

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491855 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.24

(22) Дата подачи заявки
2023.01.18

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ, СОДЕРЖАЩЕЕ ГИДРАЗИНОГРУППУ

(31) 202210092492.6; 202211104139.1;
202310035797.8

(32) 2022.01.26; 2022.09.09; 2023.01.10

(33) CN

(86) PCT/CN2023/072792

(87) WO 2023/143282 2023.08.03

(71) Заявитель:

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

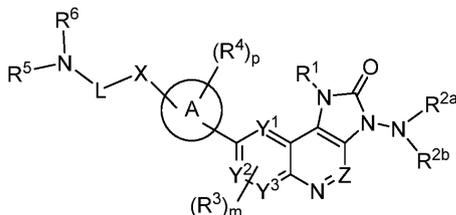
(72) Изобретатель:

Чжан Иньшэн, Ао Ванвэй, Чжан Ли,
Цзинь Хуэй, Хань Сюйлинь (CN)

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к области фармацевтической химии, к соединению, содержащему гидразиногруппу, в частности соединению формулы (I-A), его фармацевтически приемлемой соли, его фармацевтической композиции или способу его получения и к их применению в получении лекарственного препарата для лечения опухолей.



A1

202491855

202491855

A1

СОЕДИНЕНИЕ, СОДЕРЖАЩЕЕ ГИДРАЗИНОГРУППУ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В настоящей заявке испрашивается приоритет и преимущество по китайской патентной заявке № 202210092492.6, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 26 января 2022 года, китайской патентной заявке № 202211104139.1, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 9 сентября 2022 года, и китайской патентной заявке № 202310035797.8, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 10 января 2023 года, полное описание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к области фармацевтической химии, к соединению, содержащему гидразиновую группу, его фармацевтически приемлемой соли, его фармацевтической композиции или способу его получения и к их применению в получении лекарственного препарата для лечения опухолей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

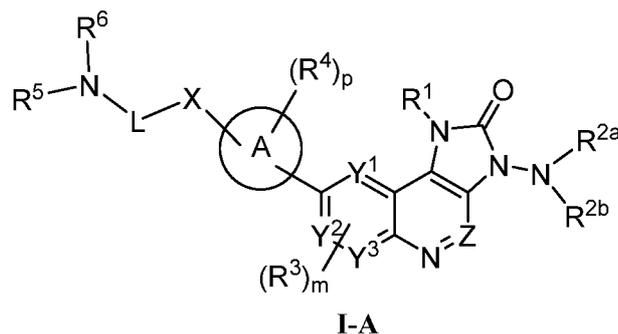
Мутантный при атаксии-телангиэктазии (АТМ) ген тесно связан с ответом на повреждение ДНК (DDR) организма. Пациенты с мутацией гена АТМ, как правило, проявляют особую чувствительность к рентгеновскому излучению, и их способность к репарации ДНК значительно снижена. Продукт, кодируемый геном АТМ, представляет собой белок АТМ, который представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, является одним из членов семейства белков, связанных с фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K) (PI3K-связанная киназа, PIKK), и имеет каталитический домен, который гомологичен PI3K. Киназа АТМ в основном расположена в ядре и микросомах. Она в первую очередь функционирует в переходах клеточного цикла S/G2/M и в репликационных вилках для инициирования контрольных точек клеточного цикла, модификации хроматина, репарации HR и сигнальных каскадов, способствующих выживанию. Киназа АТМ участвует в различных ключевых клеточных функциях, таких как рост клеток, пролиферация клеток, миграция, дифференцировка, выживание и адгезия клеток. В частности, киназа АТМ реагирует на повреждение ДНК путем активации программ остановки клеточного цикла и репарации ДНК, то есть, когда двухцепочечная ДНК разрывается, киназа АТМ активируется в течение не более чем нескольких минут, деполимеризуется путем аутофосфорилирования в Ser1981 и связывается с разрушенным

концом ДНК при регуляции посредством комплекса MRN, тем самым помогая разрушенной ДНК восстанавливаться и поддерживать целостность клетки.

В обычной противораковой терапии существует большое количество одноцепочечных или двухцепочечных повреждений целостности ДНК. Активация киназы АТМ позволяет раковым клеткам проявлять улучшенную функцию самовосстановления и выходить из процесса апоптоза, некроза или аутофагии, и, следовательно, эффект противораковой терапии является слабым. Ингибиторы АТМ могут усиливать активность и чувствительность противораковых терапевтических агентов. Таким образом, исходя из роли ингибиторов АТМ в лечении злокачественных опухолей, существует большая клиническая потребность и рыночная ценность с точки зрения поиска новых эффективных ингибиторов АТМ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

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



где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{3-10} арила и 3-10-членного гетероарила, причем указанный C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{3-10} арил или 3-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксильной, амино, циано, C_{1-6} алкилами, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил-NH-, $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ N-, C_{3-10} циклоалкилами, 3-10-членными гетероциклоалкилами, C_{3-10} арилами или 3-10-членными гетероарилами;

каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{3-10} арила и 3-10-членного гетероарила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-12-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{3-10} арил, 3-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами,

гидрокси, amino, циано, C₁₋₆ алкилами, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH-, (C₁₋₆ алкил)₂N-, C₃₋₁₀ циклоалкилами, 3-10-членными гетероциклоалкилами, C₃₋₁₀ арилами, 3-10-членными гетероарилами, -COC₁₋₆ алкилами, -COOC₁₋₆ алкилами, -OCOC₁₋₆ алкилами, -CONHC₁₋₆ алкилами, -CON(C₁₋₆ алкил)₂, -SO₂NHC₁₋₆ алкилами или -SO₂N(C₁₋₆ алкил)₂;

каждый из R³ и R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, amino, циано, нитро, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH- и (C₁₋₆ алкил)₂N-, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH- или (C₁₋₆ алкил)₂N- необязательно замещен одним или более галогенами, гидрокси, amino, циано, нитро или -COOH;

p и m независимо выбраны из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила и 5-10-членного гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из одинарной связи, -NR^a-, -O- и -S-;

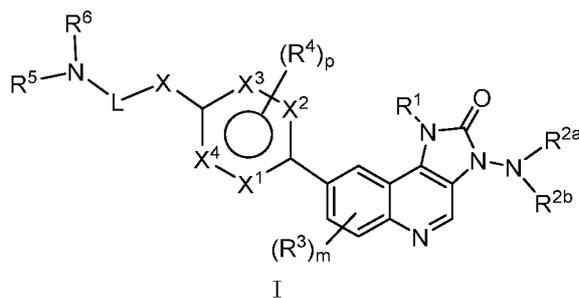
каждый из Y¹, Y², Y³ и Z независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, и по меньшей мере один из Y¹, Y², Y³ и Z представляет собой CH;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆ алкила;

L выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкилена, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -C₁₋₆ алкилен-C₃₋₁₀ циклоалкила-, -C₁₋₆ алкилен-3-10-членного гетероциклоалкила, -C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкилена- и -3-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₆ алкилена-;

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 3-12-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидрокси, amino, циано, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH-, (C₁₋₆ алкил)₂N- или C₁₋₆ алкил, замещенный одним или более галогенами, гидрокси, amino или циано.

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



где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{3-10} арила и 3-10-членного гетероарила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{3-10} арил или 3-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксидом, амином, циано, C_{1-6} алкилами, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- $NH-$ или $(C_{1-6} \text{ алкил})_2N-$;

каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амином, циано, C_{1-6} алкилами, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- $NH-$ или $(C_{1-6} \text{ алкил})_2N-$;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидом, амином, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- $NH-$ и $(C_{1-6} \text{ алкил})_2N-$;

p и m независимо выбраны из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из группы, состоящей из N и CH , и один или более из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N ;

X выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-NR^a-$, $-O-$ и $-S-$;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

L выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$ алкилен- C_{3-10} циклоалкила-, $-C_{1-6}$ алкилен-3-10-членного гетероциклоалкила-, $-C_{3-10}$ циклоалкил- C_{1-6} алкилена- и 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкилена-;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амином, циано, C_{1-6} алкилами, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- $NH-$ или $(C_{1-6} \text{ алкил})_2N-$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{3-10} арила и 3-10-членного гетероарила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{3-10} арил или 3-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксидом, амином, циано, C_{1-6} алкилами, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- $NH-$ или $(C_{1-6} \text{ алкил})_2N-$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C_{3-8} арила и 3-8-членного

гетероарила, причем указанный C₁₋₄ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₃₋₈ арил или 3-8-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксигруппой, амино, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆ арила и 3-6-членного гетероарила, причем указанный C₁₋₄ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆ арил или 3-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксигруппой, амино, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-.

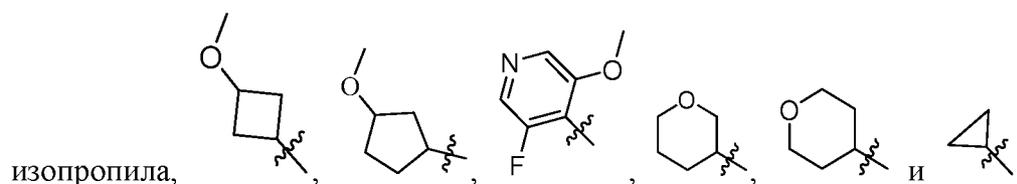
В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, C₅₋₆ арила и 5-6-членного гетероарила, причем указанный C₃₋₆ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₅₋₆ арил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксигруппой, амино, циано, C₁₋₃ алкилами или C₁₋₃ алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₃₋₅ циклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила и 6-членного гетероарила, причем указанный C₃₋₅ циклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами или C₁₋₃ алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, 6-членного кислородсодержащего гетероциклоалкила и 6-членного азотсодержащего гетероарила, причем указанный циклобутил, циклопентил, 6-членный кислородсодержащий гетероциклоалкил или 6-членный азотсодержащий гетероарил необязательно замещен одним или более фторами или метоксигруппой.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, тетрагидропиранила и пиридинила, причем указанный циклобутил, циклопентил или пиридинил необязательно замещен одним или более фторами или метоксигруппой.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним

или более галогенами, гидроксид, амин, циано, C₁₋₆ алкилами, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH- или (C₁₋₆ алкил)₂N-.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила и 3-8-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксид, амин, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-.

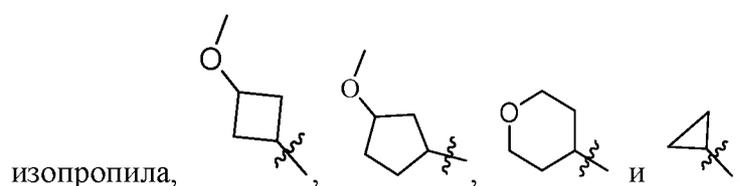
В некоторых конкретных вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₄ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксид, амин, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксид, амин, циано, C₁₋₃ алкилами или C₁₋₃ алкокси.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₃₋₅ циклоалкила или 6-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₅ циклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C₁₋₃ алкокси.

В некоторых конкретных вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила и 6-членного кислородсодержащего гетероциклоалкила, причем указанный циклопропил, циклобутил, циклопентил или 6-членный кислородсодержащий гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более фторами или метокси.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆ алкила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₆ алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксид, амин, циано, C₁₋₆ алкилами, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH- или (C₁₋₆

алкил)₂N-

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-8-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₄ алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амино, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₄ алкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амино, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-4-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₄ алкил или 3-4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амино, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-4-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₄ алкил или 3-4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амино, циано или C₁₋₃ алкилами.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, причем указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амино или циано.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, причем указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен одним или более дейтериями, фторами, хлорами или бромами.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₃ алкила, причем указанный C₁₋₃ алкил необязательно замещен одним или более дейтериями.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и CH₃-, причем указанный CH₃- необязательно замещен

одним или более дейтериями.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, CH_3 - и CD_3 -.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- NH - и $(C_{1-6}$ алкил) $_2N$ -.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил- NH - и $(C_{1-3}$ алкил) $_2N$ -.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-3} алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и C_{1-3} алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из фтора и метокси.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино, циано, метила и метокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино и циано.

В некоторых вариантах осуществления r и m независимо выбраны из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

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

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

В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила и 9-10-членного гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из 6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из 5-6-членного азотсодержащего гетероарила. В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из 6-членного азотсодержащего гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из группы, состоящей из 5-6-членного гетероарила и 9-10-членного гетероарила.

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

пиридинила, пиримидинила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пиразинила, хинолинила, изохинолинила, индолила, изоиндолила, триазинила, бензимидазолила и имидазопиридинила. В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиридинила и пиримидинила. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридинил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, и один или более из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N.

В некоторых вариантах осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, и 1 или 2 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N.

В некоторых вариантах осуществления X^4 выбран из N, и каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из группы, состоящей из N и CH.

В некоторых вариантах осуществления X^4 выбран из N, X^3 выбран из группы, состоящей из N и CH, и X^1 и X^2 представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления X^4 выбран из N, и X^1 , X^2 или X^3 представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления X^3 и X^4 выбраны из N, и X^1 и X^2 представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления X выбран из группы, состоящей из $-NR^a$ - и -O-. В некоторых вариантах осуществления X выбран из группы, состоящей из $-NH$ - и -O-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -O-.

В некоторых вариантах осуществления каждый из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Z независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, и 1, 2, 3 или 4 из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Z представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления Y^1 представляет собой N, и Y^2 и Y^3 представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления Y^2 представляет собой N, и Y^1 и Y^3 представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления Y^3 представляет собой N, и Y^1 и Y^2 представляют собой CH. В некоторых вариантах осуществления Y^1 , Y^2 или Y^3 представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления Y^1 , Y^2 , Y^3 или Z представляют собой CH.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из N и CH.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из водорода и метила. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$ алкилен- C_{3-10} циклоалкила-, $-C_{1-6}$ алкилен-3-10-членного гетероциклоалкила-, $-C_{3-10}$ циклоалкил- C_{1-6} алкилена- и -3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкилена-.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкила-, $-C_{1-4}$ алкилен-3-8-членного гетероциклоалкила-, $-C_{3-8}$ циклоалкил- C_{1-4} алкилена- и -3-8-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкилена-.

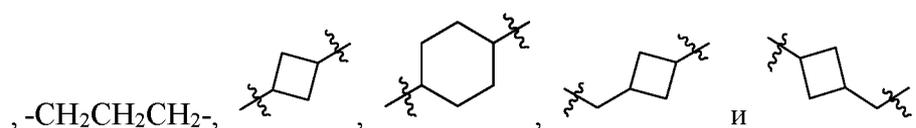
В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-6} циклоалкила-, $-C_{1-4}$ алкилен-3-6-членного гетероциклоалкила-, $-C_{3-6}$ циклоалкил- C_{1-4} алкилена- и -3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкилена-.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-6} циклоалкила- и $-C_{3-6}$ циклоалкил- C_{1-4} алкилена-.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из C_{2-4} алкилена, C_{4-6} циклоалкила, $-C_{1-2}$ алкилен- C_{4-6} циклоалкила- и $-C_{4-6}$ циклоалкил- C_{1-2} алкилена-.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из C_{2-3} алкилена, C_{4-6} циклоалкила, $-CH_2-C_4$ циклоалкила- и $-C_4$ циклоалкил- $-CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из $-CH_2CH_2-$



В некоторых вариантах осуществления L выбран из C_{1-4} алкилена.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из C_{2-3} алкилена.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, состоящей из $-CH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксид, амин, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил-NH-, $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ N- или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более галогенами, гидроксид, амин или циано.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксид, амин, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил-NH-, $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ N- или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более галогенами.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-8-членного гетероциклоалкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 3-8-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-4} алкил, C_{3-8} циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксид, амин, циано, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкил-NH-, $(C_{1-4}$ алкил) $_2$ N- или C_{1-6} галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 3-7-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{3-6} циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксид, амин, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или C_{1-4} галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 3-7-членного гетероциклоалкила, причем указанный 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксид, амин, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или C_{1-4} галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила и C_{3-4} циклоалкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C_{1-3} галогеналкилами.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила и C_{3-4} циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C_{1-3} галогеналкилами.

В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C_{1-3} галогеналкилами. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 4-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C_{1-3} галогеналкилами. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 5-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C_{1-3} галогеналкилами. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 6-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C_{1-3} галогеналкилами.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из метила и циклопропила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, азаспирогептила и азабициклогептила, причем указанный азетидинил или пирролидинил необязательно замещен одним или более F или $-CH_2F$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из метила и циклопропила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием азетидинила, пирролидинила или пиперидинила, причем указанный азетидинил, пирролидинил или пиперидинил необязательно замещен одним или более галогенами или C_{1-3} галогеналкилами.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из метила и циклопропила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием азетидинила, пирролидинила или пиперидинила, причем указанный азетидинил или пирролидинил необязательно замещен одним или более F или $-CH_2F$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 4-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил или 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: галоген, гидроксид, амино, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более галогенами, гидроксид, амино или циано.

В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из C_{1-6} алкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 4-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил или 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: галоген, гидроксид, амино, циано или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном.

В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из C_{1-3} алкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием пирролидинила или пиперидинила, причем указанный C_{1-3} алкил, пирролидинил или пиперидинил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: галоген, гидроксид, амино, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более галогенами, гидроксид, амино или циано.

В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из C_{1-3} алкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием пирролидинила или пиперидинила, причем указанный пирролидинил или пиперидинил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: галоген, гидроксид, амино, циано или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном.

В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из метила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 5-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более $-CH_2F$.

В некоторых конкретных вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из метила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием пирролидинила или пиперидинила, причем указанный пирролидинил или пиперидинил необязательно замещен одним или более $-CH_2F$.

В некоторых других вариантах осуществления каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 3-10-членного

гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксигруппой, аминами, циано, C₁₋₆ алкилами, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH- или (C₁₋₆ алкил)₂N-.

В некоторых других вариантах осуществления каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила и 3-8-членного гетероциклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 3-8-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₄ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксигруппой, аминами, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-.

В некоторых других вариантах осуществления каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₃₋₆ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксигруппой, аминами, циано, C₁₋₃ алкилами или C₁₋₃ алкокси.

В некоторых других вариантах осуществления каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила и C₃₋₄ циклоалкила, или они связаны друг с другом с образованием 5-6-членного гетероциклоалкила.

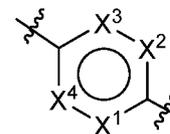
В некоторых других вариантах осуществления каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метила и циклопропила, или они связаны друг с другом с образованием пирролидинила или пиперидинила.

В некоторых вариантах осуществления, когда m выбран из 1, положение связывания

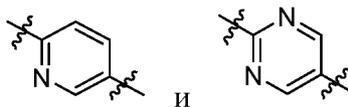


В некоторых вариантах осуществления R⁴ связан с X¹ или X².

В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



выбран из группы, состоящей из

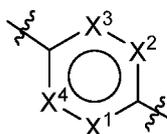


и

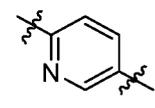
.

В некоторых вариантах

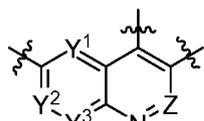
осуществления структурный фрагмент



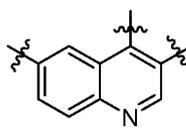
представляет собой



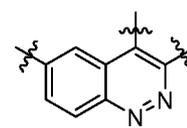
В некоторых конкретных вариантах осуществления структурный фрагмент



выбран из группы, состоящей из

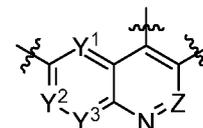


и

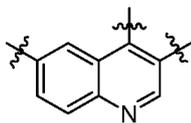


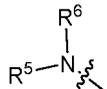
В

некоторых конкретных вариантах осуществления структурный фрагмент

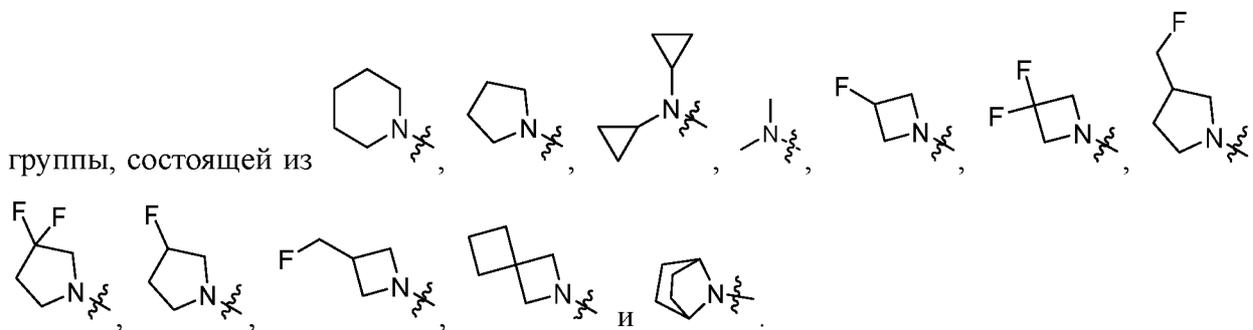


представляет собой

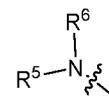


В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  выбран из

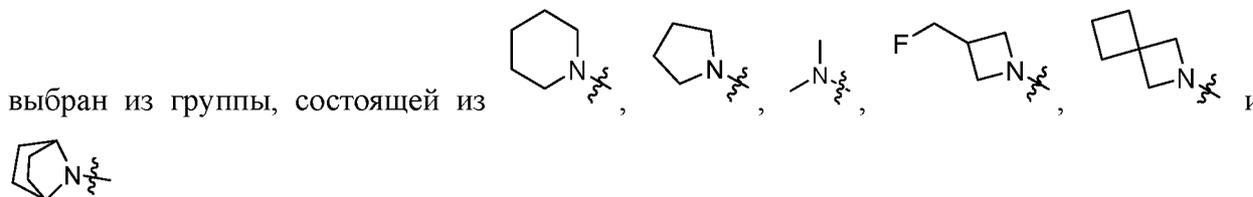
группы, состоящей из



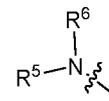
В некоторых конкретных вариантах осуществления структурный фрагмент



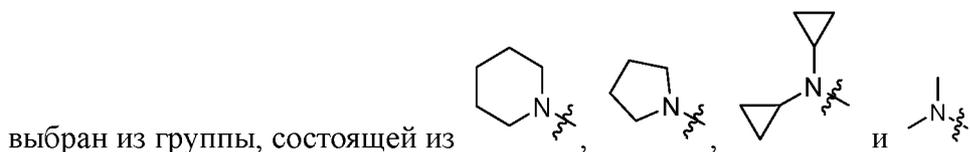
выбран из группы, состоящей из



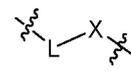
В некоторых других вариантах осуществления структурный фрагмент



выбран из группы, состоящей из

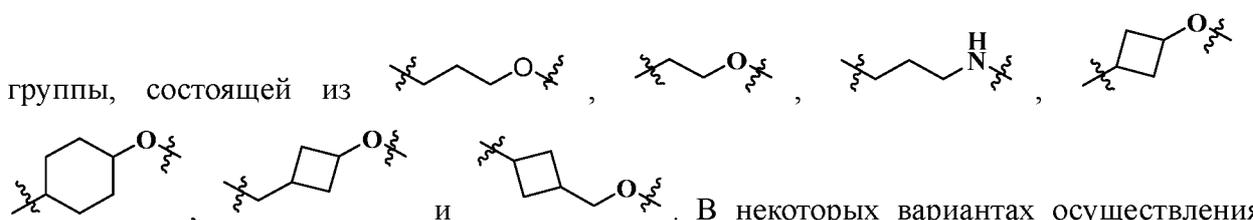


В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

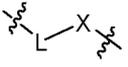
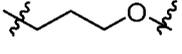


выбран из

группы, состоящей из

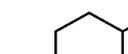


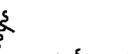
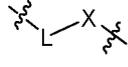
В некоторых вариантах осуществления

структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из ,

,

,

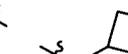
,

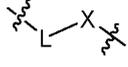
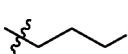
 и . В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей

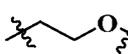
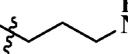
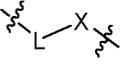
из ,

,

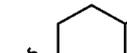
,

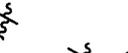
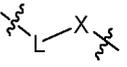
 и .

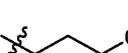
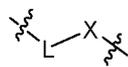
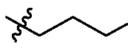
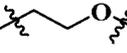
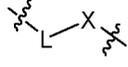
В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из ,

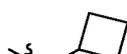
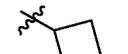
 и . В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из

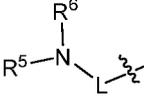
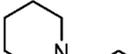
,

,

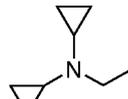
 и . В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из

 и . В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из  и . В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из

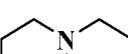
 и .

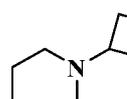
В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из ,

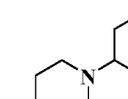
,

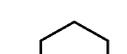
,

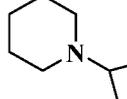
,

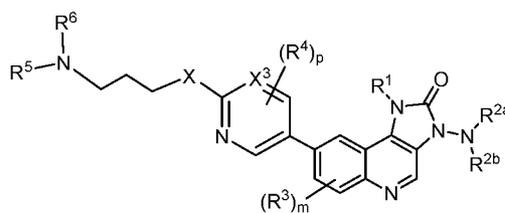
,

,

,

,

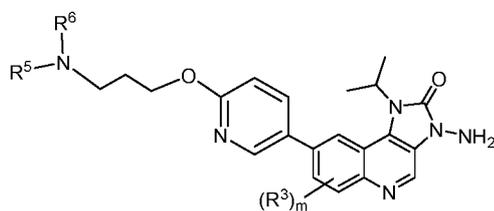
.



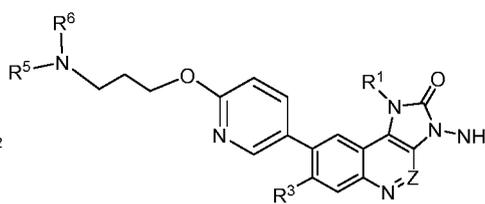
II

где R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , X^3 , m или p является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-A или его фармацевтически приемлемая соль, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, или соединения формулы II или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, выбраны из соединения формулы III или формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли,



III



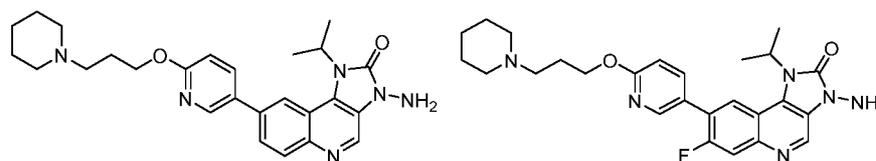
IV

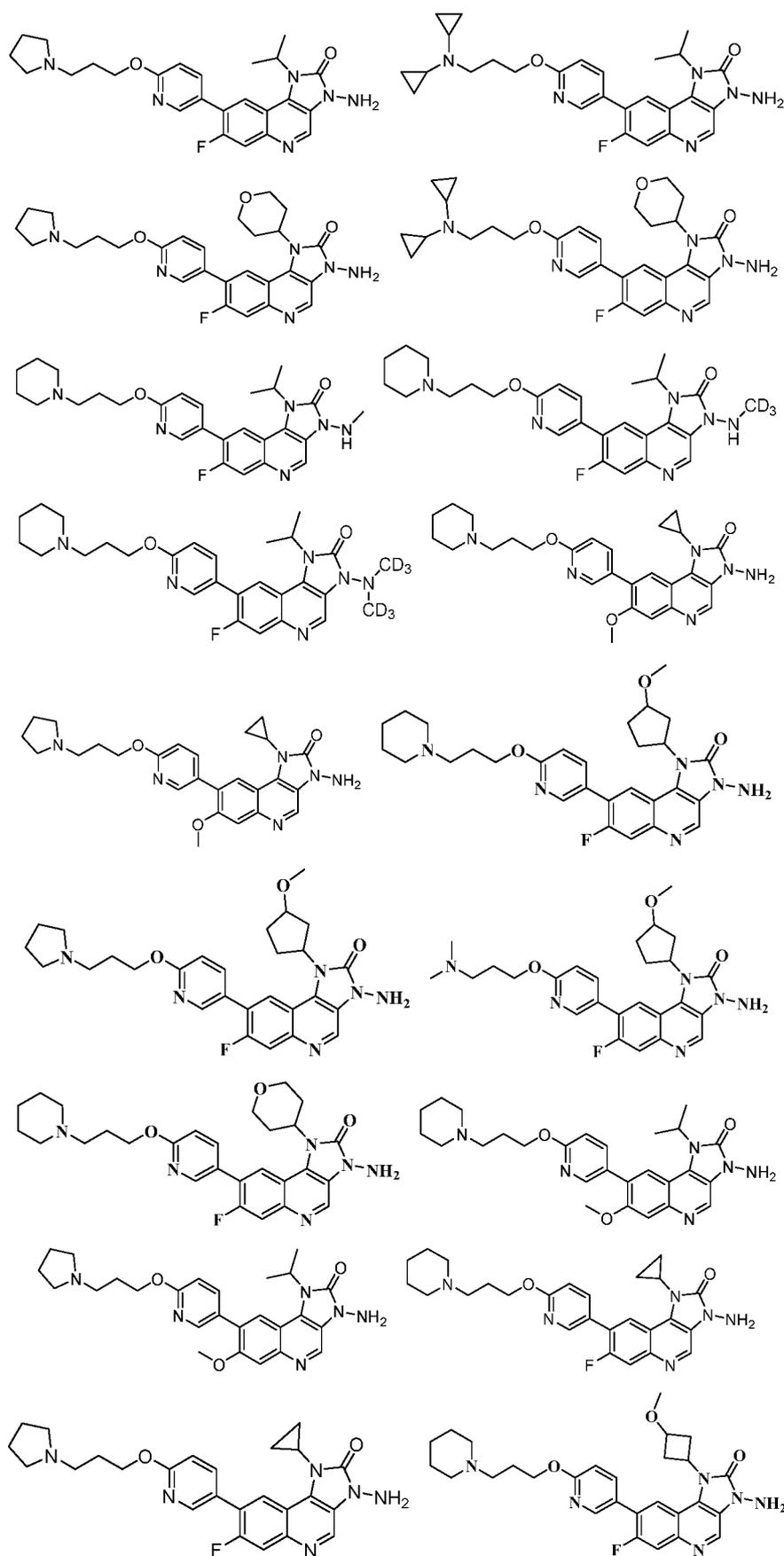
где R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , m или Z являются такими, как определено выше.

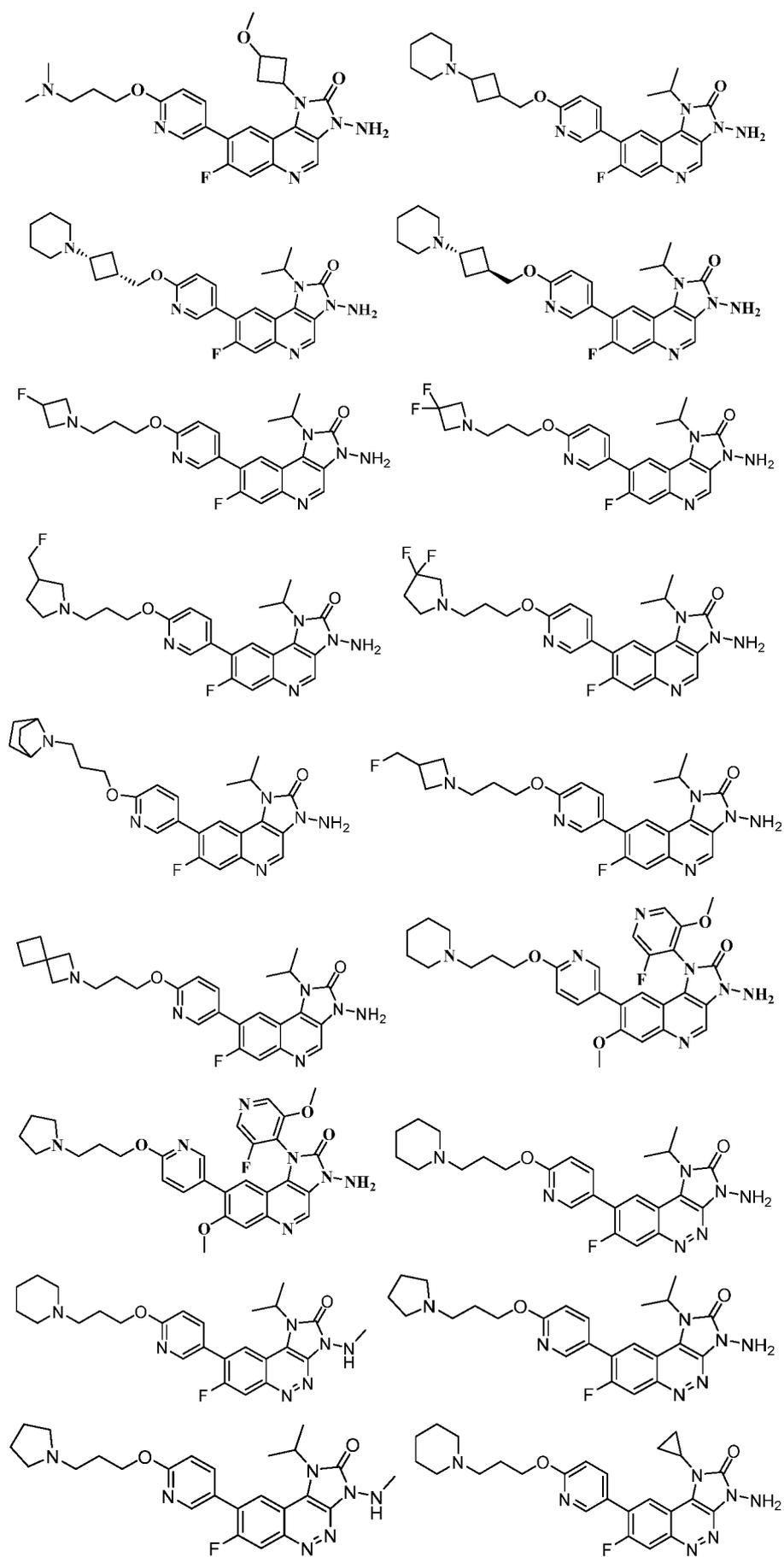
В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка охватывает переменные, определенные выше, и их варианты осуществления, а также любую их комбинацию.

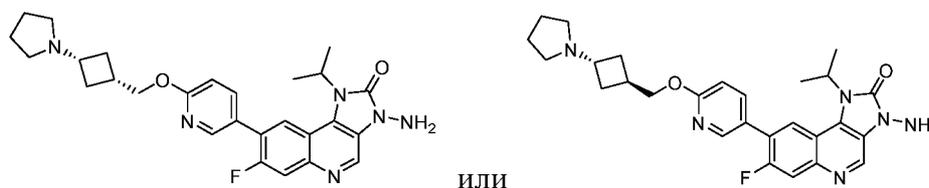
Гетероатом в гетероциклоалкиле или гетероариле, описанных выше, выбран из группы, состоящей из азота (NH или N), кислорода, серы (S), бора, Si, S(O) и S(O)₂, а остальные кольцевые атомы выбраны из углерода. Гетероатом в гетероциклоалкиле или гетероариле, описанных выше, выбран из группы, состоящей из азота (NH или N), кислорода и серы (S), а остальные кольцевые атомы выбраны из углерода. В некоторых вариантах осуществления количество гетероатомов выбрано из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4. В некоторых вариантах осуществления количество гетероатомов выбрано из группы, состоящей из 1, 2 и 3. В некоторых вариантах осуществления количество гетероатомов выбрано из группы, состоящей из 1 и 2.

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









В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер согласно настоящей заявке, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

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

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

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

В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предложено соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, или их фармацевтическая композиция согласно настоящей заявке, описанные выше, для применения для лечения различных заболеваний, связанных с АТМ.

В некоторых вариантах осуществления различные заболевания, связанные с АТМ, выбраны из группы, состоящей из опухолей.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или опухоль выбрано из группы, состоящей из рака легкого и рака толстой кишки.

Технические эффекты

Соединения по настоящему изобретению обладают ингибирующей активностью в отношении киназы АТМ и проявляют селективную ингибирующую активность в отношении киназы АТМ по сравнению с киназами АТР (атаксия-телеангиэктазия и Rad3-

родственный белок) и ДНК-ПК (ДНК-зависимая протеинкиназа). Между тем, соединения согласно настоящей заявке обладают хорошей ингибирующей активностью в отношении фосфорилирования СНК2 в клетках NCI-H2228, хорошими данными по метаболизму *in vitro* и *in vivo*, стабильностью с точки зрения метаболизма в микросомах печени *in vitro* (виды: человек, обезьяна, собака, крыса и мышь) и низкой степенью связывания белка плазмы *in vitro*; согласно данным по метаболизму лекарственного средства *in vivo* у мышей, крыс или собак, соединения согласно настоящей заявке имеют высокий уровень содержания в мозге и плазме мышей и имеют высокое соотношение мозг-кровь; согласно исследованиям эффекта лекарственного средства *in vivo*, соединения по настоящей заявке могут ингибировать рост опухолей.

Определения

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

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

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

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или обстоятельство может, но не обязательно, иметь место. Описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, этил, «необязательно» замещенный галогеном, означает, что этил может быть незамещенным (CH₂CH₃), монозамещенным (например, CH₂CH₂F), полизамещенным (например, CHFCH₂F, CH₂CHF₂ и тому подобное) или полностью замещенным (CF₂CF₃). Специалистам в данной области техники будет ясно, что для любых групп, содержащих один или более заместителей, замены или модели замены, которые не могут пространственно существовать и/или быть синтезированы, не будут введены.

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

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

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

Когда количество соединительных групп равно 0, например, $-(CH_2)_0-$, это означает, что соединительная группа представляет собой ковалентную связь.

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

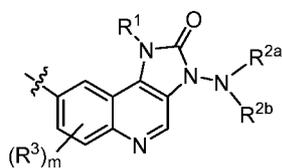
Когда связь заместителя перекрестно связана с двумя атомами на кольце, заместитель может быть связан с любыми атомами на кольце. Например, структурное звено



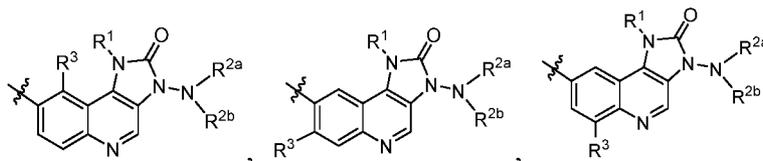
или

показывает, что замещение может происходить в любом

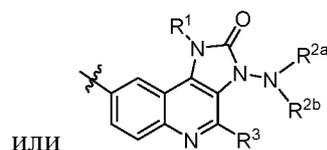
одном положении циклогексила или циклогексадиенила. В частности, например для



, когда m равно 1, положение R^3 может находиться в положении,



показанном в следующей группе:



или

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

Термин «алкил» относится к гидрокарбилену с общей формулой C_nH_{2n+1} . Алкил может быть линейным или разветвленным. Например, термин « C_{1-6} алкил» относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, гексил, 2-метилпентил и тому подобное). Алкильные фрагменты (т.е. алкил) алкокси, алкиламино, диалкиламино, алкилгидразино, алкилсульфонила и алкилтио аналогичным образом определены, как указано выше. В другом примере термин « C_{1-3} алкил» относится к алкилу, содержащему от 1 до 3 атомов углерода (например, метил, этил, пропил и изопропил).

Термин «алкилен» относится к двухвалентной группе, образованной путем удаления одного водорода в любом положении алкила. Например, термин « C_{1-6} алкил» относится к алкилену, содержащему от 1 до 6 атомов углерода; термин « C_{1-4} алкил» относится к алкилену, содержащему от 1 до 4 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

Термин «алкокси» относится к $-O-$ алкилу.

Термин «циклоалкил» относится к углеродной кольцевой группе, которая полностью насыщена и может существовать в виде моноциклического кольца, мостикового кольца или спиро-кольца; это может быть одновалентная или поливалентная, например, двухвалентная, группа в зависимости от ее положения в соединении. Если не указано иное, углеродное кольцо обычно представляет собой 3-15-членное кольцо, 3-12-членное кольцо, 3-10-членное кольцо, 3-8-членное кольцо, 4-6-членное кольцо или 5-8-членное кольцо. Неограничивающие примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил (бицикло[2.2.1]гептил), бицикло[2.2.2]октил, адамантил, дицикло[1.1.1]пентан-1-ил и тому подобное. Например, C_{3-4} циклоалкил включает циклопропил и циклобутил.

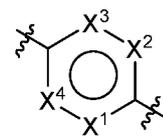
Термин «гетероциклоалкил» относится к циклической группе, которая полностью насыщена и может существовать в виде моноциклического кольца, мостикового кольца (включая конденсированное кольцо) или спиро-кольца; это может быть одновалентная или поливалентная, например, двухвалентная, группа в зависимости от ее положения в соединении. Если не указано иное, гетероцикл обычно представляет собой 3-15-членное кольцо, 3-12-членное, 3-10-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 3-7-членное кольцо, 4-6-членное кольцо или 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Примеры 3-членного гетероциклоалкила включают, но не

ограничиваются, оксиранил, тиранил и азиранил. Неограничивающие примеры 4-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Примеры 5-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, изотиазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тетрагидропиразолил. Примеры 6-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиапиранил, морфолинил, пиперазинил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксанил, сульфоморфолинил, 1,3-дитианил и 1,4-дитианил. Примеры 7-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются, азепанил, оксепанил и тиепанил. Моноциклический гетероциклоалкил, имеющий 5 или 6 кольцевых атомов является предпочтительным.

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

Термин «гетероарил» относится к группе, имеющей моноциклическую или конденсированную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, такой как 1, 2, 3 или 4 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C, и которая имеет по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Это может быть одновалентная или поливалентная, например, двухвалентная, группа в зависимости от ее положения в соединении. Предпочтительно гетероарил имеет одно 5-8-членное или 5-6-членное кольцо или имеет множество конденсированных колец, содержащих от 6 до 14 кольцевых атомов, в частности от 6 до 10 кольцевых атомов. Неограничивающие примеры гетероарила включают, но не ограничиваются, пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, тетразолил, триазолил, триазинил, бензофуранил, бензотиенил, бензимидазолил, имидазопиридинил, индолил,

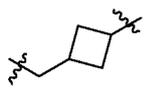
изоиндолил и тому подобное. Например, в настоящей заявке

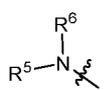


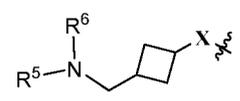
что кольцевая система представляет собой гетероарил.

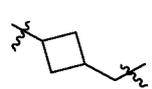
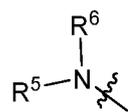
Группа или структурный фрагмент, такой как L и его конкретные варианты, в настоящей заявке соответственно связаны с левой боковой группой и правой боковой

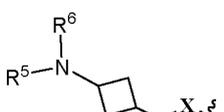
группой группы или фрагмента в общей формуле, соответственно, в порядке считывания

слева направо. Например, когда L выбран из , левая сторона L связана с

фрагментом , соответствующим левой стороне в общей формуле, и правая сторона связана с правой боковой группой X в соответствии с порядком считывания слева направо,

и сформированный фрагмент представляет собой ; когда L выбран из

, левая сторона L связана с фрагментом , соответствующим левой стороне в общей формуле, и правая сторона L связана с группой X, соответствующей правой стороне в общей формуле, в соответствии с порядком считывания слева направо, и

сформированный фрагмент представляет собой . Другие группы являются такими, как описано выше.

Термин «лечить», «лечат» или «лечение» относится к введению соединения, его фармацевтически приемлемой соли, их фармацевтической композиции или состава, описанных в настоящем документе, для облегчения или устранения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, и включает:

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

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

Термин «предотвращать», «предотвращает» или «предотвращение» относится к введению соединения, его фармацевтически приемлемой соли, их фармацевтической композиции или состава, описанных в настоящем документе, для предотвращения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, и включает: предотвращение возникновения заболевания или болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но ему еще не поставлен диагноз.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в настоящем документе, для (i) лечения или предотвращения конкретного заболевания, состояния или расстройства; (ii) облегчения, уменьшения или

устранения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) предотвращения или задержки появления одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе. Количество соединения согласно настоящей заявке, составляющего «терапевтически эффективное количество», варьируется в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, схемы введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению, но может быть определено специалистами в данной области техники в обычном порядке в соответствии с их знаниями и настоящим изобретением.

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

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

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

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к таким веществам, которые не оказывают значительного раздражающего действия на организм и не ухудшают биологическую активность и свойства активного соединения. Подходящие вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области техники, например, углеводы, воски, водорастворимые и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильный или гидрофобный материал, желатин, масло, растворитель или вода.

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

Соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению также могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые могут взаимно превращаться

друг в друга через низкий энергетический барьер. Например, протонный таутомер (также называемый прототропным таутомером) включает взаимное превращение посредством переноса протонов, такое как кето-енольная изомерия и имин-енаминная изомеризация. Конкретным примером протонного таутомера является имидазольный фрагмент, где протон может переноситься между двумя кольцевыми атомами азота. Валентный таутомер включает взаимное превращение путем рекомбинации некоторых связывающих электронов.

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

Некоторые меченные изотопами соединения согласно настоящей заявке (например, меченные ^3H и ^{14}C) могут быть использованы для анализа распределения соединений и/или субстрата в ткани. Тритированные (то есть ^3H) изотопы и изотопы углерода-14 (то есть ^{14}C) являются особенно предпочтительными ввиду легкости их получения и обнаружения. Изотопы, испускающие позитрон, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , могут быть использованы в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения присутствия субстрата. Меченные изотопами соединения согласно настоящей заявке обычно могут быть получены с помощью процедур, аналогичных описанным в схемах и/или примерах ниже, при замене неизотопно меченного реагента меченым изотопом реагентом.

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

Соединение по настоящей заявке может быть асимметричным, например, иметь один или более стереоизомеров. Если не указано иное, все стереоизомеры включают, например, энантиомеры и диастереоизомеры. Соединение с асимметричными атомами углерода по

настоящей заявке может быть отделено в оптически чистой форме или в рацемической форме. Оптически чистая форма может быть отделена от рацемической смеси или может быть синтезирована с использованием хирального исходного материала или хирального реагента.

Фармацевтическая композиция согласно настоящей заявке может быть получена путем объединения соединения согласно настоящей заявке с подходящим фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и может быть составлена, например, в твердый, полутвердый, жидкий или газообразный состав, такой как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранула, мазь, эмульсия, суспензия, суппозиторий, инъекция, ингалянт, гель, микросфера, аэрозоль и тому подобное.

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

Фармацевтическая композиция согласно настоящей заявке может быть изготовлена с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как обычное смешивание, растворение, гранулирование, изготовление драже, левигация, эмульгирование, лиофилизация и тому подобное.

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

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

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

Терапевтические дозы соединения по настоящей заявке могут быть определены на основе, например, конкретного применения лечения, пути введения соединения, здоровья и состояния пациента и суждения врача, выписывающего препарат. Доля или концентрация соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции может не быть постоянной и зависит от множества факторов, включая дозу, химические свойства (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединение по настоящей заявке может быть предоставлено для парентерального введения с использованием физиологически забуференного водного раствора, содержащего около 0,1-10 мас./об.% соединения. Некоторые типичные дозы находятся в диапазоне от около 1 мкг/кг массы тела/день до около 1 г/кг массы тела/день. В некоторых вариантах осуществления дозы находятся в диапазоне от около 0,01 мг/кг массы тела/день до около 100 мг/кг массы тела/день. Доза, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая активность выбранного соединения, состав эксципиента и путь ее введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных из систем тестирования *in vitro* или на животных моделях.

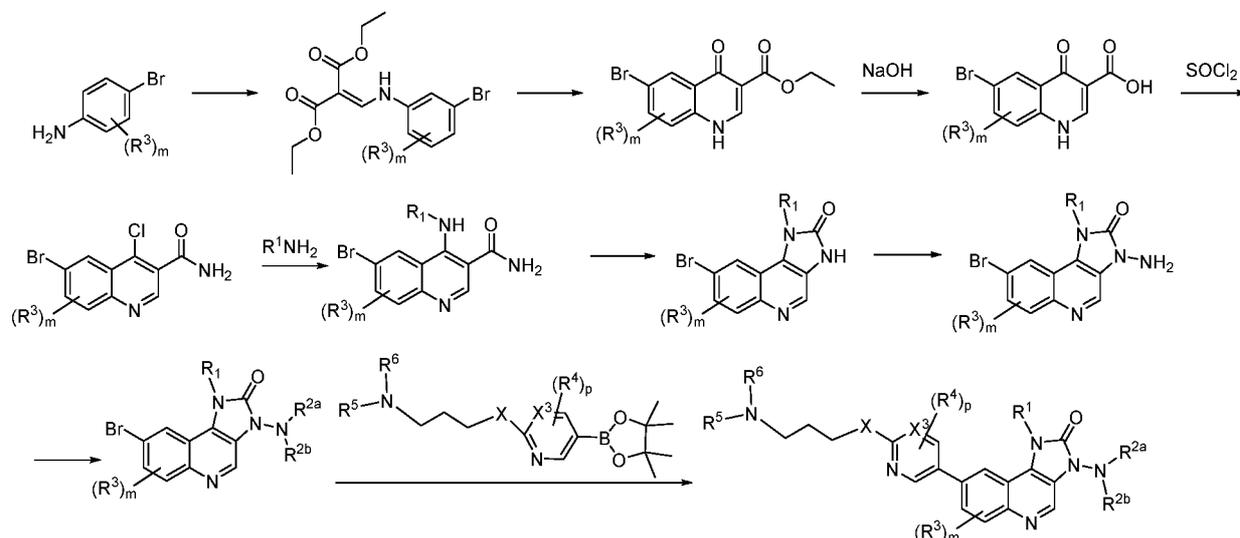
Соединения по настоящей заявке могут быть получены с использованием различных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, полученные путем их комбинаций с другими химическими способами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

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

Важным фактором при планировании пути синтеза в данной области техники является выбор подходящих защитных групп для реакционноспособных функциональных групп (например, амина в настоящей заявке). Например, можно обратиться к Greene's

Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed.) Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

В некоторых вариантах осуществления соединения общих формул по настоящей заявке могут быть получены специалистами в области органического синтеза с использованием общих или традиционных способов в данной области техники с помощью следующих путей:



где R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , X^3 , m или p являются таким, как определено выше.

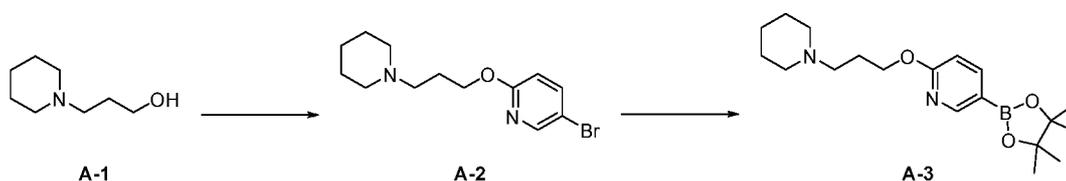
В настоящей заявке используются следующие сокращения:

DMF представляет собой *N,N*-диметилформаид; THF представляет собой тетрагидрофуран; EtOH представляет собой этанол; DIPEA представляет собой *N,N*-диизопропилэтиламин; DCM представляет собой дихлорметан; EA представляет собой этилацетат; MeOH представляет собой метанол; DBU представляет собой 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен; TBAВ представляет собой бромид тетрабутиламмония; DMA представляет собой *N,N*-диметилацетамид; CDI представляет собой *N,N'*-карбонилдиимидазол.

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

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Пример получения А-3



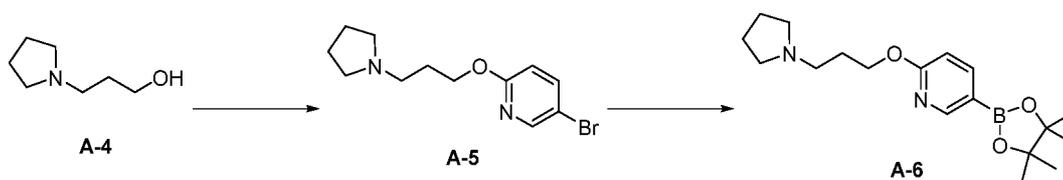
Стадия А: синтез соединения А-2

В одногорлую колбу последовательно добавляли А-1 (10,9 г) и THF (150 мл), а затем добавляли 60% (чистота по массе) гидрид натрия (5,8 г) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 10 мин при 50 °С, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем к ней добавляли 5-бром-2-фторпиридин (10 г) и смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор медленно выливали в ледяной насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл) для гашения реакции. Для экстракции добавляли дихлорметан (150 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным хлоридом натрия (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали в вакууме и концентрировали при пониженном давлении с получением А-2 (20 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 298,97.

Стадия В: синтез соединения А-3

В трехгорлую колбу последовательно добавляли А-2 (10,9 г), THF (250 мл), изопропанолпинаколборат (13,74 г), а затем смесь охлаждали до минус 78 °С в атмосфере N₂. По каплям и медленно добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития в тетрагидрофуране (31 мл). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч, затем позволяли вернуться к комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор медленно выливали в ледяной насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл). Для экстракции добавляли ЕА (200 мл × 4). Органическую фазу промывали насыщенным хлоридом натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали в вакууме и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, с получением таким образом А-3 (19 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 347,17.

Пример получения А-6



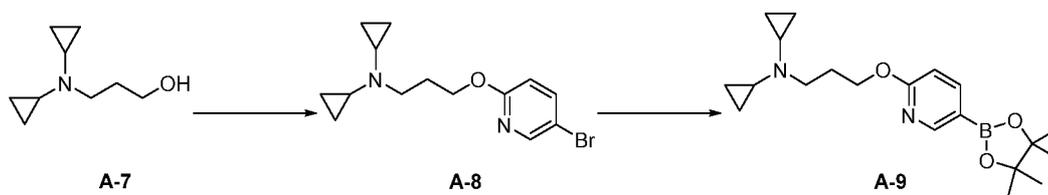
Стадия А: синтез соединения А-5

Со ссылкой на синтез из Примера получения А-3, на стадии получения А-2, А-1 заменяли на А-4 с получением соединения А-5. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 284,94.

Стадия В: синтез соединения А-6

Со ссылкой на синтез из Примера получения А-3, на стадии получения А-3, А-2 заменяли на А-5 с получением соединения А-6. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 333,09.

Пример получения А-9



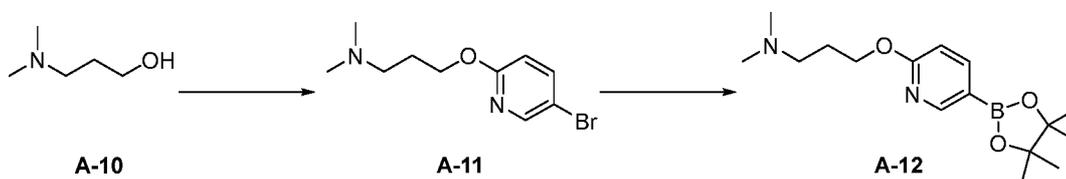
Стадия А: синтез соединения А-8

Со ссылкой на синтез из Примера получения А-3, на стадии получения А-2, А-1 заменяли на А-7 с получением соединения А-8. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 310,87.

Стадия В: синтез соединения А-9

Со ссылкой на синтез из Примера получения А-3, на стадии получения А-3, А-2 заменяли на А-8 с получением соединения А-9. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 359,12.

Пример получения А-12



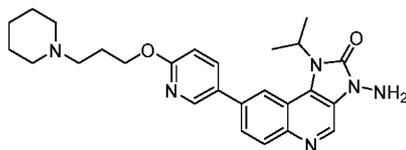
Стадия А: синтез соединения А-11

Со ссылкой на синтез из Примера получения А-3, на стадии получения А-2, А-1 заменяли на А-10 с получением соединения А-11. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 258,90.

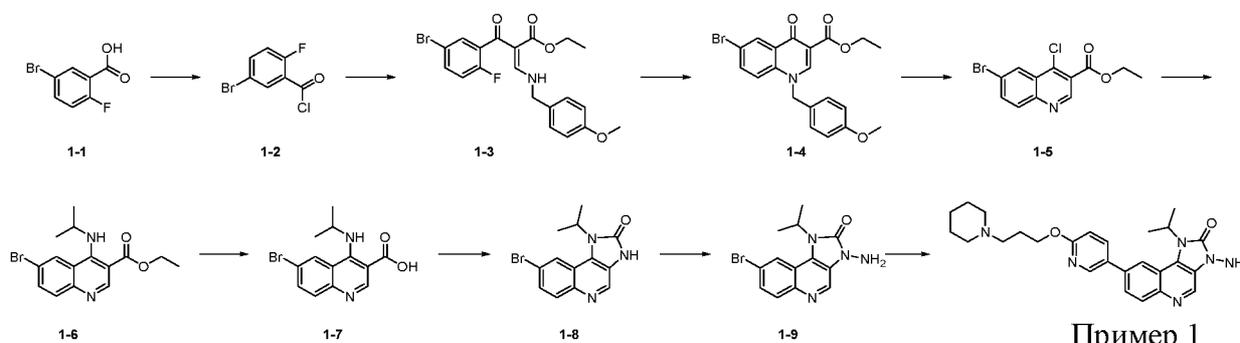
Стадия В: синтез соединения А-12

Со ссылкой на синтез из Примера получения А-3, на стадии получения А-3, А-2 заменяли на А-11 с получением соединения А-12. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 307,23.

Пример 1



Процесс реакции:



Пример 1

Стадия А: синтез соединения 1-2

В одногорлую колбу последовательно добавляли 1-1 (10 г), дихлорметан (100 мл) и DMF (0,67 г), а затем добавляли оксалилхлорид (8,69 г) на ледяной бане. Полученную смесь

перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1-2 (10 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В: синтез соединения 1-3

В одностороннюю колбу последовательно добавляли 1-2 (10 г), толуол (100 мл) и DIPEA (8,16 мл), а затем по каплям добавляли этил (Е)-3-(диметиламино)акрилат (6,63 г) в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 70 °С в течение 17 ч и затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 4-метоксибензиламин (5,84 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли DCM (300 мл) и последовательно промывали водой (3 × 200 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 1-3 (18 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 436,02.

Стадия С: синтез соединения 1-4

В одностороннюю колбу последовательно добавляли 1-3 (18 г) и ацетон (200 мл), а затем добавляли DBU (6,28 г) при 10 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционную систему фильтровали, а осадок на фильтре собирали, промывали петролейным эфиром (3 × 5 мл) и сушили в вакууме и при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1-4 (8,0 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 416,06. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 6,95 – 6,88 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия D: синтез соединения 1-5

В одностороннюю колбу последовательно добавляли 1-4 (8,3 г), тионилхлорид (47,4 г) и DMF (0,029 г) и смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью суспендирования с н-гексаном (20 мл) и затем фильтровали в вакууме с получением промежуточного соединения 1-5 (5,3 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 313,85.

Стадия E: синтез соединения 1-6

В одностороннюю колбу последовательно добавляли 1-5 (2,5 г), DMA (30 мл), изопропиламин (0,705 г) и DIPEA (2,05 г), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор выливали в ледяную воду (150 мл). Осадок на фильтре собирали фильтрованием, промывали водой (10 мл × 3) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 1-6 (2,7 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 336,97.

Стадия F: синтез соединения 1-7

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 1-6 (2,7 г), THF (30 мл), воду (10 мл) и NaOH (1,6 г) и смесь перемешивали при 60 °C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, разбавляли водой (50 мл) и доводили до pH 2-3 с помощью 2 М соляной кислоты. Осадок на фильтре собирали фильтрованием, промывали водой (5 мл × 3) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 1-7 (2,1 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 308,88.

Стадия G: синтез соединения 1-8

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 1-7 (1,6 г), DMF (15 мл) и триэтиламин (1,571 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере N₂. Затем добавляли дифенилфосфорилазид (1,709 г) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в ледяную воду (100 мл) и фильтровали, и осадок на фильтре собирали, промывали водой (5 мл × 3) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 1-8 (1,5 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 305,88.

Стадия H: синтез соединения 1-9

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 1-8 (0,10 г), DCM (5 мл), воду (2,5 мл), ТВАВ (10,53 мг), NaOH (21,6 мг) и 2,4-динитрофенилгидроксиламин (98 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления части растворителя. Осадок на фильтре собирали фильтрованием, суспендировали с 5 мл ацетонитрила и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 1-9 (95 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 320,86.

Стадия I: синтез Примера 1

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 1-9 (95 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-3 (166 мг), карбонат калия (123 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,587 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (0,870 мг) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной хроматографии под высоким давлением (колонка: Polar RP (10 мкм, 21,2 × 250 мм); подвижная фаза: 10 мМ ацетат аммония - 0,1% водный раствор уксусной кислоты:ацетонитрил = 60:40) с получением Примера 1 (32,0 мг). MS (ESI+,

После завершения реакции реакционный раствор охлаждали на ледяной бане, доводили до pH 4-5 с помощью 2 Н соляной кислоты и фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (20 мл × 3) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 2-4 (35 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 285,82.

Стадия D: синтез соединения 2-5

В одногорлую колбу последовательно добавляли 2-4 (31,6 г), тионилхлорид (120 мл) и DMF (0,16 г), и смесь нагревали с обратным холодильником и оставляли реагировать в течение 2 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и концентрировали при пониженном давлении, и концентрат добавляли к раствору гидроксида аммония (63,8 мл) при 0 °С. Смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (15 мл × 3) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 2-5 (30 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 302,86.

Стадия E: синтез соединения 2-6

В одногорлую колбу последовательно добавляли 2-5 (3,0 г), карбонат калия (2,73 г), ацетонитрил (40 мл) и изопропиламин (0,88 г) и перемешивали смесь при 95 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и добавляли 150 мл воды. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (5 мл × 4) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 2-6 (2,8 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 325,89.

Стадия F: синтез соединения 2-7

В одногорлую колбу последовательно добавляли 2-6 (2,8 г), DBU (2,61 г) и метанол (30 мл), а затем добавляли 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазин-2,4,6-трион (1,00 г) при 5 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор непосредственно фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (10 мл × 2) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 2-7 (2,4 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 323,86.

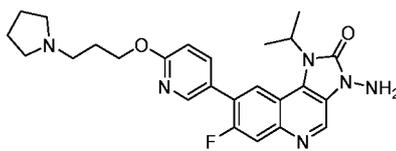
Стадия G: синтез соединения 2-8

В одногорлую колбу последовательно добавляли 2-7 (2,4 г), DCM (30 мл), воду (15 мл), ТВАВ (0,24 г), 2,4-динитрофенилгидроксиламин (2,21 г) и NaOH (0,59 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали для удаления большей части растворителя, а затем фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали с 10 мл ацетонитрила и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 2-8 (1,8 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 338,88.

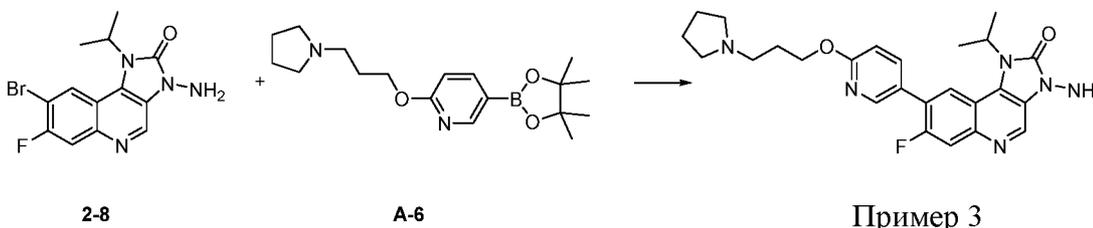
Стадия Н: синтез Примера 2

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 2-8 (150 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-3 (249 мг), карбонат калия (183 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (2,37 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (1,30 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который суспендировали с ацетонитрилом (5 мл) с получением Примера 2 (70,0 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 479,30. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,53 – 8,47 (m, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,04 (dt, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,35 – 5,23 (m, 1H), 4,36 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,39 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,33 (s, 4H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,64 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,49 (p, J = 5,6 Гц, 4H), 1,38 (d, J = 6,1 Гц, 2H).

Пример 3

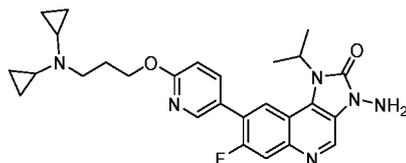


Процесс реакции:

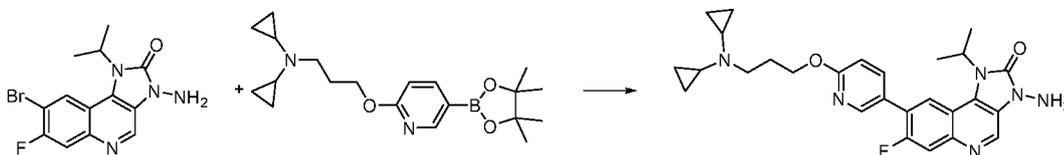


В одnogорлую колбу последовательно добавляли 2-8 (100 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-6 (196 мг), карбонат калия (122 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,58 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (0,87 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который суспендировали с ацетонитрилом (5 мл) с получением Примера 3 (25 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 465,25, ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 – 8,48 (m, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,04 (dt, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,29 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 4,38 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,55 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,48 – 2,43 (m, 4H), 1,97 – 1,89 (m, 2H), 1,71 – 1,67 (m, 4H), 1,65 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 4



Процесс реакции:



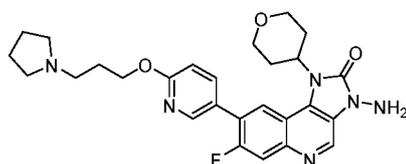
2-8

A-9

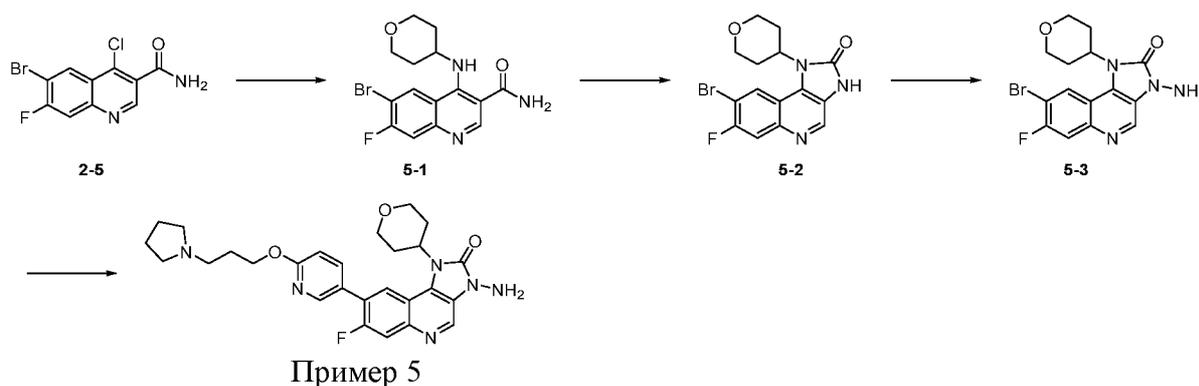
Пример 4

В однокорпусную колбу последовательно добавляли 2-8 (100 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), A-9 (211 мг), карбонат калия (122 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,58 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (0,87 мг) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной хроматографии под высоким давлением (колонка: Polar RP (10 мкм, 21,2 × 250 мм); подвижная фаза: 10 mM ацетат аммония-0,1% водный раствор уксусной кислоты:ацетонитрил = 60:40) с получением Примера 4 (51,6 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 491,27, ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (dt, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,35 – 5,21 (m, 1H), 4,34 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,03 (p, J = 6,8 Гц, 2H), 1,90 (tt, J = 6,8, 3,8 Гц, 2H), 1,64 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 0,42 (dt, J = 6,3, 3,1 Гц, 4H), 0,32 (p, J = 4,2 Гц, 4H).

Пример 5



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 5-1

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 2-5 (1,0 г), DMF (10 мл), DIPEA (1,28 г) и 4-аминотетрагидропиран (0,40 г), и смесь нагревали до 90 °С и оставляли реагировать в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 100 мл воды и фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (10 мл × 2) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 5-1 (1,1 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 368,95. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 1H), 3,88 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 3,32 (s, 1H), 1,91 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,60 (td, J = 14,2, 4,0 Гц, 2H).

Стадия В: синтез соединения 5-2

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 5-1 (1,0 г), MeOH (30 мл), DBU (0,83 г) и 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазин-2,4,6-трион (0,31 г) и перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор непосредственно фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (10 мл × 2) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 5-2 (0,85 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 365,92. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,98 – 4,83 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 11,3, 4,2 Гц, 2H), 3,58 (t, J = 11,3 Гц, 3H), 2,76 – 2,62 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 2H).

Стадия С: синтез соединения 5-3

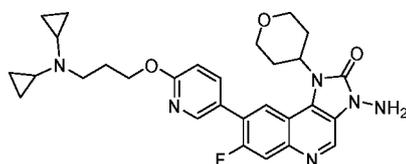
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 5-2 (0,65 г), THF (10 мл), гидрид натрия (чистота 60 % по массе, 0,11 г) и 2,4-динитрофенилгидроксиламин (0,42 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли EA (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH = 25/1) с получением

промежуточного соединения 5-3 (0,45 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 381,95.

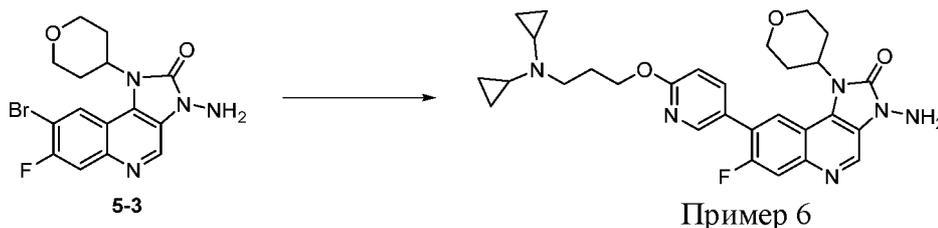
Стадия D: синтез Примера 5

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 5-3 (200 мг), 1,4-диоксан (20 мл), А-6 (227 мг), карбонат калия (218 мг), растворенный в 0,5 мл воды, 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (2,8 мг), растворенную в 0,5 мл воды, и тетрахлорпалладат (II) натрия (1,5 мг), и смесь нагревали до 80 °С и оставляли реагировать в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH = 10/1) с получением Примера 5 (44 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 507,28. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,54 (t, J = 2,5 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 12,1, 1,6 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,09 (ddt, J = 11,8, 8,2, 4,2 Гц, 1H), 4,40 - 4,37 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 11,4, 4,6 Гц, 2H), 3,54 (t, J = 11,9 Гц, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,54 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,46 - 2,43 (m, 4H), 1,96 - 1,89 (m, 4H), 1,70 - 1,67 (m, 4H).

Пример 6



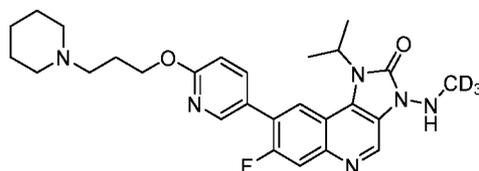
Процесс реакции:



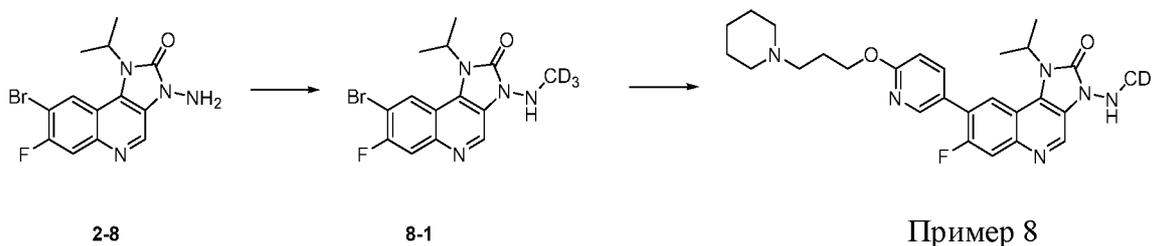
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 5-3 (200 мг), 1,4-диоксан (20 мл), А-9 (244 мг), карбонат калия (218 мг), растворенный в 0,5 мл воды, 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (2,8 мг), растворенную в 0,5 мл воды, и тетрахлорпалладат (II) натрия (1,5 мг), и смесь нагревали до 80 °С и оставляли реагировать в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный

493,27. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,04 (dt, $J = 8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,27 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,28 (p, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,77 (d, $J = 5,4$ Гц, 3H), 2,39 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 4H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,65 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,54 – 1,45 (m, 4H), 1,42 – 1,35 (m, 2H).

Пример 8



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 8-1

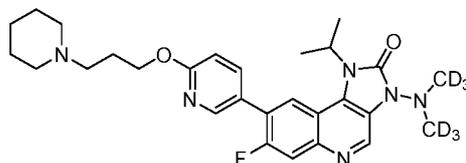
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 2-8 (50 мг), DMF (5 мл), NaOH (17,7 мг) и CD_3I (31,2 мг), и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 14 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции добавляли 50 мл воды. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (5 мл \times 2) и сушили при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 8-1 (45 мг). MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z: 356,01.

Стадия В: синтез Примера 8

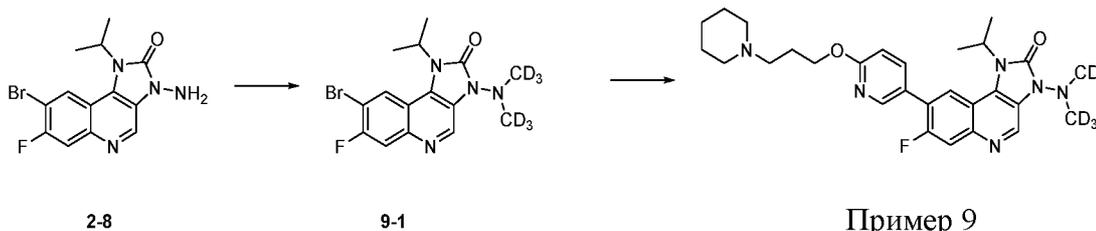
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 8-1 (45 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-3 (71,1 мг), карбонат калия (52,4 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (0,68 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (0,37 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 \times 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной хроматографии под высоким давлением (колонка: Polar RP (10 мкм, 21,2 \times 250 мм); подвижная фаза: 10 mM ацетат аммония - 0,1% водный раствор уксусной кислоты:ацетонитрил = 60:40) с получением Примера 8 (15 мг). MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z: 496,29. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,58 – 8,50 (m, 1H), 8,32 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,09 (dt, $J = 8,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,25 (s, 1H),

5,28 (h, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,43 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,47 (d, $J = 11,9$ Гц, 2H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 2,96 – 2,79 (m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 2H), 1,86 – 1,74 (m, 4H), 1,74 – 1,68 (m, 2H), 1,65 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).

Пример 9



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 9-1

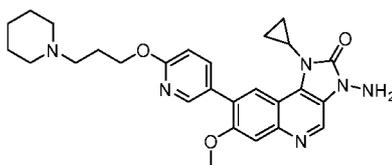
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 2-8 (100 мг), DMF (5 мл) и гидрид натрия (35,4 мг, 60% чистота по массе) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин в атмосфере N_2 . Затем добавляли CD_3I (107 мг) и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакции добавляли 50 мл ледяной воды для гашения реакции. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (5 мл \times 2) и сушили при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 9-1 (70 мг). MS (ESI+, $[M+H]^+$) m/z: 372,99.

Стадия В: синтез Примера 9

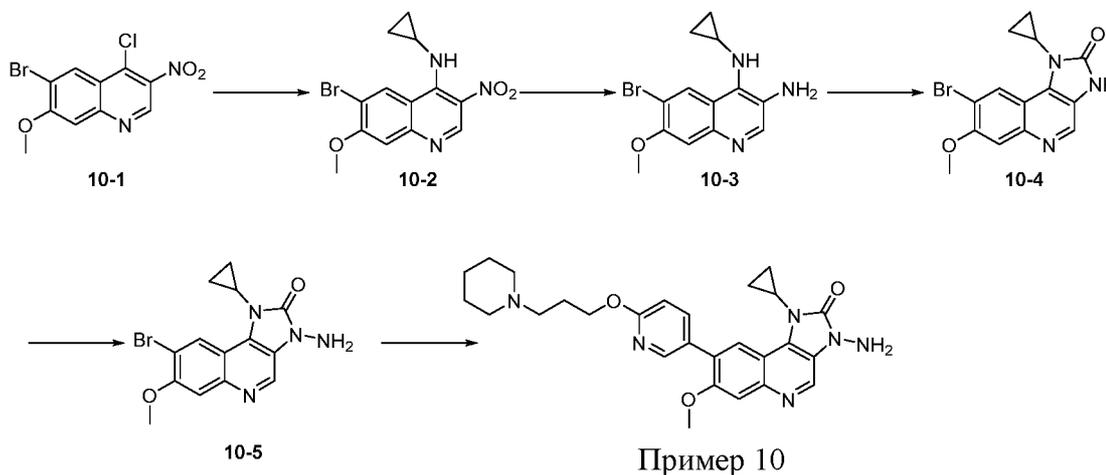
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 9-1 (70 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-3 (106 мг), карбонат калия (78 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,0 мг) и тетрачлорпалладат (II) натрия (0,55 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 \times 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной хроматографии под высоким давлением (колонка: Polar RP (10 мкм, 21,2 \times 250 мм); подвижная фаза: 10 mM ацетат аммония - 0,1% водный раствор уксусной кислоты:ацетонитрил = 60:40) с получением Примера 9 (14,4 мг). MS (ESI+, $[M+H]^+$) m/z: 513,33. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,52 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,08 (dt, $J = 8,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,28 – 5,18 (m, 1H), 4,42 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,53 – 3,39 (m, 2H), 3,24 – 3,07 (m, 2H), 2,96 – 2,75 (m,

2H), 2,27 – 2,13 (m, 2H), 1,86 – 1,69 (m, 6H), 1,64 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 10



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 10-2

Циклопропиламин (0,27 г) и THF (10 мл) последовательно добавляли в одnogорлую колбу, а затем добавляли гидрид натрия (0,38 г, 60% чистота по массе) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли 10-1 (1,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 50 мл ледяной воды, перемешивали в течение 30 мин и фильтровали, и осадок на фильтре собирали, промывали водой (5 мл × 3), а затем промывали петролейным эфиром (5 мл × 4) с получением промежуточного соединения 10-2 (1,06 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 337,84. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,02 (s, 1H), 0,84 – 0,80 (m, 2H), 0,68 – 0,65 (m, 2H).

Стадия В: синтез соединения 10-3

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 10-2 (0,27 г), MeOH (60 мл), раствор хлорида аммония (1,5 г) в воде (15 мл) и порошок железа (0,8 г), и смесь нагревали до 65 °С и оставляли реагировать в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (10 мл × 3). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт суспендировали с водой (50 мл) и фильтровали с получением промежуточного соединения 10-3 (883 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 307,83.

Стадия С: синтез соединения 10-4

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 10-3 (0,78 г), THF (20 мл), N,N-

диизопропилэтиламин (1,6 г) и N,N'-карбонилдиимидазол (2 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 100 мл ледяной воды, перемешивали в течение 30 мин и фильтровали, и осадок на фильтре собирали, промывали водой (5 мл × 3), а затем промывали петролейным эфиром (5 мл × 4) с получением промежуточного соединения 10-4 (784 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 333,82.

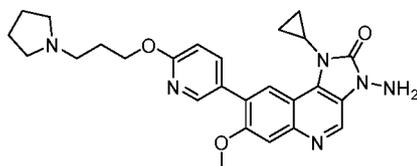
Стадия D: синтез соединения 10-5

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 10-4 (0,68 г), DCM (20 мл), 2,4-динитрофенилгидроксиламин (0,6 г), тетрабутиламмония бромид (65 мг) и раствор гидроксида натрия (160 мг) в воде (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор непосредственно концентрировали для удаления органической фазы и добавляли ацетонитрил (10 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин и фильтровали, и осадок на фильтре собирали и промывали водой (5 мл × 3) и ацетонитрилом (5 мл × 3) последовательно с получением промежуточного соединения 10-5 (515 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 349,02.

Стадия E: синтез Примера 10

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 10-5 (100 мг), 1,4-диоксан (6 мл), A-3 (143 мг), раствор карбоната калия (119 мг) в воде (0,5 мл), раствор 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновой кислоты (7,69 мг) в воде (0,5 мл) и тетрахлорпалладат (II) натрия (4,21 мг), и смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 10 (101 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 489,31. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,33 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,49 (tt, J = 7,0, 3,7 Гц, 1H), 2,39 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,33 (s, 4H), 1,89 (p, J = 6,8 Гц, 2H), 1,49 (p, J = 5,6 Гц, 4H), 1,40 - 1,38 (m, 2H), 1,23 - 1,19 (m, 2H), 1,12 - 1,09 (m, 2H).

Пример 11



добавляли 60% гидрид натрия (0,3 г) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли йодметан (1,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор медленно выливали в 50 мл ледяной воды и перемешивали в течение 10 мин, и добавляли этилацетат (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением промежуточного соединения 12-2 (1 г).

Стадия В: синтез соединения 12-3

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 12-2 (1 г) и 4 М раствор хлорид водорода-диоксан (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении досуха с получением промежуточного соединения 12-3 (690 мг).

Стадия С: синтез соединения 12-4

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 2-5 (1 г), N,N-диизопропилэтиламин (2,4 г) и 12-3 (0,5 г), и смесь нагревали до 95 °С и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 100 мл воды, перемешивали в течение 5 мин и фильтровали, и осадок на фильтре собирали, промывали водой (5 мл × 3), а затем промывали петролейным эфиром (5 мл × 4) с получением промежуточного соединения 12-4 (889 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 381,94.

Стадия D: синтез соединения 12-5

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 12-4 (600 мг), DBU (478 мг) и метанол (12 мл), а затем добавляли 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазин-2,4,6-трион (182 мг) при 5 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор непосредственно фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (10 мл × 2) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 12-5 (589 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 379,93.

Стадия E: синтез соединения 12-6

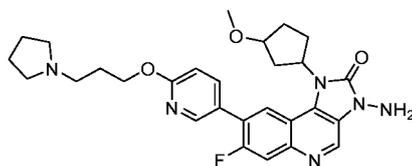
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 12-5 (515 мг), DCM (20 мл), 2,4-динитрофенилгидроксиламин (405 мг), тетрабутиламмония бромид (43 мг) и раствор гидроксида натрия (108 мг) в воде (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали для удаления органической фазы и добавляли ацетонитрил (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и фильтровали, и осадок на фильтре собирали и промывали водой (5 мл × 3), а затем ацетонитрилом (5 мл × 3) с

получением промежуточного соединения 12-6 (268 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 394,97.

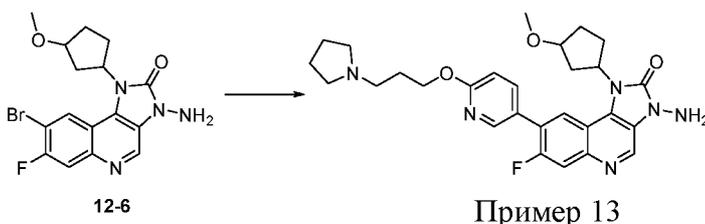
Стадия F: синтез Примера 12

В однокорную колбу последовательно добавляли 12-6 (88 мг), 1,4-диоксан (6 мл), А-3 (115 мг), раствор карбоната калия (92 мг) в воде (0,5 мл), раствор 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновой кислоты (5,97 мг) в воде (0,5 мл) и тетрахлорпалладат (II) натрия (3,28 мг), и смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH = 10/1) с получением Примера 12 (86 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 535,33. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,47 – 8,46 (m, 1H), 8,41 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,03 – 8,00 (m, 1H), 7,91 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,33 (p, J = 9,3 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,91 (p, J = 6,0 Гц, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,48 – 2,28 (m, 9H), 2,05 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 4H), 1,49 (p, J = 5,6 Гц, 4H), 1,38 (q, J = 5,9 Гц, 2H).

Пример 13



Процесс реакции:

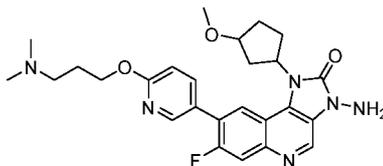


Стадия А: синтез Примера 13

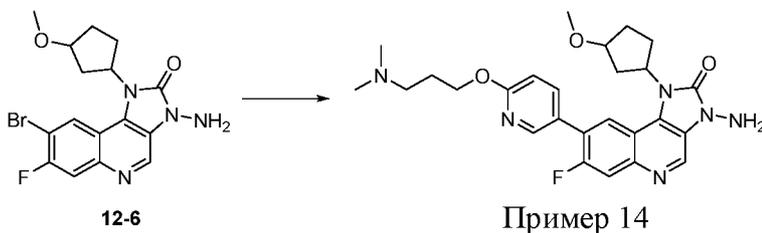
В однокорную колбу последовательно добавляли 12-6 (88 мг), 1,4-диоксан (6 мл), А-6 (111 мг), раствор карбоната калия (92 мг) в воде (0,5 мл), раствор 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновой кислоты (5,97 мг) в воде (0,5 мл) и тетрахлорпалладат (II) натрия (3,28 мг), и смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный

неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH = 10/1) с получением Примера 13 (84 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 521,25. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,46 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (dt, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,33 (p, J = 9,3 Гц, 1H), 4,38 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,91 (p, J = 6,0 Гц, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,54 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,48 – 2,39 (m, 6H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,90 (m, 4H), 1,72 - 1,66 (m, 4H).

Пример 14



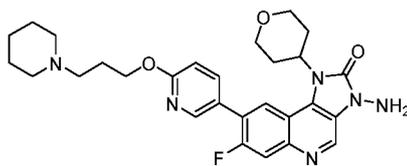
Процесс реакции:



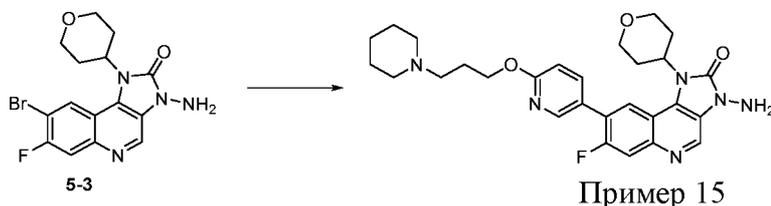
Стадия А: синтез Примера 14

В одногорлую колбу последовательно добавляли 12-6 (88 мг), 1,4-диоксан (6 мл), А-12 (111 мг), раствор карбоната калия (92 мг) в воде (0,5 мл), раствор 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновой кислоты (5,97 мг) в воде (0,5 мл) и тетрахлорпалладат (II) натрия (3,28 мг), и смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 14 (91 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 495,33. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,42 (dd, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 8,01 (dt, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 11,9, 2,7 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,33 (p, J = 9,4 Гц, 1H), 4,37 (td, J = 6,6, 2,4 Гц, 2H), 3,91 (p, J = 5,9 Гц, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,48 – 2,41 (m, 2H), 2,39 – 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 2,05 – 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,94 (m, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 2H).

Пример 15



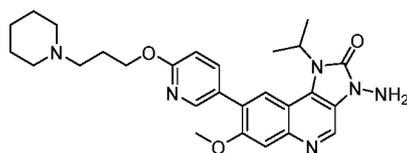
Процесс реакции:



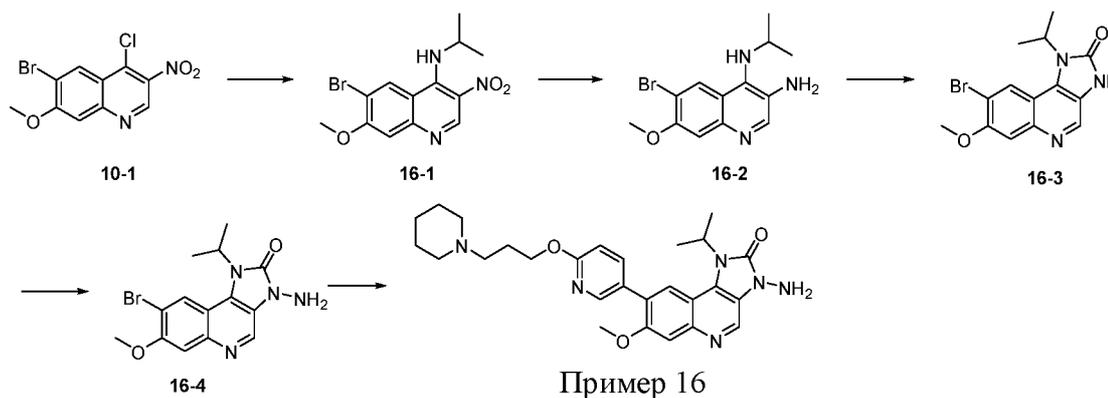
Стадия А: синтез Примера 15

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 5-3 (130 мг), 1,4-диоксан (10 мл), А-3 (177 мг), раствор карбоната калия (141 мг) в воде (0,5 мл), раствор 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновой кислоты (9,15 мг) в воде (0,5 мл) и тетрахлорпалладат (II) натрия (5,02 мг), и смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 15 (158 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 521,29. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,54 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,08 (dt, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,09 (tt, J = 11,8, 4,3 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 4,03 (dd, J = 11,3, 4,6 Гц, 2H), 3,54 (td, J = 12,0, 1,9 Гц, 2H), 2,70 (qd, J = 12,5, 4,7 Гц, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 6H), 1,93 – 1,89 (m, 4H), 1,52 - 1,47 (m, 4H), 1,40 - 1,37 (m, 2H).

Пример 16



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 16-1

Изопропиламин (167,4 мг) и THF (15 мл) последовательно добавляли в одnogорлую колбу, а затем добавляли гидрид натрия (228 мг) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли 10-1 (600 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и фильтровали реакционный раствор. Осадок на фильтре собирали и последовательно промывали водой (5 мл × 3) и петролейным эфиром (5 мл × 2) с получением промежуточного соединения 16-1 (500 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 339,92.

Стадия В: синтез соединения 16-2

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 16-1 (500 мг), DCM (20 мл), уксусную кислоту (10 мл) и порошок железа (410 мг), и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха, и остаток доводили до pH 8-9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия с последующей экстракцией DCM (20 мл × 5). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 16-2 (400 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 309,90.

Стадия С: синтез соединения 16-3

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 16-2 (0,3 г), THF (10 мл), DIPEA (0,625 г) и CDI (0,784 г), и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли ледяную воду (100 мл) и фильтровали реакционный раствор. Осадок на фильтре собирали и последовательно промывали водой (5 мл × 3) и петролейным эфиром (5 мл × 2) с получением промежуточного соединения 16-3 (0,23 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 335,83.

Стадия D: синтез соединения 16-4

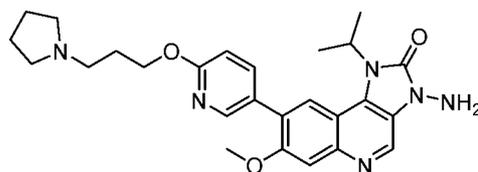
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 16-3 (180 мг), DCM (5 мл), воду (2 мл), ТВАВ (17,26 мг), 2,4-динитрофенилгидроксиламин (160 мг) и NaOH (0,59 мг) и

перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали для удаления большей части растворителя, а затем фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали с ацетонитрилом (10 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 16-4 (118 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 350,88.

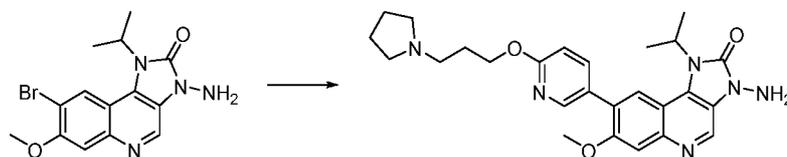
Стадия E: синтез Примера 16

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 16-4 (50 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-3 (64,1 мг), карбонат калия (59 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,0 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (0,5 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением Примера 16 (38,6 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 491,28. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,22 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 4,34 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,39 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,36 – 2,32 (m, 4H), 1,90 (p, J = 6,7 Гц, 2H), 1,62 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,53 – 1,46 (m, 4H), 1,41 – 1,33 (m, 2H).

Пример 17



Процесс реакции:



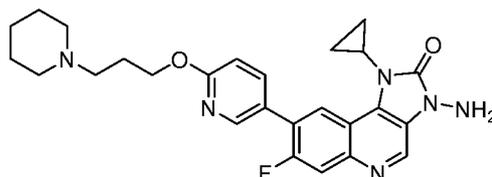
16-4

Пример 17

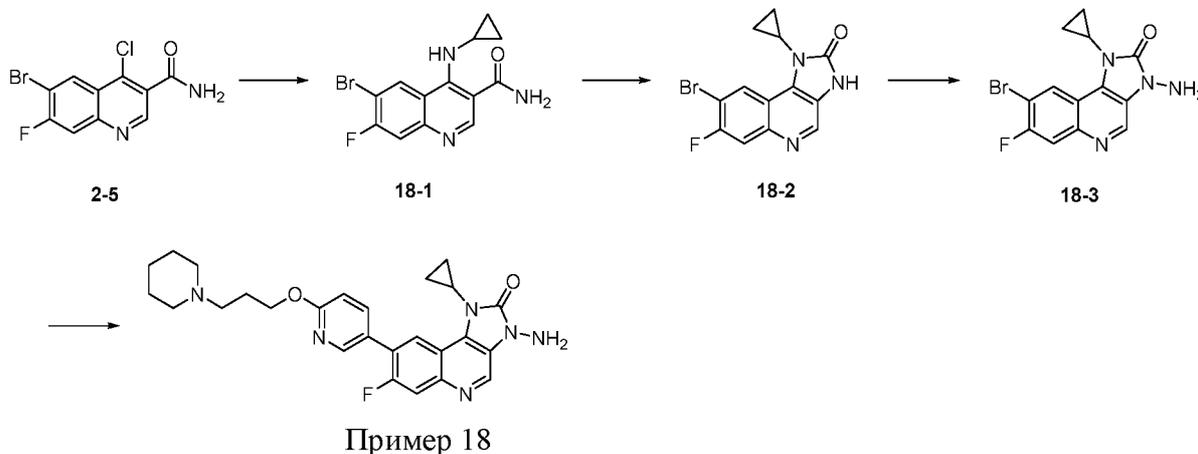
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 16-4 (50 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-6 (82 мг), карбонат калия (59 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,0 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (0,5 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением Примера 17 (10,3 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 477,26. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,27 – 5,15 (m, 1H), 4,36 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 4H), 2,04 – 1,86 (m, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 4H), 1,62 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,28 – 1,22 (m, 2H).

Пример 18



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 18-1

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 2-5 (1,0 г), карбонат калия (1,37 г), ацетонитрил (40 мл) и циклопропиламин (0,28 г) и перемешивали смесь при 95 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и добавляли 150 мл воды. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (5 мл × 4) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 18-1 (985 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 323,85.

Стадия В: синтез соединения 18-2

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 18-1 (750 мг), йодбензола диацетат (745 мг), ацетонитрил (10 мл), этилацетат (10 мл), воду (10 мл) и КОН (260 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор непосредственно фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (10 мл × 2) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 18-2 (700 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 321,92.

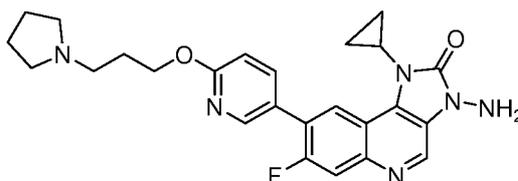
Стадия С: синтез соединения 18-3

В однокорную колбу последовательно добавляли 18-2 (700 мг), DCM (20 мл), воду (10 мл), ТВАВ (70 мг), 2,4-динитрофенилгидроксиламин (650 мг) и NaOH (175 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали для удаления большей части растворителя, а затем фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали с 5 мл ацетонитрила и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 18-3 (350 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 336,98.

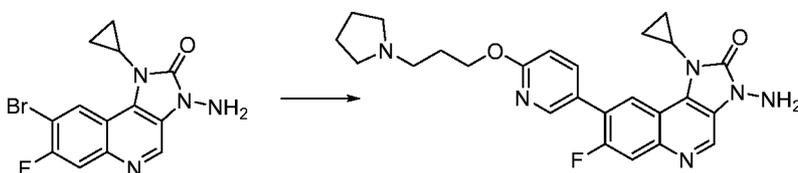
Стадия D: синтез Примера 18

В однокорную колбу последовательно добавляли 18-3 (150 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-3 (249 мг), карбонат калия (183 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (2,37 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (1,30 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который суспендировали с ацетонитрилом (5 мл) с получением Примера 18 (80 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 477,27. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 – 8,77 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,13 – 7,99 (m, 1H), 7,89 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,36 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,69 – 3,43 (m, 1H), 2,50 – 2,28 (m, 6H), 1,99 – 1,78 (m, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 4H), 1,45 – 1,33 (m, 2H), 1,33 – 1,21 (m, 2H), 1,17 – 1,10 (m, 2H).

Пример 19



Процесс реакции:



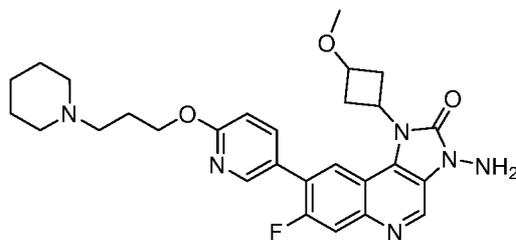
18-3

Пример 19

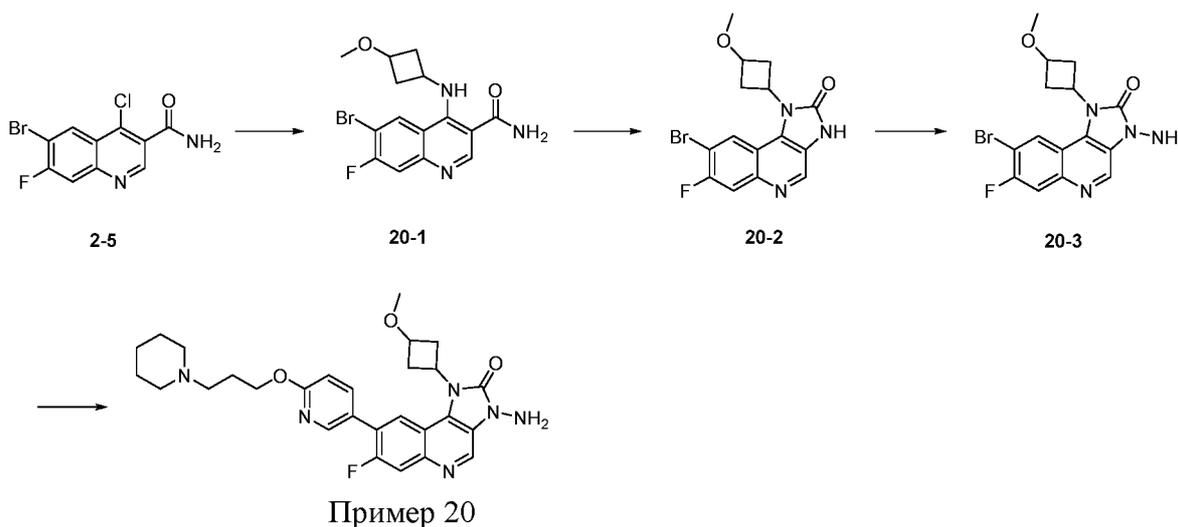
В однокорную колбу последовательно добавляли 18-3 (150 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-6 (249 мг), карбонат калия (183 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (2,37 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (1,30 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор

промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который суспендировали с ацетонитрилом (5 мл) с получением Примера 19 (60 мг). MS (ESI+, $[M+H]^+$) m/z: 463,37. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,00 – 8,75 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,05 (dt, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,37 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 2,55 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,49 – 2,38 (m, 4H), 1,99 – 1,80 (m, 2H), 1,82 – 1,64 (m, 4H), 1,30 – 1,20 (m, 2H), 1,17 – 1,09 (m, 2H).

Пример 20



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 20-1

В однокорпусную колбу последовательно добавляли 2-5 (1,0 г), карбонат калия (1,37 г), ацетонитрил (40 мл) и гидрохлорид 3-метоксициклобутиламина (0,46 г) и перемешивали смесь при 95 °С в течение 4 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и добавляли 150 мл воды. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (5 мл \times 4) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 20-1 (1,06 г). MS (ESI+, $[M+H]^+$) m/z: 367,95.

Стадия В: синтез соединения 20-2

В однокорпусную колбу последовательно добавляли 20-1 (500 мг), DBU (413 мг) и метанол (30 мл), а затем добавляли 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазин-2,4,6-трион (158 мг) при 5 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционный раствор непосредственно фильтровали, и осадок на

фильтре промывали водой (10 мл × 2) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 20-2 (350 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 366,94.

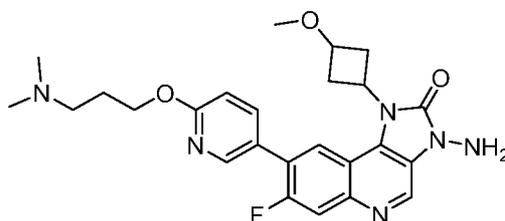
Стадия C: синтез соединения 20-3

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 20-2 (350 мг), DCM (20 мл), воду (10 мл), ТВАВ (31 мг), 2,4-динитрофенилгидроксиламин (285 мг) и NaOH (76 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали для удаления большей части растворителя, а затем фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали с 5 мл ацетонитрила и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 20-3 (240 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 380,97.

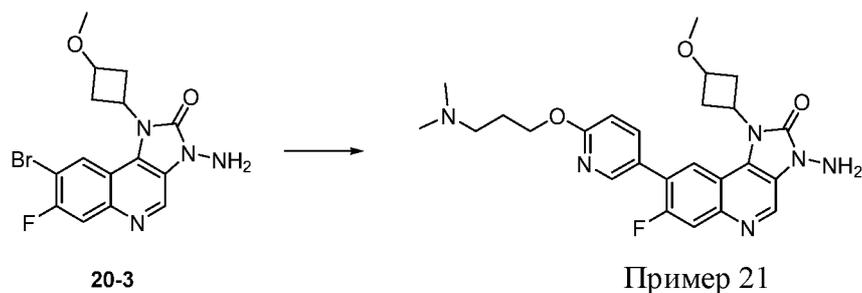
Стадия D: синтез Примера 20

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 20-3 (150 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-3 (249 мг), карбонат калия (183 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (2,37 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (1,30 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который суспендировали с ацетонитрилом (5 мл) с получением Примера 20 (80 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 521,31. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,56 – 8,47 (m, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 1H), 7,90 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,21 – 5,02 (m, 1H), 4,36 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,90 – 3,76 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,05 – 2,93 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 2H), 2,43 – 2,22 (m, 6H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,54 – 1,45 (m, 4H), 1,46 – 1,33 (m, 2H).

Пример 21

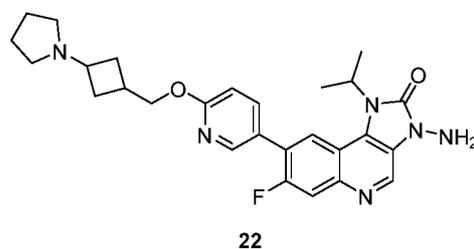


Процесс реакции:

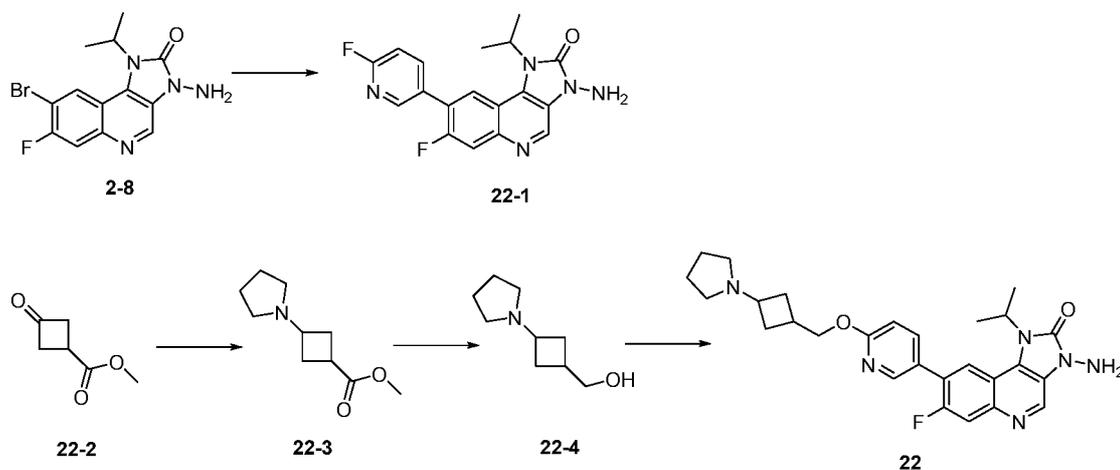


В однокорпусную колбу последовательно добавляли 20-3 (150 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), A-12 (249 мг), карбонат калия (183 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (2,37 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (1,30 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который суспендировали с ацетонитрилом (5 мл) с получением Примера 21 (95 мг). MS (ESI⁺, [M+H]⁺) m/z: 481,31. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 – 8,77 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,15 – 8,00 (m, 1H), 8,00 – 7,86 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,49 – 4,30 (m, 2H), 3,90 – 3,75 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,09 – 2,93 (m, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,42 – 2,35 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,01 – 1,86 (m, 2H).

Пример 22



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 22-1

В однокорпусную колбу последовательно добавляли 2-8 (100 мг), 1,4-диоксан (3 мл),

пинаколовый эфир 2-фторпиримидин-5-бороновой кислоты (100 мг), карбонат калия (122 мг), растворенный в 0,5 мл воды, 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (3,96 мг), растворенную в 0,5 мл воды, и тетрахлорпалладат (II) натрия (2,17 мг), и смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 10 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH) с получением промежуточного соединения 22-1 (105 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 356,05. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,60 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,35 (tt, J = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,31 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 1,64 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

Стадия В: синтез соединения 22-3

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 22-2 (1 г), этанол (100 мл), пирролидин (555 мг) и 10% (чистота по массе) Pd/C (0,831 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере H₂. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали через диатомит в вакууме, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха с получением промежуточного соединения 22-3 (1,4 г).

Стадия С: синтез соединения 22-4

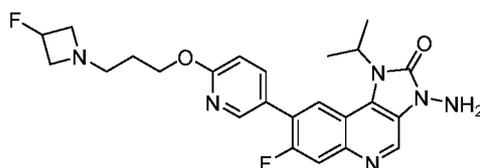
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 22-3 (200 мг) и тетрагидрофуран (5 мл), а затем добавляли 2,5 М раствор гидрид лития-алюминия-тетрагидрофуран (1,31 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор выливали в 2 мл воды, перемешивали в течение 5 мин и фильтровали через диатомит в вакууме, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха с получением промежуточного соединения 22-4 (150 мг).

Стадия D: синтез Примера 22

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 22-4 (131 мг) и тетрагидрофуран (5 мл), а затем добавляли 60 мас.% гидрида натрия (56 мг) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 20 мин, а затем добавляли 22-1 (100 мг). Смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор медленно выливали в 10 мл ледяной воды и перемешивали в течение 10 мин, и добавляли дихлорметан для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH) с получением

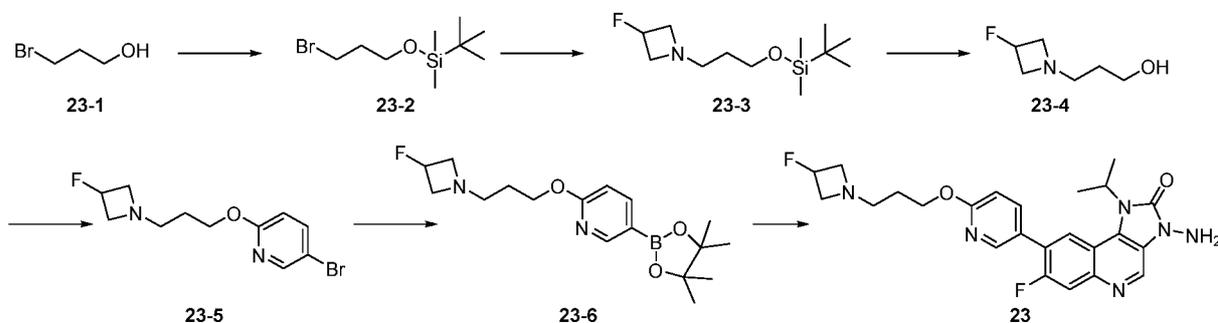
Примера 22 (66 мг). MS (ESI+, $[M+H]^+$) m/z: 491,25. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (dt, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,33 - 5,25 (m, 1H), 4,30 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 2,80 (p, J = 7,8 Гц, 1H), 2,44 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 2,37 (d, J = 5,8 Гц, 4H), 2,18 - 2,13 (m, 2H), 1,75 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,66 (m, 4H), 1,64 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 23



23

Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 23-2

3-бромпропанол (20 г), DCM (150 мл) и имидазол (17,14 г) последовательно добавляли в одnogорлую колбу, а затем добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (21,69 г) при 0 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли 50 мл DCM и 50 мл насыщенного солевого раствора. После отделения жидкости водную фазу экстрагировали 40 мл DCM, и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали в вакууме, и растворитель удаляли выпариванием, получая таким образом промежуточное соединение 23-2 (36 г). GC-MS (EI, M^+) m/z: 253.

Стадия В: синтез соединения 23-3

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 23-2 (8 г), ацетонитрил (40 мл), 3-фторазетидина гидрохлорид (3,6 г), карбонат калия (13,1 г) и йодид калия (2,62 г), и смесь нагревали до 60 °С и оставляли реагировать в течение 2 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции добавляли 100 мл воды и добавляли ЕА для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с

получением промежуточного соединения 23-3 (7,0 г). GC-MS (EI, M⁺) m/z: 247.

Стадия С: синтез соединения 23-4

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 23-3 (0,78 г), диоксан (20 мл) и раствор соляной кислоты в диоксане (4 М, 27 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали для удаления растворителя и добавляли 200 мл EA и 5 г Na₂CO₃. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем фильтровали в вакууме, и фильтрат концентрировали для удаления растворителя, получая таким образом промежуточное соединение 23-4 (3,2 г). GC-MS (EI, M⁺) m/z: 133.

Стадия D: синтез соединения 23-5

Со ссылкой на синтез из Примера получения А-3, на стадии получения А-2, А-1 заменяли на 23-4 с получением соединения 23-5. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 288,87.

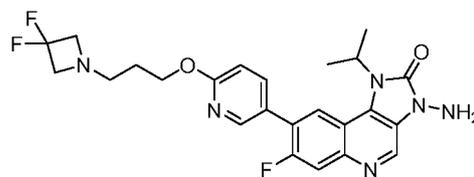
Стадия E: синтез соединения 23-6

Со ссылкой на синтез из Примера получения А-3, на стадии получения А-3, А-2 заменяли на 23-5 с получением соединения 23-6. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 337,00.

Стадия F: синтез Примера 23

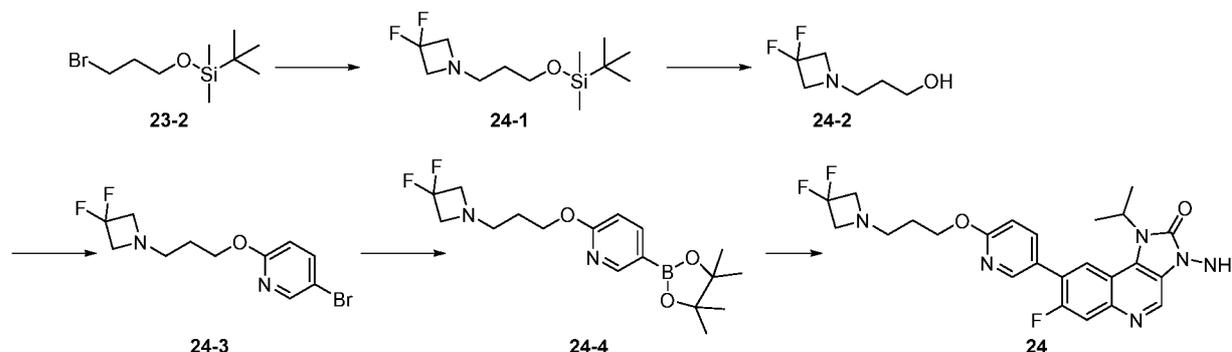
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 2-8 (100 мг), 1,4-диоксан (6 мл), 23-6 (мг), карбонат калия (61 мг), растворенный в 0,5 мл воды, 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (4 мг), растворенную в 0,5 мл воды, и тетрачлорпалладат (II) натрия (2 мг), и смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 23 (60 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 469,17. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,68 – 8,45 (m, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (dt, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,30 (h, J = 6,6 Гц, 1H), 5,15 (dp, J = 57,8, 5,1 Гц, 1H), 4,35 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,76 – 3,51 (m, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 2H), 2,58 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,78 (p, J = 6,7 Гц, 2H), 1,65 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 24



24

Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 24-1

Со ссылкой на синтез из примера 23, на стадии получения 23-3, 3-фторазетидина гидрохлорид заменяли на 3,3-дифторазетидина гидрохлорид с получением соединения 24-1. GC-MS (EI, M^+) m/z : 265.

Стадия В: синтез соединения 24-2

Со ссылкой на синтез из Примера 23, на стадии получения 23-4, 23-3 заменяли на 24-1 с получением соединения 24-2. GC-MS (EI, M^+) m/z : 151.

Стадия С: синтез соединения 24-3

Со ссылкой на синтез из примера 23, на стадии получения 23-5, 23-4 заменяли на 24-2 с получением соединения 24-3. MS (ESI+, $[M+H]^+$) m/z : 306,87.

Стадия D: синтез соединения 24-4

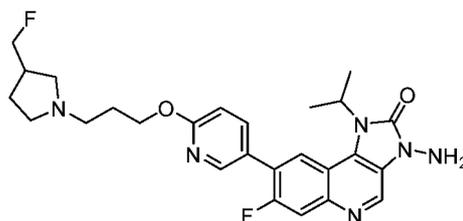
Со ссылкой на синтез из примера 23, на стадии получения 23-6, 23-5 заменяли на 24-3 с получением соединения 24-4. MS (ESI+, $[M+H]^+$) m/z : 355,01.

Стадия Е: синтез Примера 24

В одногорлую колбу последовательно добавляли 2-8 (100 мг), 1,4-диоксан (6 мл), 24-4 (157 мг), карбонат калия (119 мг), растворенный в 0,5 мл воды, 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (7,69 мг), растворенную в 0,5 мл воды, и тетрачлорпалладат (II) натрия (4,21 мг), и смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 24

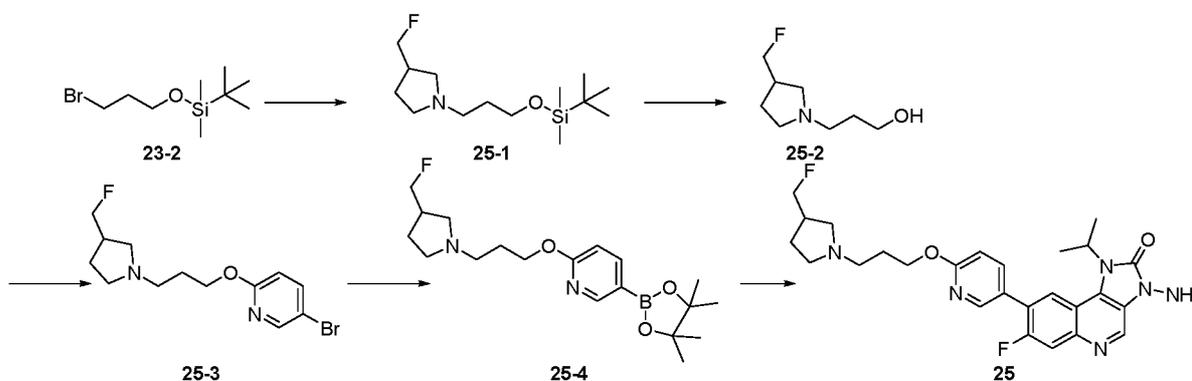
(60 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 487,15. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,05 (dt, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,28 (h, J = 6,7 Гц, 1H), 4,37 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,58 (t, J = 12,5 Гц, 4H), 2,68 (dd, J = 7,6, 6,0 Гц, 2H), 1,81 (p, J = 6,7 Гц, 2H), 1,65 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 25



25

Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 25-1

Со ссылкой на синтез из Примера 23, на стадии получения 23-3, 3-фторазетидина гидрохлорид заменяли на 3-(фторметил)пирролидин с получением соединения 25-1. GC-MS (EI, M⁺) m/z: 275.

Стадия В: синтез соединения 25-2

Со ссылкой на синтез из примера 23, на стадии получения 23-4, 23-3 заменяли на 25-1 с получением соединения 25-2. GC-MS (EI, M⁺) m/z: 161.

Стадия С: синтез соединения 25-3

Со ссылкой на синтез из примера 23, на стадии получения 23-5, 23-4 заменяли на 25-2 с получением соединения 25-3. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 316,91.

Стадия D: синтез соединения 25-4

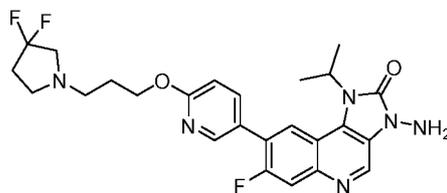
Со ссылкой на синтез из примера 23, на стадии получения 23-6, 23-5 заменяли на 25-3 с получением соединения 25-4. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 365,13.

Стадия Е: синтез Примера 25

В одногорлую колбу последовательно добавляли 2-8 (100 мг), 1,4-диоксан (6 мл), 25-4 (157 мг), карбонат калия (119 мг), растворенный в 0,5 мл воды, 3-(ди-трет-

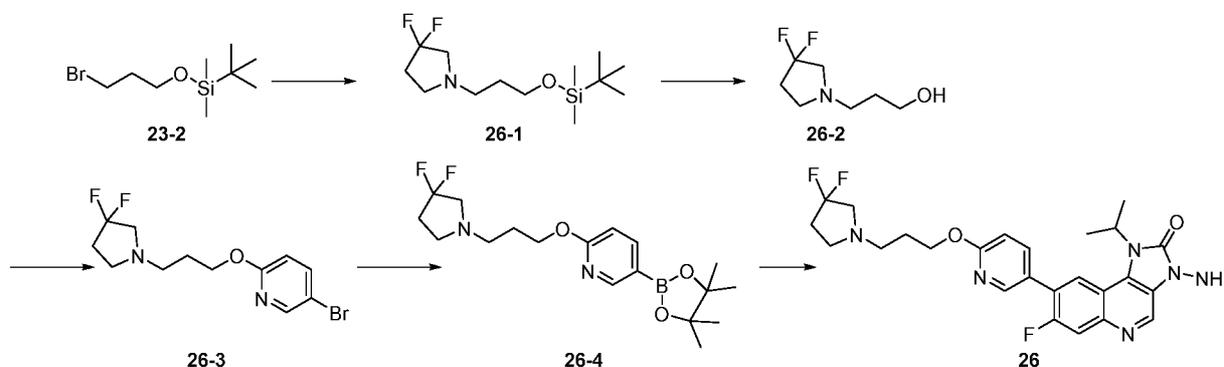
бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (7,69 мг), растворенную в 0,5 мл воды, и тетрачлорпалладат (II) натрия (4,21 мг), и смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 25 (40 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 497,24. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,94 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,31 – 5,13 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,44 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,40 – 4,37 (m, 1H), 4,31 – 4,28 (m, 1H), 2,80 – 2,51 (m, 6H), 2,47 (dd, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 2H), 1,97 (ddd, J = 13,2, 9,7, 6,6 Гц, 1H), 1,76 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,57 – 1,46 (m, 1H).

Пример 26



26

Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 26-1

Со ссылкой на синтез из примера 23, на стадии получения 23-3, 3-фторазетидина гидрохлорид заменяли на 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид с получением соединения 26-1. GC-MS (EI, M⁺) m/z: 279.

Стадия В: синтез соединения 26-2

Со ссылкой на синтез из примера 23, на стадии получения 23-4, 23-3 заменяли на 26-1 с получением соединения 26-2. GC-MS (EI, M⁺) m/z: 165.

Стадия С: синтез соединения 26-3

Со ссылкой на синтез из примера 23, на стадии получения 23-5, 23-4 заменяли на 26-

2 с получением соединения 26-3. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 320,86.

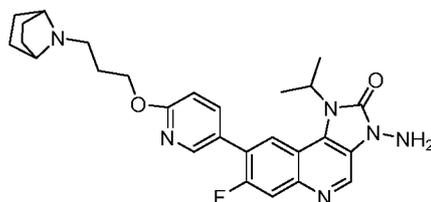
Стадия D: синтез соединения 26-4

Со ссылкой на синтез из примера 23, на стадии получения 23-6, 23-5 заменяли на 26-3 с получением соединения 26-4. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 369,02.

Стадия E: синтез Примера 26

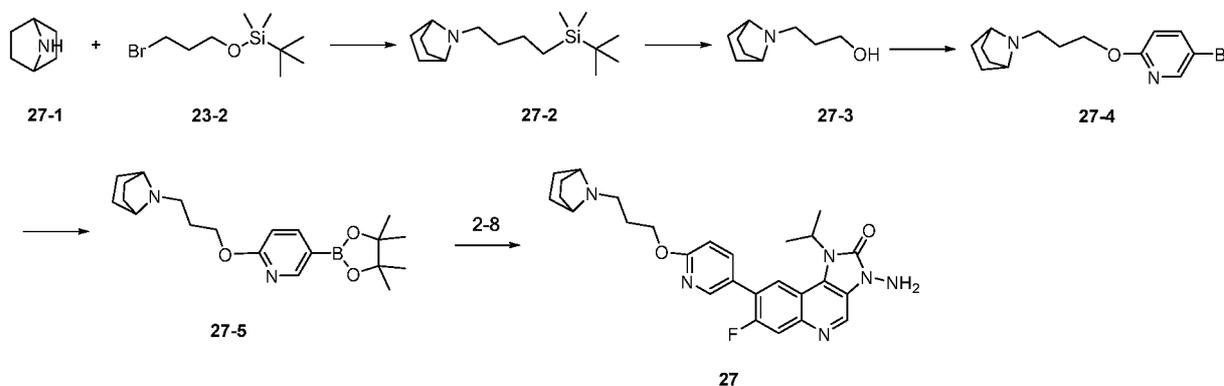
В одностороннюю колбу последовательно добавляли 2-8 (100 мг), 1,4-диоксан (6 мл), 26-4 (157 мг), карбонат калия (119 мг), растворенный в 0,5 мл воды, 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (7,69 мг), растворенную в 0,5 мл воды, и тетрачлорпалладат (II) натрия (4,21 мг), и смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 26 (40 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 501,15. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,94 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,03 – 7,85 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,29 – 5,08 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,45 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,94 (t, J = 13,3 Гц, 2H), 2,78 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,67 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,29 (tt, J = 14,6, 6,9 Гц, 2H), 2,02 (p, J = 6,6 Гц, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Гц, 6H).

Пример 27



27

Процесс реакции:



Стадия A: синтез соединения 27-2

В одностороннюю колбу последовательно добавляли 27-1 (1,0 г), 23-2 (1,0 г), карбонат

калия (1,6 г), йодид калия (0,33 г) и ацетонитрил (15 мл), и смесь нагревали до 60 °С и оставляли реагировать. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 27-2 (1,0 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 270,23.

Стадия В: синтез соединения 27-3

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 27-2 (1,0 г) и раствор соляной кислоты в этилацетате (1 М, 20 мл), и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную систему непосредственно концентрировали с получением промежуточного соединения 27-3 (0,5 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 156,14.

Стадия С: синтез соединения 27-4

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 27-3 (0,5 г), THF (15 мл) и 5-бром-2-фторпиридин (0,68 г), а затем добавляли гидрид натрия (60 мас.%, 0,39 г) на ледяной бане. Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре. После завершения реакции в систему добавляли ледяной насыщенный раствор хлорида аммония и добавляли DCM для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) с получением промежуточного соединения 27-4 (326 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 310,91.

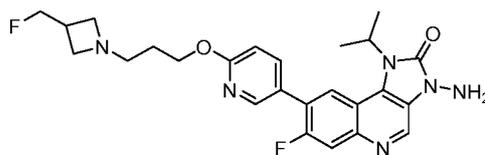
Стадия D: синтез соединения 27-5

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 27-4 (326 мг), THF (10 мл) и изопропанолпинаколборат (253 мг) и охлаждали смесь до минус 78 °С в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли раствор н-бутиллития в н-гексане (2,5 М, 1,25 мл). После завершения добавления по каплям смесь оставляли реагировать в течение 1 ч при температуре, поддерживаемой при этом значении температуры, и затем смеси позволяли вернуться к комнатной температуре и оставляли реагировать. После завершения реакции в систему добавляли насыщенный хлорид аммония на ледяной бане для гашения реакции. Добавляли 50 мл воды для разбавления и добавляли EA для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 27-5 (330 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 359,13.

Стадия Е: синтез Примера 27

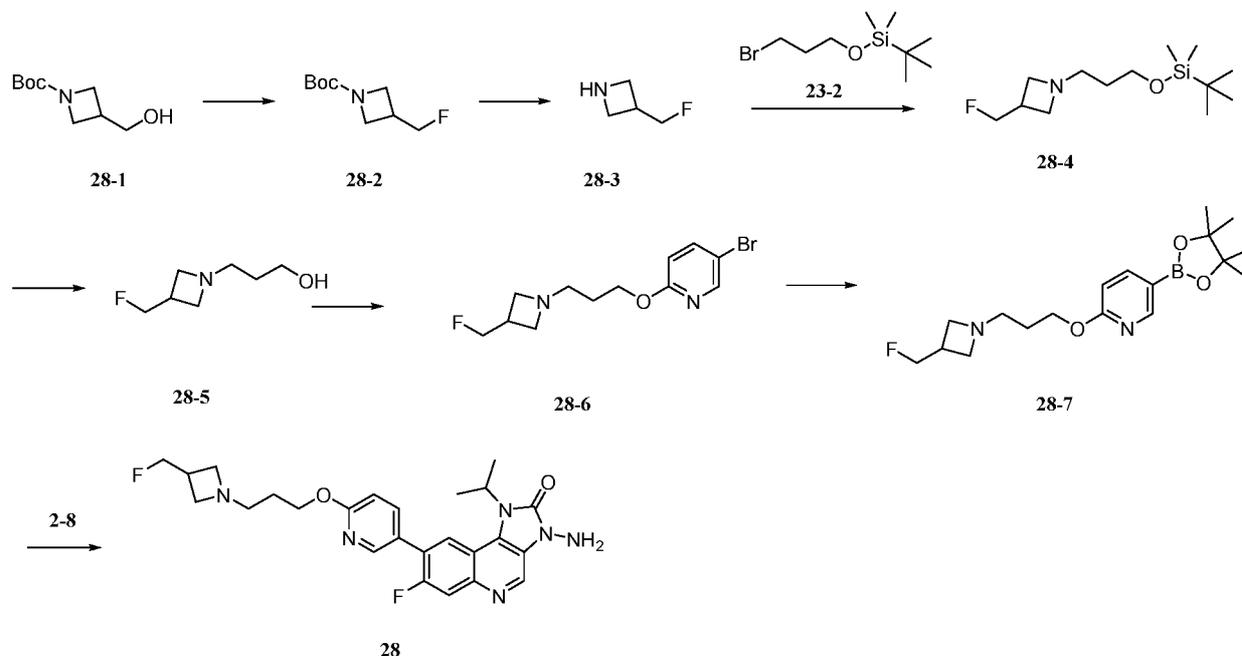
В одностороннюю колбу последовательно добавляли 27-5 (330 мг), 1,4-диоксан (10 мл), воду (2,5 мл), промежуточное соединение 2-8 (150 мг), карбонат калия (183 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (2,4 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (1,3 мг), и смесь оставляли реагировать при 80 °С в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли 20 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) с получением Примера 27 (120 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 491,26. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 – 8,49 (m, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,07 (dt, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,29 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 4,42 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,10 – 3,54 (m, 2H), 3,07 – 2,68 (m, 2H), 2,18 – 1,99 (m, 2H), 1,92 – 1,85 (m, 4H), 1,65 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,56 – 1,44 (m, 4H).

Пример 28



28

Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 28-2

В одностороннюю колбу последовательно добавляли 28-1 (5,0 г) и DCM (50 мл), а затем по каплям и медленно добавляли трифторид диэтиламиносеры (8,61 г) на ледяной бане.

После завершения добавления по каплям смесь оставляли реагировать при комнатной температуре. После завершения реакции по каплям и медленно добавляли насыщенный бикарбонат натрия для гашения реакции. Добавляли 200 мл воды и добавляли DCM для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 28-2 (5,0 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. GC-MS (EI, M⁺) m/z: 189.

Стадия В: синтез соединения 28-3

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 28-2 (5,0 г) и раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (4 М, 50 мл), и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали с получением промежуточного соединения 28-3 (5,0 г). GC-MS (EI, M⁺) m/z: 89.

Стадия С: синтез соединения 28-4

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 28-3 (5,0 г), 23-2 (10,0 г), карбонат калия (16,37 г), йодид калия (3,28 г) и ацетонитрил (150 мл), и смесь нагревали до 60 °С и оставляли реагировать. После завершения реакции добавляли 500 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 28-4 (5,0 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. GC-MS (EI, M⁺) m/z: 261.

Стадия D: синтез соединения 28-5

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 28-4 (5,0 г) и раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (4 М, 50 мл), и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали с получением промежуточного соединения 28-5 (3,0 г). GC-MS (EI, M⁺) m/z: 147.

Стадия E: синтез соединения 28-6

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 28-5 (3,0 г), THF (100 мл) и 5-бром-2-фторпиридин (2,43 г), а затем гидрид натрия (60 мас.%, 1,38 г) добавляли на ледяной бане. Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре. После завершения реакции в реакционную систему добавляли ледяной насыщенный раствор хлорида аммония (500 мл) и добавляли DCM для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) с получением промежуточного соединения 28-6 (0,4 г). MS (ESI⁺, [M+H]⁺) m/z: 302,89.

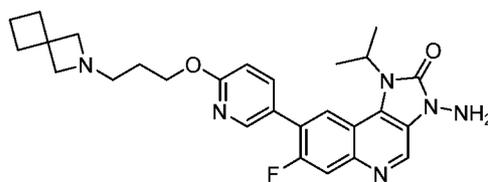
Стадия F: синтез соединения 28-7

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 28-6 (0,4 г), THF (10 мл) и изопропанолпинаколборат (319 мг), и смесь охлаждали до минус 78 °С в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли раствор н-бутиллития в н-гексане (2,5 М, 0,8 мл). После завершения добавления по каплям смесь оставляли реагировать в течение 1 ч при температуре, поддерживаемой при этом значении температуры, а затем смеси позволяли вернуться к комнатной температуре и оставляли реагировать. После завершения реакции в систему добавляли насыщенный хлорид аммония на ледяной бане для гашения реакции. Добавляли 50 мл воды для разбавления и добавляли EA для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 28-7 (400 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 351,10.

Стадия G: синтез Примера 28

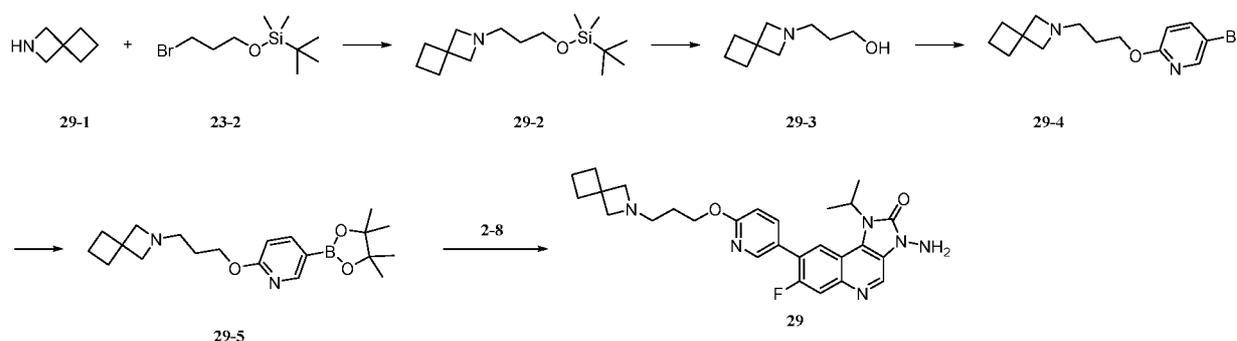
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 28-7 (232 мг), 1,4-диоксан (10 мл), воду (2,5 мл), промежуточное соединение 2-8 (150 мг), карбонат калия (183 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (2,4 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (1,3 мг), и смесь оставляли реагировать при 80 °С в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли 20 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) с получением Примера 28 (90 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 483,17. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (dt, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,34 – 5,24 (m, 1H), 4,51 (dd, J = 47,6, 6,1 Гц, 2H), 4,34 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,29 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 2,96 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 1H), 2,54 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 1,80 – 1,70 (m, 2H), 1,64 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 29



29

Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 29-2

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 29-1 (0,20 г), 23-2 (0,38 г), карбонат калия (0,62 г), йодид калия (0,13 г) и ацетонитрил (15 мл), и смесь нагревали до 60 °С и оставляли реагировать. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 29-2 (0,15 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. GC-MS (EI, M⁺) m/z: 269.

Стадия В: синтез соединения 29-3

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 29-2 (0,15 г) и раствор соляной кислоты в этилацетате (1 М, 10 мл), и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали с получением промежуточного соединения 29-3 (0,12 г). GC-MS (EI, M⁺) m/z: 155.

Стадия С: синтез соединения 29-4

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 29-3 (0,12 г), THF (10 мл) и 5-бром-2-фторпиридин (0,14 г), а затем добавляли гидрид натрия (60 мас.%, 0,08 г) на ледяной бане. Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре. После завершения реакции в систему добавляли ледяной насыщенный раствор хлорида аммония и добавляли DCM для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) с получением промежуточного соединения 29-4 (120 мг). MS (ESI⁺, [M+H]⁺) m/z: 310,92.

Стадия D: синтез соединения 29-5

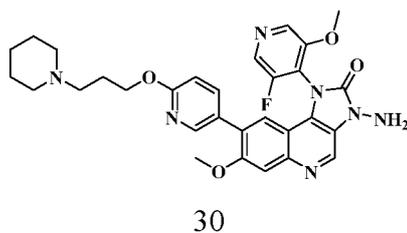
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 29-4 (120 мг), THF (10 мл) и изопропанолпинаколборат (93 мг), и смесь охлаждали до минус 78 °С в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли раствор н-бутиллития в н-гексане (2,5 М, 0,23 мл). После завершения добавления по каплям смесь оставляли реагировать в течение 1 ч при температуре, поддерживаемой при этом значении температуры, а затем смеси позволяли

вернуться к комнатной температуре и оставляли реагировать. После завершения реакции в систему добавляли насыщенный хлорид аммония на ледяной бане для гашения реакции. Добавляли 50 мл воды для разбавления и добавляли ЕА для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 29-5 (130 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 359,12.

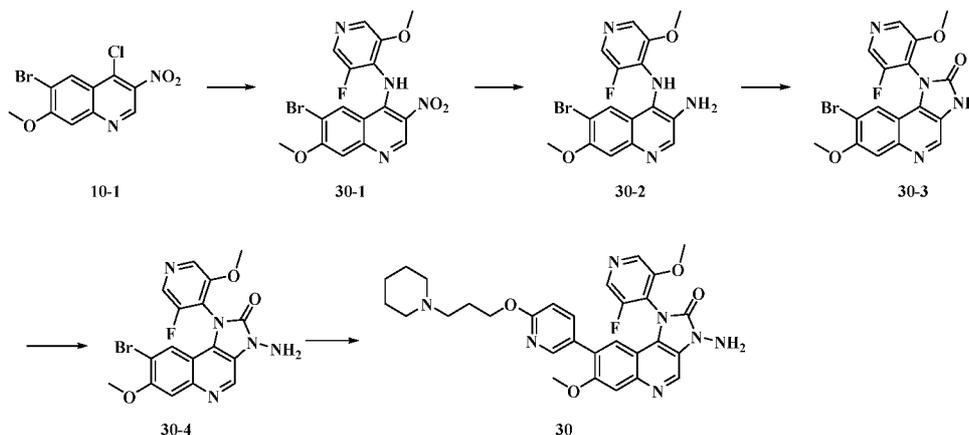
Стадия Е: синтез Примера 29

В однокорпусную колбу последовательно добавляли 29-5 (130 мг), 1,4-диоксан (10 мл), воду (2,5 мл), промежуточное соединение 2-8 (150 мг), карбонат калия (122 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,58 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (0,87 мг), и смесь оставляли реагировать при 80 °С в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли 20 мл воды и добавляли дихлорметан для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH) с получением Примера 29 (55 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 491,26. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 – 8,44 (m, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,04 (dt, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,34 – 5,21 (m, 1H), 4,32 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,44 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,02 (t, J = 7,6 Гц, 4H), 1,79 – 1,68 (m, 4H), 1,64 (d, J = 6,9 Гц, 6H).

Пример 30



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 30-1

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 3-фтор-5-метоксипиридин-4-амин (1,34 г) и DMF (20 мл), а затем медленно добавляли 60 мас.% гидрида натрия (1,26 г) при 0 °С в атмосфере азота. После перемешивания смеси в течение 10 мин добавляли 10-1 (2,0 г). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 20 мин. После завершения реакции добавляли ледяную воду (100 мл), перемешивали смесь в течение 10 мин и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и последовательно промывали водой (5 мл × 3) и петролейным эфиром (5 мл × 2) с получением промежуточного соединения 30-1 (2,5 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 422,95.

Стадия В: синтез соединения 30-2

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 30-1 (2,5 г), DCM (50 мл), уксусную кислоту (20 мл) и порошок железа (1,65 г), и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха, и остаток доводили до pH 8-9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (25 мл) с последующей экстракцией DCM (40 мл × 5). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 30-2 (1,8 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 392,93.

Стадия С: синтез соединения 30-3

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 30-2 (1,8 г), THF (40 мл), DIPEA (2,86 г) и CDI (2,28 г), и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли ледяную воду (200 мл) к реакционному раствору и фильтровали реакционный раствор. Осадок на фильтре собирали, последовательно промывали водой (10 мл × 3) и петролейным эфиром (10 мл × 2) и сушили при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 30-3 (1,2 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 416,09.

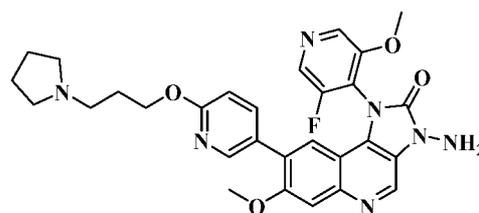
Стадия D: синтез соединения 30-4

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 30-3 (1,0 г), DCM (30 мл), воду (15 мл), ТВАВ (77 мг), 2,4-динитрофенилгидроксиламин (712 мг) и NaOH (191 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали для удаления органического растворителя, а затем фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали со смешанным растворителем ацетонитрил:вода (1:1, 10 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 30-4 (0,8 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 433,95.

Стадия E: синтез Примера 30

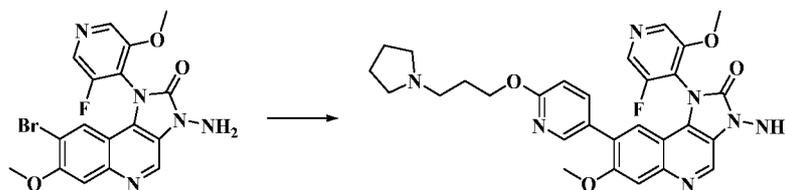
В однокорную колбу последовательно добавляли 30-4 (100 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-3 (130 мг), карбонат калия (95 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,24 мг) и тетрачлорпалладат (II) натрия (0,68 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 30 (40,0 мг). HRMS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 574,2573. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,28 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,45 – 2,28 (m, 6H), 1,92 – 1,84 (m, 2H), 1,55 – 1,47 (m, 4H), 1,43 – 1,36 (m, 2H).

Пример 31



31

Процесс реакции:



30-4

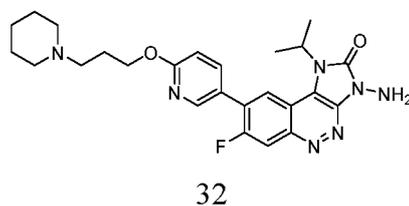
31

В однокорную колбу последовательно добавляли 30-4 (100 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-6 (133 мг), карбонат калия (95 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,24 мг) и тетрачлорпалладат (II) натрия (0,68 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 31 (37,0 мг). HRMS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 560,2412.

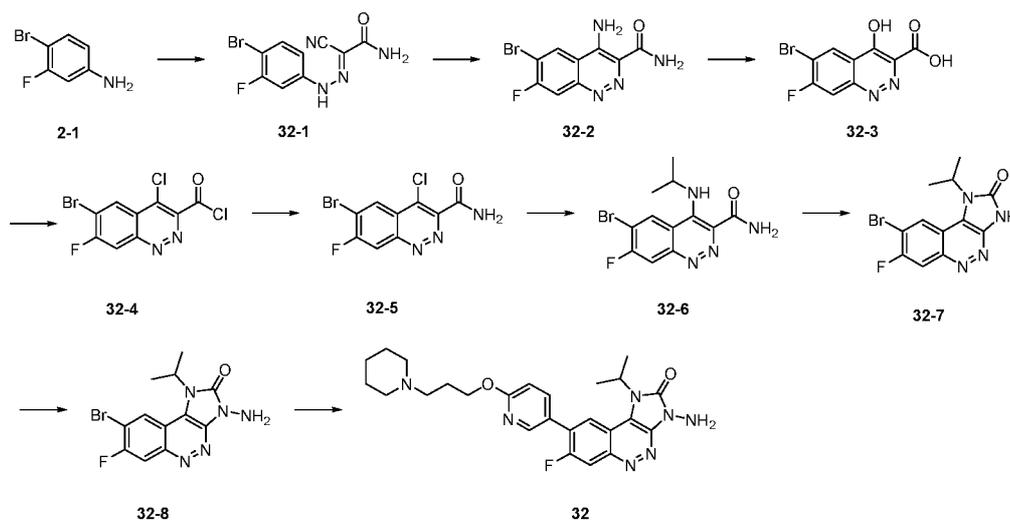
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,4

Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,30 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,55 – 2,51 (m, 2H), 2,48 – 2,45 (m, 2H), 1,92 – 1,86 (m, 2H), 1,72 – 1,66 (m, 4H).

Пример 32



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 32-1

В трехгорлую колбу последовательно добавляли 2-1 (3,0 г), воду (50 мл), концентрированную соляную кислоту (26,3 мл) и уксусную кислоту (18,08 мл), а затем по каплям добавляли раствор нитрита натрия (1,20 г) в воде (30 мл) при 0 °С. После завершения добавления по каплям смесь оставляли реагировать в течение 2 ч при температуре, поддерживаемой при 0 °С. Затем порциями добавляли ацетат натрия (10,36 г) при поддержании температуры при этом значении температуры. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре, поддерживаемой при этом значении температуры. Систему помечали как раствор а. В одnogорлую колбу добавляли 2-цианоацетамид (1,6 г), этанол (50 мл) и воду (200 мл), а затем добавляли ацетат натрия (51,8 г) при поддержании температуры при 0 °С. После полного растворения смесь оставляли реагировать в течение 30 мин при температуре, поддерживаемой при этом значении температуры, с получением раствора б. Раствор а добавляли по каплям к раствору б при 0 °С. После завершения добавления по каплям смесь оставляли реагировать в течение 2 ч при поддержании температуры при этом значении температуры. После завершения реакции систему оставляли стоять и затем фильтровали в вакууме, и осадок на фильтре

промывали водой (10 мл × 5) и сушили при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 32-1 (4,3 г).

Стадия В: синтез соединения 32-2

В трехгорлую колбу последовательно добавляли 32-1 (4,0 г), ортодихлорбензол (50 мл) и трихлорид алюминия (5,61 г), и смесь нагревали до 120 °С и оставляли реагировать в течение 24 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и добавляли 300 мл воды на ледяной бане для гашения реакции. Реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин и фильтровали, и осадок на фильтре промывали 100 мл воды, затем промывали 20 мл ацетонитрила, затем промывали 10 мл петролейного эфира и сушили с получением промежуточного соединения 32-2 (4,0 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 284,78.

Стадия С: синтез соединения 32-3

В одногорлую колбу последовательно добавляли 32-2 (4,0 г), ДМСО (20 мл) и 4 М серную кислоту (20 мл) и смесь оставляли реагировать при 130 °С в течение 30 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли воду (150 мл). Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (10 мл × 3) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 32-3 (3,0 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 284,94.

Стадия D: синтез соединения 32-4

В одногорлую колбу последовательно добавляли 32-3 (3,0 г), тионилхлорид (30 мл) и DMF (0,06 г), и смесь нагревали с обратным холодильником и оставляли реагировать в течение 2 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и концентрировали при пониженном давлении и добавляли 100 мл толуола. Смесь подвергали ультразвуковой обработке и снова концентрировали, и стадии повторяли дважды с получением промежуточного соединения 32-4 (3,5 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия E: синтез соединения 32-5

В одногорлую колбу последовательно добавляли 32-4 (3,5 г) и ацетонитрил (50 мл) с последующим ультразвуковым диспергированием. Затем по каплям добавляли 25% раствор гидроксида аммония (10 мл) при 0 °С. После завершения добавления по каплям смесь энергично перемешивали в течение 30 мин и фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (5 мл × 3) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 32-5 (2,1 г).

Стадия F: синтез соединения 32-6

В одногорлую колбу последовательно добавляли 32-5 (2,1 г), DIPEA (1,783 г), ацетонитрил (30 мл) и изопропиламин (0,408 г), и смесь перемешивали при 80 °С в течение

5 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и добавляли 100 мл воды. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (5 мл × 4) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 32-6 (2,26 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 326,87.

Стадия G: синтез соединения 32-7

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 32-6 (2,26 г), DBU (2,103 г) и метанол (20 мл), а затем добавляли 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазин-2,4,6-трион (0,803 г) при 5 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 50 мл воды, перемешивали реакционный раствор в течение 10 мин и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (5 мл × 3) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 32-7 (2,0 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 324,83.

Стадия H: синтез соединения 32-8

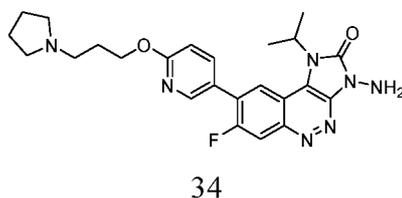
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 32-7 (1,3 г), DCM (40 мл), воду (20 мл), ТВАВ (198 мг), 2,4-динитрофенилгидроксиламин (0,919 г) и NaOH (345 мг), и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции добавляли 100 мл воды и добавляли DCM (20 мл × 5) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения 32-8 (580 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 339,89.

Стадия I: синтез Примера 32

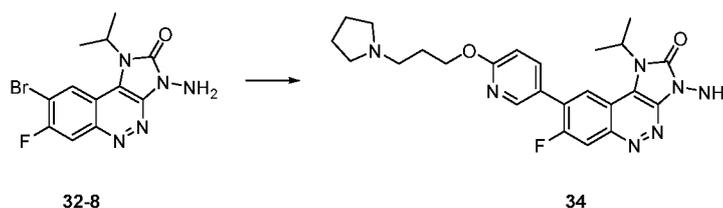
В одnogорлую колбу последовательно добавляли 32-8 (80 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-3 (163 мг), карбонат калия (98 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,26 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (0,69 мг) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и полученный остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной хроматографии под высоким давлением (колонка: Polar RP (10 мкм, 21,2 × 250 мм); подвижная фаза: 10 mM ацетат аммония - 0,1% водный раствор уксусной кислоты:ацетонитрил = 60:40) с получением Примера 32 (40,0 мг). HRMS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 480,2517. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 8,07 (dt, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,26 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 4,37 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,39 (t, J = 7,2 Гц, 2H),

1H), 5,30 – 5,20 (m, 1H), 4,37 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,83 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 2,39 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,36 – 2,30 (m, 4H), 1,94 – 1,87 (m, 2H), 1,64 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,52 – 1,47 (m, 4H), 1,42 – 1,34 (m, 2H).

Пример 34



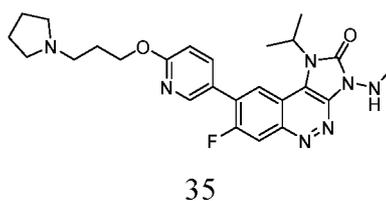
Процесс реакции:



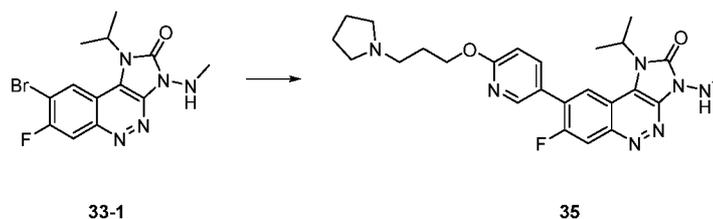
Стадия А: синтез Примера 34

В одnogорлую колбу последовательно добавляли 32-8 (65 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-6 (127 мг), карбонат калия (76 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (1,00 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (0,5 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной хроматографии под высоким давлением (колонка: Polar RP (10 мкм, 21,2 × 250 мм); подвижная фаза: 10 мМ ацетат аммония - 0,1% водный раствор уксусной кислоты:ацетонитрил = 60:40) с получением Примера 34 (49 мг). HRMS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 466,2368. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 – 8,50 (m, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 8,07 (dt, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,26 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 4,39 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,54 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,44 (dq, J = 7,6, 3,8 Гц, 4H), 1,94 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 1,71 – 1,67 (m, 4H), 1,64 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 35



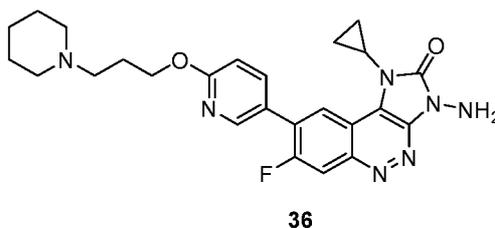
Процесс реакции:



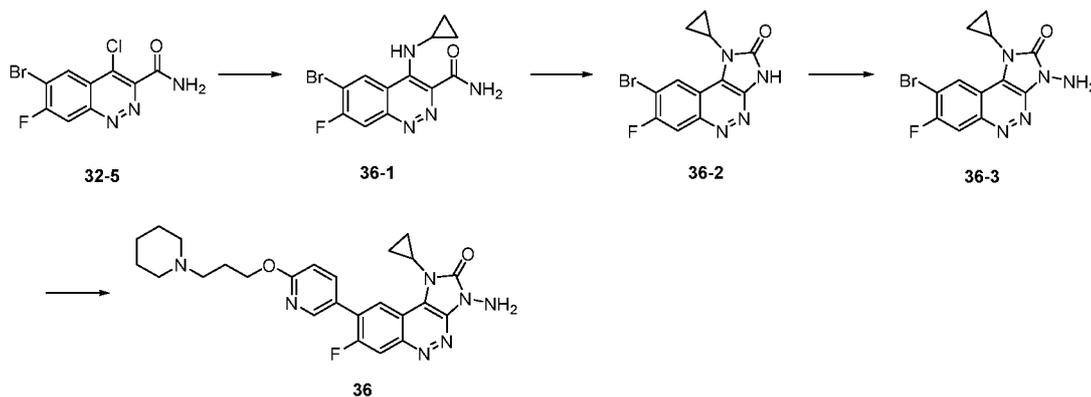
Стадия А: синтез Примера 35

В однокорпусную колбу последовательно добавляли 33-1 (55 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-6 (103 мг), карбонат калия (65 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (0,83 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (0,45 мг), и смесь оставляли реагировать при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и полученный остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной хроматографии под высоким давлением (колонка: Polar RP (10 мкм, 21,2 × 250 мм); подвижная фаза: 10 мМ ацетат аммония - 0,1% водный раствор уксусной кислоты:ацетонитрил = 60:40) с получением Примера 35 (6 мг). HRMS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 480,2521. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 8,07 (dt, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,31 (q, J = 5,6 Гц, 1H), 5,31 – 5,17 (m, 1H), 4,39 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,83 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 2,54 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 4H), 1,93 (p, J = 6,8 Гц, 2H), 1,71 – 1,67 (m, 4H), 1,64 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 36



Процесс реакции:



Стадия А: синтез соединения 36-1

В однокорную колбу последовательно добавляли 32-5 (5,0 г), DIPEA (6,37 г), ацетонитрил (100 мл) и циклопропиламин (1,88 г), и смесь оставляли реагировать при 95 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и добавляли 150 мл воды. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (30 мл × 4) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 36-1 (4,1 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 324,87.

Стадия В: синтез соединения 36-2

В однокорную колбу последовательно добавляли 36-1 (4,1 г), йодбензола диацетат (4,06 г), ацетонитрил (30 мл), этилацетат (30 мл), воду (30 мл) и КОН (1,4 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор непосредственно фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (10 мл × 2) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 36-2 (2,8 г). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 322,85.

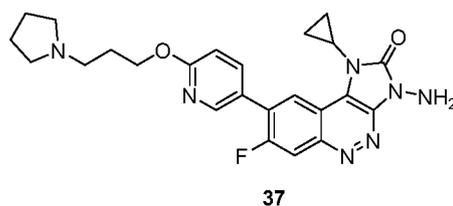
Стадия С: синтез соединения 36-3

В однокорную колбу последовательно добавляли 36-2 (2,0 г), DCM (50 мл), воду (20 мл), ТВАВ (200 мг), 2,4-динитрофенилгидроксиламин (1,8 г) и NaOH (500 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали для удаления органического растворителя, а затем фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали с 10 мл ацетонитрила и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 36-3 (800 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 337,88.

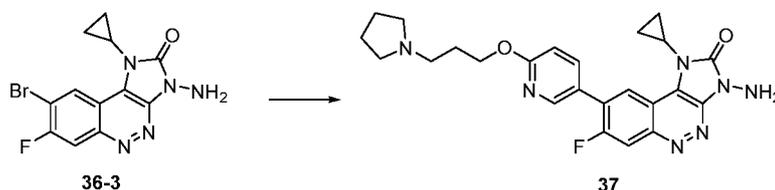
Стадия D: синтез Примера 36

В однокорную колбу последовательно добавляли 36-3 (100 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-3 (205 мг), карбонат калия (123 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (7,9 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (4,4 мг), и смесь оставляли реагировать при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (10 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 36 (30 мг). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 478,29. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,42 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,40 – 3,26 (m, 1H), 2,54 – 2,40 (m, 6H), 2,07 – 2,02 (m, 2H), 1,63 – 1,58 (m, 4H), 1,51 – 1,41 (m, 4H), 1,32 – 1,29 (m, 2H).

Пример 37



Процесс реакции:



В одностороннюю колбу последовательно добавляли 36-3 (100 мг), 1,4-диоксан (5 мл), воду (2 мл), А-6 (197 мг), карбонат калия (123 мг), 3-(ди-трет-бутилфосфино)пропан-1-сульфоновую кислоту (7,9 мг) и тетрахлорпалладат (II) натрия (4,4 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и остаток растворяли в DCM (50 мл). Полученный раствор промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением Примера 37 (35 мг). MS (ESI⁺, [M+H]⁺) m/z: 464,27. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,44 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,39 – 3,31 (m, 1H), 2,68 – 2,63 (m, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 4H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,82 – 1,79 (m, 4H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 1,32 – 1,29 (m, 2H).

Тестовый пример 1: Ингибирующая активность *in vitro* в отношении киназы

1.1 Определение ингибирующей активности в отношении киназы АТМ

Раствор киназы АТМ (концентрация: 25 нг/мкл) добавляли в аналитические лунки при 6 мкл/лунку, и различные соединения, растворенные в ДМСО, добавляли в аналитические лунки отдельно с использованием нанолитрового пипеточного дозатора, так что конечные концентрации соединений составляли от 10000 нМ до 2,44 нМ. В этом эксперименте лунки устанавливали в двух повторностях, и задавали контрольную лунку. После инкубации вышеуказанной системы в течение 30 мин при комнатной температуре АТР (100 мкМ) смешивали с субстратом р53 (50 нМ) в соотношении 1:1, и смесь добавляли в количестве 4 мкл/лунку. Полученную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем добавляли 5 мкл EDTA для прекращения реакции с последующим добавлением 5 мкл антител детектирования, Mab Anti-phospho p53 и Mab Anti GST-d2 (производитель: perkinelmer). Смесь инкубировали при комнатной температуре

в течение 1 ч. Планшет считывали с использованием многофункционального считывателя для микропланшетов PerkinElmer Envision (возбуждение: 320 нм, излучение: 620 нм/665 нм), и IC_{50} рассчитывали с помощью четырехпараметрической аппроксимации.

1.2 Определение ингибирующей активности в отношении киназы ATR (атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственный белок)

Раствор киназы ATR/ATPIP (ATR-взаимодействующий белок) (концентрация: 50 нг/мкл) добавляли в аналитические лунки при 6 мкл/лунку, и различные соединения, растворенные в ДМСО, добавляли в аналитические лунки отдельно с использованием нанолитрового пипеточного дозатора, так что конечные концентрации соединений составляли от 10000 нМ до 2,44 нМ. В этом эксперименте лунки устанавливали в двух повторностях, и задавали контрольную лунку. После инкубации вышеуказанной системы в течение 30 мин при комнатной температуре АТР (5 мкМ) смешивали с субстратом p53 (50 нМ) в соотношении 1:1, и смесь добавляли в количестве 4 мкл/лунку. Полученную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем добавляли 5 мкл EDTA для прекращения реакции с последующим добавлением 5 мкл антител детектирования, Mab Anti-phospho p53 и Mab Anti GST-d2 (производитель: perkinelmer). Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Планшет считывали с использованием многофункционального считывателя для микропланшетов PerkinElmer Envision (возбуждение: 320 нм, излучение: 620 нм/665 нм), и IC_{50} рассчитывали с помощью четырехпараметрической аппроксимации.

1.3 Определение ингибирующей активности в отношении ДНК-ПК (ДНК-зависимой протеинкиназы)

Раствор киназы ДНК-ПК (концентрация: 0,15 нг/мкл) добавляли в аналитические лунки при 6 мкл/лунку, и различные соединения, растворенные в ДМСО, добавляли в аналитические лунки отдельно с использованием нанолитрового пипеточного дозатора, так что конечные концентрации соединений составляли от 10000 нМ до 2,44 нМ. В этом эксперименте лунки устанавливали в двух повторностях, и задавали контрольную лунку. После инкубации вышеуказанной системы в течение 30 мин при комнатной температуре АТР (100 мкМ) смешивали с субстратом p53 (50 нМ) в соотношении 1:1, и смесь добавляли в количестве 4 мкл/лунку. Полученную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем добавляли 5 мкл EDTA для прекращения реакции с последующим добавлением 5 мкл антител детектирования, Mab Anti-phospho p53 и Mab Anti GST-d2 (производитель: perkinelmer). Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Планшет считывали с использованием многофункционального считывателя для микропланшетов PerkinElmer Envision (возбуждение: 320 нм, излучение:

620 нм/665 нм), и IC₅₀ рассчитывали с помощью четырехпараметрической аппроксимации.

Результаты тестирования приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Пример	АТМ (IC ₅₀ нМ)	АТР (IC ₅₀ нМ)	ДНК-ПК (IC ₅₀ нМ)
1	А	289	более 1000
2	А	821	более 1000
3	А	более 1000	более 1000
4	А	более 1000	более 1000
5	А	более 1000	более 1000
6	А	более 1000	более 1000
7	А	более 1000	более 1000
8	А	более 1000	более 1000
10	А	более 1000	более 1000
11	А	более 1000	более 1000
12	А	более 1000	более 1000
13	А	более 1000	более 1000
14	А	более 1000	более 1000
15	А	более 1000	более 1000
16	А	более 1000	более 1000
17	А	более 1000	более 1000
18	А	более 1000	Более 1000
19	А	более 1000	более 1000
20	А	более 1000	более 1000
21	А	более 1000	более 1000
22	А		более 1000
23	А		более 1000
24	А		более 1000
25	А		более 1000
26	А		более 1000
27	А		более 1000
28	А		более 1000
29	А		более 1000
30	А	8087	более 10000
31	А	8721	более 10000

33	A	более 10000	более 10000
34	A	более 10000	более 10000
35	A	более 10000	более 10000
36	A	более 10000	более 10000
37	A	более 10000	более 10000

где A представляет собой IC₅₀ менее 50 нМ.

Результаты тестирования показывают, что соединения согласно настоящей заявке обладают хорошей ингибирующей активностью в отношении киназы ATM и проявляют селективную ингибирующую активность в отношении ATM по сравнению с ATR и/или ДНК-ПК.

Тестовый пример 2: Определение ингибирующей активности *in vitro* в отношении клеток

2.1 Ингибирующая активность в отношении фосфорилирования CHK2 в клетках NCI-H2228

Клетки NCI-H2228 в стадии хорошего роста собирали, добавляли в центрифужную пробирку, доводили до плотности клеток $1,25 \times 10^6$ клеток/мл и высевали в 384-луночный планшет (8 мкл/лунку). Клетки уравнивали в клеточном инкубаторе в течение 1,5 ч, а затем добавляли соединения с использованием нанолитрового пипеточного дозатора, так что конечные концентрации соединений составляли от 200 нМ до 0,049 нМ. В этом эксперименте лунки устанавливали в двух повторностях, и задавали контрольную лунку. После того, как смесь дополнительно культивировали в течение 1 ч в клеточном инкубаторе, проводили анализ с использованием набора для анализа p-CHK2 (Thr68) (производитель: perkinelmer) и программы считывателя для микропланшетов Envision AlphaLISA. Проводили четырехпараметрический анализ, аппроксимировали кривую доза-эффект и рассчитывали IC₅₀. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Пример	NCI-H2228 (IC ₅₀ нМ)
2	A
3	A
5	A
7	A
11	A
13	A
14	A

17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
31	A
32	A

где A представляет собой IC₅₀ менее 50 нМ.

Результаты тестирования показывают, что соединения согласно настоящей заявке обладают хорошей ингибирующей активностью в отношении фосфорилирования СНК2 в клетках NCI-H2228.

Тестовый пример 3: Фармакокинетика *in vitro*

3.1 Метаболическая стабильность в микросомах печени *in vitro*

Образцы для инкубации микросом печени получали путем смешивания буфера PBS (pH 7,4), раствора микросом печени (0,5 мг/мл, виды: человек, обезьяна, собака, крыса и мышь), тестируемого соединения и раствора NADPH + MgCl₂ и инкубировали при 37 °C и 300 об/мин в течение 1 ч. Нулевые образцы получали путем смешивания буфера PBS (pH 7,4), раствора микросом печени (0,5 мг/мл) и тестируемого соединения. К образцам добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт, и супернатанты получали осаждением белка, разбавляли, а затем анализировали с помощью LC/MS/MS. Результаты приведены в таблице 3 ниже.

Таблица 3

Пример	Микросома печени человека Остаточная степень при 60	Пример	Микросома печени человека Остаточная степень при 60	Пример	Микросома печени человека Остаточная степень при 60

	мин %		мин %		мин %
2	64,43	15	58,36	27	81,31
3	86,32	16	72,38	28	65,62
5	90,63	17	85,15	29	64,94
11	58,59	19	77,01	32	95,84
13	55,95	21	79,62		
14	66,23	22	73,33		

Результаты показывают, что тестируемые соединения согласно настоящей заявке демонстрируют стабильный метаболизм *in vitro* (например, большое остаточное содержание через 60 минут).

3.2 Степень связывания с белками плазмы *in vitro*

Образцы плазмы получали путем смешивания контрольной плазмы (мыши, крысы, собаки и человека) с раствором тестируемого соединения (3 мкМ). Образцы устройства для равновесного диализа с высокой пропускной способностью (RED) получали в виде образцов плазмы в красной камере и образцов буфера PBS в белой камере, которые инкубировали при 37 °С и 100 об/мин в течение 4 ч. К образцам плазмы и образцам буфера добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт, и супернатанты получали осаждением белка, разбавляли, а затем анализировали с помощью LC/MS/MS.

Результаты показывают, что тестируемые соединения согласно настоящей заявке имеют низкую степень связывания с белками плазмы *in vitro*.

Тестовый пример 4: Фармакокинетика *in vivo*

4.1 Фармакокинетика у мышей

Мышей ICR весом 21-23 г рандомизировали на группы по 9 в каждой группе после 3-5 дней акклиматизации, а затем им внутривенно вводили раствор Примера 1 в дозе 10 мг/кг.

Образцы плазмы, подлежащие тестированию, получали путем взятия крови из глазницы в моменты времени 0 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч и 24 ч.

Отбирали 20 мкл каждого образца плазмы, подлежащего тестированию, и образца стандартной кривой и добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт. Супернатанты получали осаждением белка, разбавляли, а затем анализировали с помощью LC/MS/MS. Данные аппроксимировали с использованием некомпартментной модели.

4.2 Фармакокинетика у крыс

Крыс SD весом 200-220 г рандомизировали на группы по 3 в каждой группе после 3-5 дней акклиматизации, а затем им внутривенно вводили раствор Примера 1 в дозе

10 мг/кг.

Образцы плазмы, подлежащие тестированию, получали путем взятия крови из глазницы в моменты времени 0 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч и 24 ч.

Отбирали 50 мкл каждого образца плазмы, подлежащего тестированию, и образца стандартной кривой и добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт. Супернатанты получали осаждением белка, разбавляли, а затем анализировали с помощью LC/MS/MS. Данные аппроксимировали с использованием некомпартментной модели.

4.3 Фармакокинетика у собак

Собак породы бигль весом 10-12 кг рандомизировали на группы по 3 в каждой группе после 3-5 дней акклиматизации, а затем им внутривенно вводили раствор Примера 1 в дозе 2 мг/кг.

Образцы плазмы, подлежащие тестированию, получали путем взятия крови из вены передней конечности в моменты времени 0 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч и 24 ч.

Отбирали 50 мкл каждого образца плазмы, подлежащего тестированию, и образца стандартной кривой и добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт. Супернатанты получали осаждением белка, разбавляли, а затем анализировали с помощью LC/MS/MS. Данные аппроксимировали с использованием некомпартментной модели. Результаты показаны в Таблице 4 ниже.

Таблица 4

При мер	Способ введения	Доза введения	AUC _(0-t) нг×ч/мл	AUC _(0-∞) нг×ч/мл	MRT _(0-t) ч	T _{1/2} ч	T _{max} ч	C _{max} нг/мл	V _z л/кг	CL _z л/ч/кг	Абсолют ный F
2	ВВ	1 мг/кг	521	539	2,11	1,7	/	/	4,55	1,86	79,65 %
	ВЖ	10 мг/кг	4147	4272	6,1	4,5	0,5	521	/	/	
3	ВВ	1 мг/кг	445	460	2,1	1,7	/	/	5,45	2,18	95,54 %
	ВЖ	10 мг/кг	4249	4329	6,05	4,0	1	495	/	/	
18	ВВ	1 мг/кг	587	624	1,89	2,1	/	/	3,9	1,6	75,88 %
	ВЖ	10 мг/кг	4458	4501	4,99	3,5	4	506	/	/	
19	ВВ	1 мг/кг	451	474	1,84	2,0	/	/	4,82	2,11	88,26 %
	ВЖ	10 мг/кг	3978	3998	4,72	3,0	4	485	/	/	
27	ВВ	1 мг/кг	271	280	1,43	1,8	/	/	6,11	3,58	115,39 %
	ВЖ	10 мг/кг	3131	3186	5,7	4,1	2	342	/	/	
28	ВВ	1 мг/кг	2227	2237	3,24	3,1	/	/	1,5	0,447	77,43 %
	ВЖ	10 мг/кг	17241	17322	5,56	3,0	4	1627	/	/	
	ВВ	1 мг/кг	3144	3161	3,29	3,2	/	/	1,09	0,316	

29	ВЖ	10 мг/кг	27003	27254	5,99	3,5	4	2298	/	/	85,90 %
----	----	----------	-------	-------	------	-----	---	------	---	---	---------

Результаты тестирования показывают, что соединения по настоящему изобретению обладают хорошими фармакокинетическими свойствами (мыши, крысы и собаки) *in vivo* и демонстрируют преимущества с точки зрения C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ и тому подобного.

4.4 Эксперимент по распределению в мозге мышей

Мышей ICR весом 22-24 г рандомизировали на группы по 9 в каждой группе после 3-5 дней акклиматизации, а затем им внутривенно вводили раствор Примера 1 в дозе 20 мг/кг.

Образцы плазмы, подлежащие тестированию, получали путем взятия крови из глазницы в моменты времени 15 мин, 30 мин и 8 ч.

Сбор тканей проводили в моменты времени 15 мин, 30 мин и 8 ч, и в соответствующие моменты времени животных умерщвляли путем обескровливания, и ткани мозга отбирали и гомогенизировали ледяным физиологическим раствором в соотношении 1:3 (W/V) для получения образцов гомогената мозга, подлежащих тестированию.

Отбирали 20 мкл каждого образца плазмы и образца гомогената мозга, подлежащих тестированию, а также соответствующего образца стандартной кривой и добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт. Супернатанты получали осаждением белка, разбавляли, а затем анализировали с помощью LC/MS/MS. Данные аппроксимировали с использованием некомпартментной модели.

Результаты тестирования показывают, что соединения согласно настоящей заявке имеют высокий уровень содержания (AUC) в плазме и головном мозге и имеют высокое соотношение мозг/кровь (мозг/плазма).

Тестовый пример 5: Исследование лекарственного действия *in vivo*

Самкам бестимусных мышей класса SPF подкожно инокулировали в правую подмышечную впадину 1×10^7 клеток HCT116. Когда средний объем опухоли достигал около 200 мм³, животных группировали (день группировки был d0).

Соединение по настоящему изобретению вводили в различных дозах (15 мг/кг, 30 мг/кг или 60 мг/кг, внутривенное введение), с циклом введения 7 дней. Объем опухоли измеряли 2-3 раза в неделю, и между тем мышей взвешивали, и данные записывали; общее поведение мышей наблюдали и записывали каждый день. После завершения эксперимента опухоли удаляли, взвешивали и фотографировали.

Индекс детектирования и формулы расчета являются следующими:

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

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

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

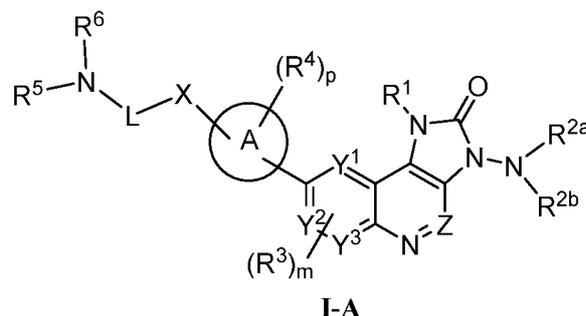
Степень ингибирования роста опухоли TGI (%) = $(1-TW/TW_0) \times 100\%$; где TW представляет собой массу опухоли в группе лечения, и TW_0 представляет собой массу опухоли в контрольной группе носителя;

Степень изменения массы WCR (%) = $(W_t - W_0)/W_0 \times 100\%$, где W_0 представляет собой массу тела мыши в день 0, и W_t представляет собой массу тела мыши при каждом измерении.

Результаты тестирования показывают, что соединение согласно настоящей заявке может ингибировать рост опухолей *in vivo*.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{3-10} арила и 3-10-членного гетероарила, причем указанный C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{3-10} арил или 3-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксигруппой, аминогруппой, цианогруппой, C_{1-6} алкилами, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил-NH-, $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ N-, C_{3-10} циклоалкилами, 3-10-членными гетероциклоалкилами, C_{3-10} арилами или 3-10-членными гетероарилами;

каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{3-10} арила и 3-10-членного гетероарила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-12-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{3-10} арил, 3-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксигруппой, аминогруппой, цианогруппой, C_{1-6} алкилами, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил-NH-, $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ N-, C_{3-10} циклоалкилами, 3-10-членными гетероциклоалкилами, C_{3-10} арилами, 3-10-членными гетероарилами, -COC $_{1-6}$ алкилами, -COOC $_{1-6}$ алкилами, -OCOC $_{1-6}$ алкилами, -CONHC $_{1-6}$ алкилами, -CON(C $_{1-6}$ алкил) $_2$, -SO $_2$ NHC $_{1-6}$ алкилами или -SO $_2$ N(C $_{1-6}$ алкил) $_2$;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, цианогруппы, нитрогруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил-NH- и $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ N-, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил-NH- или $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ N- необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксигруппой, аминогруппой, цианогруппой, нитрогруппой или -COOH;

p и m независимо выбраны из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила и 5-10-членного гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из одинарной связи, -NR a -, -O- и -S-;

каждый из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Z независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, и по

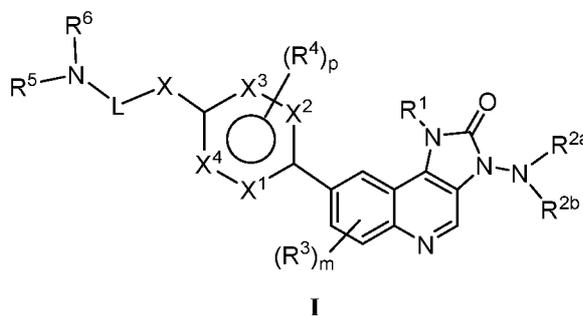
меньшей мере один из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Z представляет собой CH ;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

L выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- C_{3-10} циклоалкила-, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-3-10-членного гетероциклоалкила, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил- C_{1-6} алкилена- и -3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкилена-;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 3-12-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксильная, амино, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- NH -, $(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2\text{N}$ - или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более галогенами, гидроксильная, амино или циано.

2. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п. 1, выбранное из соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера,



где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{3-10} арила и 3-10-членного гетероарила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{3-10} арил или 3-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксильная, амино, циано, C_{1-6} алкилами, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- NH - или $(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2\text{N}$ -;

каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксильная, амино, циано, C_{1-6} алкилами, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- NH - или $(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2\text{N}$ -;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильная,

амино, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH- и (C₁₋₆ алкил)₂N-;

p и m независимо выбраны из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

каждый из X¹, X², X³ и X⁴ независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, и один или более из X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой N;

X выбран из группы, состоящей из одинарной связи, -NR^a-, -O- и -S-;

R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆ алкила;

L выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкилена, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -C₁₋₆ алкилен-C₃₋₁₀ циклоалкила-, -C₁₋₆ алкилен-3-10-членного гетероциклоалкила, -C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкилена- и -3-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₆ алкилена-;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 3-10 членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амином, циано, C₁₋₆ алкилами, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH- или (C₁₋₆ алкил)₂N-.

3. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п. 1 или п. 2, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₃₋₁₀ арила и 3-10-членного гетероарила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₃₋₁₀ арил или 3-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксидом, амином, циано, C₁₋₆ алкилами, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH- или (C₁₋₆ алкил)₂N-;

необязательно, R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C₃₋₈ арила и 3-8-членного гетероарила, причем указанный C₁₋₄ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₃₋₈ арил или 3-8-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксидом, амином, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-;

необязательно, R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆ арила и 3-6-членного гетероарила, причем указанный C₁₋₄ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆ арил или 3-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, гидроксидом, амином, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-;

необязательно, R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, C₅₋₆ арила и 5-6-членного гетероарила, причем указанный C₄₋₆ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₅₋₆ арил или 5-6-членный гетероарил

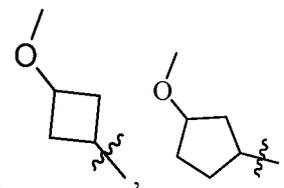
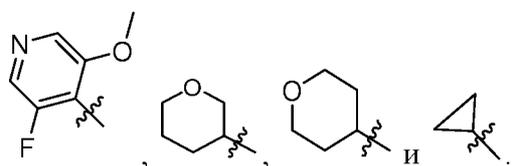
необязательно замещен одним или более галогенами, гидрокси, amino, циано, C₁₋₃ алкилами или C₁₋₃ алкокси;

необязательно, R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₃₋₅ циклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила и 6-членного гетероарила, причем указанный C₄₋₅ циклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами или C₁₋₃ алкокси;

необязательно, R¹ выбран из группы, состоящей из пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, 6-членного кислородсодержащего гетероциклоалкила и 6-членного азотсодержащего гетероарила, причем указанный циклобутил, циклопентил, 6-членный кислородсодержащий гетероциклоалкил или 6-членный азотсодержащий гетероарил необязательно замещен одним или более фторами или метокси;

необязательно, R¹ выбран из группы, состоящей из пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, тетрагидропиранила и пиридинила, причем указанный циклобутил, циклопентил или пиридинил необязательно замещен одним или более фторами или метокси;

необязательно, R¹ выбран из группы, состоящей из изопропила,



4. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 1-3, где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆ алкила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₆ алкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидрокси, amino, циано, C₁₋₆ алкилами, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH- или (C₁₋₆ алкил)₂N-;

необязательно, каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-8-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₄ алкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидрокси, amino, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-;

необязательно, каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, или R^{2a} и R^{2b} связаны друг с другом с образованием 3-4-членного

гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-4} алкил или 3-4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амином, циано, или C_{1-3} алкилами;

необязательно, каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амином или циано;

необязательно, каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или более дейтериями, фторами, хлорами или бромами;

необязательно, каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила, причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен одним или более дейтериями;

необязательно, каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и CH_3- , причем указанный CH_3- необязательно замещен одним или более дейтериями;

необязательно, каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, CH_3- и CD_3- .

5. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 1-4, где каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидом, амином, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил- $NH-$ и $(C_{1-6}$ алкил) $_2N-$;

необязательно, каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидом, амином, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил- $NH-$ и $(C_{1-3}$ алкил) $_2N-$;

необязательно, каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-3} алкокси;

необязательно, R^3 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и C_{1-3} алкокси;

необязательно, R^3 выбран из группы, состоящей из фтора и метокси;

необязательно, R^4 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксидом, амином, циано, метила и метокси.

6. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 1-5, где p и m независимо выбраны из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

необязательно, p выбран из группы, состоящей из 0 и 1;

необязательно, p равен 0;

необязательно, m выбран из группы, состоящей из 0 и 1.

7. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по

любому из пп. 1 и 3-6, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, 5-6-членного гетероарила и 9-10-членного гетероарила;

необязательно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-6-членного гетероарила и 9-10-членного гетероарила;

необязательно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пирозолила, имидазолила, триазолила, пиразинила, хинолинила, изохинолинила, индолила, изоиндолила, триазинила, бензимидазолила и имидазопиридинила;

необязательно, кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиридинила и пиримидинила.

8. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 1 и 3-7, где каждый из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Z независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, и 1, 2, 3 или 4 из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Z представляют собой CH;

необязательно, Y^1 представляет собой N, и Y^2 и Y^3 представляют собой CH; или

Y^2 представляет собой N, и Y^1 и Y^3 представляют собой CH; или

Y^3 представляет собой N, и Y^1 и Y^2 представляют собой CH; или

Y^1 , Y^2 или Y^3 представляет собой CH; или

Y^1 , Y^2 , Y^3 или Z представляет собой CH;

необязательно, Z выбран из группы, состоящей из N и CH; или

Z представляет собой N; или Z представляет собой CH.

9. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 2-6, где каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, и один или более из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N;

необязательно, каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, и 1 или 2 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N;

необязательно, X^4 представляет собой N, и каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из группы, состоящей из N и CH;

необязательно, X^4 представляет собой N, X^3 выбран из группы, состоящей из N и CH, и X^1 и X^2 представляют собой CH;

необязательно, X^4 представляет собой N, и X^1 , X^2 или X^3 представляет собой CH;

необязательно, X^3 и X^4 представляют собой N, и X^1 и X^2 представляют собой CH.

10. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 1-9, где X выбран из группы, состоящей из $-NR^a-$ и $-O-$;

необязательно, X выбран из группы, состоящей из $-NH-$ и $-O-$;

необязательно, X представляет собой $-O-$.

11. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 1-10, где R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; необязательно, R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; необязательно, R^a выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила; необязательно, R^a выбран из группы, состоящей из водорода и метила; необязательно, R^a представляет собой водород.

12. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 1-11, где L выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$ алкилен- C_{3-10} циклоалкила-, $-C_{1-6}$ алкилен-3-10-членного гетероциклоалкила, $-C_{3-10}$ циклоалкил- C_{1-6} алкилена- и $-3-10$ -членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкилена-;

необязательно, L выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкила-, $-C_{1-4}$ алкилен-3-8-членного гетероциклоалкила-, $-C_{3-8}$ циклоалкил- C_{1-4} алкилена- и $-3-8$ -членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкилена-;

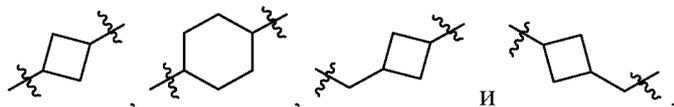
необязательно, L выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-6} циклоалкила-, $-C_{1-4}$ алкилен-3-6-членного гетероциклоалкила-, $-C_{3-6}$ циклоалкил- C_{1-4} алкилена- и $-3-6$ -членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкилена-;

необязательно, L выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-6} циклоалкила- и $-C_{3-6}$ циклоалкил- C_{1-4} алкилена-;

необязательно, L выбран из группы, состоящей из C_{2-4} алкилена, C_{4-6} циклоалкила, $-C_{1-2}$ алкилен- C_{4-6} циклоалкила- и $-C_{4-6}$ циклоалкил- C_{1-2} алкилена-;

необязательно, L выбран из группы, состоящей из C_{2-3} алкилена, C_{4-6} циклоалкила, $-CH_2-C_4$ циклоалкила- и $-C_4$ циклоалкил- $-CH_2-$;

необязательно, L выбран из группы, состоящей из $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$,



13. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 1-12, где каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, или R^5 и R^6 связаны друг с другом с образованием 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксильная, амино, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил-NH-, $(C_{1-6}$

алкил)₂N- или C₁₋₆ алкил, замещенный одним или более галогенами, гидроксигруппой, аминогруппой, или цианогруппой;

необязательно, каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксигруппа, аминогруппа, цианогруппа, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH-, (C₁₋₆ алкил)₂N- или C₁₋₆ алкил, замещенный одним или более галогенами; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила и 3-8-членного гетероциклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 3-8-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₄ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксигруппа, аминогруппа, цианогруппа, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH-, (C₁₋₄ алкил)₂N- или C₁₋₆ галогеналкил; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 3-7-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₃₋₆ циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксигруппа, аминогруппа, цианогруппа, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси или C₁₋₄ галогеналкил; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 3-7-членного гетероциклоалкила, причем указанный 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из следующих групп: дейтерий, галоген, гидроксигруппа, аминогруппа, цианогруппа, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси или C₁₋₄ галогеналкил; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила и C₃₋₄ циклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C₁₋₃ галогеналкилами; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила и C₃₋₄ циклоалкила; или

R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного

гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C₁₋₃ галогеналкилами; или

R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C₁₋₃ галогеналкилами; или

R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 4-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C₁₋₃ галогеналкилами; или

R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 5-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C₁₋₃ галогеналкилами; или

R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 6-членного гетероциклоалкила, причем указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами или C₁₋₃ галогеналкилами; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метила и циклопропила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, азаспирогептила и азабициклогептила, причем указанный азетидинил или пирролидинил необязательно замещен одним или более F или -CH₂F; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метила и циклопропила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием азетидинила, пирролидинила или пиперидинила, причем указанный азетидинил, пирролидинил или пиперидинил необязательно замещен одним или более галогенами или C₁₋₃ галогеналкилами; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метила и циклопропила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием азетидинила, пирролидинила или пиперидинила, причем указанный азетидинил или пирролидинил необязательно замещен одним или более F или -CH₂F;

необязательно, каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 3-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил или 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксидом, амином, циано, C₁₋₆ алкилами, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил-NH- или (C₁₋₆ алкил)₂N-; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила и 3-8-членного гетероциклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с

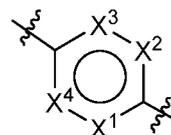
образованием 3-8-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₁₋₄ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксигруппами, аминами, циано, C₁₋₄ алкилами, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкил-NH- или (C₁₋₄ алкил)₂N-; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, или R⁵ и R⁶ связаны друг с другом с образованием 3-6-членного гетероциклоалкила, причем указанный C₃₋₆ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более дейтериями, галогенами, гидроксигруппами, аминами, циано, C₁₋₃ алкилами или C₁₋₃ алкокси; или

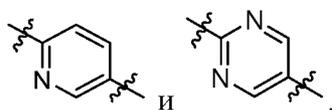
каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила и C₃₋₄ циклоалкила, или они связаны друг с другом с образованием 5-6-членного гетероциклоалкила; или

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метила и циклопропила, или они связаны друг с другом с образованием пирролидинила или пиперидинила.

14. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по

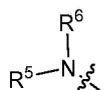


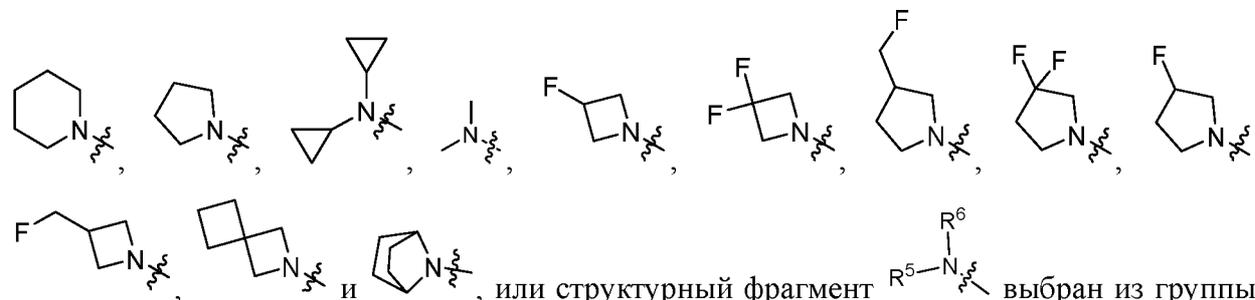
любому из пп. 2-6 и 9-13, где структурный фрагмент

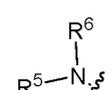


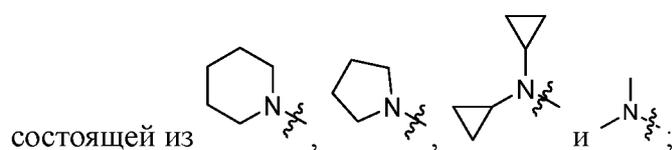
состоящей из

15. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по

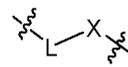
любому из пп. 1-14, где структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из

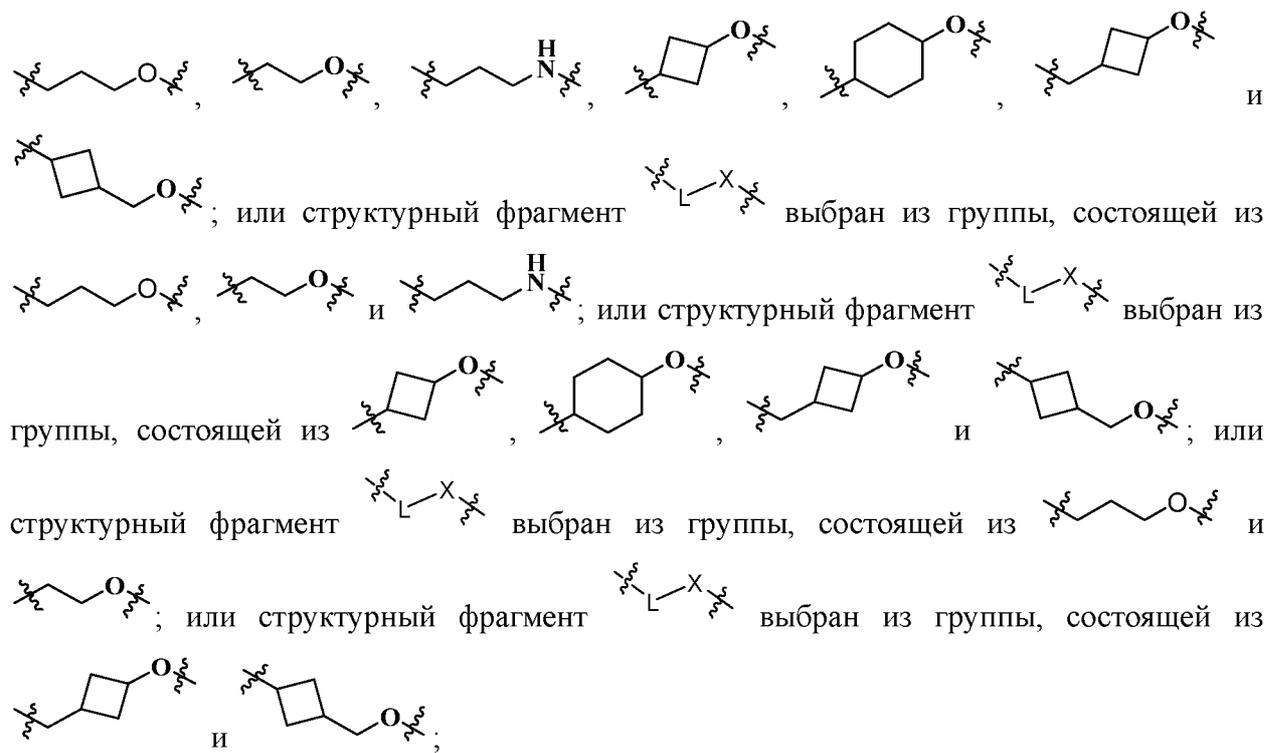


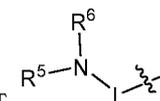
или структурный фрагмент  выбран из группы,

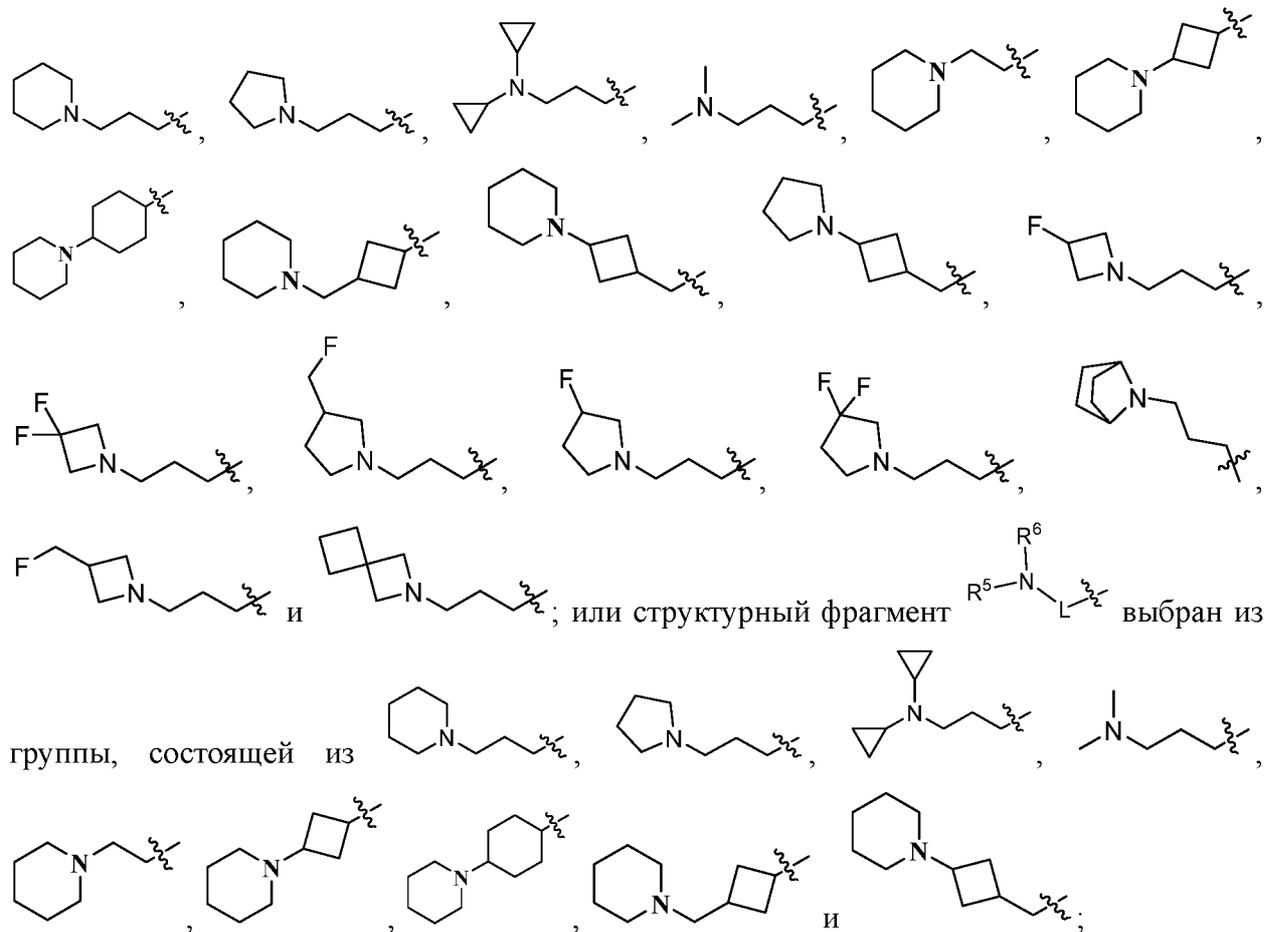


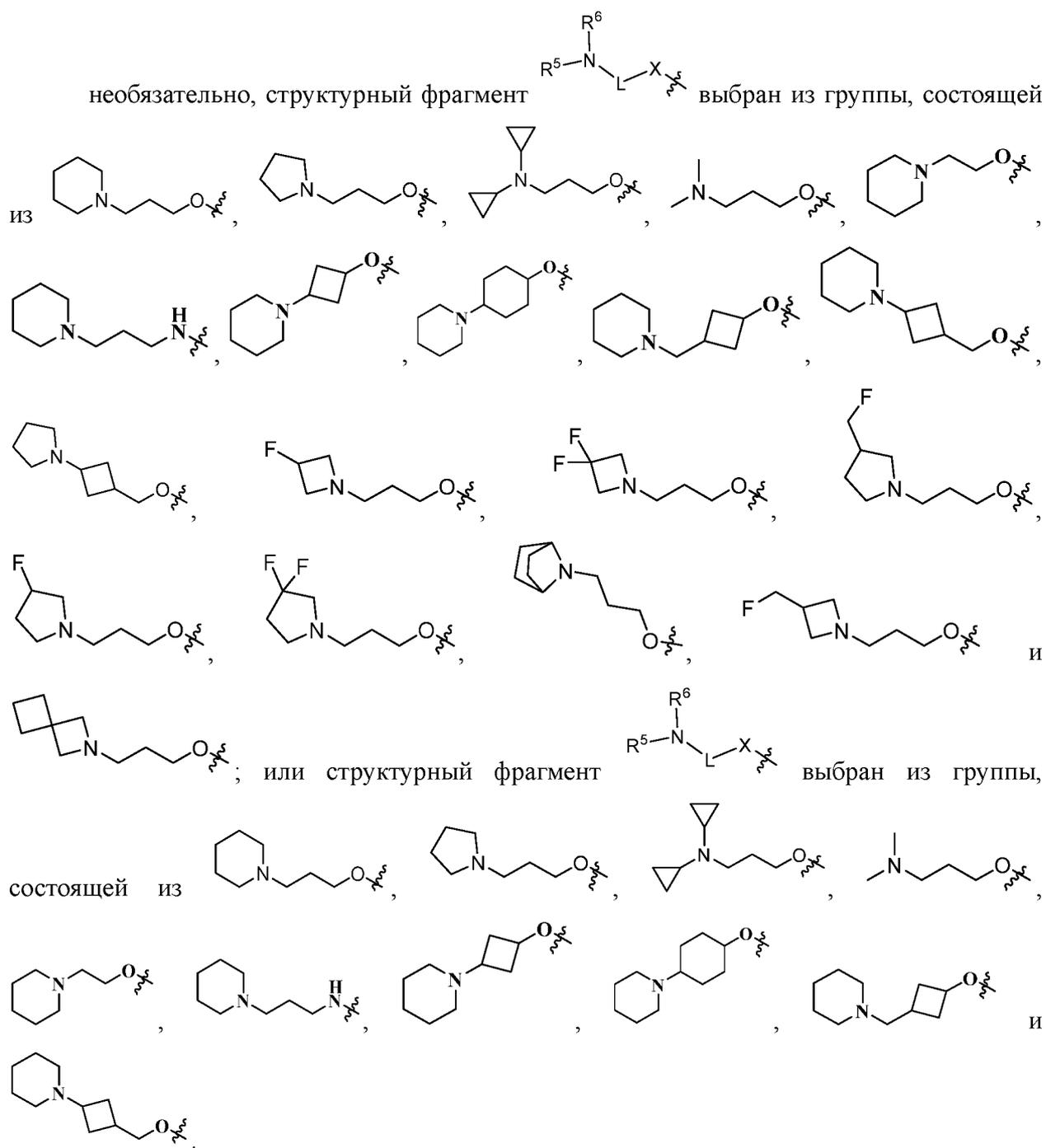
состоящей из

необязательно, структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из

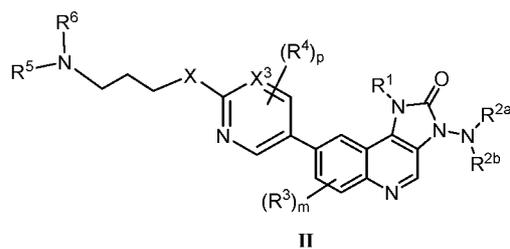


необязательно, структурный фрагмент  выбран из группы, состоящей из



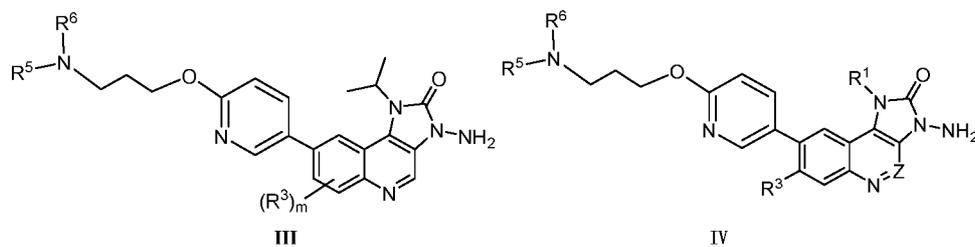


16. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 1-15, где соединение формулы I-A или формулы I выбрано из соединения формулы II,

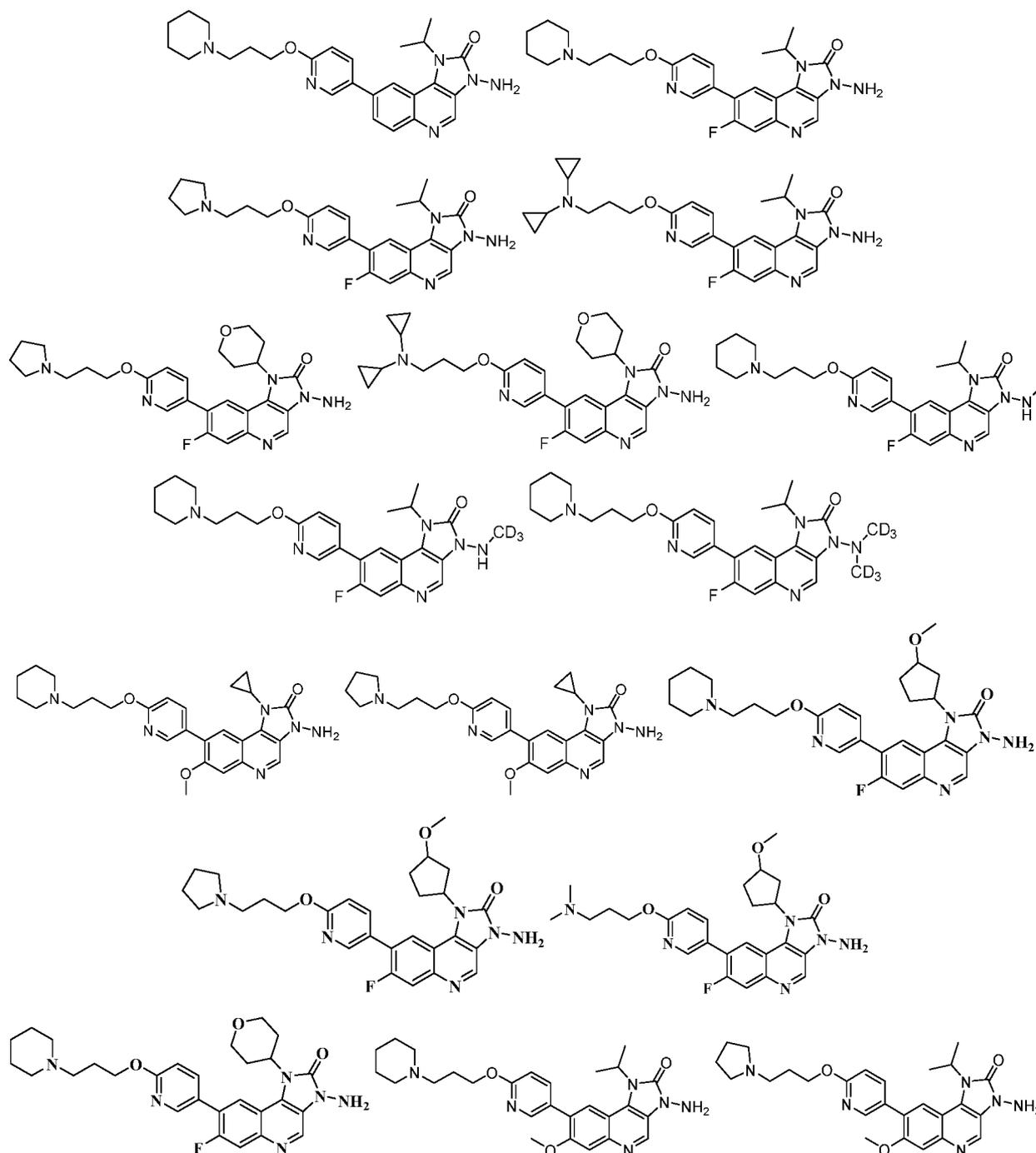


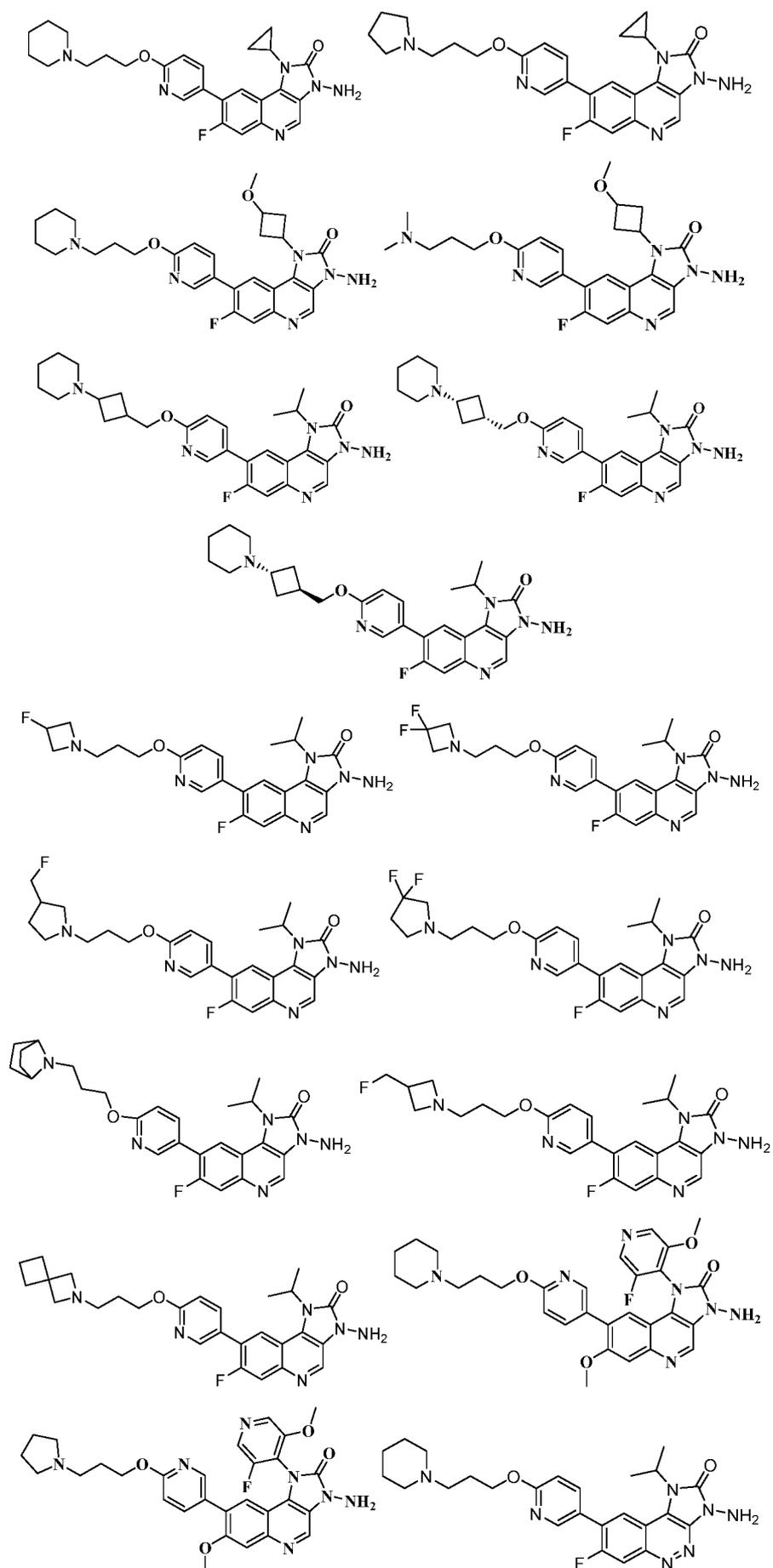
17. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по

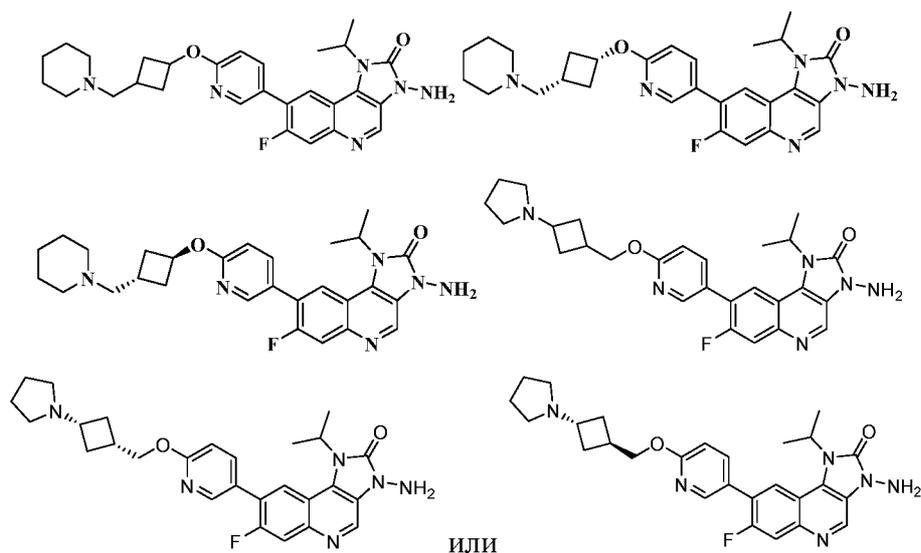
любому из пп. 1-16, где соединение формулы I-A, формулы I или формулы II выбрано из группы, состоящей из соединения формулы III и соединения формулы IV,



18. Соединения, их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры, как показано ниже:







19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер по любому из пп. 1-18.

20. Способ лечения опухолей, включающий введение млекопитающему, предпочтительно человеку, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера по любому из пп. 1-18 или фармацевтической композиции по п. 19.

21. Применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера по любому из пп. 1-18 или фармацевтической композиции по п. 19 в получении лекарственного препарата для лечения опухолей.

22. Применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера по любому из пп. 1-18 или фармацевтической композиции по п. 19 для лечения опухолей.

23. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп. 1-18 или фармацевтическая композиция по п. 19, используемое для лечения опухолей.