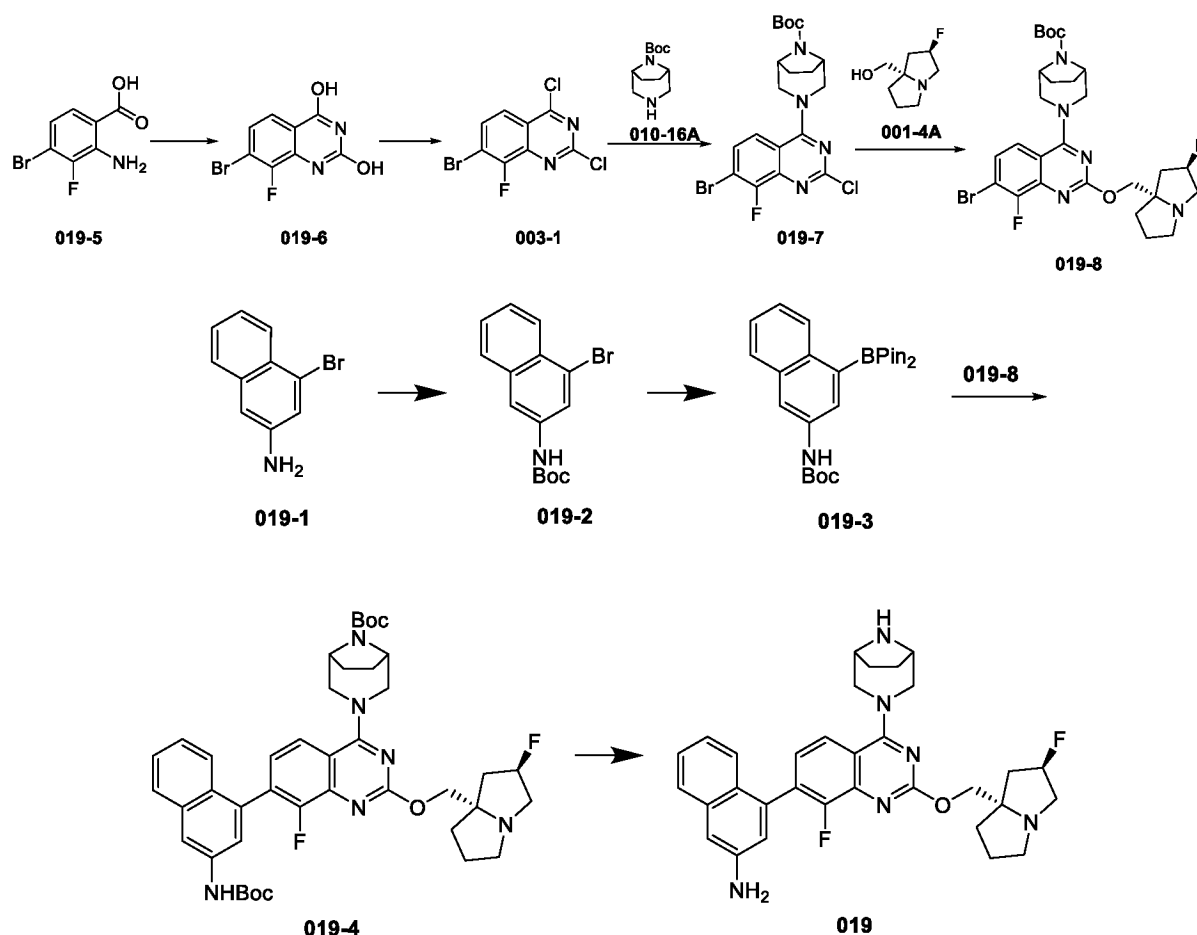
[00491] Способ SFC-анализа: колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, I.D 50 × 4,6 мм; подвижная фаза: А (CO₂) и В (IPA с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50%, 5 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 124,14 бар, Rt = 1,13 мин, энантиомерный избыток: 100%. LCMS: (ESI) масса/заряд = 633,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,81 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 5,24-5,42(m, 1H), 4,54 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,33 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,73-3,66 (m, 3H), 3,60 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,35-3,23 (m, 3H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,44-2,13 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 5 H).

[00492] Анализ и определение характеристик соединения **018B** осуществляли следующим образом.

[00493] Способ SFC-анализа: колонка: Chiralpak IC-3, 3 мкм, I.D 50 × 4,6 мм; подвижная фаза: А (CO₂) и В (IPA с 0,1% изопропиламина); градиент: % В = 5~50%, 5 мин; расход: 4,0 мл/мин; длина волны: 220 нм; давление: 124,14 бар, Rt = 2,20 мин, энантиомерный избыток: 97,76%. LCMS: (ESI) масса/заряд = 633,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 6,0 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,17 (d,

$J = 2,2$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,39-5,25 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 2H), 4,26 (dd, $J = 23,2$ Гц, 10,4 Гц, 2H), 3,70-3,59 (m, 4H), 3,29-3,19 (m, 4H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,40-2,13 (m, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 2 H), 1,92-1,82 (m, 5 H).

Пример 19



[00494] Стадия 1. Синтез соединения **019-6**

[00495] В колбу добавляли соединение **019-5** (4 г, 17,09 ммоль, 1 экв.) и мочевины (10,27 г, 170,92 ммоль, 9,17 мл, 10 экв.). Смесь вводили в реакцию при 200°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученное в результате реакции твердое вещество суспендировали с 30 мл этилацетата в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния, затем суспендировали с 30 мл воды в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния с получением соединения **019-6**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 11,45 - 11,06$ (m, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H).

[00496] Стадия 2. Синтез соединения **003-1**

[00497] Соединение **019-6** (2,5 г, 9,65 ммоль, 1 экв.) добавляли в оксихлорид фосфора (20 мл). Добавляли диизопропилэтилендиамин (3,74 г, 28,95 ммоль, 5,04 мл, 3 экв.). Смесь вводили в реакцию при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор непосредственно концентрировали. Концентрированный продукт медленно добавляли в 20 мл ледяной воды и экстрагировали с помощью 10 мл * 2 этилацетата. Органические фазы объединяли, соответственно промывали с помощью 20 мл насыщенного хлорида аммония и насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения **003-1**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 8,81 - 8,59$ (m, 2H); LCMS: (ESI) масса/заряд: 296,8 [M+H]⁺.

[00498] Стадия 3. Синтез соединения **019-7**

[00499] Соединение **003-1** (1,5 г, 5,07 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (20 мл). Добавляли триэтиламин (1,54 г, 15,21 ммоль, 2,12 мл, 3 экв.) и соединение **010-16A** (1,29 г, 6,08 ммоль, 1,2 экв.). Смесь вводили в реакцию при 20°C в течение 2 ч. После завершения реакции неочищенный продукт очищали с применением колонки (петролейный эфир:этилацетат = от 100:0 до 1:1) с получением соединения **019-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7,83$ (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,58 (d, $J = 1,2$ Гц, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); LCMS: (ESI) масса/заряд: 473,0[M+H]⁺.

[00500] Стадия 4. Синтез соединения **019-8**

[00501] Соединение **019-7** (0,7 г, 1,48 ммоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (7 мл) и безводный тетрагидрофуран (7 мл). Добавляли соединение **001-4A** (354,34 мг, 2,23 ммоль, 1,5 экв.), карбонат цезия (1,45 г, 4,45 ммоль, 3 экв.) и триэтилендиамин (16,64 мг, 148,38 мкмоль, 16,32 мкл, 0,1 экв.). Смесь вводили в реакцию при 20°C в течение 20 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 20 мл воды и смесь экстрагировали с помощью 10 мл * 2 этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали с применением колонки (дихлорметан:метанол = от 100:0 до 10:1) с получением соединения **019-8**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,45 - 7,39$ (m, 1H), 7,32 - 7,28

(m, 1H), 5,40 - 5,13 (m, 1H), 4,45 - 4,28 (m, 4H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 3,69 - 3,42 (m, 2H), 3,33 - 3,10 (m, 3H), 3,05 - 2,92 (m, 1H), 2,30 - 2,07 (m, 3H), 2,00 - 1,84 (m, 5H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,52 (s, 9H); LCMS: (ESI) масса/заряд: 594,1[M+H]⁺.

[00502] Стадия 5. Синтез соединения **019-2**

[00503] Соединение **019-1** (0,27 г, 1,22 ммоль, 1 экв.) растворяли в THF (10 мл). Медленно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (318,41 мг, 1,46 ммоль, 335,16 мкл, 1,2 экв.). Смесь вводили в реакцию при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь непосредственно выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 5:1) с получением соединения **019-2**.

[00504] Стадия 6. Синтез соединения **019-3**

[00505] Соединение **019-2** (0,35 г, 1,09 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибор (413,78 мг, 1,63 ммоль, 1,5 экв.), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (79,48 мг, 108,63 мкмоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (159,92 мг, 1,63 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь непосредственно выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 50:1 до 20:1) с получением соединения **019-3**.

[00506] Стадия 7. Синтез соединения **019-4**

[00507] Соединение **019-3** (100 мг, 270,81 мкмоль, 1 экв.), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (19,82 мг, 27,08 мкмоль, 0,1 экв.), карбонат калия (74,86 мг, 541,62 мкмоль, 2 экв.) и соединение **019-8** (160,99 мг, 270,81 мкмоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2,5 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 95°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь непосредственно выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 50:1 до 20:1) с получением соединения **019-4**.

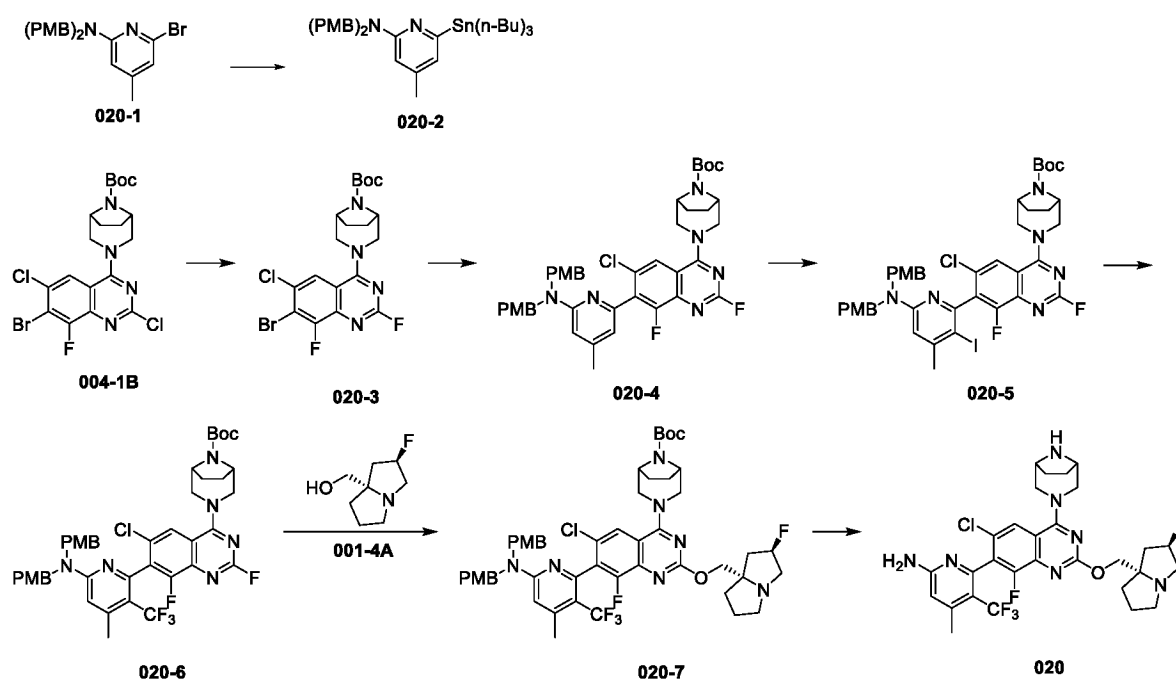
[00508] Стадия 8. Синтез соединения **019**

[00509] Соединение **019-4** (49,93 мг, 65,97 мкмоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане

(2 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту (48,11 мг, 1,32 ммоль, 47,17 мкл, 20 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции смесь непосредственно выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния с получением гидрохлорида соединения **019**, LCMS: (ESI) масса/заряд = 557,3 [M+H]⁺.

[00510] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,11 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,68 - 7,49 (m, 5H), 5,58 - 5,46 (m, 1H), 4,43 - 3,71 (m, 7H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 1H), 2,78 - 2,50 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,34 - 1,96 (m, 7H).

Пример 20



[00511] Стадия 1. Синтез соединения **020-2**

[00512] В атмосфере азота соединение **020-1** (5 г, 11,70 ммоль, 1 экв.), гекса-н-бутилолово (20,36 г, 35,10 ммоль, 17,55 мл, 3 экв.), трис(дибензилиденинденилацетон)дипалладий (1,07 г, 1,17 ммоль, 0,1 экв.), трициклогексилфосфин (656,23 мг, 2,34 ммоль, 758,64 мкл, 0,2 экв.), хлорид лития (2,48 г, 58,50 ммоль, 1,20 мл, 5 экв.) и 1,4-диоксан (50 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 100:1) с получением соединения **020-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 639,3 [M+H]⁺.

[00513] Стадия 2. Синтез соединения **020-3**

[00514] Соединение **004-1B** (2,5 г, 4,94 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилацетамиде (30 мл). Добавляли фторид калия (5,74 г, 98,78 ммоль, 2,31 мл, 20 экв.). Смесь вводили в реакцию при 120°C в течение 18 ч. После завершения реакции добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением соединения **020-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 489,1 [M+H]⁺.

[00515] Стадия 3. Синтез соединения **020-4**

[00516] Соединение **020-3** (384,12 мг, 784,34 мкмоль, 1 экв.), соединение **020-2** (0,5 г, 784,34 мкмоль, 1 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (90,63 мг, 78,43 мкмоль, 0,1 экв.), йодид меди (22,41 мг, 117,65 мкмоль, 0,15 экв.) и хлорид лития (39,90 мг, 941,20 мкмоль, 19,28 мкл, 1,2 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Смесь вводили в реакцию при 120°C в течение 18 ч. После завершения реакции смесь непосредственно выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 2:1) с получением соединения **020-4**, LCMS: (ESI) масса/заряд = 757,3 [M+H]⁺.

[00517] Стадия 4. Синтез соединения **020-5**

[00518] Соединение **020-4** (0,1 г, 132,05 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл). Добавляли N-йодсукцинимид (44,57 мг, 198,08 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 5:1) с получением соединения **020-5**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 883,2 [M+H]⁺.

[00519] Стадия 5. Синтез соединения **020-6**

[00520] Соединение **020-5** (0,1 г, 113,23 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Затем добавляли йодид меди (64,69 мг, 339,69 мкмоль, 3 экв.) и

гексаметилфосфорамида (202,91 мг, 1,13 ммоль, 198,93 мкл, 10 экв.). Затем в атмосфере азота добавляли метилфторсульфонилдифторацетат (217,53 мг, 1,13 ммоль, 144,06 мкл, 10 экв.) и смесь вводили в реакцию при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 5:1) с получением соединения **020-6**.

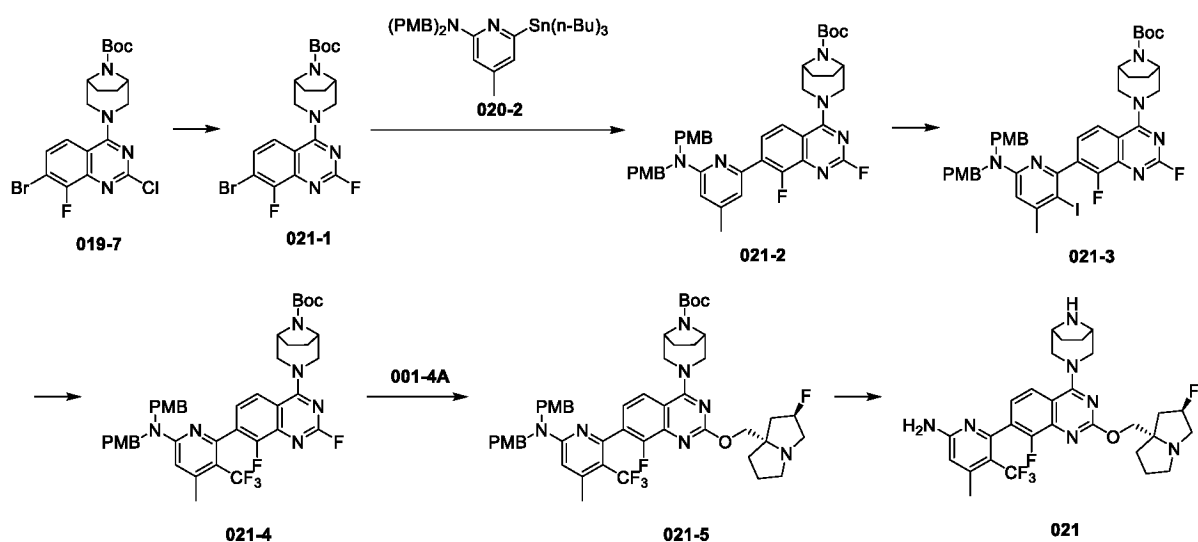
[00521] Стадия 6. Синтез соединения **020-7**

[00522] **001-4A** (28,94 мг, 181,76 мкмоль, 3 экв.) растворяли в THF (2 мл). Добавляли гидрид натрия (14,54 мг, 363,52 мкмоль, содержание 60%, 6 экв.) при 0°C. После завершения добавления смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли **020-6** (0,05 г, 60,59 мкмоль, 1 экв.) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли метанол (0,5 мл) для гашения реакции. Смесь концентрировали до сухого состояния с удалением растворителя и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 50:1 до 20:1) с получением соединения **020-7**.

[00523] Стадия 7. Синтез соединения **020**

[00524] Соединение **020-7** (0,05 г, 51,84 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Смесь выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния и очищали с применением колонки для препаративной HPLC: Welch Xtimate C18, 100 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 7-37%, 8 мин, с получением трифторацетата соединения **020**, LCMS: (ESI) масса/заряд = 624,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 2,01 - 2,27 (m, 5 H) 2,30 - 2,41 (m, 2 H) 2,45 (br d, J = 8,78 Гц, 1 H) 2,52 (br s, 3H) 2,55 - 2,85 (m, 2 H) 3,41 - 3,58 (m, 1 H) 3,80 - 4,12 (m, 5 H) 4,26 (br s, 2 H) 4,60 - 4,80 (m, 4 H) 5,53 (br s, 1 H) 5,67 (br d, J = 3,51 Гц, 1 H) 6,64 - 6,89 (m, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H).

Пример 21



[00525] Стадия 1. Синтез соединения **021-1**

[00526] Соединение **019-7** (2 г, 4,24 ммоль, 1 экв.) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (30 мл). Добавляли фторид калия (1,23 г, 21,20 ммоль, 496,58 мкл, 5 экв.). Смесь вводили в реакцию при 120°C в течение 24 ч. После завершения реакции добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением соединения **021-1**, LCMS: (ESI) масса/заряд = 455,0 [M+H]⁺.

[00527] Стадия 2. Синтез соединения **021-2**

[00528] Соединение **021-1** (220 мг, 483,20 мкмоль, 1 экв.), соединение **020-2** (308,03 мг, 483,20 мкмоль, 1 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (55,84 мг, 48,32 мкмоль, 0,1 экв.), йодид меди (13,80 мг, 72,48 мкмоль, 0,15 экв.) и хлорид лития (20,48 мг, 483,20 мкмоль, 9,90 мкл, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Смесь вводили в реакцию при 120°C в течение 18 ч. После завершения реакции смесь непосредственно выпаривали путем ротационного выпаривания до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 2:1) с получением соединения **021-2**, LCMS: (ESI) масса/заряд = 723,3 [M+H]⁺.

[00529] Стадия 3. Синтез соединения **021-3**

[00530] Соединение **021-2** (200 мг, 276,69 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл). Затем добавляли N-йодсукцинимид (186,75 мг, 830,08 мкмоль, 3 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 5 ч. После завершения реакции добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 5:1) с получением соединения **021-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 849,2 [M+H]⁺.

[00531] Стадия 4. Синтез соединения **021-4**

[00532] Соединение **021-3** (120 мг, 141,39 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Затем добавляли йодид меди (53,86 мг, 282,78 мкмоль, 2 экв.) и гексаметилфосфорамид (126,69 мг, 706,95 мкмоль, 124,20 мкл, 5 экв.). Затем в атмосфере азота добавляли метилфторсульфонилдифторацетат (135,81 мг, 706,95 мкмоль, 89,94 мкл, 5 экв.) и смесь вводили в реакцию при 80°C в течение 18 ч. После завершения реакции добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 5:1) с получением соединения **021-4**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 791,3 [M+H]⁺.

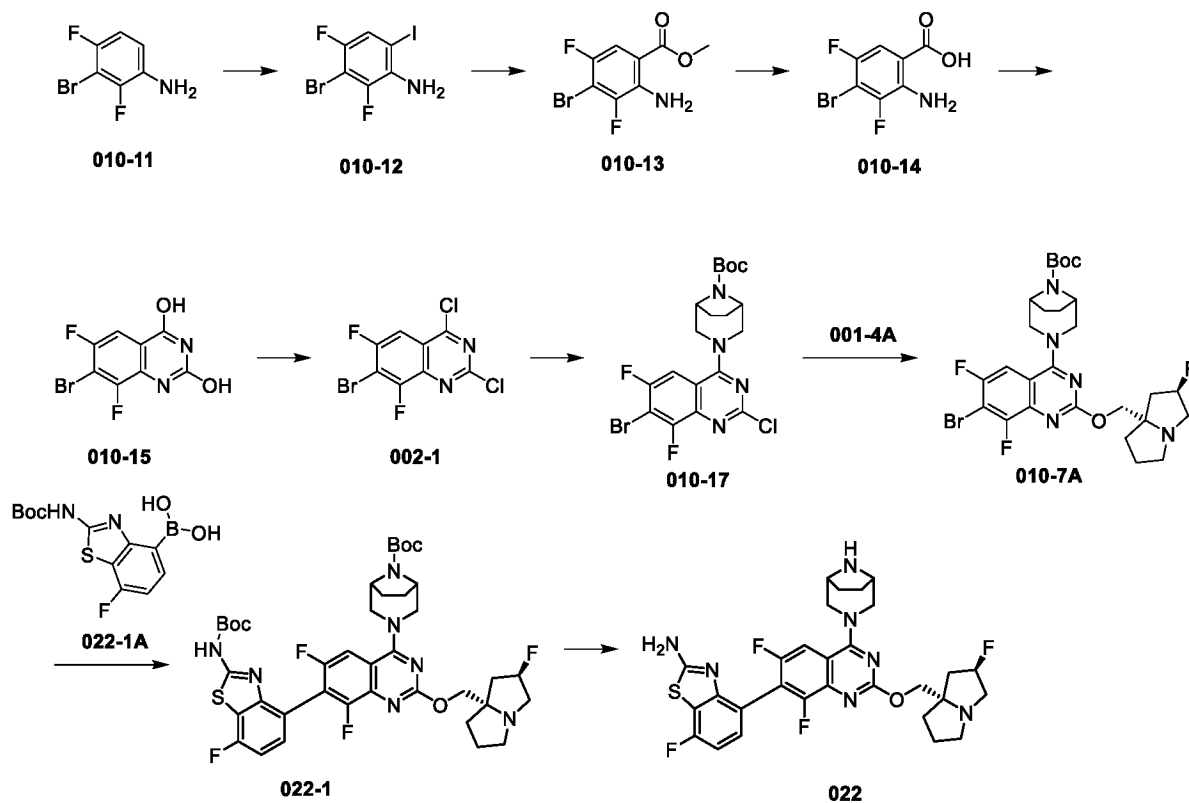
[00533] Стадия 5. Синтез соединения **021-5**

[00534] Соединение **021-4** (200 мг, 252,90 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и N,N-диметилформамиде (2 мл). Затем добавляли карбонат цезия (164,80 мг, 505,80 мкмоль, 2 экв.) и триэтилендиамин (14,18 мг, 126,45 мкмоль, 13,91 мкл, 0,5 экв.). Наконец, добавляли **001-4A** (80,52 мг, 505,80 мкмоль, 2 экв.) и смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 28 ч. После завершения реакции добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 50:1 до 20:1) с получением соединения **021-5**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 930,7 [M+H]⁺.

[00535] Стадия 6. Синтез соединения **021**

[00536] Соединение **021-5** (100 мг, 107,53 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 125,61 экв.). Смесь вводили в реакцию при 55°C в течение 4 ч и разделяли посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18, 150 * 40 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% хлористоводородной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 5-35%, 10 мин) с получением гидрохлорида соединения **021**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 590,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,69 - 5,56 (m, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 4H), 4,31 (br s, 2H), 4,16 - 3,84 (m, 5H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 2,86 - 2,56 (m, 5H), 2,51 (br s, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,31 - 2,13 (m, 5H).

Пример 22



[00537] Стадия 1. Синтез соединения **010-12**

[00538] Соединение **010-11** (30 г, 144,23 ммоль, 1 экв.) и сульфат серебра (44,97 г, 144,23 ммоль, 24,44 мл, 1 экв.) растворяли в этаноле (300 мл). Затем добавляли йод (40,27 г, 158,65 ммоль, 31,96 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное

элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 20:1) с получением соединения **010-12**. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 5,08 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 0,70 - 0,58 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,05 - -0,05 (m, 2H).

[00539] Стадия 2. Синтез соединения **010-13**

[00540] Соединение **010-12** (22 г, 65,89 ммоль, 1 экв.) и смесь дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (5,38 г, 6,59 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в метаноле (100 мл) в среде с монооксидом углерода при давлении 50 фунтов/кв. дюйм и температуре 30°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли триэтиламин (46,67 г, 461,22 ммоль, 64,20 мл, 7 экв.). Смесь перемешивали в течение еще 24 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 5:1) с получением соединения **010-13**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 265,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00541] Стадия 3. Синтез соединения **010-14**

[00542] Соединение **010-13** (15 г, 56,38 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (50 мл). Добавляли раствор гидроксида натрия (9,02 г, 225,53 ммоль, 4 экв.) в воде (50 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и pH довели до 5 с применением хлористоводородной кислоты с концентрацией 2 моль/л. Белое твердое вещество осаждали и фильтровали путем отсасывания с получением соединения **010-14**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 251,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00543] Стадия 4. Синтез соединения **010-15**

[00544] В реакционную колбу добавляли соединение **010-14** (12 г, 47,62 ммоль, 1 экв.) и мочевины (85,79 г, 1,43 моль, 76,60 мл, 30 экв.). Смесь вводили в реакцию при 200°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и суспендировали с применением 200 мл воды. Смесь фильтровали путем отсасывания с получением соединения **010-15**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 276,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00545] Стадия 5. Синтез соединения **002-1**

[00546] Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (11,66 г, 90,25 ммоль, 15,72 мл, 5 экв.) в оксихлорид фосфора (82,50 г, 538,05 ммоль, 50 мл, 29,81 экв.) при 0°C и затем порциями добавляли соединение **010-15** (5 г, 18,05 ммоль, 1 экв.). После завершения

добавления смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 20 ч. Выпаривали оксихлорид фосфора. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением соединения **002-1**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 312,9 [M+H]⁺.

[00547] Стадия 6. Синтез соединения **010-17**

[00548] Соединение **010-16A** (1,2 г, 3,82 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли соединение **002-1** (811,51 мг, 3,82 ммоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1,48 г, 11,47 ммоль, 2,00 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали с осуществлением реакции при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество промывали с помощью воды (3 * 20 мл) с получением соединения **010-17**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 489,0 [M+H]⁺.

[00549] Стадия 7. Синтез соединения **010-7A**

[00550] Соединение **010-17** (1,6 г, 3,27 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и THF (10 мл). Затем добавляли карбонат цезия (3,19 г, 9,80 ммоль, 3 экв.), соединение **001-4A** (780,17 мг, 4,90 ммоль, 1,5 экв.) и триэтилендиамин (36,65 мг, 326,70 мкмоль, 35,93 мкл, 0,1 экв.). Смесь перемешивали с осуществлением реакции при 25°C в течение 18 ч. После завершения реакции смесь экстрагировали с помощью 40 мл этилацетата и промывали с помощью воды и насыщенного солевого раствора. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением соединения **010-7A**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 612,2 [M+H]⁺.

[00551] Стадия 8. Синтез соединения **022-1**

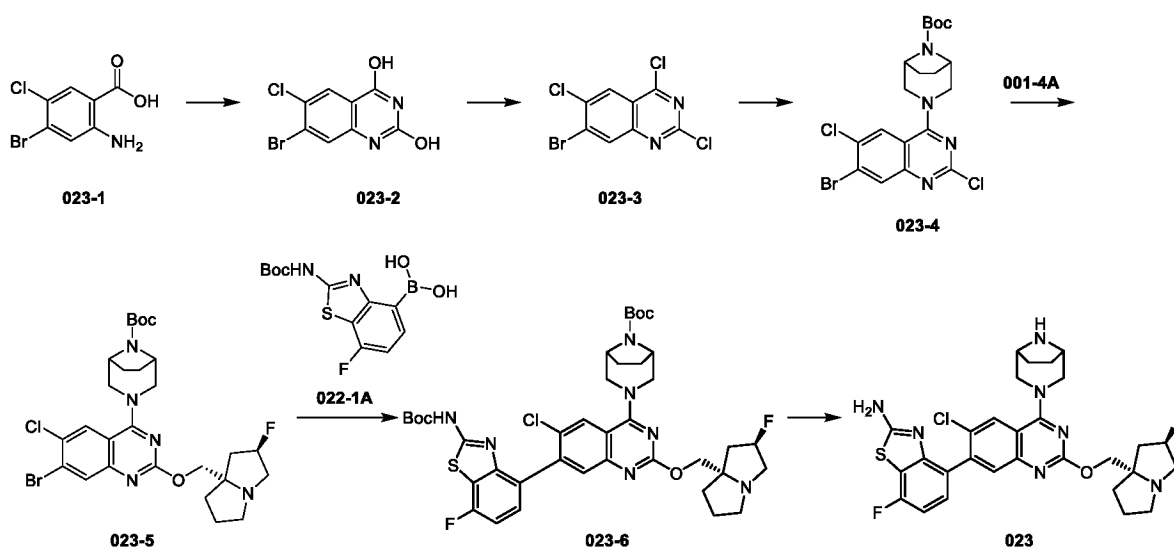
[00552] Соединение **010-7A** (0,2 г, 408,38 мкмоль, 1 экв.) и соединение **022-1A** (127,47 мг, 408,38 мкмоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл). Добавляли дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (26,62 мг, 40,84 мкмоль, 0,1 экв.) и фосфат калия (130,03 мг, 612,57 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь вводили в реакцию в атмосфере азота при 90°C в течение 18 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния и неочищенный

продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением соединения **022-1**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 800,3 [M+H]⁺.

[00553] Стадия 9. Синтез соединения **022**

[00554] Соединение **022-1** (25 мг, 31,25 мкмоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (1 мл) и хлористоводородной кислоте/1,4-диоксане (1 мл). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния с удалением растворителя и разделяли с применением колонки для препаративной хроматографии: Phenomenex C18, 150 * 40 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 1-30%, 10 мин, с получением формиата соединения **022**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 600,1 [M+H]⁺.

Пример 23



[00555] Стадия 1. Синтез соединения **023-2**

[00556] В реакционную колбу добавляли соединение **023-1** (15 г, 59,89 ммоль, 1 экв.) и затем добавляли мочевины (60 г, 999,08 ммоль, 53,57 мл, 16,68 экв.). Смесь нагревали до 200°C до температуры образования флегмы в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и суспендировали с горячей водой с получением соединения **023-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 274,9 [M+H]⁺.

[00557] Стадия 2. Синтез соединения **023-3**

[00558] N,N-Диизопропилэтиламин (11,73 г, 90,75 ммоль, 15,81 мл, 5 экв.) добавляли в

оксихлорид фосфора (82,50 г, 538,05 ммоль, 50 мл, 29,64 экв.) при 0°C. После завершения добавления порциями добавляли **023-2** (5 г, 18,15 ммоль, 1 экв.) и затем смесь вводили в реакцию при 100°C. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали до сухого состояния и трихлорид фосфора удаляли. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением соединения **023-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,50 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H).

[00559] Стадия 3. Синтез соединения **023-4**

[00560] **023-3** (3 г, 9,60 ммоль, 1 экв.) и **010-16A** (2,04 г, 9,60 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,72 г, 28,81 ммоль, 5,02 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционный раствор выливали в 200 мл воды и фильтровали с получением твердого вещества. Твердое вещество три раза промывали с помощью 20 мл воды с получением соединения **023-4**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 487,0 [M+H]⁺.

[00561] Стадия 4. Синтез соединения **023-5**

[00562] **023-4** (1,5 г, 3,07 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и THF (10 мл). Затем добавляли карбонат цезия (3,00 г, 9,22 ммоль, 3 экв.), **001-4A** (733,71 мг, 4,61 ммоль, 1,5 экв.) и триэтилендиамин (34,46 мг, 307,25 мкмоль, 33,79 мкл, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. После завершения реакции смесь экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата, три раза промывали с помощью воды и промывали с помощью насыщенного солевого раствора. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 20:1) с получением соединения **023-5**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 610,2 [M+H]⁺.

[00563] Стадия 5. Синтез соединения **023-6**

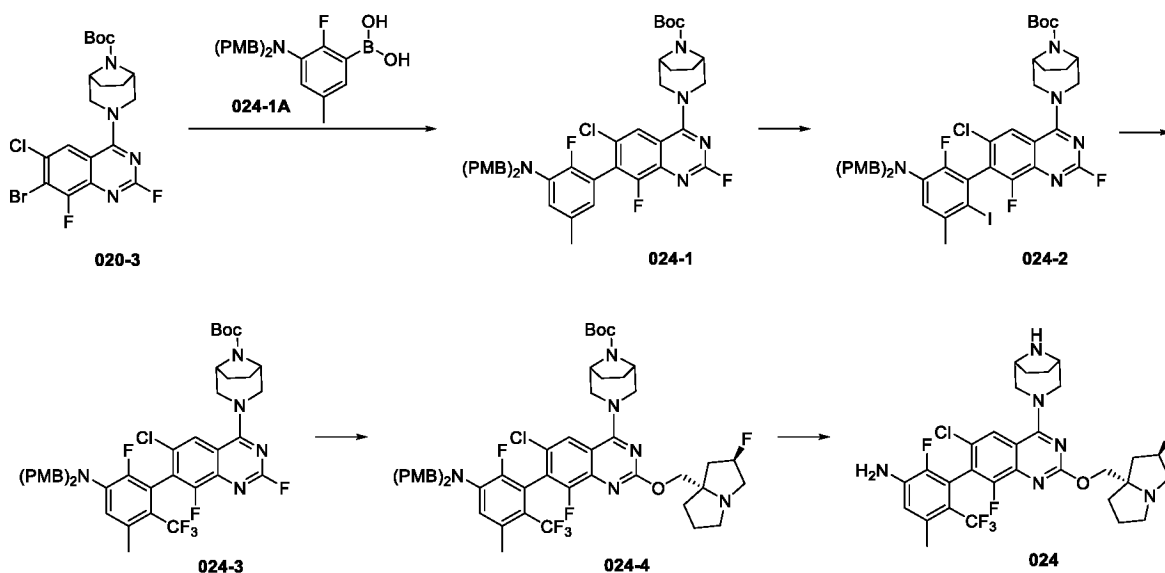
[00564] **023-5** (0,4 г, 654,72 мкмоль, 1 экв.) и **022-1A** (204,36 мг, 654,72 мкмоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (6 мл). Добавляли дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (42,67 мг, 65,47 мкмоль, 0,1 экв.) и фосфат калия (208,47 мг, 982,09 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь вводили в реакцию при 90°C в атмосфере азота

в течение 18 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: дихлорметан:метанол = от 100:1 до 20:1) с получением соединения **023-6**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 798,3 [M+H]⁺.

[00565] Стадия 6. Синтез соединения **023**

[00566] **023-6** (0,1 г, 125,26 мкмоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (2 мл). Добавляли хлороводород/1,4-диоксан (2 мл). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали до сухого состояния и разделяли посредством препаративной HPLC: колонка: Phenomenex C18, 150 * 40 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 7-37%, 10 мин, с получением формиата соединения **023**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,67 - 1,95 (m, 8 H) 1,96 - 2,06 (m, 2 H) 2,10 - 2,19 (m, 1 H) 2,79 - 2,87 (m, 1 H) 2,99 - 3,15 (m, 3 H) 3,63 (br d, J = 13,30 Гц, 1 H) 3,87 (br s, 2 H) 3,96 - 4,12 (m, 2 H) 4,32 (br d, J = 12,80 Гц, 2 H) 5,17 - 5,38 (m, 1 H) 7,03 (t, J = 8,78 Гц, 1 H) 7,22 (dd, J = 8,28, 5,77 Гц, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,87 (s, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H).

Пример 24



[00567] Стадия 1. Синтез соединения **024-1**

[00568] **020-3** (1,8 г, 3,68 ммоль, 1 экв.) и **024-1A** (1,50 г, 3,68 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл). Добавляли дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (479,09 мг, 735,08 мкмоль, 0,2 экв.) и фосфат калия

(1,17 г, 5,51 ммоль, 1,5 экв.). Смесь вводили в реакцию при 90°C в атмосфере азота в течение 18 ч. После завершения реакции смесь дважды экстрагировали с помощью 30 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали с применением колонки с силикагелем (градиентное элюирование: дихлорметан:метанол = от 100:1 до 20:1) с получением соединения **024-1**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 774,3 [M+H]⁺.

[00569] Стадия 2. Синтез соединения **024-2**

[00570] **024-1** (1,3 г, 1,68 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли N-йодсукцинимид (1,13 г, 5,04 ммоль, 3 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь дважды экстрагировали с помощью 30 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 10:1) с получением соединения **024-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 900,2 [M+H]⁺.

[00571] Стадия 3. Синтез соединения **024-3**

[00572] **024-2** (100 мг, 111,09 мкмоль, 1 экв.) растворяли в N-метилпирролидоне (2 мл). Затем добавляли метилфторсульфонилдифторацетат (3,02 г, 15,72 ммоль, 2 мл, 141,50 экв.) и йодид меди (105,79 мг, 555,45 мкмоль, 5 экв.). В атмосфере азота добавляли гексаметилфосфорамид (99,54 мг, 555,45 мкмоль, 97,59 мкл, 5 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 18 часов. После завершения реакции смесь дважды экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 10:1) с получением соединения **024-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 842,3 [M+H]⁺.

[00573] Стадия 4. Синтез соединения **024-4**

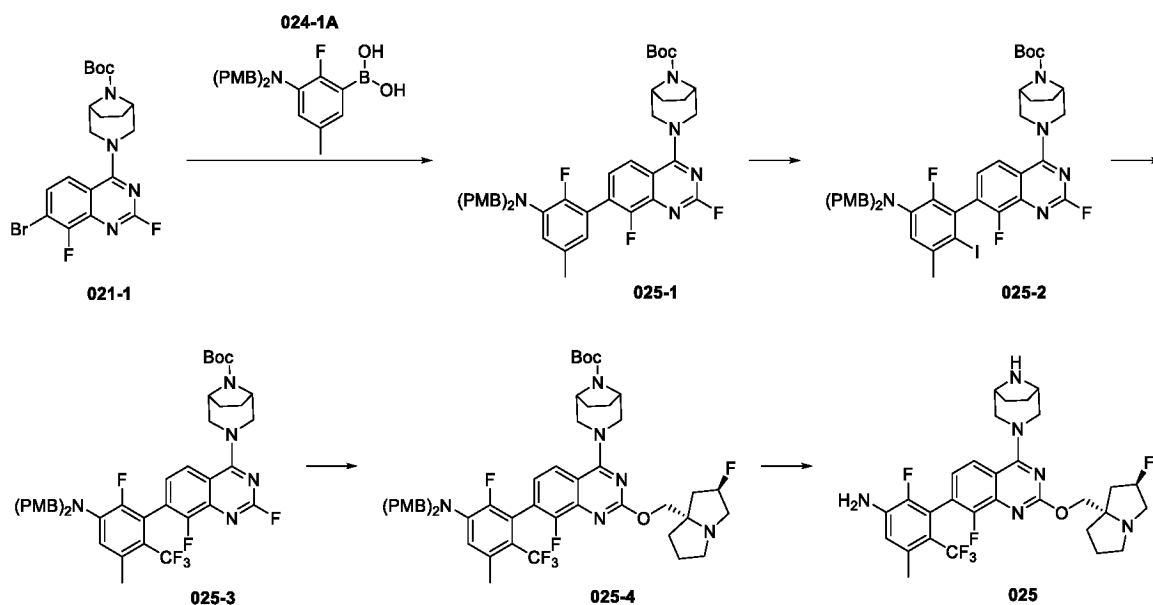
[00574] **024-3** (70 мг, 83,11 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и N,N-диметилформамиде (1 мл). Затем добавляли карбонат цезия (27,08 мг, 83,11 мкмоль, 1 экв.), **001-4A** (15,88 мг, 99,73 мкмоль, 1,2 экв.) и триэтилендиамин (932,23 мкг, 8,31 мкмоль, 9,14e-1 мкл, 0,1 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 18 ч. После завершения

реакции добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: дихлорметан:метанол = от 100:1 до 20:1) с получением соединения **024-4**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 981,4 [M+H]⁺.

[00575] Стадия 5. Синтез соединения **024**

[00576] **024-4** (50 мг, 50,94 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (5,81 мг, 50,94 мкмоль, 3,77 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния с удалением растворителя и разделяли с применением колонки для препаративной хроматографии: Phenomenex C18, 150 * 40 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 5-35%, 10 мин, с получением формиата соединения **024**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 641,2 [M+H]⁺.

Пример 25



[00577] Стадия 1. Синтез соединения **025-1**

[00578] **021-1** (1,1 г, 2,42 ммоль, 1 экв.) и **024-1A** (988,77 мг, 2,42 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл). Добавляли дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (314,93 мг, 483,20 мкмоль, 0,2 экв.) и фосфат калия (769,27 мг, 3,62 ммоль, 1,5 экв.). Смесь вводили в реакцию в атмосфере азота при 90°C в течение 18 часов. После завершения реакции смесь дважды экстрагировали с помощью

30 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали с применением колонки с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 5:1) с получением соединения **025-1**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 740,3 [M+H]⁺.

[00579] Стадия 2. Синтез соединения **025-2**

[00580] **025-1** (1,1 г, 1,49 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли N-йодсукцинимид (501,77 мг, 2,23 ммоль, 1,5 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь дважды экстрагировали с помощью 30 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 5:1) с получением соединения **025-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 866,2 [M+H]⁺.

[00581] Стадия 3. Синтез соединения **025-3**

[00582] **025-2** (1,1 г, 1,27 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли метилфторсульфонилдифторацетат (1,22 г, 6,35 ммоль, 808,29 мкл, 5 экв.), гексаметилфосфорамид (1,14 г, 6,35 ммоль, 1,12 мл, 5 экв.) и йодид меди (483,98 мг, 2,54 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в атмосфере азота в течение 18 ч. После завершения реакции смесь дважды экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 5:1) с получением соединения **025-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 866,2 [M+H]⁺.

[00583] Стадия 4. Синтез соединения **025-4**

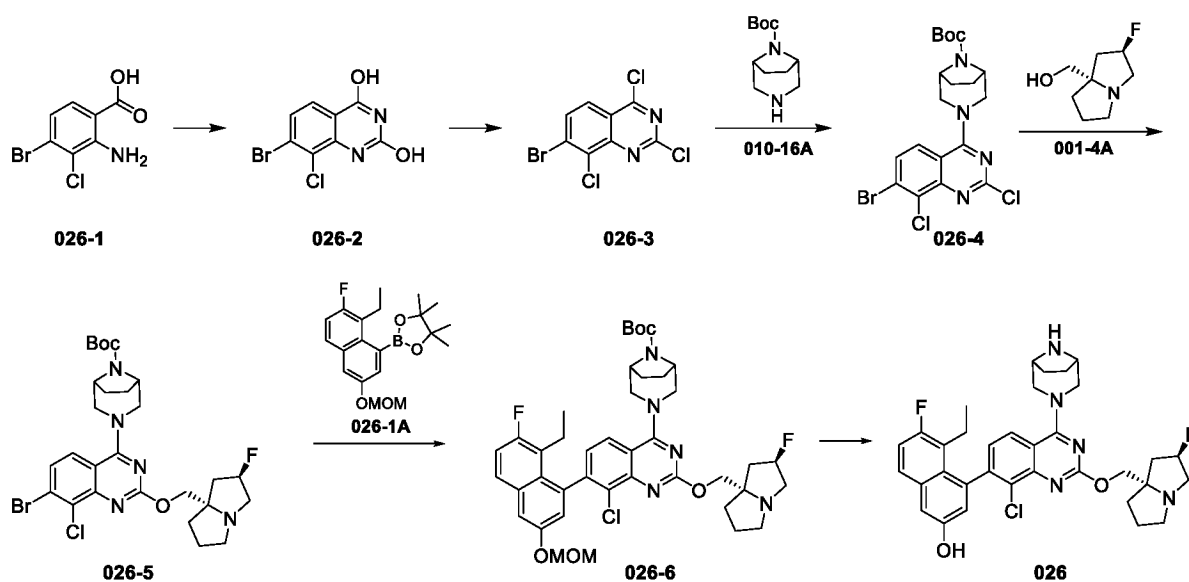
[00584] **025-3** (118,24 мг, 742,74 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли карбонат цезия (242,00 мг, 742,74 мкмоль, 1 экв.), триэтилендиамин (8,33 мг, 74,27 мкмоль, 8,17 мкл, 0,1 экв.) и **001-4A** (0,6 г, 742,74 мкмоль, 1 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 18 ч. После завершения реакции добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата.

Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: дихлорметан:метанол = от 100:1 до 20:1) с получением соединения **025-4**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 947,4 [M+H]⁺.

[00585] Стадия 5. Синтез соединения **025**

[00586] **025-4** (60 мг, 63,36 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (7,22 мг, 63,36 мкмоль, 4,69 мкл, 1 экв.) и раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния с удалением растворителя и разделяли с применением колонки для препаративной хроматографии: Phenomenex C18, 150 * 40 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 5-35%, 10 мин, с получением формиата соединения **025**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 607,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 - 1,80 (m, 6 H) 2,00 - 2,17 (m, 3 H) 2,36 (br s, 3 H) 2,83 (br d, J = 5,25 Гц, 2 H) 2,95 - 3,14 (m, 3 H) 3,66 (br s, 2 H) 3,98 - 4,12 (m, 2 H) 4,27 (br d, J = 11,76 Гц, 2 H) 5,18 - 5,39 (m, 1 H) 6,00 (br s, 2 H) 6,80 (br d, J = 8,75 Гц, 1 H) 7,10 (br t, J = 7,63 Гц, 1 H) 7,80 (br d, J = 8,76 Гц, 1 H) 8,24 (s, 1 H).

Пример 26



[00587] Стадия 1. Синтез соединения **026-2**

[00588] **026-1** (4,8 г, 19,16 ммоль, 1 экв.) и мочевины (69,06 г, 1,15 моль, 61,66 мл, 60 экв.) добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали с осуществлением реакции при

200°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 200 мл воды. Смесь фильтровали путем отсасывания с получением соединения **026-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 274,9 [M+H]⁺.

[00589] Стадия 2. Синтез соединения **026-3**

[00590] N,N-диизопропилэтиламин (11,13 г, 86,12 ммоль, 15,00 мл, 11,86 экв.) добавляли по каплям в оксихлорид фосфора (50 мл) при 0°C. Порциями добавляли **026-2** (2 г, 7,26 ммоль, 1 экв.) и смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 20 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали до сухого состояния с удалением трихлорида фосфора. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 3:1) с получением соединения **026-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 310,8 [M+H]⁺.

[00591] Стадия 3. Синтез соединения **026-4**

[00592] **026-3** (1 г, 3,20 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли **010-16A** (679,59 мг, 3,20 ммоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1,24 г, 9,60 ммоль, 1,67 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали с осуществлением реакции при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 200 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество промывали с помощью 60 мл воды с получением соединения **026-4**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 487,0 [M+H]⁺.

[00593] Стадия 4. Синтез соединения **026-5**

[00594] **026-4** (1,3 г, 2,66 ммоль, 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл). Затем добавляли карбонат цезия (867,60 мг, 2,66 ммоль, 1 экв.), **001-4A** (635,88 мг, 3,99 ммоль, 1,5 экв.) и триэтилендиамин (29,87 мг, 266,28 мкмоль, 29,28 мкл, 0,1 экв.). Смесь перемешивали с осуществлением реакции при 25°C в течение 18 ч. После завершения реакции смесь экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата и промывали с помощью насыщенного солевого раствора. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 20:1) с получением соединения **026-5**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 610,2 [M+H]⁺.

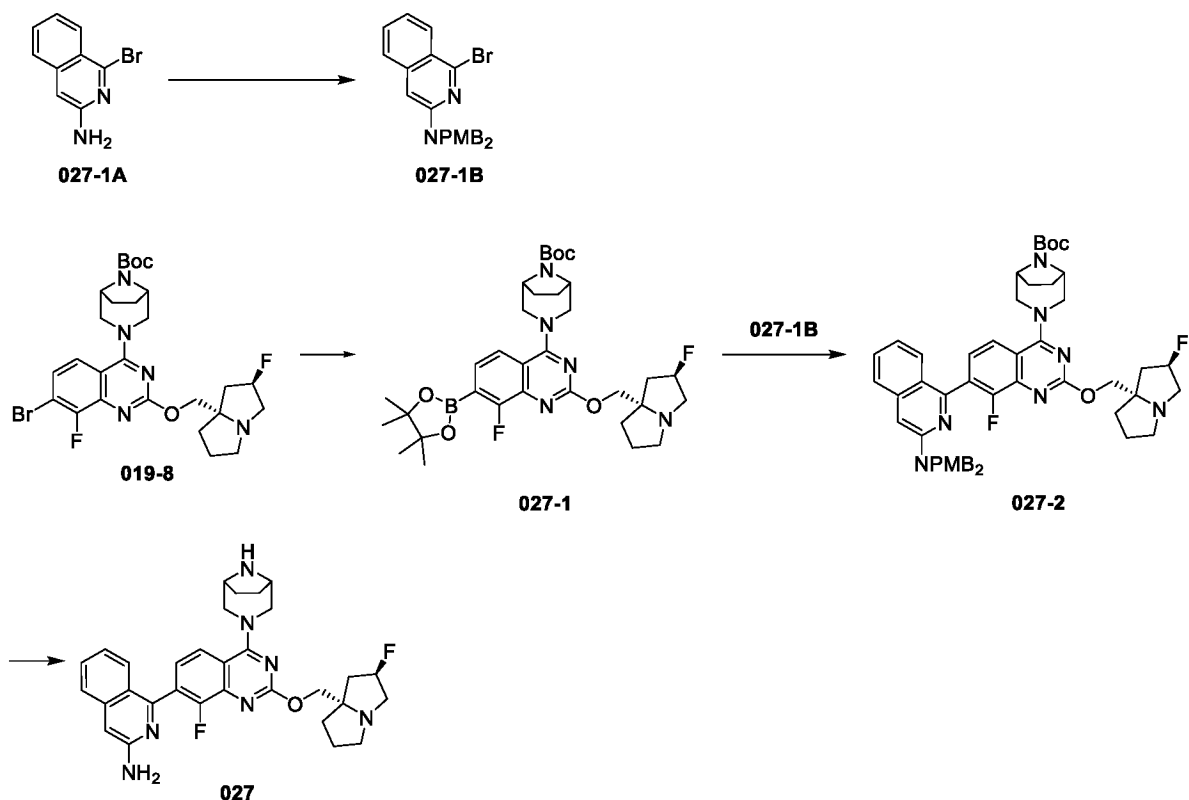
[00595] Стадия 5. Синтез соединения **026-6**

[00596] **026-5** (0,2 г, 327,36 мкмоль, 1 экв.) и соединение **026-1A** (91,03 мг, 327,36 мкмоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл). Добавляли дихлорид [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (21,34 мг, 32,74 мкмоль, 0,1 экв.) и фосфат калия (104,23 мг, 491,04 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь вводили в реакцию при 90°C в атмосфере азота в течение 18 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 20:1) с получением соединения **026-6**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 764,3 [M+H]⁺.

[00597] Стадия 6. Синтез соединения **026**

[00598] **026-6** (100 мг, 130,84 мкмоль, 1 экв.) растворяли в хлороводородной кислоте/1,4-диоксане (2 мл). Добавляли ацетонитрил (2 мл). Смесь перемешивали с осуществлением реакции при 25°C в течение 15 ч. Реакционный раствор выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния и разделяли посредством препаративной HPLC: колонка: Phenomenex C18, 150 * 40 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 1-30%, 10 мин, с получением формиата соединения **026**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,71 (br s, 3 H) 1,69 - 1,91 (m, 8 H) 2,04 (br d, J = 18,89 Гц, 2 H) 2,23 (br s, 1 H) 2,83 (br s, 2 H) 3,01 (br s, 2 H) 3,09 (br s, 3 H) 3,92 - 4,20 (m, 4 H) 4,23 - 4,35 (m, 2 H) 5,20 - 5,38 (m, 1 H) 6,83 (br s, 1 H) 7,25 - 7,39 (m, 3 H) 7,74 (br s, 1 H) 7,95 (br d, J = 7,25 Гц, 1 H) 8,28 (br s, 1 H).

Пример 27

[00599] Стадия 1. Синтез соединения **027-1B**

[00600] **027-1A** (0,9 г, 4,03 ммоль, 1 экв.) растворяли в *N*-метилпирролидоне (5 мл). Добавляли карбонат калия (1,39 г, 10,09 ммоль, 2,5 экв.), йодид калия (669,76 мг, 4,03 ммоль, 1 экв.) и *p*-метоксибензилхлорид (1,58 г, 10,09 ммоль, 1,37 мл, 2,5 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 15 ч. После завершения реакции смесь дважды экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 10:1) с получением соединения **027-1B**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 463,1 [M+H]⁺.

[00601] Стадия 2. Синтез соединения **027-1**

[00602] **019-8** (0,6 г, 1,01 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли бис(пинаколато)дибор (384,44 мг, 1,51 ммоль, 1,5 экв.), дихлорид бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (73,85 мг, 100,93 мкмоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (148,58 мг, 1,51 ммоль, 1,5 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником при 105°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали посредством

ротационного выпаривания до сухого состояния и разделяли посредством препаративной HPLC: колонка: Phenomenex C18, 150 * 40 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (муравьиная кислота)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 10-40%, 10 мин, с получением соединения **027-1** (110 мг, 171,46 мкмоль, выход 16,99%). LCMS: (ESI) масса/заряд = 560,3 [M-82+H]⁺.

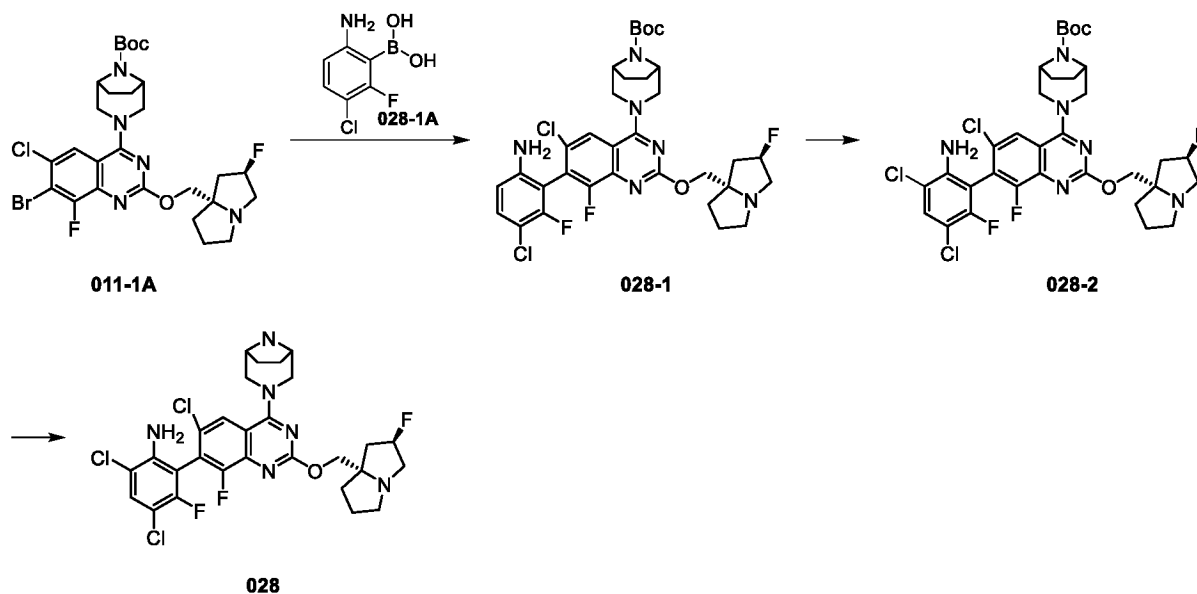
[00603] Стадия **3**. Синтез соединения **027-2**

[00604] **027-1** (82,83 мг, 178,76 мкмоль, 1 экв.) и **027-1B** (100 мг, 178,76 мкмоль, 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл). Добавляли фосфат калия (56,92 мг, 268,14 мкмоль, 1,5 экв.) и хлорид 1,1-бис(трет-бутилфосфин)ферроценпалладия (11,65 мг, 17,88 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь вводили в реакцию при 80°C в атмосфере азота в течение 15 ч. После завершения реакции реакционный раствор непосредственно выпаривали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 30:1) с получением соединения **027-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 898,4 [M+H]⁺.

[00605] Стадия **4**. Синтез соединения **027**

[00606] **027-2** (100 мг, 111,35 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния с удалением растворителя и разделяли посредством препаративной HPLC: колонка: Phenomenex C18, 150 * 40 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 55-85%, 10 мин, с получением формиата соединения **027**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 558,3 [M+H]⁺.

Пример 28



[00607] Стадия 1. Синтез соединения **028-1**

[00608] Соединение **011-1A** (0,30 г, 477,00 мкмоль, 1 экв.), соединение **028-1A** (180,67 мг, 953,99 мкмоль, 2 экв.) и безводный фосфат калия (506,25 мг, 2,38 ммоль, 5 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (15 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот и добавляли хлорид (2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)[2-(2-амино-1,1-бифенил)]палладия(II) (37,53 мг, 47,70 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Атмосферу три раза заменяли на азот. Смесь вводили в реакцию при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и в реакционный раствор добавляли 20 мл воды и 20 мл этилацетата. Реакционный раствор перемешивали в течение 5 мин и затем оставляли отстаиваться. Слои разделяли. Водную фазу один раз экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, три раза промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки (петролейный эфир:этилацетат = от 100:0 до 0:100) с получением соединения **028-1**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 693,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,7 (s, 1 H) 7,30-7,23 (m, 1H), 6,67-6,48 (m, 1H), 5,37 -5,24 (m, 1 H), 4,43-4,21 (m, 6H), 3,79-3,48 (m, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,33-3,15 (m, 2H), 3,11-2,93 (m, 1H), 2,43-2,16 (m, 3H), 2,01-1,94 (m, 5H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

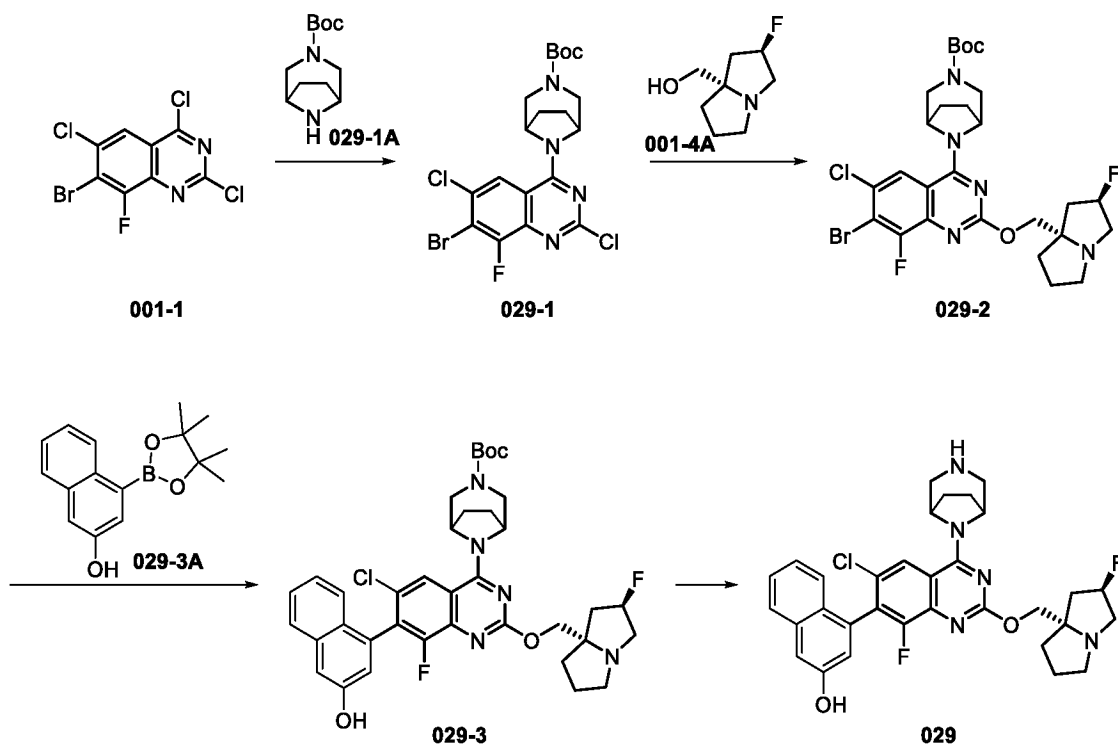
[00609] Стадия 2. Синтез соединения 028-2

[00610] Соединение **028-1** (110 мг, 158,60 мкмоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформаид (2 мл). Добавляли N-хлорсукцинимид (23,30 мг, 174,46 мкмоль, 1,1 экв.). Смесь вводили в реакцию при 70°C в течение 3 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 10 мл этилацетата и 5 мл воды и смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь оставляли отстаиваться и слои разделяли. Водную фазу один раз экстрагировали с помощью 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, дважды промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки с силикагелем (дихлорметан:метанол (с 1 % аммиака, добавленного по каплям) = 20:1) с получением соединения **028-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 727,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,25 Гц, 1H), 5,34-5,20 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 5 H), 3,7-3,5 (s, 3H), 3,32-3,21 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 1H) 2,93-3,04 (m, 2H), 2,32-2,10 (m, 4H), 2,00-1,76 (m, 7H), 1,52 (s, 9H).

[00611] Стадия 3. Синтез соединения 028

[00612] Соединение **028-2** (40 мг, 54,94 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (2 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (308,00 мг, 2,70 ммоль, 200,00 мкл, 49,16 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 2 ч. Твердое вещество осаждали. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной хроматографии (колонка: Phenomenex Luna, 80 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% хлористоводородной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 15-35%, 7 мин) с получением гидрохлорида соединения **028**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) THANOL-d МГц, а 80*30mm*3,00 J = 7,25 Гц, 1H), 5,34-5,20 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 5 H), 3,7-3,5 (s, 3H), 3,32-3,21 (m, 2H), 3,15-3,19m, 2H), 3,84-4,04 (m, 3H), 3,42-3,59 (m, 1H), 2,56-2,82 (m, 2H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 2H), 2,29-2,14 (m, 5 H).

Пример 29



[00613] Стадия 1. Синтез соединения **029-1**

[00614] Соединение **001-1** (400 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) при 20°C и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (391,21 мг, 3,03 ммоль, 527,24 мкл, 2,5 экв.) и **029-1A** (257,03 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью этилацетата (150 мл), промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу отделяли и высушивали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта **029-1**. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 7,79 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,93 (br d, J = 12,8 Гц, 1H), 5,00 - 4,87 (m, 1H), 4,15 - 3,90 (m, 2H), 3,42 - 3,20 (m, 2H), 2,06 - 1,85 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

[00615] Стадия 2. Синтез соединения **029-2**

[00616] Соединение **029-1** (600 мг, 1,19 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и N,N-диметилформамиде (3 мл). Последовательно добавляли **001-4A** (284,17 мг, 1,78 ммоль, 1,5 экв.), карбонат цезия (1,16 г, 3,57 ммоль, 3 экв.) и триэтилендиамин (13,35 мг, 119,00 мкмоль, 13,09 мкл, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение еще 16 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором

(10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и высушивали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат:петролейный эфир = 0~80%) с получением соединения **029-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,73$ (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,38 - 5,20 (m, 1H), 4,89 - 4,75 (m, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,04 (br d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,91 (br d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,43 - 3,16 (m, 5H), 3,03 - 2,97 (m, 1H), 2,34 - 2,11 (m, 3H), 2,01 - 1,76 (m, 8H), 1,65 (br s, 1H), 1,50 (s, 9H).

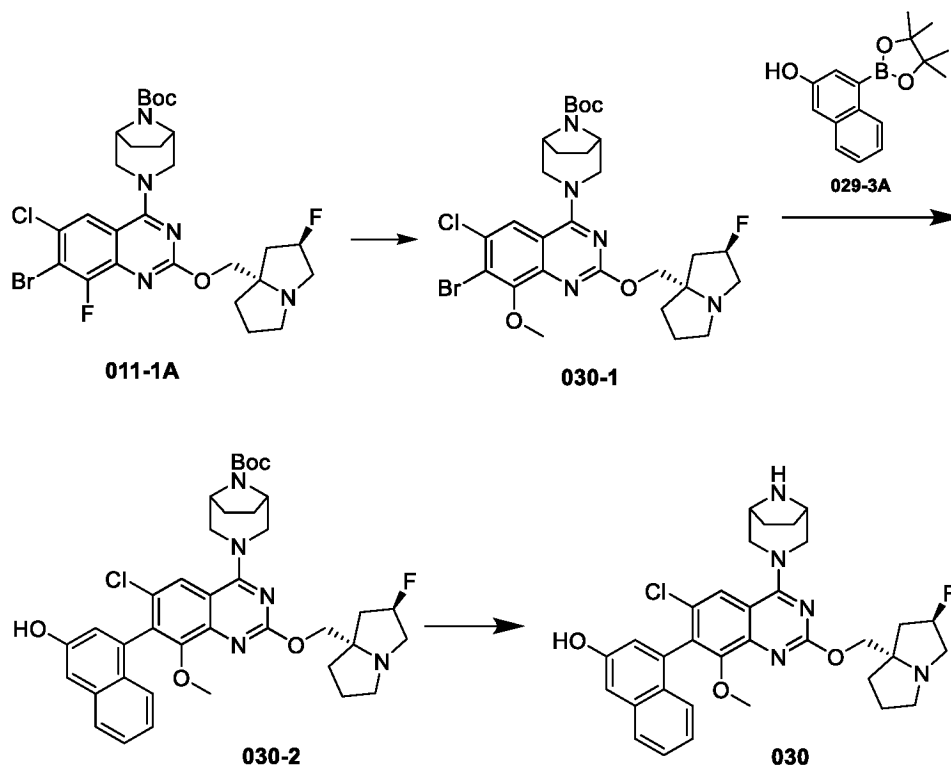
[00617] Стадия 3. Синтез соединения **029-3**

[00618] В защитной атмосфере азота **029-2** (50 мг, 79,50 мкмоль, 1 экв.), **029-3A** (25,77 мг, 95,40 мкмоль, 1,2 экв.) и карбонат натрия (25,28 мг, 238,50 мкмоль, 3 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (1 мл). Добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия с дихлорметаном (6,49 мг, 7,95 мкмоль, 0,1 экв.). После завершения добавления смесь вводили в реакцию при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь охлаждали и органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с применением пластины для препаративной хроматографии с силикагелем (элюент: дихлорметан:метанол = 10:1) с получением соединения **029-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 692,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00619] Стадия 4. Синтез соединения **029**

[00620] Соединение **029-3** (40 мг, 57,79 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (2 мл) при 20°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (770,00 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл, 116,86 экв.) и реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния и полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной хроматографии (колонок: Phenomenex Synergi C18, 150 * 30 мм * 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% хлористоводородной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 20-50%, 9 мин) с получением гидрохлорида соединения **029**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 592,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30

**[00621]** Стадия 1. Синтез соединения **030-1**

[00622] Соединение **011-1A** (500 мг, 794,99 мкмоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) при 20°C и добавляли смесь натрия с метанолом (85,90 мг, 1,59 ммоль, 2 экв.). Реакционный раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 48 ч. После завершения реакции смесь выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния с удалением растворителя и полученный неочищенный продукт очищали с применением пластины для препаративной хроматографии с силикагелем (элюент: этилацетат/петролейный эфир = 0~ 100%) с получением соединения **030-1**. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ = 7,65 (s, 1H), 5,37 (br s, 1H), 5,24 (br s, 1H), 4,28 (br d, J = 7,3 Гц, 6H), 4,15 -4,12 (m, 3H), 3,54 (br s, 2H), 3,37 - 3,17 (m, 3H), 3,01 (br s, 1H), 2,34 - 2,10 (m, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 5H), 1,81 (br d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H).

[00623] Стадия 2. Синтез соединения **030-2**

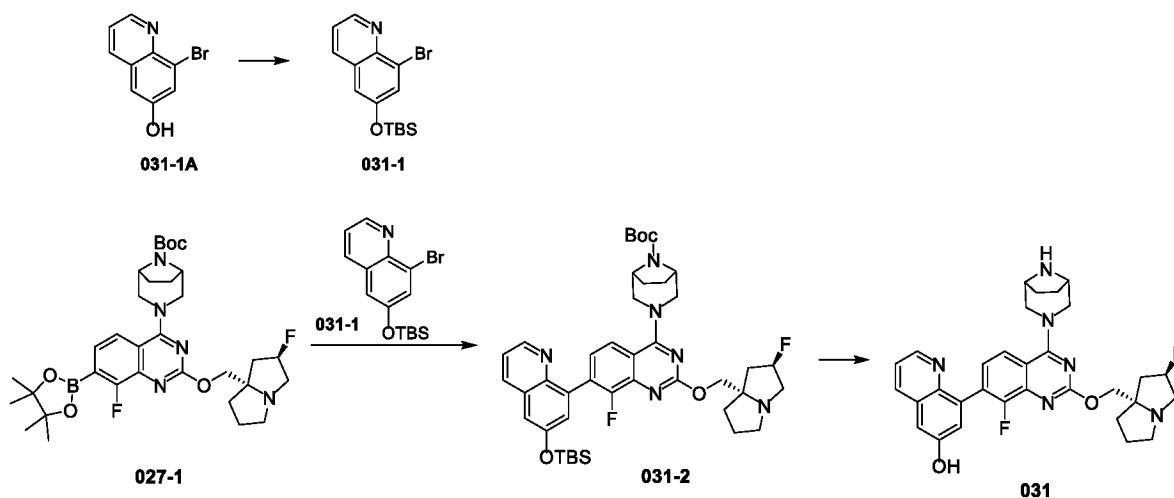
[00624] Соединение **030-1** (50 мг, 78,01 мкмоль, 1 экв.), **029-3A** (25,29 мг, 93,61 мкмоль, 1,2 экв.) и карбонат цезия (76,25 мг, 234,02 мкмоль, 3 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) в атмосфере азота и добавляли Pd(PPh₃)₄ (9,01 мг, 7,80 мкмоль, 0,1 экв.). После завершения добавления смесь вводили в реакцию при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого

состояния с удалением растворителя и полученный неочищенный продукт очищали с применением пластины для препаративной хроматографии с силикагелем (элюент: дихлорметан:метанол = 10:1) с получением соединения **030-2**, LCMS: (ESI) масса/заряд = 704,3 [M+H]⁺.

[00625] Стадия 3. Синтез соединения **030**

[00626] Соединение **030-2** (20,00 мг, 28,40 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (3 мл) при 20°C и добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 475,58 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение еще 16 ч. После завершения реакции смесь выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния с удалением растворителя и очищали посредством препаративной хроматографии (колонка: Welch Xtimate C18, 100 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил]; % ацетонитрила: 15-45%, 8 мин) с получением трифторацетата соединения **030**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 604,5 [M+H]⁺.

Пример 31



[00627] Стадия 1. Синтез соединения **031-1**

[00628] Соединение **031-1A** (0,22 г, 981,91 мкмоль, 1 экв.) и имидазол (147,07 мг, 2,16 ммоль, 2,2 экв.) растворяли в безводном дихлорметане (4 мл). Раствор охлаждали до 0°C. По каплям добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (162,79 мг, 1,08 ммоль, 132,35 мкл, 1,1 экв.). Атмосферу заменяли на азот. Реакционную систему медленно нагревали до 20°C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную систему разбавляли посредством добавления 5 мл дихлорметана и 10 мл воды. Слои разделяли. Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали с помощью 30 мл

дихлорметана. Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (градиентное элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 10:0 до 1:10) с получением соединения **031-1**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 338,0 [M+H]⁺

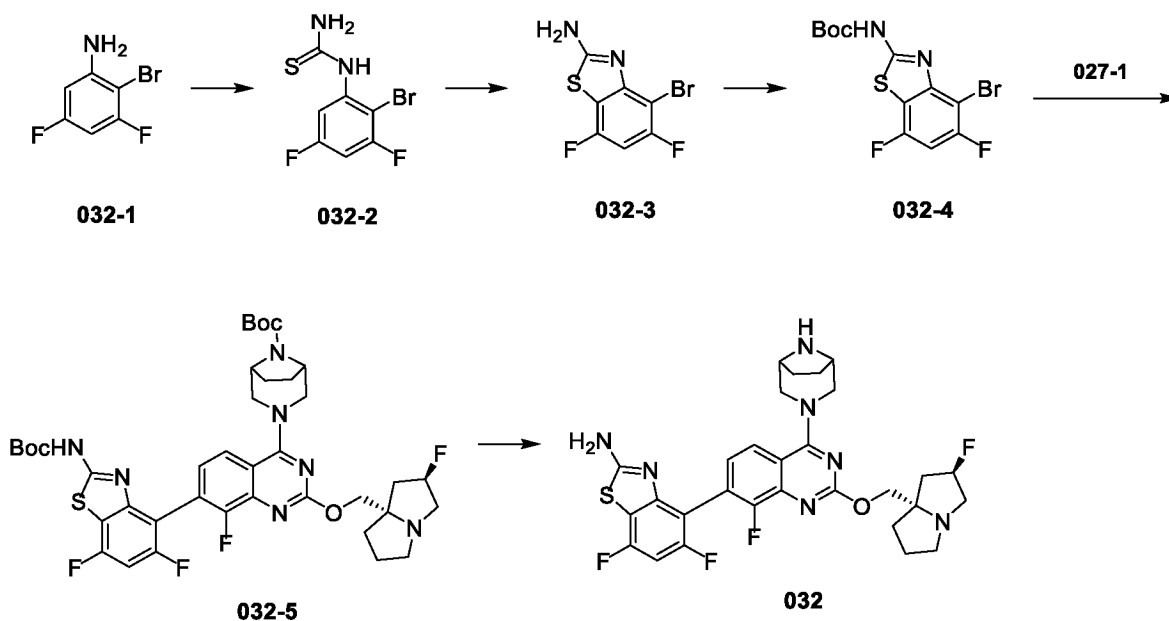
[00629] Стадия 2. Синтез соединения **031-2**

[00630] Соединение **027-1** (0,2 г), соединение **031-1** (43,54 мг, 128,71 мкмоль, 1,2 экв.) и карбонат натрия (34,10 мг, 321,77 мкмоль, 3 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (4 мл) и воду (0,8 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот. Добавляли дихлорид [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (7,85 мг, 10,73 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 5 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 10 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Phenomenex luna C18, 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % ацетонитрила: 40-70%, время прогона: 7 мин) с получением соединения **031-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 773,3 [M+H]⁺.

[00631] Стадия 3. Синтез соединения **031**

[00632] Соединение **031-2** (0,035 г, 45,28 мкмоль, 1 экв.) добавляли в ацетонитрил (2 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту/1,4-диоксан (4 М, 226,39 мкл, 20 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор добавляли в 5 мл воды. Смесь дважды экстрагировали с применением 3 мл этилацетата и водную фазу концентрировали с получением соединения **031**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 559,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,47 - 8,43 (m, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 3H), 7,14 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,40 - 5,22 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,33 - 4,17 (m, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 4H), 3,26 - 3,13 (m, 3H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 2,41 - 2,09 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,84 (s, 3H).

Пример 32

**[00633]** Стадия 1. Синтез соединения **032-2**

[00634] Тиоцианат аммония (2,38 г, 31,25 ммоль, 2,38 мл, 1,3 экв.) добавляли в ацетон (50 мл). Добавляли бензоилхлорид (3,38 г, 24,04 ммоль, 2,79 мл, 1 экв.). Смесь вводили в реакцию при 70°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до 50°C и порциями добавляли раствор соединения **032-1** (5 г, 24,04 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (7 мл). Смесь вводили в реакцию при 70°C в течение 0,5 ч. Добавляли гидроксид натрия (2 М, 42,07 мл, 3,5 экв.) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение еще 0,5 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Значение pH реакционного раствора довели до 5 с помощью хлористоводородной кислоты и затем pH довели до 8 с помощью аммиака. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч и затем дважды экстрагировали с помощью 30 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт суспендировали и перемешивали с 30 мл дихлорметана в течение 1 ч. Смесь фильтровали с получением соединения **032-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 266,9 [M+H]⁺.

[00635] Стадия 2. Синтез соединения **032-3**

[00636] Соединение **032-2** (2 г, 7,49 ммоль, 1 экв.) добавляли в дихлорэтан (20 мл). Добавляли раствор брома (2,39 г, 14,98 ммоль, 772,04 мкл, 2 экв.) в дихлорэтано (2 мл). Смесь вводили в реакцию при 95°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный

раствор фильтровали и осадок на фильтре ополаскивали с помощью 20 мл 1,2-дихлорэтана с получением соединения **032-3**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 264,8 [M+H]⁺.

[00637] Стадия 3. Синтез соединения **032-4**

[00638] Соединение **032-3** (1,0 г, 3,77 ммоль, 1 экв.) добавляли в безводный тетрагидрофуран (15 мл). Добавляли N,N-диэтилизопропиламин (1,22 г, 9,43 ммоль, 1,64 мл, 2,5 экв.) и 4-диметиламинопиридин (46,09 мг, 377,25 мкмоль, 0,1 экв.). В реакционный раствор добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (988,01 мг, 4,53 ммоль, 1,04 мл, 1,2 экв.) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 20°C в течение 19 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 20 мл воды. Смесь дважды экстрагировали с применением 10 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали с 10 мл дихлорметана в течение 1 ч и фильтровали с получением соединения **032-4**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 308,8 [M-55]⁺.

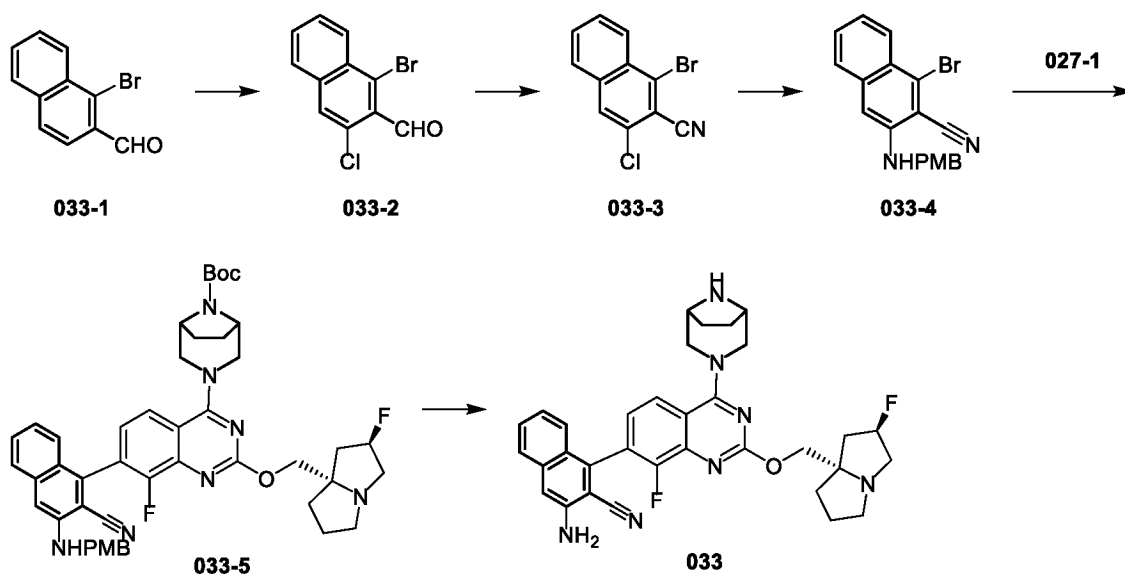
[00639] Стадия 4. Синтез соединения **032-5**

[00640] Соединение **027-1** (0,2 г), соединение **032-4** (47,00 мг, 128,71 мкмоль, 1,2 экв.) и карбонат натрия (34,10 мг, 321,77 мкмоль, 3 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (4 мл) и воду (0,8 мл). Атмосферу три раза заменяли на азот. Добавляли дихлорид [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (7,85 мг, 10,73 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 5 мл этилацетата. Смесь промывали с применением 8 мл воды и насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % ацетонитрила: 40-70%, время прогона: 7 мин) с получением соединения **032-5**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 800,3 [M+H]⁺.

[00641] Стадия 5. Синтез соединения **032**

[00642] Соединение **032-5** (0,025 г, 31,25 мкмоль, 1 экв.) добавляли в ацетонитрил (1 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту/1,4-диоксан (4 М, 156,27 мкл, 20 экв.). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 7 ч. После завершения реакции реакционный раствор добавляли в 5 мл воды. Смесь дважды экстрагировали с помощью 3 мл этилацетата и неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % ацетонитрила: 10-35%, время прогона: 7 мин) с получением гидрохлорида соединения **032**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 600,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,09 - 7,97 (m, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 1H), 5,70 - 5,52 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 2H), 4,17 - 4,03 (m, 3H), 4,00 - 3,85 (m, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 3H), 2,91 - 2,57 (m, 3H), 2,54 - 2,45 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 4H).

Пример 33



[00643] Стадия 1. Синтез соединения **033-2**

[00644] Соединение **033-1** (5 г, 21,27 ммоль, 1 экв.), N-хлорсукцинимид (4,26 г, 31,90 ммоль, 1,5 экв.), 4-нитро-2-(трифторметил)фенол (1,32 г, 6,38 ммоль, 0,3 экв.) и 4-трифторметиланилин (342,71 мг, 2,13 ммоль, 263,62 мкл, 0,1 экв.) растворяли в дихлорэтано (20 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (24,25 г, 212,70 ммоль, 15,75 мл, 10 экв.) и ацетат палладия (77,53 мг, 2,13 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Смесь вводили в реакцию при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до

комнатной температуры. В реакционный раствор добавляли 20 мл воды и смесь дважды экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с применением колонки (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения **033-2**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 268,9 [M+H]⁺.

[00645] Стадия 2. Синтез соединения **033-3**

[00646] Соединение **033-2** (3 г, 11,13 ммоль, 1 экв.) добавляли в диметилсульфоксид (10 мл). Затем добавляли гидрохлорид гидроксилamina (1,55 г, 22,26 ммоль, 2 экв.). Смесь вводили в реакцию при 95°C в течение 6 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 30 мл воды. Смесь 3 раза экстрагировали с применением 30 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения **033-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,31-8,26 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,78-7,50 (m, 2H).

[00647] Стадия 3. Синтез соединения **033-4**

[00648] п-Метоксибензиламин (617,64 мг, 4,50 ммоль, 582,68 мкл, 1,2 экв.) и соединение **033-3** (1 г, 3,75 ммоль, 1 экв.) добавляли в N,N-диметилформамид (5 мл). Затем добавляли карбонат калия (1,04 г, 7,50 ммоль, 2 экв.). Смесь вводили в реакцию при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции в реакционный раствор добавляли 30 мл воды. Смесь дважды экстрагировали с применением 20 мл метил-трет-бутилового эфира. Органические фазы объединяли, промывали с помощью 30 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 1:1) с получением соединения **033-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,78-7,73 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,30-7,24 (m, 3H), 6,85-6,78 (m, 1H).

[00649] Стадия 4. Синтез соединения **033-5**

[00650] Соединение **033-4** (70,90 мг, 193,06 мкмоль, 1,2 экв.) и бикарбонат натрия (27,03 мг, 321,77 мкмоль, 12,51 мкл, 2 экв.) добавляли в 1,4-диоксан (5 мл) и воду (3 мл).

Атмосферу три раза заменяли на азот. Добавляли дихлорид [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (11,77 мг, 16,09 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 100°C и добавляли соединение **027-1** (0,09 г, 160,88 мкмоль, 1 экв.). Атмосферу три раза заменяли на азот и смесь вводили в реакцию в атмосфере азота при 100°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 30 мл воды и смесь три раза экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % ацетонитрила: 34-54%, время прогона: 7 мин) с получением соединения **033-5**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 802,2 [M+H]⁺.

[00651] Стадия 5. Синтез соединения 033

[00652] Соединение **033-5** (0,002 г, 2,49 мкмоль, 1 экв.) добавляли в безводный дихлорметан (0,25 мл) и трифторуксусную кислоту (0,05 мл). Смесь вводили в реакцию при 25°C в течение 5 ч. После завершения реакции смесь выпаривали посредством ротационного выпаривания до сухого состояния с удалением растворителя и неочищенный продукт очищали посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Phenomenex luna C18, 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,04% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент для прогона: % ацетонитрила: 10-30%, время прогона: 8 мин) с получением гидрохлорида соединения **033**. LCMS: (ESI) масса/заряд = 582,3 [M+H]⁺.

Аналитический пример 1. Анализ SOS1-опосредованной способности связывания KRAS^{G12D} с эффекторным белком c-Raf

[00653] 1. Цель

[00654] Соединения, которые способны эффективно ингибировать связывание KRAS^{G12D} с нижележащим эффекторным белком c-Raf в пути передачи сигнала MAPK, подвергали скринингу посредством способа TR-FRET.

[00655] 2. Стадии анализа

[00656] 2.1 Получение 1x буфера для ферментативной реакции**[00657] Таблица 1. Реакционный буфер**

| 1 × буфер | Исходная концентрация | Кратность разбавления | Концентрация в анализе. |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Нерес, pH 7,4 | 1 М | 40 | 25 мМ |
| NaCl ₂ | 5 М | 40 | 125 мМ |
| MgCl ₂ | 1 М | 200 | 5 мМ |
| Tween20 | 1% | 100 | 0,01% |
| BSA | 7,50% | 75 | 0,10% |
| DTT | 1 М | 1000 | 1 мМ |
| H ₂ O | / | | |
| Всего | / | | |

[00658] 2.2 Получение фермента KRAS G12D (2×)**[00659] Таблица 2. Фермент KRAS G12D**

| Раствор KRAS^{G12D} | | | |
|------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Реагенты | Исходная концентрация | 2 концентрация в анализе | Концентрация в анализе |
| KRAS G12D | 41,667 мкМ | 200 нМ | 100 нМ |
| 1× буфер для анализа | / | / | / |

[00660] 2.3 Получение смеси субстрата и антитела (2×)**[00661] Таблица 3. Смесь субстрата и антитела**

| 2× c-Raf/SOS1/GTP/MAb к 6HIS-d2/MAb к GST-Eu | | | |
|---|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Реагенты | Исходная концентрация | 2× концентрация в анализе | Концентрация в анализе |
| SOS1 | 14 мкМ | 50 нМ | 25 нМ |
| c-Raf | 13 мкМ | 50 нМ | 25 нМ |
| GTP | 50 мМ | 100 мкМ | 50 мкМ |

| | | | |
|--------------------------|------|---|---|
| MAb к 6HIS-d2 | 200× | / | / |
| MAb к GST-криптит Eu | 200× | / | / |
| 1× буфер для обнаружения | / | | |

[00662] 3. Скрининг соединений

[00663] 1) Соединения серийно разбавляли в 5 раз с помощью DMSO в планшете для разбавления до конечной начальной концентрации 10 мкМ.

[00664] 2) Соединения переносили с помощью Echo в 384-луночный реакционный планшет при объеме 100 мкл на лунку.

[00665] 3) 5 мкл фермента KRAS G12D добавляли в каждую лунку реакционного планшета.

[00666] 4) Планшеты герметизировали герметизирующей пленкой и центрифугировали при 1000 g в течение 30 секунд, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут.

[00667] 5) Получали смесь 2x cRaf/SOS1/GTP/MAb к 6HIS-d2/MAb к GST-Eu с 1X буфером для ферментативной реакции и 5 мкл смеси добавляли в реакционный планшет.

[00668] 6) Смесь центрифугировали при 1000 g в течение 30 секунд и осуществляли реакцию при комнатной температуре в течение 2 часов.

[00669] 7) Сигналы флуоресценции при 615 нм (криптит) и 665 нм (XL665) считывали с помощью микропланшет-ридера BMG.

[00670] 8) Анализ данных проводили с применением программного обеспечения Graphpad 7.0 с получением IC₅₀.

[00671] 4. Результаты анализа

[00672] Результаты показаны в таблице 4.

[00673] Таблица 4. Значения IC₅₀ соединений в отношении активности KRAS^{G12D}

| № соединения. | IC ₅₀ (нМ) |
|-----------------|-----------------------|
| Соединение 001В | 18,9 |
| Соединение 002 | 22. 49 |

| | |
|-----------------|------|
| Соединение 002A | 23,7 |
| Соединение 003 | 20,4 |
| Соединение 005 | 12,3 |
| Соединение 006 | 37,4 |
| Соединение 013B | 15,9 |
| Соединение 017B | 18,2 |
| Соединение 018B | 6,23 |

[00674] Заключение анализа: соединения по настоящему изобретению способны в значительной степени ингибировать активность KRAS^{G12D}.

Аналитический пример 2. Эффекты соединений в отношении пролиферации клеток в линии опухолевых клеток AsPC-1

[00675] 1. Цель исследования

[00676] В данном анализе ингибирующие эффекты соединений в отношении пролиферации клеток изучали посредством выявления эффектов соединений в отношении активности клеток *in vitro* в линии опухолевых клеток AsPC-1.

[00677] 2. Материалы для анализа

[00678] Таблица 5. Линия клеток

| Линия клеток | Тип опухоли | Характеристика роста | Способ культивирования |
|--------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
| AsPC-1 | Рак поджелудочной железы | Адгезивный рост | RPMI 1640 + 10% FBS |

[00679] 96 луночный планшет со сверхнизкой кластеризацией (Corning-7007)

[00680] 96-луночный планшет Greiner CELLSTAR (№ 655090)

[00681] Набор Promega CellTiter-Glo 3D (Promega-G9683) для определения жизнеспособности клеток по люминесценции

[00682] Планшет-ридер 2104-10 EnVision, PerkinElmer

[00683] RPMI 1640, DMEM, PBS (раствор, забуференный фосфатом), FBS (фетальная бычья сыворотка), антибиотик-антимикотик, L-глутамин, DMSO (диметилсульфоксид)

[00684] 3. Способы и стадии анализа

[00685] Культивирование клеток

[00686] Линию опухолевых клеток культивировали в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂, в соответствии с условиями культивирования, указанными в способе культивирования. Клетки периодически пассировали и клетки в логарифмической фазе роста отбирали для высевания.

[00687] Высевание клеток

[00688] Клетки окрашивали трипановым синим и жизнеспособные клетки подсчитывали.

[00689] Концентрацию клеток доводили до подходящей концентрации.

[00690] Таблица 6. Линия клеток

| Линия клеток | Плотность (на лунку) |
|--------------|----------------------|
| AsPC-1 | 7000 клеток |

[00691] 135 мкл суспензии клеток добавляли в каждую лунку культурального планшета ULA и тот же объем культуральной среды без клеток добавляли в лунку для отрицательного контроля.

[00692] Непосредственно после высевания планшет ULA центрифугировали при 1000 об./мин в течение 10 минут при комнатной температуре. Примечание: После центрифугирования проявляют осторожность, чтобы не вызвать ненужные потрясения при последующих операциях.

[00693] Планшет инкубировали в течение ночи в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ и 100% относительной влажности.

[00694] Получение 10X рабочего раствора соединения и обработка клеток соединениями (день 1)

[00695] После получения 10X рабочего раствора соединения (10X рабочий раствор в DMSO) 15 мкл 10X рабочего раствора соединения добавляли в культуральный планшет ULA и 15 мкл смеси растворов в DMSO для культивирования клеток добавляли в контрольный носитель и отрицательный контроль соответственно.

[00696] 96-луночный планшет для клеток помещали обратно в инкубатор и культивировали в течение 120 часов.

[00697] Сфероидизацию клеток наблюдали каждый день до завершения анализа.

[00698] **Люминесцентный анализ CellTiter-Glo для определения жизнеспособности клеток (день 5)**

[00699] Следующие стадии проводили в соответствии с инструкциями из набора Promega CellTiter-Glo 3D (Promega № G9683) для определения жизнеспособности клеток по люминесценции.

[00700] В каждую лунку добавляли 150 мкл (эквивалент объема среды для клеток в каждой лунке) реагента CellTiter-Glo 3D. Планшет для клеток оборачивали алюминиевой фольгой для защиты от света.

[00701] Культуральный планшет встряхивали на орбитальном встряхивателе в течение 5 минут.

[00702] Смесь в лунках хорошо перемешивали посредством аккуратного пипетирования вверх и вниз 10 раз. Перед переходом к следующей стадии убеждаются, что клетки в виде сфер в достаточной степени откреплены от поверхности.

[00703] Раствор в культуральном планшете ULA затем переносили в культуральный планшет с черным дном (№ 655090) и оставляли при комнатной температуре в течение 25 минут для стабилизации сигнала люминесценции.

[00704] Сигналы люминесценции определяли с помощью планшет-ридера EnVision 2104.

[00705] **4. Анализ данных**

[00706] Степень ингибирования (IR) анализируемого соединения рассчитывали по следующей формуле: $IR (\%) = (1 - (RLU \text{ соединения} - RLU \text{ отрицательного контроля}) / (RLU \text{ контрольного носителя} - RLU \text{ отрицательного контроля})) * 100\%$. Значения степени ингибирования различных концентраций соединений рассчитывали в Excel и затем программное обеспечение GraphPad Prism применяли для построения кривых ингибирования и расчета соответствующих параметров, включая минимальную степень ингибирования, максимальную степень ингибирования и IC_{50} .

[00707] **4. Результаты анализа**

[00708] Результаты показаны в таблице 7.

[00709] Таблица 7. Антипролиферативная активность соединений в отношении клеток

AsPC-1 с мутантным KRAS^{G12D}

| № соединения. | IC ₅₀ (нМ) |
|-----------------|-----------------------|
| Соединение 002А | 17,7 |
| Соединение 013В | 14,2 |
| Соединение 016В | 14,2 |
| Соединение 017В | 6,5 |

[00710] Заключение анализа: соединения по настоящему изобретению характеризуются значительной антипролиферативной активностью в отношении клеток AsPC-1 с мутантным KRAS^{G12D}.

Аналитический пример 3. Ингибирующий эффект соединений в отношении фосфо-ERK в клетках GP2D

[00711] 1. Цель исследования

[00712] В данном анализе анализировали ингибирующий эффект анализируемых соединений в отношении фосфорилирования нижележащего белка ERK сигнального пути KRAS^{G12D} в клетках GP2D рака толстой кишки человека.

[00713] 2. Реагенты, расходные материалы и приборы

[00714] Таблица 8. Материалы для анализа

| Реагенты, расходные материалы | Производители | № изделия | № партии |
|--|---------------|-----------|------------|
| GP2D | Cobioer | CBP60010 | / |
| Среда DMEM | Gibco | 11995-065 | AH29755233 |
| FBS | AusGenex | FBS500-S | FBA01221-1 |
| 0,25% трипсин-EDTA (1X) | Gibco | 25200-072 | 2360195 |
| Пенициллин-стрептомицин | Gibco | 15140-122 | 2321148 |
| Козье антитело к кроличьему IgG (H+L) IRDye 800CW (0,5 мг) | LI-COR | 926-32211 | D11103-05 |
| Козье антитело к мышинному IgG (H+L) IRDye 680RD (0,5 мг) | LI-COR | 926-68070 | D10901-15 |
| Кроличье mAb к фосфо-p44/42 MAPK (T202/Y204) | CST | 4370S | 28 |

| | | | |
|--|----------|-----------|----------|
| Мышиное mAb к GAPDH (D4C6R) | CST | 97166S | 6 |
| Колба T75 | Corning | 430641 | / |
| 384-луночный планшет с плоским дном | Corning | 354663 | / |
| 384-луночный планшет с прозрачным плоским дном | Labcyte | PP-0200 | / |
| DMSO | Sigma | BCCG0991 | 814O032 |
| PBS | Solarbio | P1020 | 20220609 |
| 8% фиксирующий раствор | Solarbio | P1112 | 20211231 |
| 10x PBST | Solarbio | P1033 | 20220501 |
| Блокирующий буфер | LI-COR | 927-70001 | 220301 |
| Метанол | psaitong | 67-56-1 | / |
| Герметизирующая пленка для 96-луночных планшетов | BioTSS | SF-800 | / |

[00715] Таблица 9. Приборы для анализа

| Приборы | Производители | № модели |
|--|---------------------|-----------------|
| Инкубатор с CO ₂ | ESCO | CLM-240B-8-CN |
| Устройство для манипуляций с жидкостями Echo 655 | Labcyte | Echo 655 |
| Odyssey CLx | LI-COR | Odyssey CLx |
| Центрифуга | Eppendorf | 5810R |
| Многоканальные пипетки | Eppendorf/Sartorius | / |
| Наконечники Apricot (125 мкл) | Apricot Designs | 050-384-EZ-NS |
| S2-PIPETTE | Apricot Designs | SP2-384-0125-03 |

[00716] 3. Способ анализа

[00717] 1. Культивирование клеток

[00718] 1) Клетки GP2D культивировали в колбе 75 для культивирования клеток при 37°C, 5% CO₂, и среда представляла собой среду DMEM (с добавлением 10% FBS и 1% P/S).

[00719] 2) После культивирования в течение 2 дней среду удаляли и применяли стерильный буфер PBS для однократной промывки.

[00720] 3) Добавляли 3 мл трипсина и клетки отщепляли от поверхности в инкубаторе при 37°C в течение от 2 до 3 минут, пока клетки не были отсоединены от поверхности.

[00721] 4) Добавляли 9 мл свежей культуральной среды для нейтрализации раствора для отщепления; клетки подвергали аспирации в центрифужной пробирке и центрифугировали при 1000 об./мин при комнатной температуре в течение 5 минут.

[00722] 5) Супернатант удаляли и добавляли 3 мл свежей культуральной среды для ресуспендирования клеток; клетки подсчитывали с помощью счетчика клеток.

[00723] 2. Скрининг соединений

[00724] 1) 7000 клеток на лунку высевали в 384-луночный планшет для культивирования клеток с 40 мкл культуральной среды и культивировали в течение ночи в инкубаторе с 37°C и 5% CO₂.

[00725] 2) Прибор Echo655 применяли для добавления 40 нл серийно разбавленных соединений (исходная концентрация соединения составляла 1000 нМ, и соединение серийно разбавляли в 3 раза, конечная концентрация DMSO составляла 0,1%) и планшет инкубировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ в течение 1 часа. Добавляли стимулирующий фактор EGF (конечная концентрация составляла 0,1 нг/мл) и инкубировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ в течение 15 минут.

[00726] 3) Добавляли 40 мкл 8% параформальдегида для фиксации и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут.

[00727] 4) Добавляли буфер PBS для двукратной промывки, добавляли 40 мкл предварительно охлажденного метанола и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут.

[00728] 5) Добавляли буфер PBS для двукратной промывки, добавляли 20 мкл блокирующего раствора и планшет блокировали при комнатной температуре в течение 1 часа.

[00729] 6) Блокирующий раствор удаляли, добавляли смесь первичных антител

(кроличье mAb к фосфо-p44/42 MAPK (T202/Y204), разбавленное в 1000 раз, мышинное mAb к GAPDH (D4C6R), разбавленное в 2000 раз) и смесь инкубировали в течение ночи в холодильнике при 4°C.

[00730] 7) Добавляли буфер PBST (0,05% Tween 20) для трехкратной промывки, добавляли смесь вторичных антител (козье антитело к мышинному IgG (H+L) IRDye 680RD, разбавленное в 2000 раз, козье антитело к кроличьему IgG (H+L) IRDye 800CW, разбавленное в 2000 раз) и смесь инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 1 часа.

[00731] 8) Добавляли буфер PBST (0,05% Tween 20) для трехкратной промывки; планшет центрифугировали вверх дном при 1000 об./мин в течение 1 минуты и высушивали в темноте; прибор Odyssey CLx применяли для сканирования планшета.

[00732] 4. Анализ данных

[00733] 1) Анализ данных:

[00734] относительный сигнал = значение сигнала (общий канал 800) / значение сигнала (общий канал 700);

[00735] $H = Ave$ (диметилсульфоксид), $L = Ave$ (соединение), $SD(H) = STDEV$ (диметилсульфоксид); $SD(L) = STDEV$ (соединение);

[00736] $CV\%(H) = 100 * (SD_H / Ave_H)$, $CV\%(L) = 100 * SD_L / Ave_L$;

[00737] $Z' = 1 - 3 * (SD_H + SD_L) / (Ave_H - Ave_L)$;

[00738] ингибирование = $(Ave_H - образец) / (Ave_H - Ave_L) * 100$.

[00739] 2) Аппроксимируют IC50 соедин. с помощью уравнения нелинейной регрессии:

[00740] $Y = \text{низ} + (\text{верх} - \text{низ}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{угловой коэффициент Хилла}))}$;

[00741] X: Log концентрации соедин., Y: ингибирование;

[00742] верх и низ: плато в тех же единицах, что и Y; logIC50: в тех же log-единицах, что и X; угловой коэффициент Хилла: угловой коэффициент или угловой коэффициент Хилла.

[00743] 5. Результаты анализа

[00744] Результаты показаны в таблице 10.

[00745] **Таблица 10. Ингибирующие эффекты соединений в отношении внутриклеточного белка фосфо-ERK**

| № соединения. | IC ₅₀ (нМ) |
|-----------------|-----------------------|
| Соединение 002А | 0,15 |
| Соединение 013В | 0,12 |
| Соединение 017В | 0,069 |

[00746] Заключение анализа: соединения по настоящему изобретению характеризуются значительным ингибирующим эффектом в отношении фосфо-ERK в клетках GP2D.

Аналитический пример 4. Анализ активности ингибирования KRAS^{G12D}

[00747] 1. Цель

[00748] Соединения, которые способны эффективно ингибировать связывание KRAS с GTP, подвергали скринингу посредством способа TR-FRET.

[00749] 2. Расходные материалы и приборы

[00750] Таблица 11. Расходные материалы и приборы

| Название | Поставщики | № изделия |
|--|--------------------------|-----------|
| HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота), pH 7,3 | Thermo Fisher Scientific | BP299-500 |
| Хлорид натрия | Promega | V4221 |
| EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) | EMD Millipore | 324506 |
| Tween 20 | Bio-Rad | 1706531 |
| Хлорид магния | MP Biomedicals | 191421 |
| Bodipy GDP (гуанозин-5'-дифосфат, BODIPY™ FL 2'-(или -3')-O-(N-(2-аминоэтил)уретан), соль бис(триэтиламмония)) | Invitrogen | G22360 |
| GTP (гуанин-5'-трифосфат) | Sigma | G8877 |
| Tb-SA (стрептавидин, меченный тербием) | Invitrogen | PV3576 |
| Белок SOS (son of sevenless) | | |
| Белок KRAS ^{G12D} (вирусный онкоген саркомы Кирстена крыс) | | |
| Планшет для соединения | Labcyte | LP-0200 |
| Планшет для анализа | Perkin Elmer | 6008269 |

| | | |
|--------------------------------------|--------------|-----------|
| Центрифужная пробирка объемом 15 мл | Corning | 430791 |
| Центрифужная пробирка объемом 1,5 мл | Axygen | МСТ-150-С |
| Автоматический дозатор Dragonfly | TTP | |
| Bravo | Agilent | |
| Echo 550 | Labcyte | |
| Envision | Perkin Elmer | |

[00751] 3. Получение реагента

[00752] а. Исходные реагенты

[00753] 1) Буфер для обмена нуклеотидов KRAS

[00754] 20 мл 1000 мМ HEPES, 20 мл 500 мМ EDTA, 10 мл 5 М хлорида натрия, 0,1 мл 100% Tween 20 и 949,9 мл воды отвешивали и составляли с получением раствора объемом 1 л. Раствор стерилизовали посредством фильтрации и хранили при 4°C.

[00755] 2) Буфер для анализа KRAS

[00756] 20 мл 1000 мМ HEPES, 10 мл 1000 мМ хлорида магния, 30 мл 5 М хлорида натрия, 0,05 мл 100% Tween 20 и 939,95 мл воды отвешивали и составляли с получением раствора объемом 1 л. Раствор стерилизовали посредством фильтрации и хранили при 4°C.

[00757] 3) Смесь KRAS/Bodipy GDP/Tb-SA

[00758] Отвешивали и смешивали 9,5 мкл 95 мкМ белка KRAS^{G12D} и 440,5 мкл буфера для обмена нуклеотидов KRAS. Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа и составляли с получением раствора объемом 1 л вместе с 8,4 мкл 17,9 мкМ Tb-SA, 1,8 мкл 5 мМ Bodipy GDP и 9539,8 мкл буфера для анализа KRAS. После смешивания раствор оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 6 часов и хранили при -80°C.

[00759] б. Реагенты для анализа

[00760] 1) Раствор фермента KRAS

[00761] 73,3 мкл смеси KRAS/Bodipy GDP/Tb-SA и 2126,7 мкл буфера для анализа KRAS отвешивали и составляли с получением 2200 мкл раствора.

[00762] 2) Смесь SOS/GTP

[00763] 1,59 мкл 166 мкМ белка SOS, 198 мкл 100 мМ GTP и 2000,41 мкл буфера для

анализа KRAS отвешивали и составляли с получением раствора объемом 2200 мкл.

[00764] 4. Способ анализа

[00765] 1) Концентрация исходного раствора контрольного соединения составляла 1 мМ, и концентрация исходного раствора соединений, подлежащих анализу, составляла 10 мМ. 9 мкл контрольного соединения и соединений, подлежащих анализу, переносили в 384-луночный планшет LDV;

[00766] 2) соединения в планшете LDV серийно разбавляли в 3 раза с помощью Bravo с получением 10 концентраций;

[00767] 3) 9 нл соединений в планшете LDV переносили в планшет для анализа с применением ECHO;

[00768] 4) 3 мкл смеси 3 нМ Kras/0,5 нМ TB-SA/30 нМ BodipyGDP и 3 мкл буфера для Ras последовательно добавляли в каждую лунку планшета для анализа с применением автоматического дозатора Dragonfly и планшет для анализа центрифугировали при 1000 об./мин в течение 1 минуты;

[00769] 5) планшет для анализа инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа;

[00770] 6) 3 мкл смеси 120 нМ SOS/9 мМ GTP добавляли в каждую лунку планшета для анализа с применением автоматического дозатора Dragonfly и планшет для анализа центрифугировали при 1000 об./мин в течение 1 минуты;

[00771] 7) планшет для анализа инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа;

[00772] 8) планшет считывали с помощью Envision и данные регистрировали;

[00773] 9) данные анализировали с применением Excel и Xlfit и рассчитывали IC₅₀ соединений, подлежащих анализу.

[00774] 5 Результаты анализа

[00775] Результаты показаны в таблице 12.

[00776] Таблица 12. Значения IC₅₀ соединений в отношении ингибирования фермента KRAS^{G12D}

| № соединения. | IC ₅₀ KRAS ^{G12D} (нМ) |
|---------------|--|
|---------------|--|

| | |
|----------------------------|------|
| Формиат соединения 022 | 6,6 |
| Гидрохлорид соединения 029 | 38,6 |

[00777] Заключение анализа: соединения по настоящему изобретению характеризуются значительным ингибирующим эффектом в отношении фермента KRAS^{G12D}.

Аналитический пример 5. Анализ ингибирования p-ERK в клетках GP2D

[00778] 1. Цель

[00779] Соединения, которые способны эффективно ингибировать p-ERK в клетках GP2D, подвергали скринингу посредством способа HTRF.

[00780] 2. Способ анализа

[00781] 1) Клетки GP2D инокулировали в прозрачный 96-луночный планшет для культивирования клеток, и каждая лунка содержала 80 мкл суспензии клеток и 8000 клеток. Планшет для клеток инокулировали в инкубаторе с диоксидом углерода при 37°C в течение ночи;

[00782] 2) 2 мкл соединения взвешивали и добавляли в 78 мкл среды для клеток. После этого смесь тщательно перемешивали, взвешивали 20 мкл раствора соединения и добавляли в соответствующую лунку планшета для клеток. Планшет для клеток помещали обратно в инкубатор с диоксидом углерода и инкубировали в течение еще 1 часа;

[00783] 3) после завершения инкубации клеточный супернатант удаляли. В каждую лунку добавляли 50 мкл 1X клеточного лизата. Смесь инкубировали со встряхиванием при комнатной температуре в течение 30 минут;

[00784] 4) антитело к фосфо-ERK1/2, меченное криптоном Eu, и антитело к фосфо-ERK1/2 d2 разбавляли в 20 раз буфером для обнаружения;

[00785] 5) 16 мкл супернатанта клеточного лизата взвешивали и добавляли в каждую лунку нового 384-микролуночного белого планшета и затем добавляли 2 мкл разбавленного раствора антитела к фосфо-ERK1/2, меченного криптоном Eu, и 2 мкл разбавленного раствора антитела к фосфо-ERK1/2 d2. Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение по меньшей мере 4 часов;

[00786] 6) после завершения инкубации HTRF считывали с помощью анализатора для анализа множества меток: возбуждение: 320 нм, испускание: 615 нм, 665 нм;

[00787] 7). Рассчитывали IC₅₀ соединений, подлежащих анализу.

[00788] **3. Результаты анализа**

[00789] Результаты показаны в таблице 13.

[00790] Таблица 13. Значения IC₅₀ соединений в отношении ингибирования p-ERK в клетках GP2D

| № соединения. | IC ₅₀ p-ERK GP2D (нМ) |
|------------------------------|----------------------------------|
| Соединение 018В | 0,67 |
| Трифторацетат соединения 020 | 1,6 |
| Гидрохлорид соединения 021 | 21,4 |
| Формиат соединения 024 | 11,6 |
| Формиат соединения 026 | 4,4 |

[00791] Заключение анализа: соединения по настоящему изобретению характеризуются значительным ингибирующим эффектом в отношении p-ERK в клетках GP2D.

Аналитический пример 6. Анализ ингибирования пролиферации клеток GP2D

[00792] **1. Цель анализа**

[00793] Цель данного анализа состояла в проверке ингибирующего эффекта соединений по настоящему изобретению в отношении пролиферации мутантных клеток GP2D рака поджелудочной железы человека с KRAS G12D.

[00794] **2. Материалы для анализа**

[00795] Линию клеток GP2D, среду DMEM и антибиотики пенициллин/стрептомицин приобретали в Wisent; фетальную бычью сыворотку приобретали в Biosera; и реагент для анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® 3D (реагент 3D для хемилюминесцентного анализа жизнеспособности клеток) приобретали в Promega.

[00796] **3. Способ анализа**

[00797] Клетки GP2D высевали в 96-луночный планшет для культивирования клеток с U-образным дном. Каждая лунка содержала 80 мкл суспензии клеток, содержащей 2000 клеток GP2D. Планшет для клеток инкубировали в течение ночи в инкубаторе с CO₂. Соединения, подлежащие анализу, серийно разбавляли в 5 раз с помощью пипетки до 8-й концентрации, т. е. разбавляли от 200 мкМ до 2,56 нМ. Анализ лунок осуществляли с двумя

повторностями. В центральный планшет добавляли 78 мкл среды и затем 2 мкл на лунку серийного разбавления соединения переносили в центральный планшет в соответствии с соответствующим положением. Смесь хорошо перемешивали и 20 мкл на лунку переносили в планшет для клеток. Концентрация соединения, перенесенного в планшет для клеток, находилась в диапазоне от 1 мкМ до 0,0128 нМ. Планшет для клеток инкубировали в инкубаторе с CO₂ в течение 5 дней. По завершении инкубации планшета для клеток с добавленными соединениями в каждую лунку планшета для клеток добавляли 100 мкл реагента для хемилюминесцентного анализа жизнеспособности клеток. Планшет для клеток инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут для стабилизации сигнала люминесценции. Данные считывали с применением анализатора для анализа множества меток.

[00798] 4. Анализ данных

[00799] Необработанные данные конвертировали в степень ингибирования с применением следующего уравнения: (образец – минимальное значение) / (максимальное значение – минимальное значение) * 100%. Значение IC₅₀ может быть получено посредством аппроксимации кривой с четырьмя параметрами (модель "log(ингибитор) по сравнению с ответом -- переменный угловой коэффициент" в GraphPad Prism).

[00800] 5. Результаты анализа

[00801] Результаты показаны в таблице 14.

[00802] Таблица 14. Значение IC₅₀ соединения в отношении ингибирования пролиферации клеток GP2D

| № соединения | IC ₅₀ GP2D (нМ) |
|------------------------|----------------------------|
| Формиат соединения 026 | 16 |

[00803] Заключение анализа: соединение по настоящему изобретению характеризуется значительным ингибирующим эффектом в отношении пролиферации клеток GP2D.

Аналитический пример 7. Фармакокинетическое исследование *in vivo*

[00804] Носитель для внутривенной инъекции и состав на основе соединения **002A**: соединение, подлежащее анализу, смешивали с раствором 5% диметилсульфоксида/95% (10% водный раствор гидроксипропил-β-циклодекстрина) и смесь доводили до состояния

прозрачного раствора с концентрацией 0,40 мг/мл. Носитель для перорального введения и состав: соединение, подлежащее анализу, смешивали с раствором 5% диметилсульфоксида/95% (10% водный раствор гидроксипропил- β -циклодекстрина); смесь перемешивали до тех пор, пока она не стала визуально однородной; и концентрацию смеси довели до 3 мг/мл. Носитель для внутривенной инъекции и состав на основе соединения **013В** и соединения **017В**: соединение, подлежащее анализу, смешивали с 5% диметилсульфоксида/10% полиэтиленгликоль-15 гидроксистеарата/85% воды; концентрацию смеси довели до 0,4 мг/мл; и смесь перемешивали до тех пор, пока она не стала прозрачной. Носитель для перорального введения и состав: соединение, подлежащее анализу, смешивали с раствором 5% диметилсульфоксида/95% (10% водный раствор гидроксипропил- β -циклодекстрина); смесь перемешивали до тех пор, пока она не стала визуально однородной; и концентрацию смеси довели до 5 мг/мл. Отбирали самцов мышей C57BL/6J в возрасте от 7 до 10 недель и вводили им растворы кандидатных соединений внутривенно или перорально. В течение определенного периода времени собирали цельную кровь. Получали плазму крови. Концентрацию лекарственного средства анализировали посредством способа LC-MS/MS. Фармакокинетические параметры рассчитывали с применением программного обеспечения Certara WinNonlin (компания Certara, США). Результаты анализа показаны в таблице 15.

[00805] Таблица 15. Результаты фармакокинетического анализа анализируемых соединений

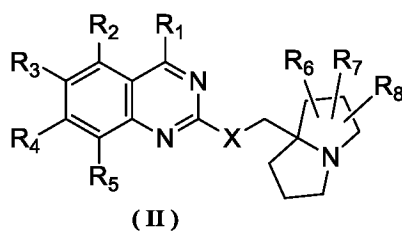
| Путь введения | Параметры фармакокинетики | Соединение 002А | Соединение 013В | Соединение 017В |
|-----------------------|--|------------------------|------------------------|------------------------|
| Внутривенное введение | Доза (мг/кг) | 1,74 | 1,81 | 1,94 |
| | Период полужизни, $T_{1/2}$ (ч) | 7,12 | 20,3 | 10,7 |
| | Скорость клиренса, CL (мл/мин/кг) | 189 | 106 | 95,7 |
| | Кажущийся объем распределения, V_{dss} | 56,3 | 94,2 | 51,4 |

| | | | | |
|----------------------|---|------|------|------|
| | (л/кг) | | | |
| | Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, $AUC_{0-посл.}$ (нМ.ч) | 267 | 405 | 488 |
| Пероральное введение | Доза (мг/кг) | 28,2 | 51,0 | 47,0 |
| | Время до достижения пиковой концентрации, T_{max} (ч) | 1,13 | 0,25 | 0,25 |
| | Пиковая концентрация, C_{max} (нМ) | 345 | 1955 | 1385 |
| | Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, $AUC_{0-посл.}$ (нМ.ч) | 637 | 3146 | 2409 |
| | Биодоступность, F (%) | 16,1 | 31,0 | 19,1 |

[00806] Заключение анализа: РК-исследование демонстрирует, что каждое соединение характеризуется хорошим воздействием в плазме крови и биодоступностью при пероральном введении у мышей.

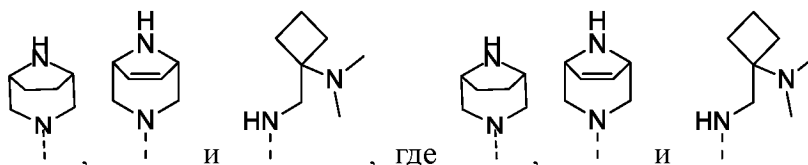
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



где

X выбран из O и S;



R_1 выбран из , и , где , и обязательно замещены 1, 2 или 3 R_a ;

R_2 выбран из H, галогена, C_{1-3} -алкокси и C_{3-4} -циклоалкил-O-, где C_{1-3} -алкокси и C_{3-4} -циклоалкил-O- обязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами;

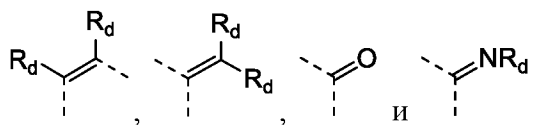
R_3 выбран из H, галогена и C_{1-3} -алкила, где C_{1-3} -алкил обязательно замещен 1, 2 или 3 R_b ;

R_4 выбран из фенила и нафтила, где каждый из фенила и нафтила независимо обязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 R_c ;

R_5 выбран из H, галогена и C_{1-3} -алкила, где C_{1-3} -алкил обязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами;

каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино, C_{2-3} -алкенила и фенила, где C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкиламино, C_{2-3} -алкенил и фенил обязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;

в качестве альтернативы R_6 и R_7 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с



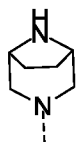
образованием фенила, , , и ;

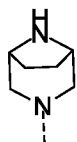
каждый R_a независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси, где C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкокси обязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами;

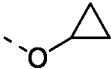
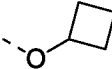
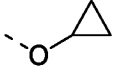
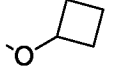
каждый R_b независимо выбран из H, галогена и OH;

каждый R_c независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN и C_{2-3} -алкинила;

R_d отсутствует или каждый R_d независимо выбран из H, галогена, OH, CN, C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкиламино, где C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкиламино обязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами;



если R_1 выбран из , то X выбран из S , в качестве альтернативы R_4 выбран из нафтила, где нафтил замещен 5 R_c .

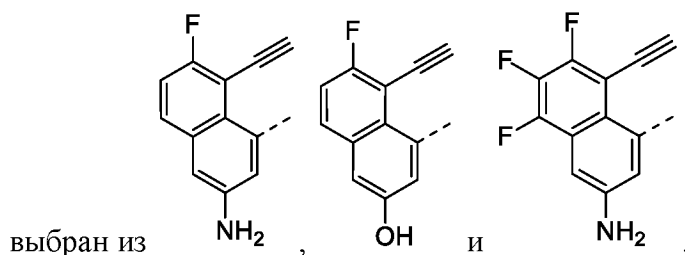
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из H , F , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$,  и , где OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$,  и  необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из H , F и OCH_3 .

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 выбран из H , F , Cl и CH_2OH .

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R_c независимо выбран из H , F , OH , NH_2 и $-C\equiv CH$.

6. Соединение по п. 1 или п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_4



7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_5 выбран из H , F , Cl , Br , CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$, где CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами.

8. Соединение по п. 1 или п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_5 выбран из F , CH_2F и CHF_2 .

9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H , F , Cl , Br , I , CN , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $CH=CH_2CH_3$ и фенила, где CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $CH=CH_2CH_3$ и фенил необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами.

10. Соединение по п. 1 или п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H , F , Cl , Br , I , CN , CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $NHCH_3$,

$N(CH_3)_2$, $CH=CH_2$, $CF=CH_2$, $CH=CHF$, $CH=CF_2$ и фенила.

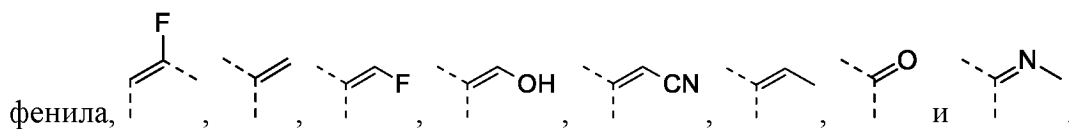
11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_6 выбран из H.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_7 выбран из H.

13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$ и $N(CH_3)_2$, где CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$ и $N(CH_3)_2$ необязательно замещены 1, 2 или 3 галогенами.

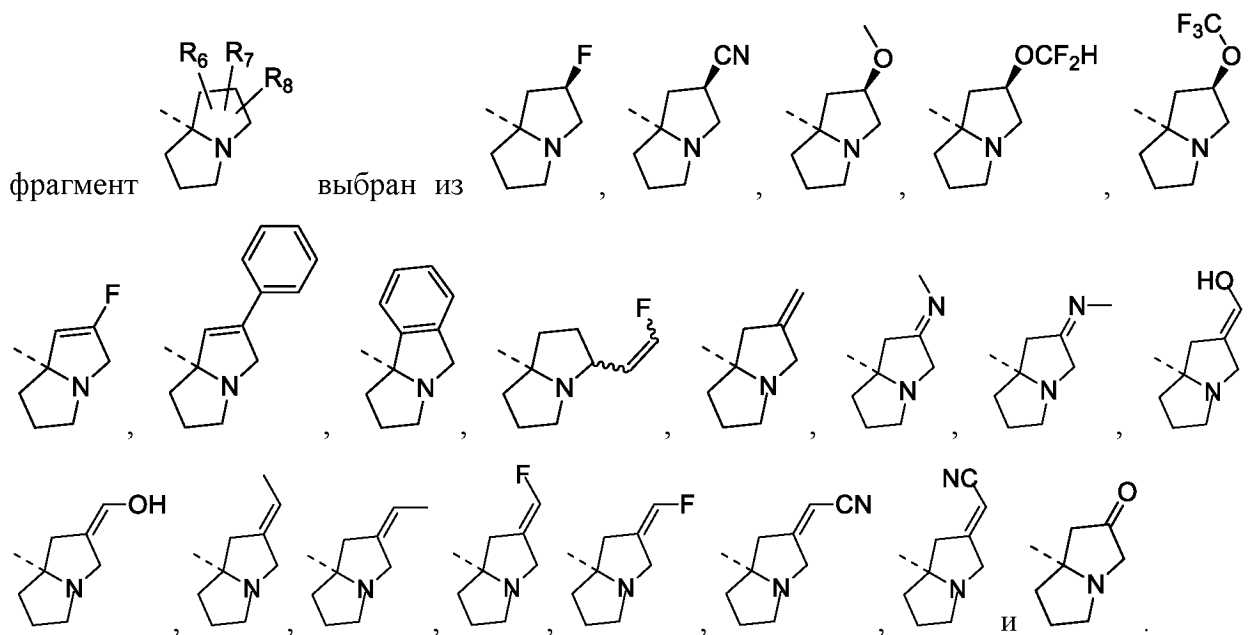
14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R_4 независимо выбран из H, F, OH, CN и CH_3 .

15. Соединение по любому из п. 1, п. 13 и п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_6 и R_7 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием

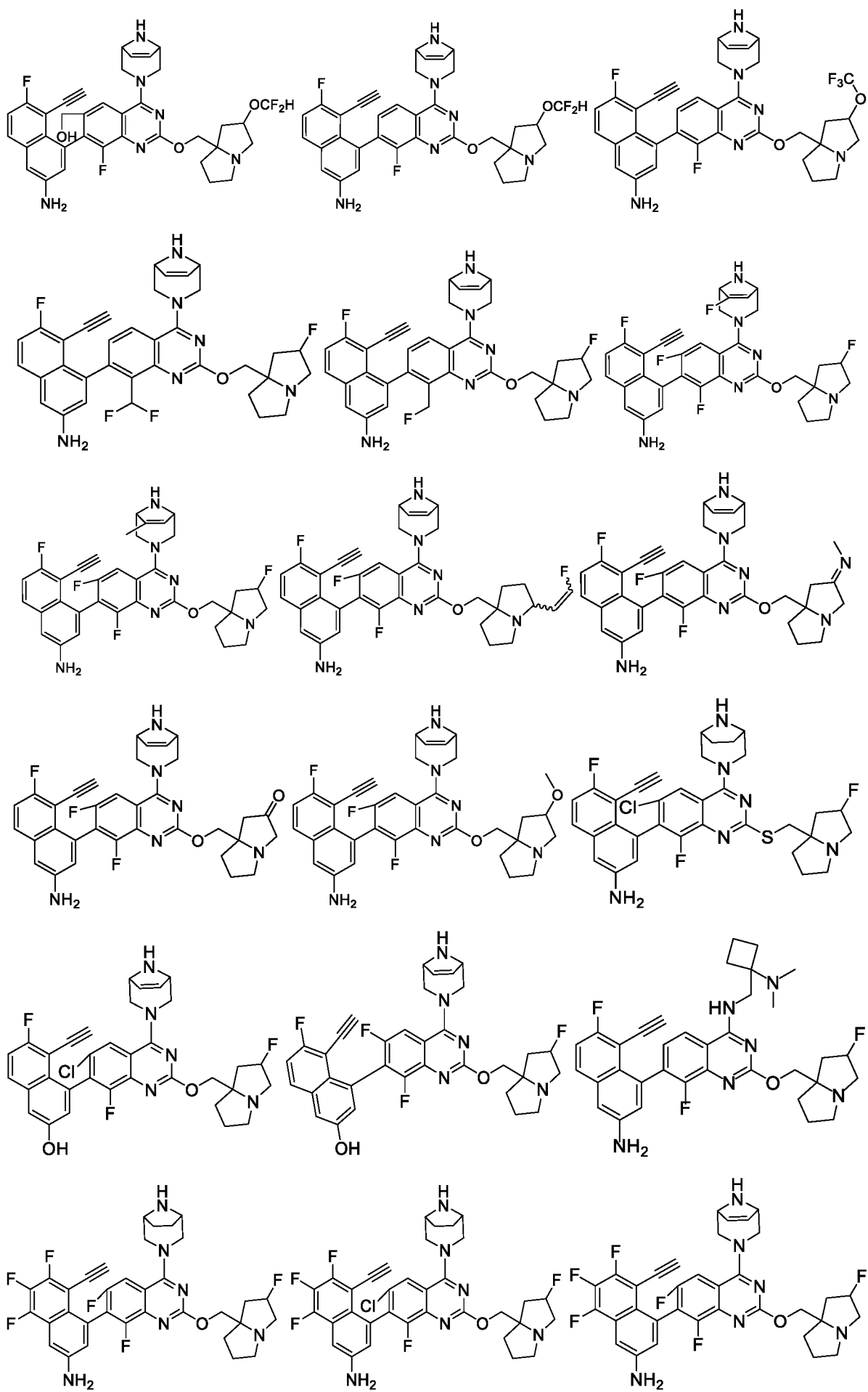


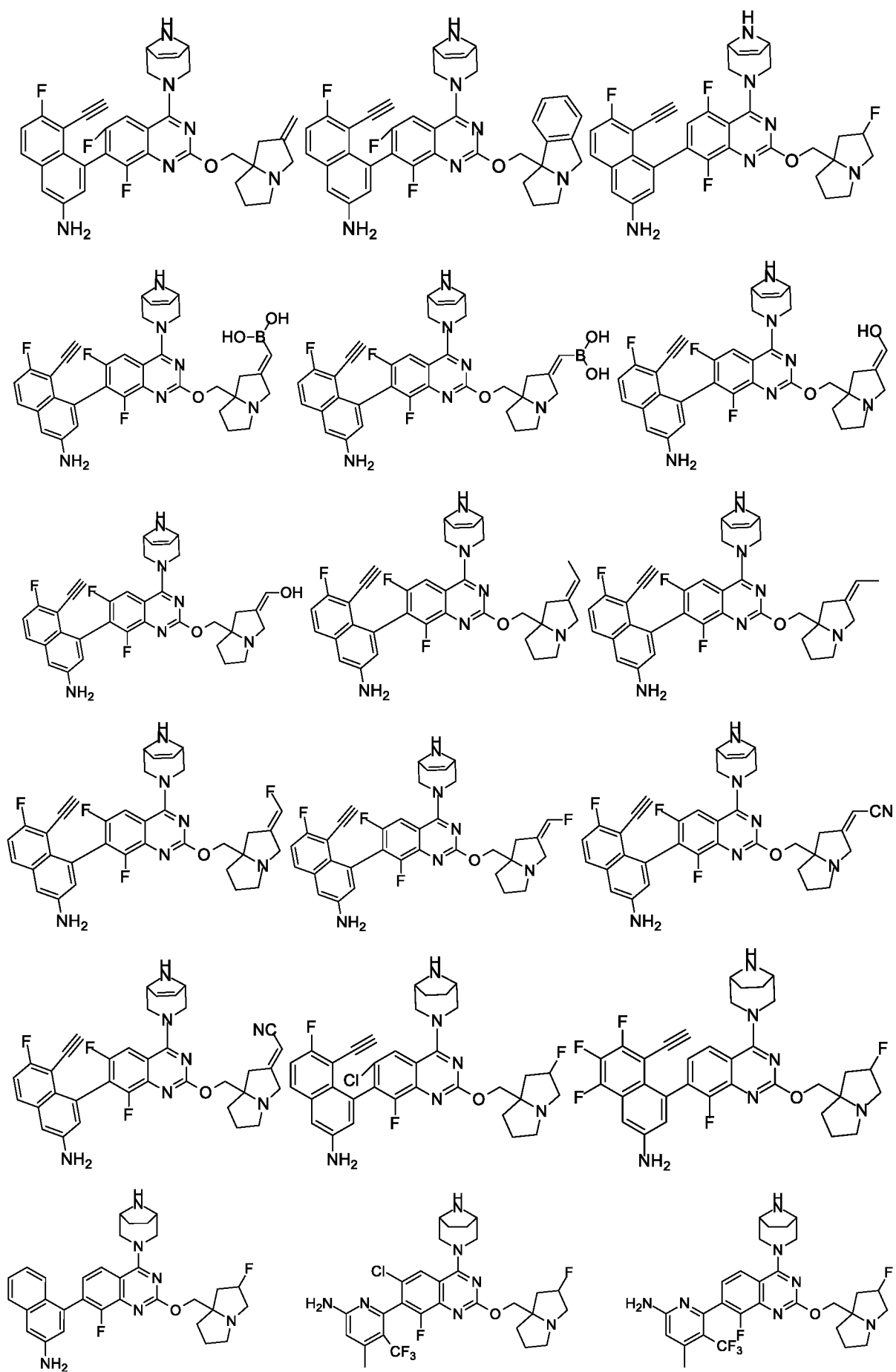
16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_8 выбран из H, F, CN, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $CH=CHF$ и фенила.

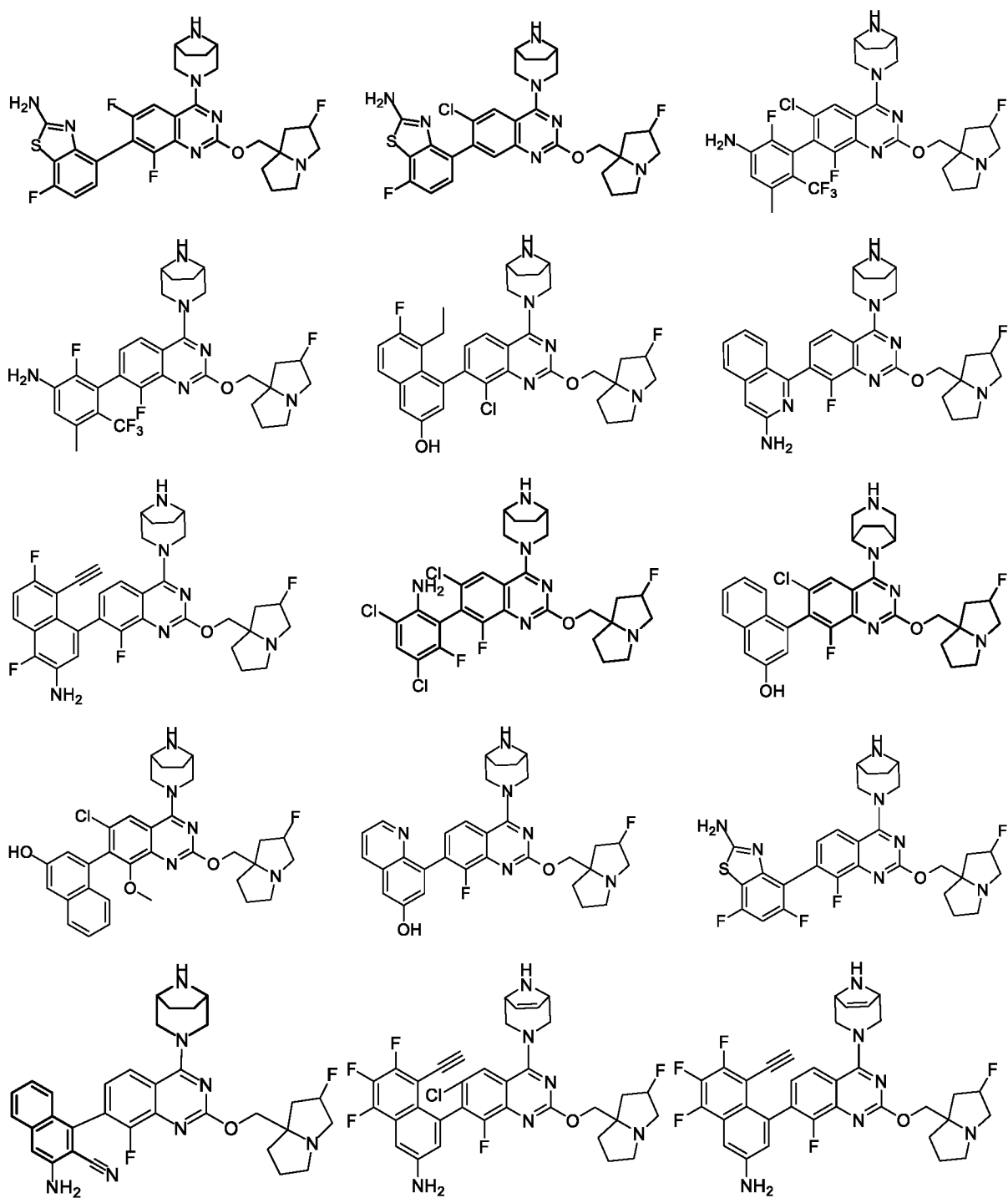
17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где структурный



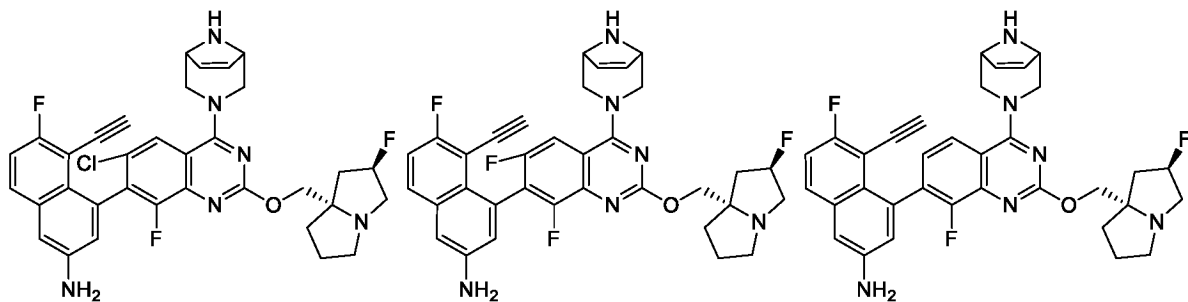
18. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

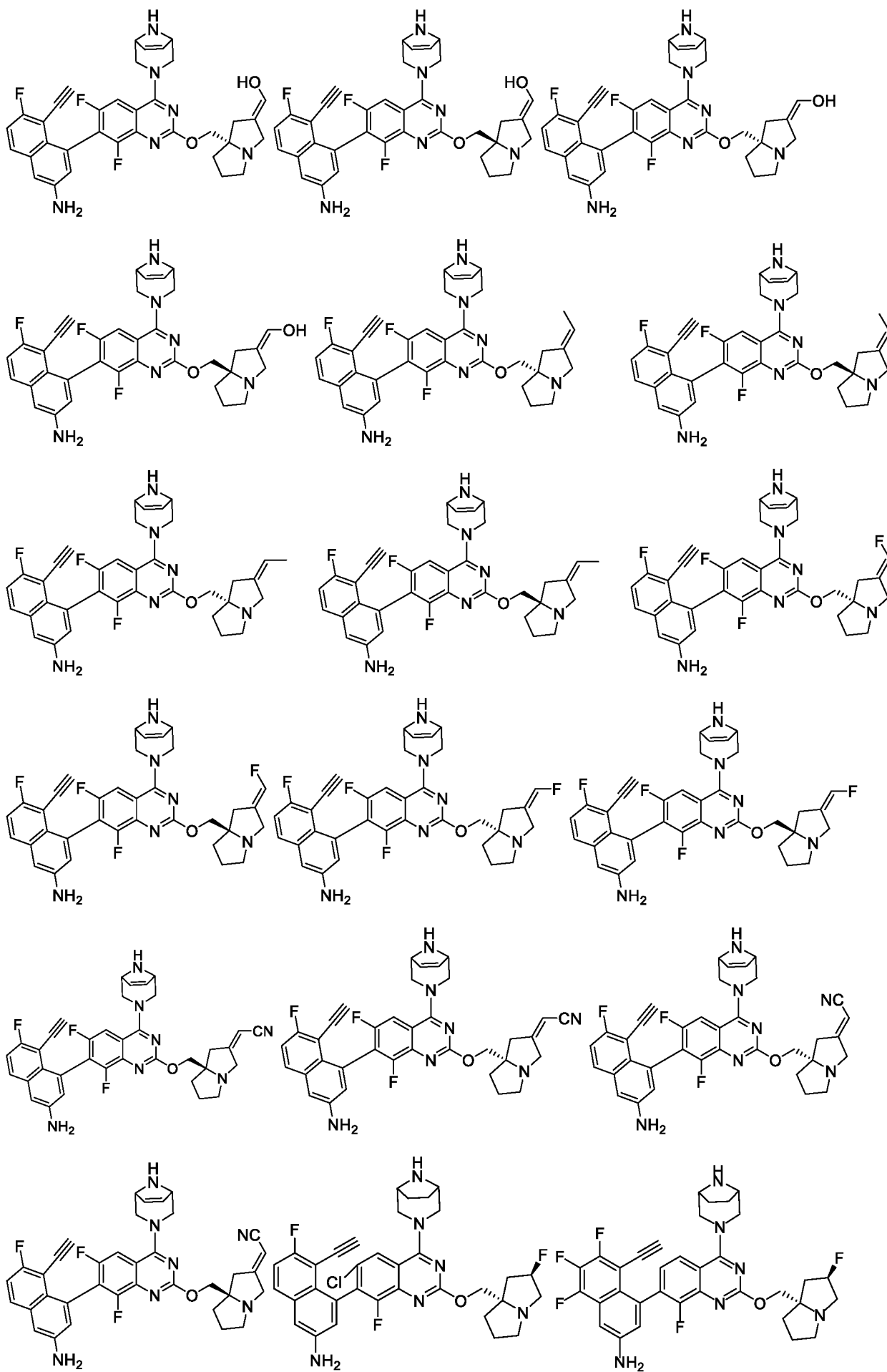


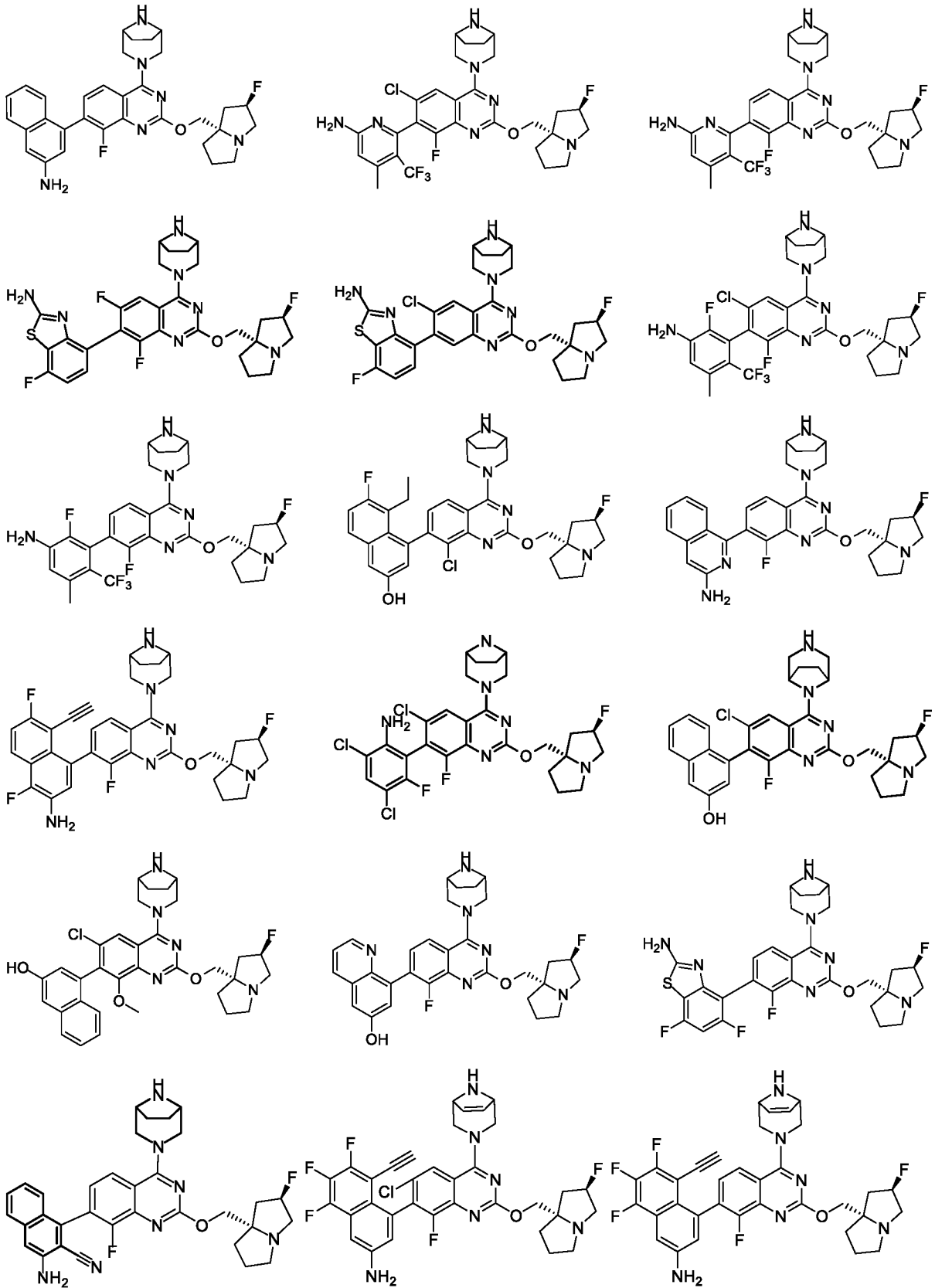


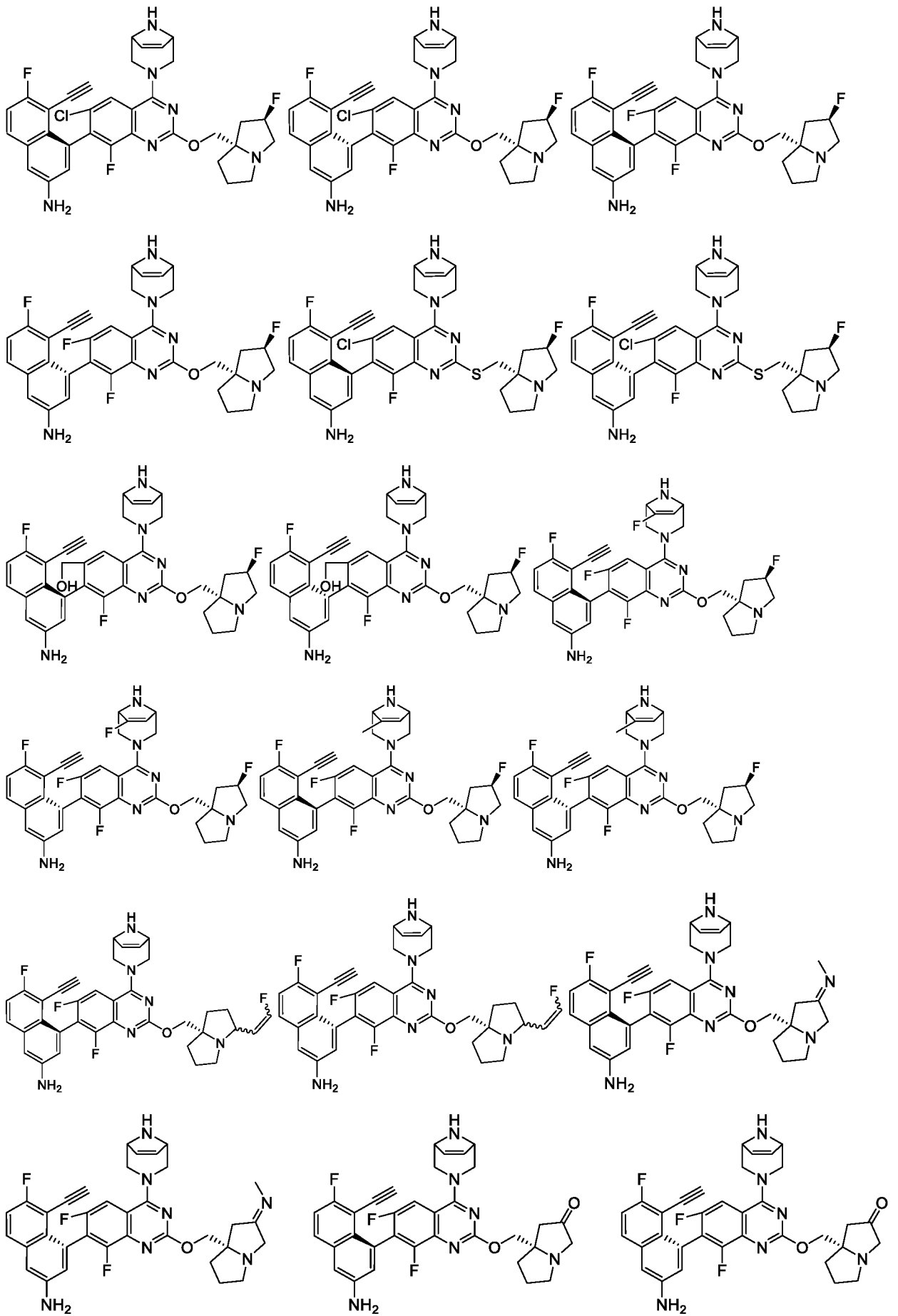


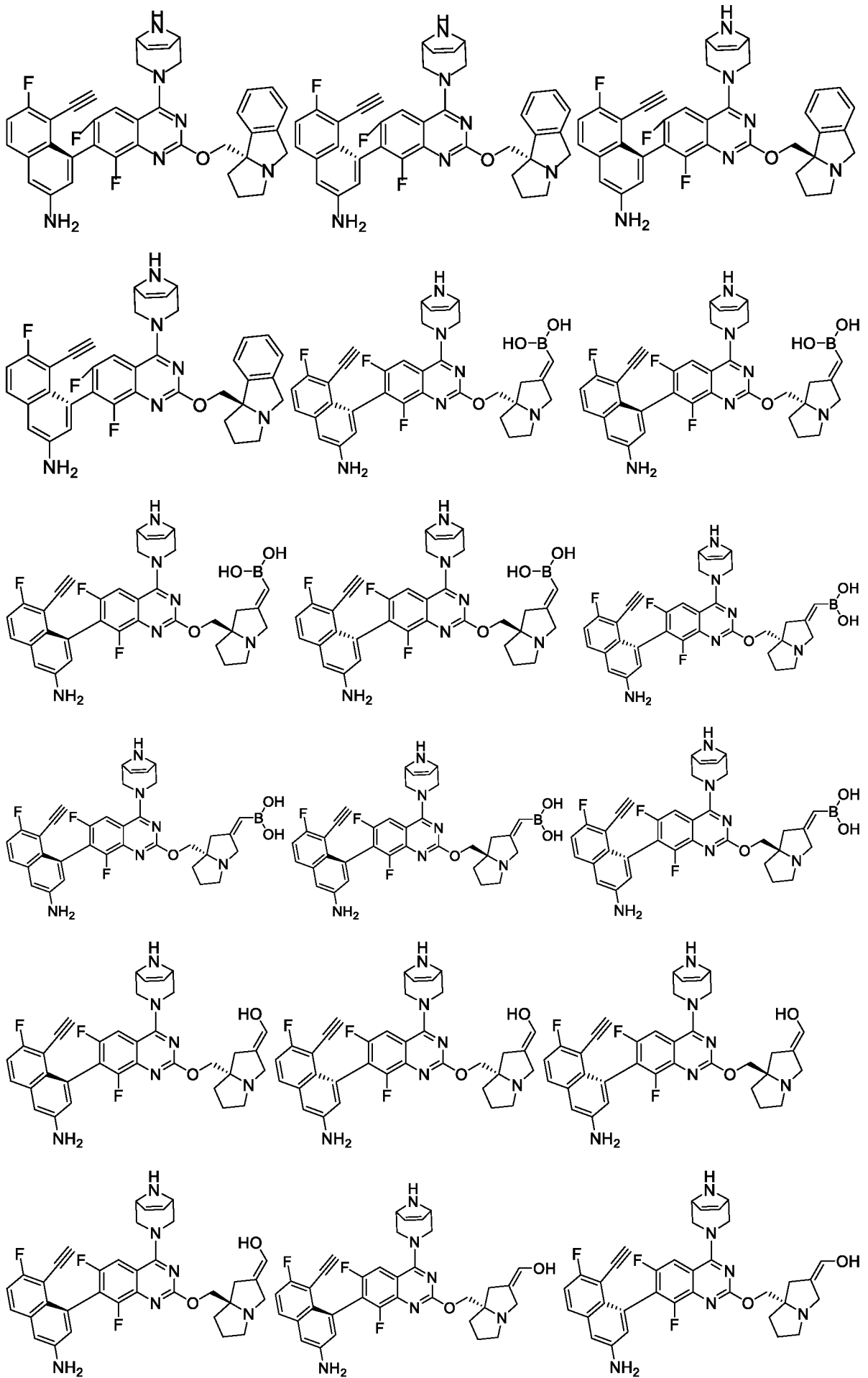
20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из

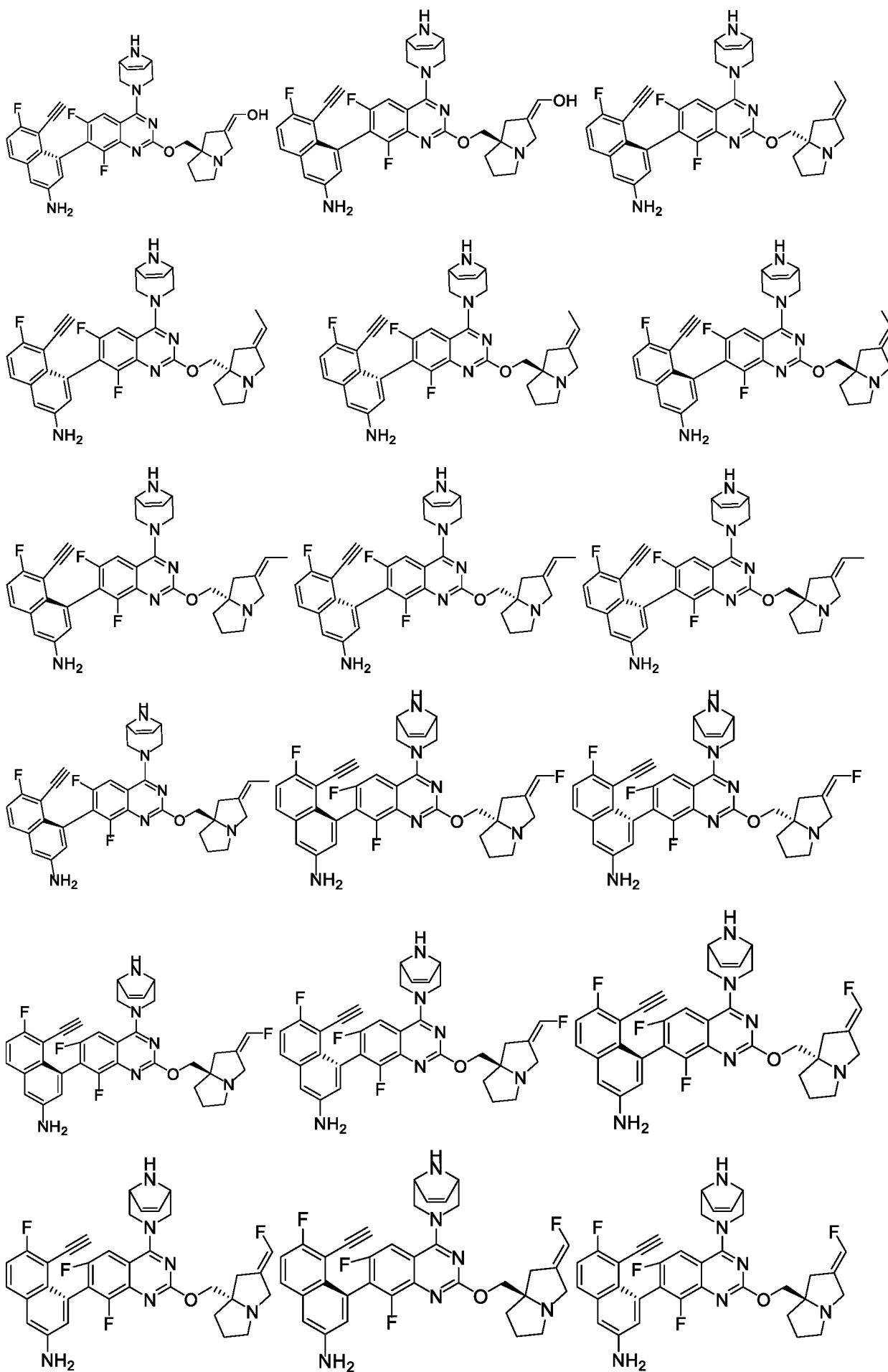


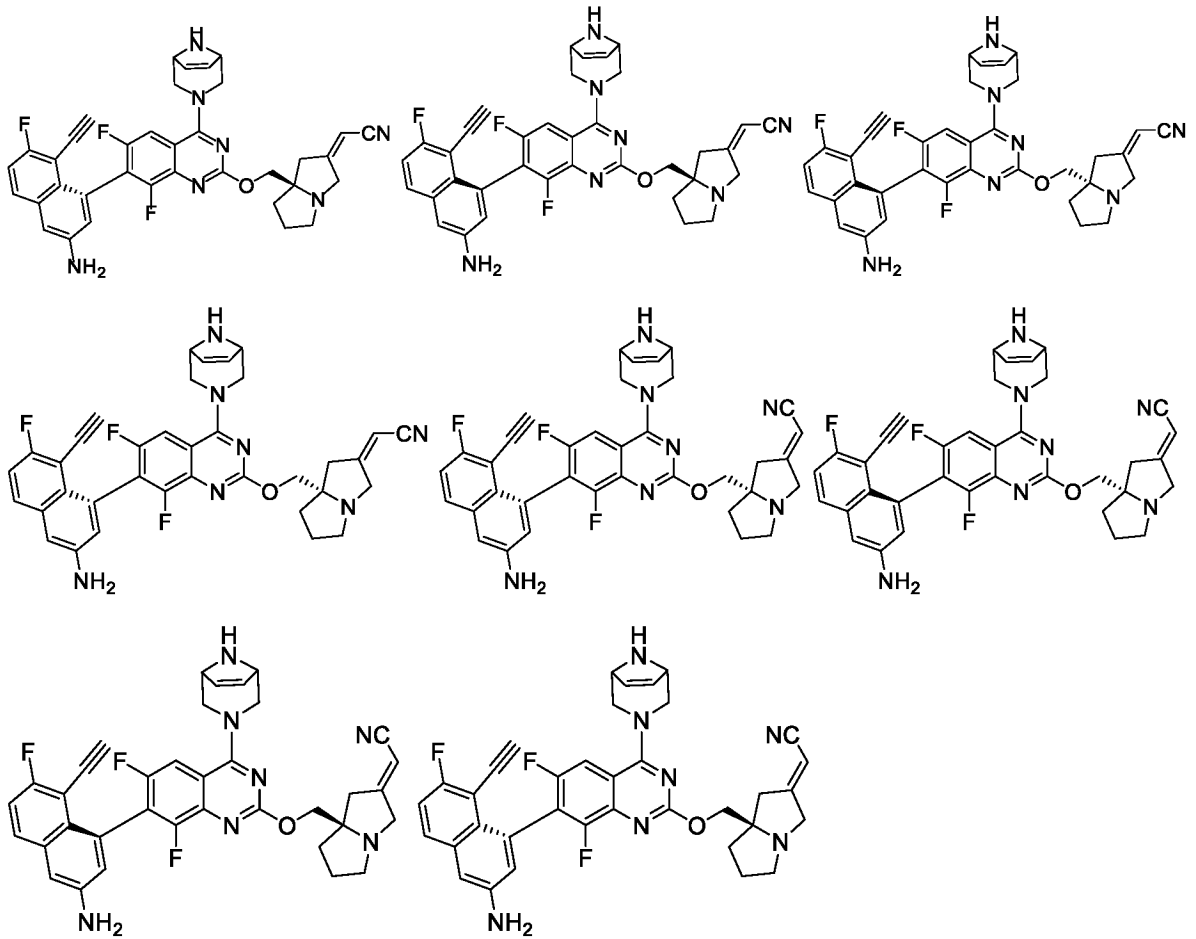












21. Применение соединения по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения опухоли, связанной с мутацией KRAS^{G12D}.

22. Применение по п. 21, где опухоль выбрана из колоректального рака и рака поджелудочной железы.