

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491954 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.04

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.02.03

(54) ХИНАЗОЛИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ PAN-KRas

(31) 63/306,271; 63/327,625; 63/352,180;
63/432,243; 63/434,327; 63/442,648

(32) 2022.02.03; 2022.04.05; 2022.06.14;
2022.12.13; 2022.12.21; 2023.02.01

(33) US

(86) PCT/US2023/012299

(87) WO 2023/150284 2023.08.10

(88) 2023.09.14

(71) Заявитель:
МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Ван Сяолунь, Айветак Энтони, Кулик
Свитлана, Лоусон Джон Дэвид, Марк
Мэтью Арнольд, Смит Кристофер
Рональд (US)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют по меньшей мере один из KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и KRas Q61H, фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и способам их применения.

202491954 A1

202491954

A1

ХИНАЗОЛИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ PAN-KRas

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют множественные мутированные формы KRas, т. е. ингибиторам pan-KRas. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям pan-KRas, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2 («KRas») представляет собой небольшую ГТФазу и является членом семейства онкогенов Ras. KRas служит молекулярным переключателем, который циклически переключается между неактивным (связанным с ГДФ) и активным (связанным с ГТФ) состояниями для передачи предшествующих клеточных сигналов, поступающих от множества тирозинкиназ, на нижележащие эффекторы, чтобы регулировать разнообразные процессы, включая пролиферацию клеток (например, см. Alamgeer et al., (2013) *Current Opin Pharmacol.* 13:394-401).

[0003] Влияние активированного KRas на злокачественные образования было замечено более тридцати лет назад (например, см. Santos et al., (1984) *Science* 223:661-664). На долю aberrантной экспрессии KRas приходится до 20% всех случаев раковых заболеваний и онкогенных мутаций KRas, которые стабилизируют связывание ГТФ и приводят к конститутивной активации KRas. Мутации KRas в кодонах 12, 13, 61 и в других положениях первичной аминокислотной последовательности KRas присутствуют у 88% всех пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, у 50% всех пациентов с аденокарциномой толстой/прямой кишки и у 32% пациентов с аденокарциномой легкого (например, см. Prior et al., (2020) *Cancer Res* 80:2969–74). В недавней публикации также было высказано предположение, что ингибирование Kras дикого типа может быть перспективной терапевтической стратегией для лечения видов рака, зависимых от KRas^{WT} (например, см. Bery et al., (2020) *Nat. Commun.* 11: 3233).

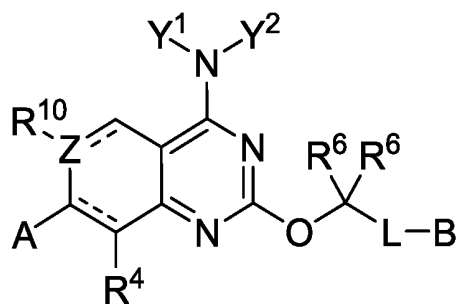
[0004] Хорошо изученная роль KRas в злокачественных опухолях и обнаружение этих распространенных мутаций KRas в разных типах опухолей сделали KRas крайне привлекательной мишенью для фармацевтической промышленности при терапии рака. Несмотря на проводимые в течение тридцати лет крупномасштабные исследования для разработки ингибиторов KRas для лечения рака, ни один ингибитор KRas до сих пор не продемонстрировал достаточную безопасность и/или эффективность для получения одобрения регулирующими органами (например, см. McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8):1797-1801).

[0005] Соединения, которые ингибируют активность KRas, по-прежнему крайне желательны и являются объектом исследований, включая соединения, которые разрушают эффекторы, такие как факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (например, см. Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie201201358), а также последние достижения в области ковалентного нацеливания на аллостерический карман KRas G12C (например, см. Ostrem et al., (2013) Nature 503:548-551 и Fell et al., (2018) ACS Med. Chem. Lett. 9:1230-1234). Очевидно, что сохраняется постоянный интерес и прикладываются усилия для разработки ингибиторов KRas, в частности ингибиторов активирующих мутантов KRas.

[0006] Таким образом, существует необходимость в разработке новых ингибиторов рап-KRas, которые демонстрируют достаточную эффективность для лечения рака, опосредованного KRas.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I):

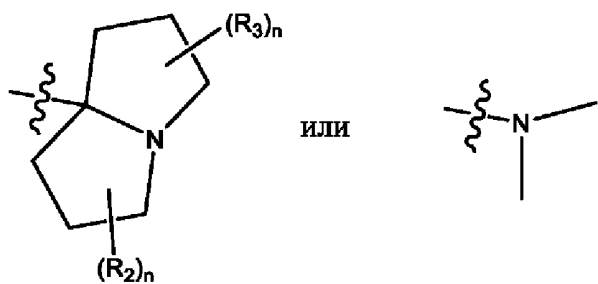


Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

[0008] А представляет собой арил или гетероарил, причем арил или гетероарил
5 необязательно замещен 1–4 R¹;

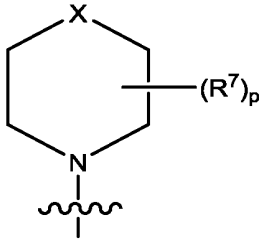
[0009] В представляет собой:



[00010] Y¹ представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, C1–C4 алкил, L–C3–C6
10 циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R⁹, L-гетероарил, необязательно замещенный
1–4 R⁸, L-арил, необязательно замещенный 1–4 R⁸, L–C(O)–NH₂ и L-гетероцикл,
необязательно замещенный 1–2 оксогруппами (=O) или оксосодержащим заместителем и
необязательно дополнительно замещенный 1–2 R⁸;

[00011] Y² представляет собой водород или C1–C4 алкил;

[00012] или Y¹ и Y² соединены с образованием:



где X выбран из: связи, $-S-$, $-O-$, $-N<$, $-CH_2-N<$, $-CH_2-CH_2-N<$, $-CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ и $-S-CH_2-$;

[00013] каждый R^1 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксиль, C1–C4 алкил, $-S-C1-C3$ алкил, C2–C4 алкенил, C2–C4 алкинил, C2–C4 гидроксильный алкил, C1–C3 цианоалкил, триазолил, C1–C3 галогеналкил, $-O-C1-C3$ галогеналкил, $-S-C1-C3$ галогеналкил, C1–C3 алкокси, гидроксиль-C1–C3 алкил, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, $-C3-C4$ алкинил(NR^5)₂, $-N(R^5)_2$, дейтерий-C2–C4 алкинил, (C1–C3 алкокси)галоген-C1–C3 алкил- или C3–C6 циклоалкил, причем упомянутый C3–C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1–C3 алкилом;

[00014] каждый R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, гидроксиль, галоген, C1–C3 алкил, $=CH_2$, $=CH$ (галоген), $=C$ (галоген)₂, C1–C3 цианоалкил, C1–C3 гидроксильный алкил, $HC(=O)-$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

[00015] каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, гидроксиль, галоген, C1–C3 алкил, $=CH_2$, $=CH$ (галоген), $=C$ (галоген)₂, C1–C3 цианоалкил, C1–C3 гидроксильный алкил, $HC(=O)-$, $-COC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

[00016] R^4 представляет собой водород, галоген или C1–C3 алкил;

[00017] каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1–C3 алкил;

[00018] каждый R^6 независимо представляет собой водород, гидроксиль, C1–C4 гидроксильный алкил или гетероарил;

[00019] каждый R^7 независимо представляет собой водород, C1–C3 алкил, гидроксиль, галоген, C1–C3 галогеналкил, $-NH_2$, $-NH$ (C1–C3 алкил), $-N$ (C1–C3 алкил)₂, оксо ($=O$), $-O$ -(C1–C3 алкил), $-(C1-C3 алкил)-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (C1–C3 алкил), $-C(O)NH_2$, $-$

$C(O)NH(C1-C3$ алкил), $-C(O)N(C1-C3$ алкил) $_2$, $-CN$, арил, $-CH_2-S(O)_2NH_2$ или гетероарил, необязательно независимо замещенный 1-2 $C1-C3$ алкилами, $-CN$ или $C(O)NH_2$,

5 [00020] два R^7 на одном атоме необязательно соединены с образованием спироциклического кольца, выбранного из $C3-C6$ циклоалкила и гетероцикла, где упомянутое спироциклическое кольцо необязательно замещено 1-4 заместителями, независимо выбранными из оксо ($=O$), галогена, гидроксид, $C1-C3$ алкила и $-O-(C1-C3$ алкила),

10 [00021] два R^7 на смежных атомах необязательно соединены с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из $C3-C6$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 R^8 , гетероарила, необязательно замещенного 1-4 R^8 , арила, необязательно замещенного 1-4 R^8 , и гетероцикла, необязательно замещенного 1-4 R^8 , и

15 [00022] два R^7 на несмежных атомах необязательно соединены с образованием мостика, содержащего 1-3 члена, выбранных из (i) $-CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 заместителями, выбранными из гидроксид, циано, $-галогена$, $C1-C4$ алкила и NH_2 , (ii) до одного $-O-$, (iii) до одного $-S-$ и (iv) до одного $-NH-$;

20 [00023] каждый R^8 независимо представляет собой $C1-C3$ алкил, гидроксид, галоген, $-NH_2$, $-NH(C1-C3$ алкил), $-N(C1-C3$ алкил) $_2$, оксо ($=O$), $-O-(C1-C3$ алкил), $-(C1-C3$ алкил)- OH , $-C(O)OH$, $-C(O)O(C1-C3$ алкил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C1-C3$ алкил), $-C(O)N(C1-C3$ алкил) $_2$, $-C(O)$ -пирролидин или $-CN$;

[00024] каждый R^9 независимо представляет собой $C1-C3$ алкил, гидроксид, галоген, оксо ($=O$), $-O-(C1-C3$ алкил), $-(C1-C3$ алкил)- OH , $-C(O)OH$, $-C(O)O(C1-C3$ алкил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C1-C3$ алкил), $-C(O)N(C1-C3$ алкил) $_2$ или $-CN$;

25 [00025] R^{10} отсутствует, представляет собой водород, дейтерий, гидроксид, галоген, $C1-C3$ алкил, дейтерированный $C1-C3$ алкил, $C2-C3$ алкенил, дейтерированный $C2-C3$ алкенил или $C3-C6$ циклоалкил;

[00026] L представляет собой связь, $-C1-C4$ алкил-, $-NH-$, $-N(C1-C3$ алкил)- или циклопропил- CH_2- ;

[00027] Z представляет собой C или O, причем если Z представляет собой C, то 6-членное кольцо, которое включает в себя Z, является ароматическим, и при этом если Z представляет собой O, то 6-членное кольцо, которое включает в себя Z, представляет собой оксан;

5 [00028] каждый n равен 0–3;

[00029] o равен 1–6; и

[00030] p равен 1–8.

[00031] В другом аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00032] В еще одном аспекте изобретения предложены способы ингибирования активности клеток, содержащих KRas дикого типа или одну или более мутаций KRas, например мутации KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H, в клетке, включающие приведение клетки в контакт с соединением формулы (I), или его фармацевтически приемлемой солью, или его фармацевтической композицией, как определено в настоящем документе. В одном варианте осуществления приведение в контакт происходит *in vitro*. В одном варианте осуществления приведение в контакт происходит *in vivo*.

20 [00033] В настоящем документе также предложен способ ингибирования пролиферации клетки *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

25 [00034] Также предложены способы лечения рака у пациента, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00035] В настоящем документе также предложен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas дикого типа, KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[00036] В настоящем документе также предложены соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в настоящем документе, для применения в терапии.

10 [00037] В настоящем документе также предложены соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в настоящем документе, для применения в лечении рака.

[00038] В настоящем документе также предложены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в ингибировании KRas дикого типа или множества типов мутаций KRas, например мутаций KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H.

[00039] В настоящем документе также предложены соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в настоящем документе, для применения в лечении заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas дикого типа, или заболевания или расстройства, ассоциированного с мутацией KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H.

[00040] В настоящем документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения рака.

[00041] В настоящем документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе, для получения лекарственного средства для ингибирования активности формы

KRas дикого типа или мутированных форм KRas, включая мутации: G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H.

5 [00042] В настоящем документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas дикого типа, или заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H.

10 [00043] В настоящем документе также предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий (а) определение, что рак ассоциирован с KRas дикого типа или с мутацией KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (т. е. рак ассоциирован с KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

15 [00044] Одним вариантом потенциального применения описанных в настоящем документе ингибиторов рап-KRas, включая ингибиторы рап-KRas, такие как 5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (пример 23 в настоящем документе), является
20 лечение видов рака, у которых развивается резистентность после длительного лечения ингибиторами KRas G12C. Таким образом, варианты осуществления изобретения включают те, в которых пациента, страдающего от рака, лечат описанным в настоящем документе ингибитором рап-KRas, таким как пример 5, после того как лечение ингибитором G12C становится неэффективным или менее эффективным вследствие
25 появления мутаций, вызывающих резистентность.

[00045] Лечение рака с мутантным KRas G12C ковалентными ингибиторами KRas G12C, такими как адаграсиб (MRTX849) или соторасиб (AMG510), может привести к включению дополнительных мутаций, которые вызывают резистентность к адаграсибу. Эти мутации могут вызывать резистентность посредством многочисленных механизмов.

[00046] Мутации, которые изменяют мутантный цистеин в кодоне 12 на другую аминокислоту, обуславливают неэффективность существующих ковалентных ингибиторов KRas G12C, поскольку существующие ингибиторы образуют ковалентную связь с боковой цепью аминокислоты мутантного цистеина. Аналогично у пациентов, которые имеют один аллель KRas дикого типа в дополнение к мутантному аллелю KRas G12C, мутации в глициновом кодоне 12 дикого типа в другой кодон позволят обойти передачу сигналов в этих опухолях через новый мутантный белок. Спектр мутаций кодона 12, которые могут возникать при однонуклеотидной замене в гене дикого типа (глициновый кодон), включает мутации, обычно наблюдаемые при раке, такие как G12S, G12V, G12R, G12C. Спектр мутаций кодона 12, которые могут возникать при однонуклеотидных заменах оснований цистеинового кодона 12, включает мутации, не часто наблюдаемые при раке, G12Y, G12F и G12W, в дополнение к G12S и G12R.

[00047] Мутации второго сайта также могут возникать в другом месте в мутантном гене KRas G12C, который вызывает резистентность к лечению ингибитором KRas G12C. Эти мутации могут вызывать резистентность посредством различных механизмов. Белки RAS представляют собой небольшие ГТФазы, которые обычно находятся в цикле между активным, связанным с ГТФ состоянием и неактивным, связанным с ГДФ состоянием. Белки RAS связываются с ГТФ посредством факторов обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF; например, SOS1), которые активируются предшествующими рецепторными тирозинкиназами, вызывая последующее взаимодействие с эффекторными белками, которые активируют зависимую от RAS передачу сигналов. Белки RAS гидролизуют ГТФ до ГДФ посредством собственной активности ГТФазы, которая значительно усиливается белками, активирующими ГТФазу (GAP). Мутации в кодонах 12 и 13 в белках RAS нарушают GAP-стимулированный гидролиз ГТФ, оставляя RAS преимущественно в связанном с ГТФ, активном состоянии. Ковалентные ингибиторы KRas G12C в текущих клинических исследованиях связывают только связанный с ГДФ KRas G12C. Мутации, такие как мутации кодона Q61, которые могут возникать или не возникать на том же аллеле, что и мутация G12C, снижают собственную активность ГТФазы KRas и могут представлять собой механизм резистентности к лечению ингибитором KRas G12C путем перевода KRas в состояние, связанное с ГТФ, в котором он не восприимчив к ковалентному ингибированию. Совместные мутации, такие как R68, H95 и Y96, могут

присутствовать вместе с мутацией KRas G12C и могут уменьшать аффинность связывания ингибиторов KRas G12C со связывающим карманом Switch II.

5 [00048] Описанные в настоящем документе ингибиторы pan-KRas могут демонстрировать активность против обычных, а также необычных мутаций кодона 12 или мутаций, которые возникают в белке KRas, которые уменьшают связывание ингибиторов KRas G12C с белком KRas.

[00049] В настоящем документе также предложен способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

10 [00050] В настоящем документе также предложены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, полученные способом получения соединения, описанным в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15 [00051] Настоящее изобретение относится к ингибиторам KRas дикого типа и/или множества мутированных форм KRas, например мутаций KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют активность KRas дикого типа и/или мутаций KRas, таких как G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H, фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество указанных соединений, и способам их применения.

20 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00052] Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины в настоящем документе имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки.

25 [00053] Соединения, описанные в настоящем документе, содержат атомы как в их природной распространенности изотопов, так и в неприродной распространенности. Описанные соединения могут представлять собой меченные

изотопами или замещенные изотопами соединения, идентичные описанным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут входить в состав соединений согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Соединения дополнительно содержат их пролекарства, и в объем данного изобретения входят фармацевтически приемлемые соли упомянутых соединений или упомянутых пролекарств, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов. Определенные меченные изотопами соединения настоящего изобретения, например те, в которые внедрены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , используют в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными из-за простоты их получения и обнаружения. Дополнительно замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например увеличение периода полужизни *in vivo* или уменьшение требуемых доз и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительно. Меченные изотопами соединения настоящего изобретения и их пролекарства могут, по существу, быть получены посредством выполнения процедур, описанных ниже, посредством замещения не меченного изотопами реагента легкодоступным меченым изотопами реагентом.

[00054] В настоящем документе «KRas дикого типа» относится к немутантной форме белка KRas млекопитающего. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. В настоящем документе «ингибитор KRas дикого типа» относится к соединениям настоящего изобретения, которые представлены формулой (I), как описано в настоящем документе. Данные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментативную активность KRas G12A дикого типа. «Заболевание или расстройство, ассоциированное с KRas дикого типа» в настоящем

документе относится к заболеваниям или расстройствам, ассоциированным с KRas дикого типа, или опосредованным им, или содержащим его. Не имеющим ограничительного характера примером заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas дикого типа, является рак, ассоциированный с KRas дикого типа.

5 [00055] В настоящем документе «KRas G12A» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аланина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. В настоящем документе «ингибитор KRas G12A» относится к соединениям настоящего изобретения, 10 которые представлены формулой (I), как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность KRas G12A. «Заболевание или расстройство, ассоциированное с KRas G12A» в настоящем документе относится к заболеваниям или 15 расстройствам, ассоциированным с мутацией KRas G12A, или опосредованным ей, или имеющим ее. Не имеющим ограничительного характера примером заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas G12A, является рак, ассоциированный с KRas G12A.

[00056] В настоящем документе «KRas G12C» относится к мутантной форме белка 20 KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. В настоящем документе «ингибитор KRas G12C» относится к соединениям настоящего изобретения, 25 которые представлены формулой (I), как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность G12C KRas. «Заболевание или нарушение, ассоциированное с G12C KRas» в настоящем документе относится к заболеваниям или нарушениям, ассоциированным с или опосредованным или имеющим мутацию G12C

KRas. Не имеющим ограничительного характера примером заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas G12C, является рак, ассоциированный с KRas G12CD.

[00057] В настоящем документе «KRas G12D» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аспарагиновой кислоты вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. В настоящем документе «ингибитор KRas G12D» относится к соединениям настоящего изобретения, которые представлены формулой (I), как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность G12D KRas. «Заболевание или расстройство, ассоциированное с KRas G12D» в настоящем документе относится к заболеваниям или расстройствам, ассоциированным с мутацией KRas G12D, или опосредованным ей, или имеющим ее. Не имеющим ограничительного характера примером заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas G12D, является рак, ассоциированный с KRas G12D.

[00058] В настоящем документе «KRas G12R» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аргинина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. В настоящем документе «ингибитор KRas G12R» относится к соединениям настоящего изобретения, которые представлены формулой (I), как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность G12R KRas. «Заболевание или расстройство, ассоциированное с KRas G12R» в настоящем документе относится к заболеваниям или расстройствам, ассоциированным с мутацией KRas G12R, или опосредованным ей, или имеющим ее. Не имеющим ограничительного характера примером заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas G12R, является рак, ассоциированный с KRas G12R.

[00059] В настоящем документе «KRas G12S» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену серина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. В настоящем документе «ингибитор KRas G12S» относится к соединениям настоящего изобретения, которые представлены формулой (I), как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность G12S KRas. «Заболевание или расстройство, ассоциированное с KRas G12S» в настоящем документе относится к заболеваниям или расстройствам, ассоциированным с мутацией KRas G12S, или опосредованным ей, или имеющим ее. Не имеющим ограничительного характера примером заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas G12S, является рак, ассоциированный с KRas G12S.

[00060] В настоящем документе «KRas G12V» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену валина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. В настоящем документе «ингибитор KRas G12V» относится к соединениям настоящего изобретения, которые представлены формулой (I), как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность G12V KRas. «Заболевание или расстройство, ассоциированное с KRas G12V» в настоящем документе относится к заболеваниям или расстройствам, ассоциированным с мутацией KRas G12V, или опосредованным ей, или имеющим ее. Не имеющим ограничительного характера примером заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas G12V, является рак, ассоциированный с KRas G12V.

[00061] В настоящем документе «KRas G13D» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену аспарагиновой

кислоты вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 13. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. В настоящем документе «ингибитор KRas G13D» относится к соединениям настоящего изобретения, которые представлены формулой (I), как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность G13D KRas. «Заболевание или расстройство, ассоциированное с KRas G13D» в настоящем документе относится к заболеваниям или расстройствам, ассоциированным с мутацией KRas G13D, или опосредованным ей, или имеющим ее. Не имеющим ограничительного характера примером заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas G13D, является рак, ассоциированный с KRas G13D.

[00062] В настоящем документе «KRas Q61H» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену гистидина вместо глутамина в качестве аминокислоты в положении 61. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. В настоящем документе «ингибитор KRas Q61H» относится к соединениям настоящего изобретения, которые представлены формулой (I), как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность Q61H KRas. «Заболевание или расстройство, ассоциированное с KRas Q61H» в настоящем документе относится к заболеваниям или расстройствам, ассоциированным с мутацией KRas Q61H, или опосредованным ей, или имеющим ее. Не имеющим ограничительного характера примером заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas Q61H, является рак, ассоциированный с KRas Q61H.

[00063] В настоящем документе термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и человек. В некоторых вариантах

реализации пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации субъект ощущал и/или отмечал по меньшей мере один симптом заболевания или нарушения, которое лечат и/или предотвращают. В некоторых вариантах осуществления у субъекта выявлен или диагностирован рак, имеющий KRas дикого типа или мутацию KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, анализа или набора). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет опухоль, имеющую положительный статус KRas дикого типа или мутации KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом анализа или набора). Субъект может представлять собой субъекта с опухолью (-ями), имеющей (-ими) положительный статус KRas дикого типа или мутации KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (например, положительный статус которой (-ых) определен с использованием одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, анализа или набора). Субъект может представлять собой субъекта, опухоли которого имеют KRas дикого типа или мутацию KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (например, если указанный статус опухоли определен с использованием одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, набора или анализа). В некоторых вариантах осуществления субъект предположительно имеет рак, ассоциированный с геном KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет медицинскую карту, в которой указано, что субъект имеет опухоль, имеющую KRas дикого типа или мутацию KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (и необязательно в медицинской карте указано, что субъекта следует лечить любой из композиций, предложенных в настоящем документе).

[00064] В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, для определения наличия у пациента KRas дикого типа или мутации KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H используют анализ образца (например, биологического образца или биоптата (например, биоптата, залитого в парафин) от пациента (например, пациента с подозрением на рак, ассоциированный с KRas дикого типа или KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V,

G13D и/или Q61H, пациента, имеющего один или более симптомов рака, ассоциированного с KRas дикого типа или KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H, и/или пациента, имеющего повышенный риск развития рака, ассоциированного с KRas дикого типа или KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H), который может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимический метод, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с разделением на части, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественную ОТ-ПЦР в реальном времени). Как известно в данной области техники, указанные исследования обычно проводят, например, с использованием по меньшей мере одного зонда с меченой нуклеиновой кислотой или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[00065] Термин «регулирующий орган» относится к государственному органу, дающему разрешение на медицинское применение фармацевтических агентов в данной стране. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

[00066] Термин «ацил» относится к $-C(O)CH_3$.

[00067] Термины «C1–C6 алкил», «C1–C4 алкил» и «C1–C3 алкил», используемые в настоящем документе, относятся к алифатическим группам с прямой и разветвленной цепью, содержащим 1–6 атомов углерода, или 1–4 атома углерода, или 1–3 атома углерода соответственно. Примеры алкильных групп включают без ограничений метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

[00068] Термины «C1–C3 галогеналкил» и «C1–C4 галогеналкил» относятся к C1–C3 алкильной цепи или C1–C4 алкильной цепи соответственно, как определено в настоящем документе, в которых один или более атомов водорода были заменены галогеном. Примеры включают трифторметил, дифторметил и фторметил.

[00069] «C1–C4 алкиленовая» группа представляет собой C1–C4 алкильную группу, как определено выше в настоящем документе, которая расположена между двумя другими

химическими группами и служит для их соединения. Примеры алкиленовых групп включают без ограничений метилен, этилен, пропилен и бутилен.

5 [00070] Термины «С1–С3 алкокси» и «С1–С4 алкокси» относятся к –ОС1–С3 алкилу и –ОС1–С4 алкилу соответственно, причем алкильная часть является такой, как определено в настоящем документе выше.

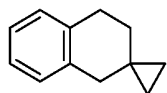
10 [00071] Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, включает насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 12 атомов углерода, например от 3 до 8 атомов углерода, и в качестве дополнительного примера от 3 до 6 атомов углерода, причем циклоалкильная группа дополнительно является необязательно замещенной одной или более группами R⁸ или R⁹, определенными в настоящем документе. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Термин «циклоалкил» также включает мостиковые циклоалкилы, такие как бицикло[1.1.1]пентанил.

15 [00072] В настоящем документе термины «С1–С3 гидроксиалкил» и «С1–С4 гидроксиалкил» относятся к –С1–С3 алкилен–ОН и –С1–С4 алкилен–ОН соответственно.

[00073] В настоящем документе термин «С2–С4 гидроксиалкинил» относится к –С2–С4 алкинилен–ОН.

20 [00074] «Арильная» группа представляет собой C₆–C₁₄ ароматический фрагмент, содержащий от одного до трех ароматических колец, который необязательно замещен одной или более группами R⁸ или R⁹, определенными в настоящем документе. В одном из вариантов реализации арильная группа представляет собой C₆–C₁₀ арильную группу. Примеры арильных групп включают без ограничений фенил, нафтил, антраценил, флуоренил и дигидробензофуранил. «Арил» также относится к бициклическим или
25 трициклическим кольцевым системам, в которых одно или два кольца соответственно упомянутой арильной кольцевой системы могут быть насыщенными или частично насыщенными, и при этом если упомянутая кольцевая система включает в себя два насыщенных кольца, то упомянутые насыщенные кольца могут быть конденсированными или спироциклическими. Пример арильной кольцевой системы, содержащей два

насыщенных кольца, где кольца являются спироциклическими, включает следующую



кольцевую систему:

- [00075] «АраС1–С6 алкильная» или «арилалкильная» группа содержит арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, каждая из которых независимо может быть необязательно замещенной или незамещенной. Примером аралкильной группы является (С₆–С₁₀)арил(С₁–С₆)алкил-, включая, без ограничений, бензил, фенэтил и нафтилметил. Примером замещенного араС1–С6 алкила является такой, в котором алкильная группа замещена гидроксиалкилом.
- [00076] «Гетероциклил» или «гетероциклическая» группа представляет собой кольцевую структуру, содержащую от 3 до 12 атомов, например от 4 до 8 атомов, причем один или более атомов выбраны из группы, состоящей из N, O и S, при этом кольцевой атом N может быть окислен до N–O, а кольцевой атом S может быть окислен до SO или SO₂, остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Гетероциклил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, спироциклическую или мостиковую систему колец. Гетероциклическая группа необязательно замещена одной или более группами R⁸ или R⁹ на кольцевом атоме углерода или кольцевом атоме азота в одном или более положениях, причем R⁶ является таким, как определено для формулы I. Гетероциклическая группа также независимо необязательно замещена на кольцевом атоме азота алкилом, аралкилом, алкилкарбонилем или на атоме серы нижшим алкилом.
- Примеры гетероциклических групп включают, без ограничений, эпокси, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, имидазопиридинил, тиазолидинил, дитианил, тритианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидинонил, хинуклидинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, морфолинил, азепанил, оксазепанил, азабициклогексанилы, азабициклогептанил, азабициклооктанилы, азабициклононанилы (например, октагидроиндолизинил), азаспирогептанилы, дигидро-1Н,3Н,5Н-оксазоло[3,4-с]оксазолил, тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин], гексагидро-1Н-пирролизинил, гексагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]оксазинил, октагидроиндолизинил,

оксаазаспирононанилы, оксаазаспирооктанилы, диазаспирононанилы, оксаазабиоциклогептанилы, гексагидропирролизинил-4(1H)-оксид, тетрагидро-2H-тиопиранил-1-оксид и тетрагидро-2H-тиопиранил-1,1-диоксид. Из объема указанного термина конкретным образом исключены соединения, содержащие расположенные по соседству атомы O и/или S в кольце.

[00077] В настоящем документе термин «гетероарил» относится к группам, содержащим от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14 π -электронов, распределенных в циклической структуре; и содержащим, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов на кольцо или от одного до трех гетероатомов в по меньшей мере одном кольце, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиनाзолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. «Гетероарил» также относится к бициклическим кольцевым системам, содержащим, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов на кольцо,

выбранных из группы, состоящей из N, O и S, в которых одна кольцевая система может быть насыщенной или частично насыщенной.

5 [00078] В настоящем документе «эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для отрицательной модуляции или ингибирования активности одного или более из KRas дикого типа, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H. Указанное количество может быть введено в виде одной дозировки или может быть введено согласно режиму, при котором оно является эффективным.

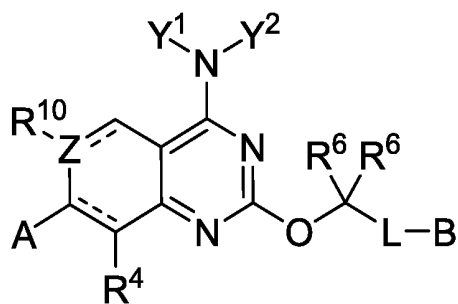
10 [00079] В настоящем документе «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для облегчения или какого-либо ослабления симптома, или остановки или обратного развития прогрессирования патологического состояния, или отрицательной модуляции или ингибирования активности одного или более из KRas дикого типа, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H. Указанное количество может быть введено в виде одной дозировки или может быть введено согласно режиму, при котором оно является эффективным.

20 [00080] В данном контексте лечение означает любой способ, посредством которого происходит облегчение или иное благоприятное изменение симптомов или патологии состояния, нарушения или заболевания. Лечение также включает любое фармацевтическое применение композиций согласно настоящему описанию.

[00081] В настоящем документе ослабление симптомов конкретного нарушения путем введения конкретной фармацевтической композиции относится к любому облегчению, которое может быть постоянным или временным, долгосрочным или краткосрочным, которое может быть объяснено или связано с введением композиции.

25 СОЕДИНЕНИЯ

[00082] В одном варианте осуществления изобретения предложены соединения формулы (I):

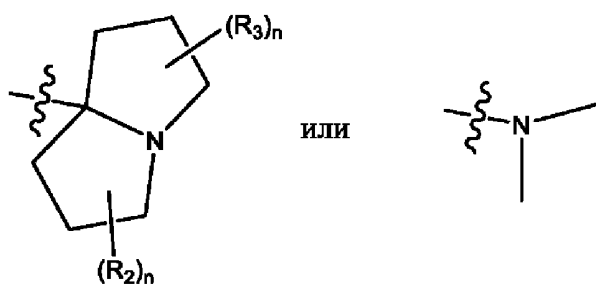


Формула (I)

или их фармацевтически приемлемые соли, где:

[00083] A представляет собой арил или гетероарил, причем арил или гетероарил
5 необязательно замещен 1–4 R¹;

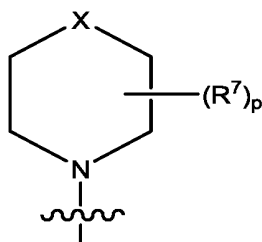
[00084] B представляет собой:



[00085] Y¹ представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, C1–C4 алкил, L–C3–C6
10 циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R⁹, L-гетероарил, необязательно замещенный
1–4 R⁸, L-арил, необязательно замещенный 1–4 R⁸, L–C(O)–NH₂ и L-гетероцикл,
необязательно замещенный 1–2 оксогруппами (=O) или оксосодержащим заместителем и
необязательно дополнительно замещенный 1–2 R⁸;

[00086] Y² представляет собой водород или C1–C4 алкил;

[00087] или Y¹ и Y² соединены с образованием:



где X выбран из: связи, $-S-$, $-O-$, $-N<$, $-CH_2-N<$, $-CH_2-CH_2-N<$, $-CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ и $-S-CH_2-$;

[00088] каждый R^1 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксиль, C1–C4 алкил, $-S-C1-C3$ алкил, C2–C4 алкенил, C2–C4 алкинил, C2–C4 гидроксильалкинил, C1–C3 цианоалкил, триазолил, C1–C3 галогеналкил, $-O-C1-C3$ галогеналкил, $-S-C1-C3$ галогеналкил, C1–C3 алкокси, гидроксиль–C1–C3 алкил, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, $-C3-C4$ алкинил(NR^5)₂, $-N(R^5)_2$, дейтеро–C2–C4 алкинил, (C1–C3 алкокси)галоген–C1–C3 алкил– или C3–C6 циклоалкил, причем упомянутый C3–C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1–C3 алкилом;

[00089] каждый R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, гидроксиль, галоген, C1–C3 алкил, $=CH_2$, $=CH$ (галоген), $=C$ (галоген)₂, C1–C3 цианоалкил, C1–C3 гидроксильалкил, $HC(=O)-$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

[00090] каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, гидроксиль, галоген, C1–C3 алкил, $=CH_2$, $=CH$ (галоген), $=C$ (галоген)₂, C1–C3 цианоалкил, C1–C3 гидроксильалкил, $HC(=O)-$, $-COC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

[00091] R^4 представляет собой водород, галоген или C1–C3 алкил;

[00092] каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1–C3 алкил;

[00093] каждый R^6 независимо представляет собой водород, гидроксиль, C1–C4 гидроксильалкил или гетероарил;

[00094] каждый R^7 независимо представляет собой водород, C1–C3 алкил, гидроксиль, галоген, C1–C3 галогеналкил, $-NH_2$, $-NH$ (C1–C3 алкил), $-N$ (C1–C3 алкил)₂, оксо ($=O$), $-O-$ (C1–C3 алкил), $-(C1-C3 алкил)-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (C1–C3 алкил), $-C(O)NH_2$, $-$

$C(O)NH(C1-C3$ алкил), $-C(O)N(C1-C3$ алкил) $_2$, $-CN$, арил, $-CH_2-S(O)_2NH_2$ или гетероарил, необязательно независимо замещенный 1–2 $C1-C3$ алкилами, $-CN$ или $C(O)NH_2$,

5 [00095] два R^7 на одном атоме необязательно соединены с образованием спироциклического кольца, выбранного из $C3-C6$ циклоалкила и гетероцикла, где упомянутое спироциклическое кольцо необязательно замещено 1–4 заместителями, независимо выбранными из оксо ($=O$), галогена, гидроксид, $C1-C3$ алкила и $-O-(C1-C3$ алкила),

10 [00096] два R^7 на смежных атомах необязательно соединены с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из $C3-C6$ циклоалкила, необязательно замещенного 1–4 R^8 , гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R^8 , арила, необязательно замещенного 1–4 R^8 , и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R^8 , и

15 [00097] два R^7 на несмежных атомах необязательно соединены с образованием мостика, содержащего 1–3 члена, выбранных из (i) $-CH_2-$, необязательно замещенного 1–2 заместителями, выбранными из гидроксид, циано, $-галогена$, $C1-C4$ алкила и NH_2 , (ii) до одного $-O-$, (iii) до одного $-S-$ и (iv) до одного $-NH-$;

20 [00098] каждый R^8 независимо представляет собой $C1-C3$ алкил, гидроксид, галоген, $-NH_2$, $-NH(C1-C3$ алкил), $-N(C1-C3$ алкил) $_2$, оксо ($=O$), $-O-(C1-C3$ алкил), $-(C1-C3$ алкил) $-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C1-C3$ алкил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C1-C3$ алкил), $-C(O)N(C1-C3$ алкил) $_2$, $-C(O)$ -пирролидин или $-CN$;

[00099] каждый R^9 независимо представляет собой $C1-C3$ алкил, гидроксид, галоген, оксо ($=O$), $-O-(C1-C3$ алкил), $-(C1-C3$ алкил) $-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C1-C3$ алкил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C1-C3$ алкил), $-C(O)N(C1-C3$ алкил) $_2$ или $-CN$;

25 [000100] R^{10} отсутствует, представляет собой водород, дейтерий, гидроксид, галоген, $C1-C3$ алкил, дейтерированный $C1-C3$ алкил, $C2-C3$ алкенил, дейтерированный $C2-C3$ алкенил или $C3-C6$ циклоалкил;

[000101] L представляет собой связь, $-C1-C4$ алкил-, $-NH-$, $-N(C1-C3$ алкил)- или циклопропил- CH_2- ;

[000102] Z представляет собой C или O, причем если Z представляет собой C, то 6-членное кольцо, которое включает в себя Z, является ароматическим, и при этом если Z представляет собой O, то 6-членное кольцо, которое включает в себя Z, представляет собой оксан;

5 [000103] каждый n равен 0–3;

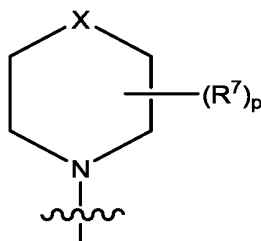
[000104] o равен 1–6; и

[000105] p равен 1–8.

[000106] Такой вариант осуществления может включать соединения или соли, в которых:

10 [000107] A представляет собой арил, необязательно замещенный 1–4 R¹;

[000108] Y¹ и Y² соединены с образованием:



где X выбран из: связи, –S–, –O–, –N<, –CH₂–N<, –CH₂–CH₂–N<, –CH–, –CH₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–CH₂–, –O–CH₂– и –S–CH₂–;

15 [000109] каждый R¹ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, C1–C4 алкил, –S–C1–C3 алкил, C2–C4 алкенил, C2–C4 алкинил, C2–C4 гидроксипропилил, C1–C3 цианоалкил, триазолил, C1–C3 галогеналкил, –O–C1–C3 галогеналкил, –S–C1–C3 галогеналкил, C1–C3 алкокси, гидроксид–C1–C3 алкил, –CH₂C(=O)N(R⁵)₂, –C3–C4 алкинил(NR⁵)₂, –N(R⁵)₂ или (C1–C3 алкокси)галоген–C1–C3 алкил–;

20 [000110] каждый R⁶ независимо представляет собой водород, гидроксид, C1–C4 гидроксипропилил или гетероарил;

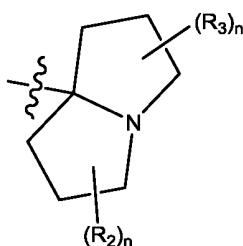
- [000111] каждый R^7 независимо представляет собой водород, C1–C3 алкил, гидрокси, галоген, C1–C3 галогеналкил, $-NH_2$, $-NH(C1-C3 \text{ алкил})$, $-N(C1-C3 \text{ алкил})_2$, оксо ($=O$), $-O-(C1-C3 \text{ алкил})$, $-(C1-C3 \text{ алкил})-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C1-C3 \text{ алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C1-C3 \text{ алкил})$, $-C(O)N(C1-C3 \text{ алкил})_2$, $-CN$ или $-CH_2-S(O)_2NH_2$,
- 5 [000112] два R^7 на одном атоме необязательно соединены с образованием спироциклического кольца, выбранного из C3–C6 циклоалкила и гетероцикла, где упомянутое спироциклическое кольцо необязательно замещено 1–4 заместителями, независимо выбранными из оксо ($=O$), галогена, гидрокси, C1–C3 алкила и $-O-(C1-C3 \text{ алкила})$,
- 10 [000113] два R^7 на смежных атомах необязательно соединены с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C3–C6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–4 R^8 , гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R^8 , арила, необязательно замещенного 1–4 R^8 , и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R^8 , и
- [000114] два R^7 на несмежных атомах необязательно соединены с образованием мостика, содержащего 1–3 члена, выбранных из (i) $-CH_2-$, необязательно замещенного 1–2 заместителями, выбранными из гидрокси, циано, $-галогена$, C1–C4 алкила и NH_2 , (ii) до одного $-O-$, (iii) до одного $-S-$ и (iv) до одного $-NH-$;
- 15 [000115] каждый R^8 независимо представляет собой C1–C3 алкил, гидрокси, галоген, $-NH_2$, $-NH(C1-C3 \text{ алкил})$, $-N(C1-C3 \text{ алкил})_2$, оксо ($=O$), $-O-(C1-C3 \text{ алкил})$, $-(C1-C3 \text{ алкил})-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C1-C3 \text{ алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C1-C3 \text{ алкил})$, $-C(O)N(C1-C3 \text{ алкил})_2$, $-C(O)$ -пирролидин или $-CN$;
- 20 [000116] R^{10} отсутствует, представляет собой водород, дейтерий, гидрокси, галоген, C1–C3 алкил, дейтерированный C1–C3 алкил, C2–C3 алкенил, дейтерированный C2–C3 алкенил или C3–C6 циклоалкил;
- 25 [000117] L представляет собой связь, $-C1-C4 \text{ алкил}-$, $-NH-$, $-N(C1-C3 \text{ алкил})-$ или циклопропил- CH_2- ;
- [000118] Z представляет собой C или O, причем если Z представляет собой C, то 6-членное кольцо, которое включает в себя Z, является ароматическим, и при этом если Z

представляет собой O, то 6-членное кольцо, которое включает в себя Z, представляет собой оксан;

[000119] каждый n равен 0–3; и

[000120] p равен 1–8.

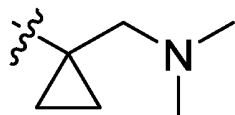
- 5 [000121] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, В представляет собой:



[000122] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, В представляет собой диметиламино.

- 10 [000123] В некоторых вариантах осуществления А представляет собой нафтил.

[000124] В определенных вариантах осуществления –L–В представляет собой:



[000125] В определенных вариантах осуществления А представляет собой индазолил.

- 15 [000126] В определенных вариантах осуществления А представляет собой бензотиофенил.

[000127] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере один R^1 представляет собой C1–C4 алкил.

- [000128] В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере один R^1 представляет собой галоген и предпочтительно представляет собой фтор.
- 5 [000129] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере один R^1 представляет собой гидроксильную группу.
- [000130] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере один R^2 представляет собой галоген и предпочтительно представляет собой фтор.
- 10 [000131] В определенных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой галоген и предпочтительно представляет собой фтор.
- [000132] В определенных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 выбран из группы, состоящей из этилена, фторэтилена и дифторэтилена.
- [000133] В определенных вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой галоген и предпочтительно представляет собой фтор.
- 15 [000134] В определенных вариантах осуществления изобретения один или оба R^6 представляют собой C_1 – C_4 алкил.
- [000135] В определенных вариантах осуществления изобретения один или оба R^6 представляют собой водород.
- 20 [000136] В определенных вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, два R^7 на одном атоме соединены с образованием спироциклического кольца, выбранного из C_3 – C_6 циклоалкила и гетероцикла, где упомянутое спироциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из оксо ($=O$), галогена, гидроксильной группы, C_1 – C_3 алкила и $-O-(C_1-C_3)$ алкила).
- 25 [000137] В определенных вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, два R^7 на смежных атомах соединены с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C_3 – C_6 циклоалкила, необязательно

замещенного 1–4 R⁸; гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R⁸; арила, необязательно замещенного 1–4 R⁸, и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R⁸.

[000138] В определенных вариантах осуществления изобретения два R⁷ на несмежных атомах соединены с образованием мостика, содержащего 1–3 члена, 5 выбранных из (i) –CH₂–, необязательно замещенного 1–2 заместителями, выбранными из гидроксидной, циано-, галогено-, C1–C4 алкил- и NH₂, (ii) до одного –O–, (iii) до одного –S– и (iv) до одного –NH–.

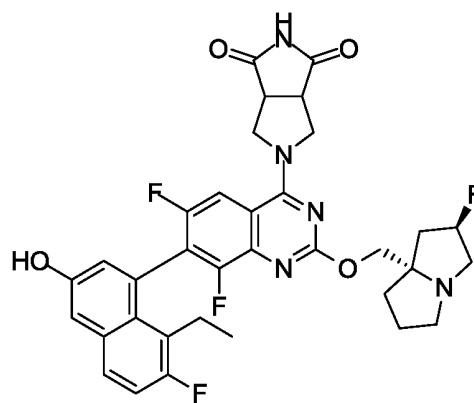
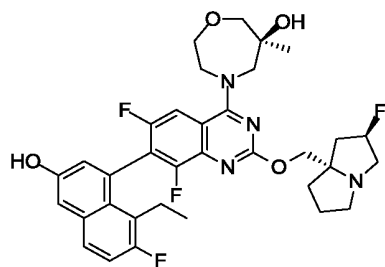
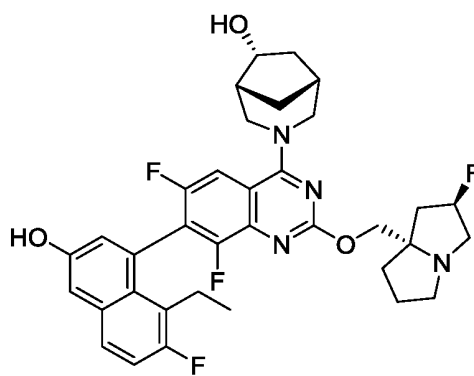
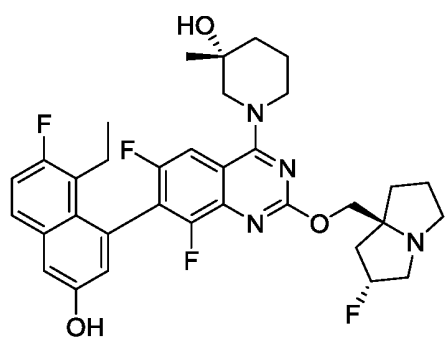
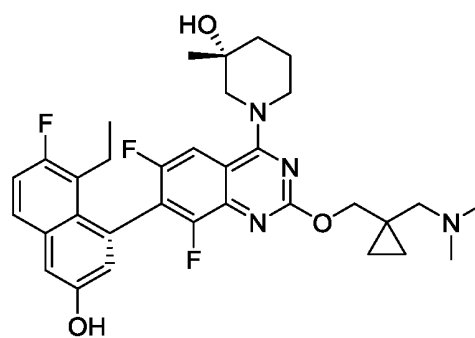
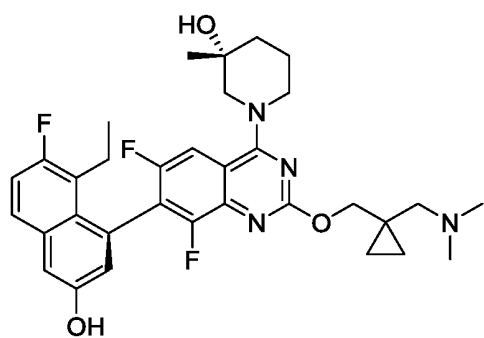
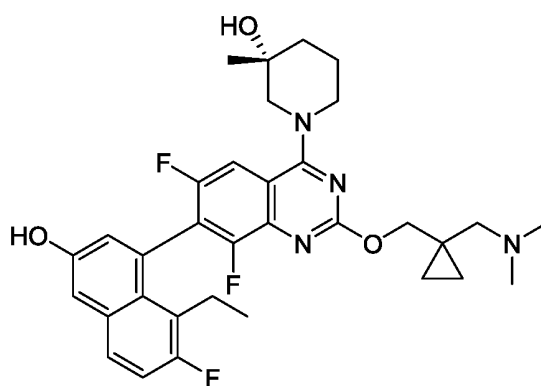
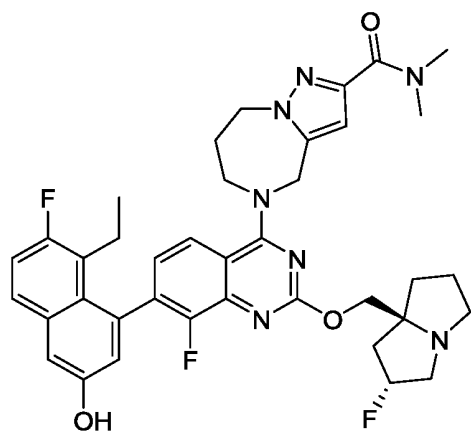
[000139] В определенных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере 10 один R⁸ представляет собой C1–C4 алкил.

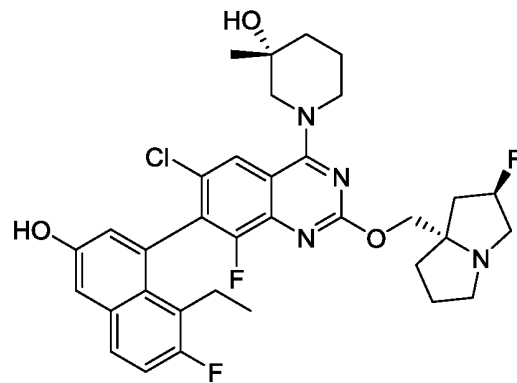
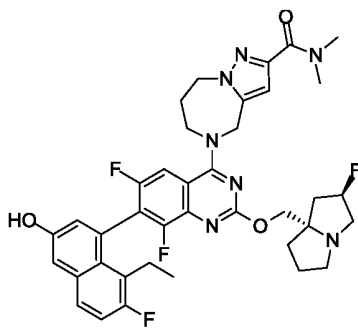
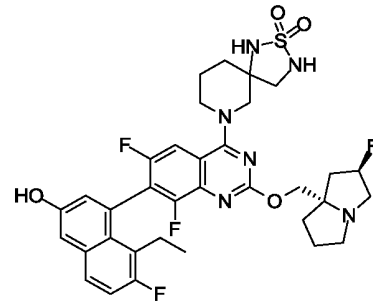
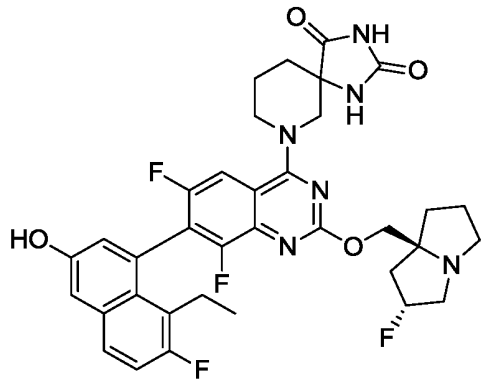
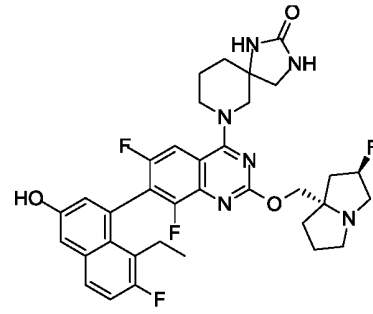
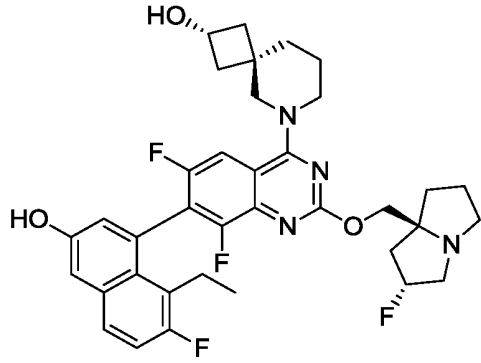
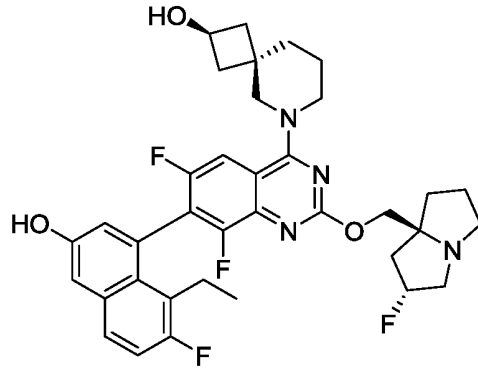
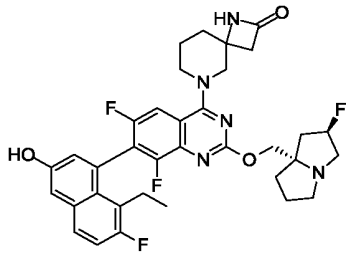
[000140] В определенных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R⁸ представляет собой гидроксидную или C1–C3 алкил-гидроксидную.

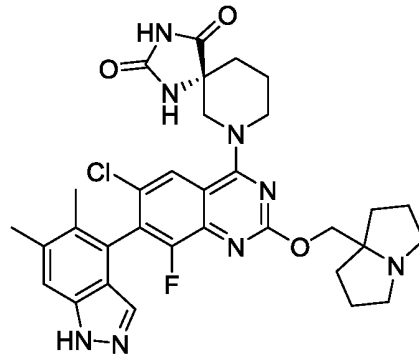
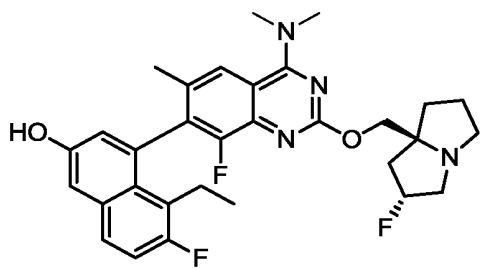
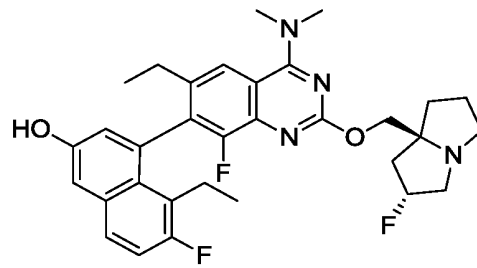
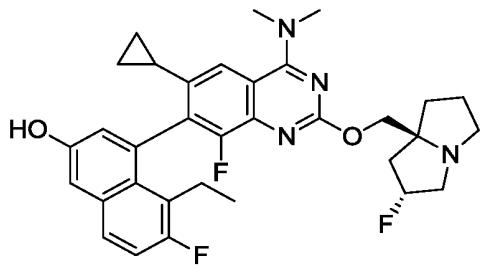
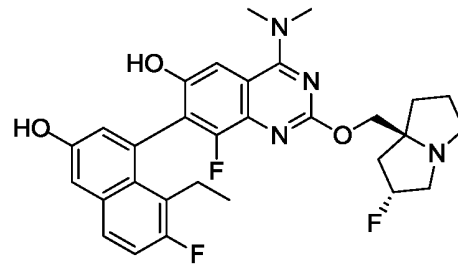
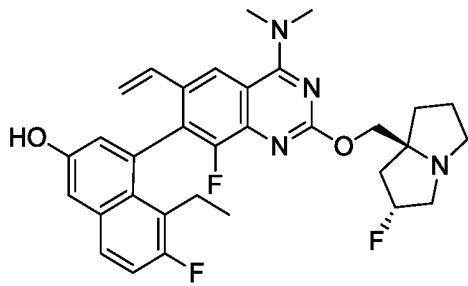
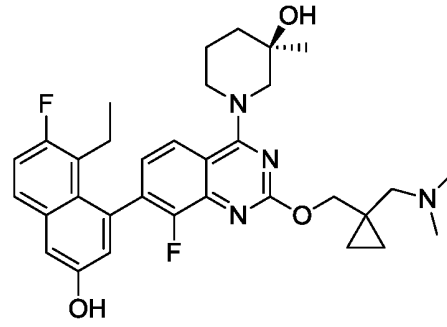
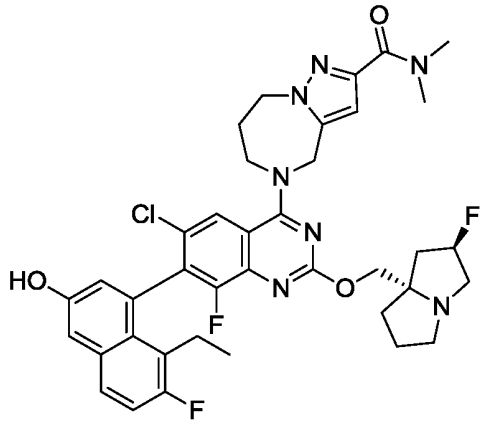
[000141] В определенных вариантах осуществления изобретения один или два R⁸ представляют собой оксо (=O).

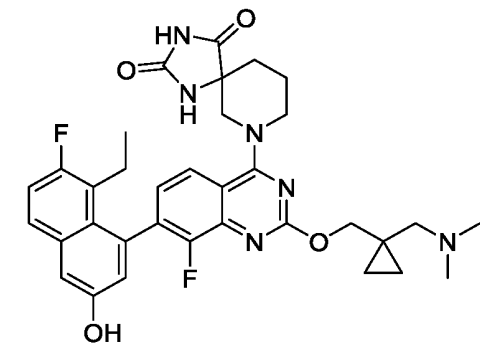
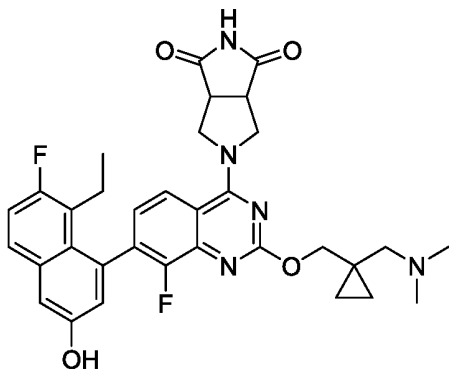
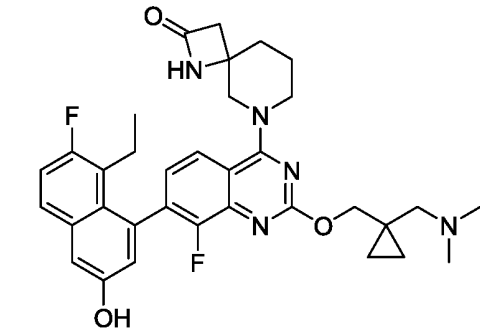
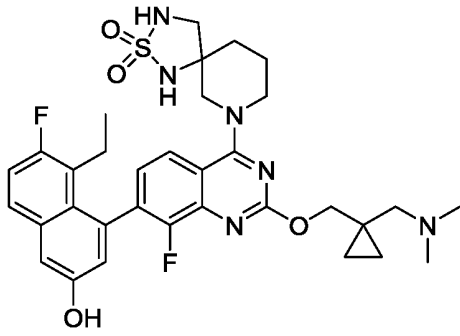
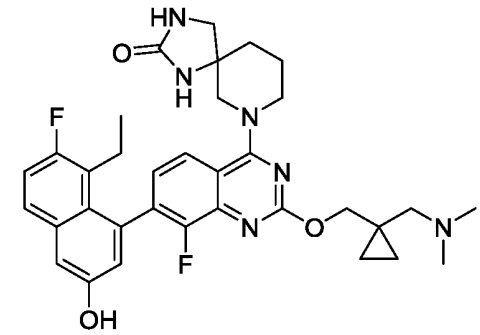
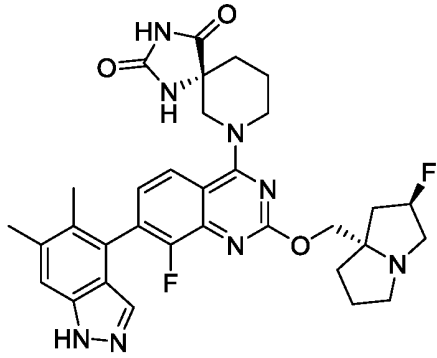
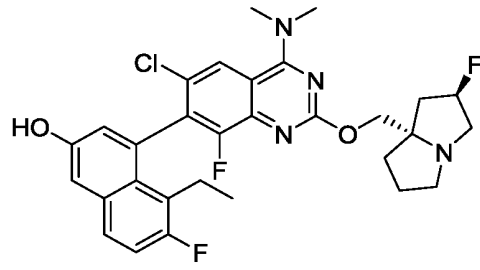
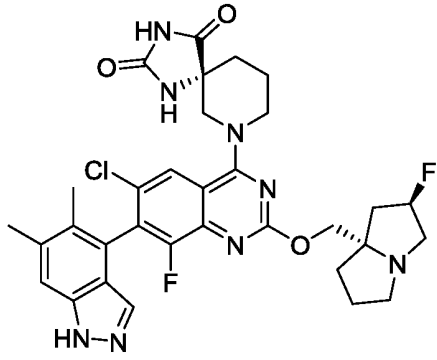
15 [000142] В определенных вариантах осуществления изобретения Y¹ и Y² соединены с образованием пиперидина, азепана, азокана, тиазепина, диазепана, оксазепана, азетидина, пирролидина, пиперазина, связанных с конденсированным кольцом посредством азота или тиоморфолина.

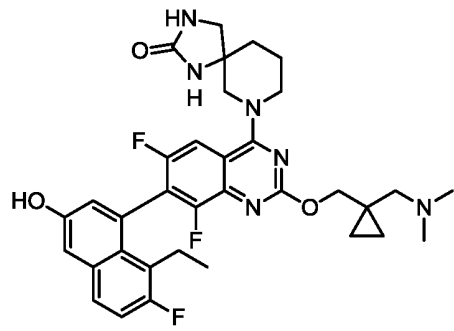
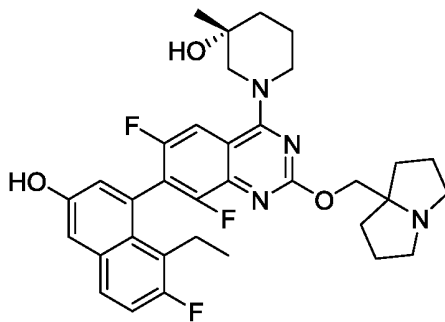
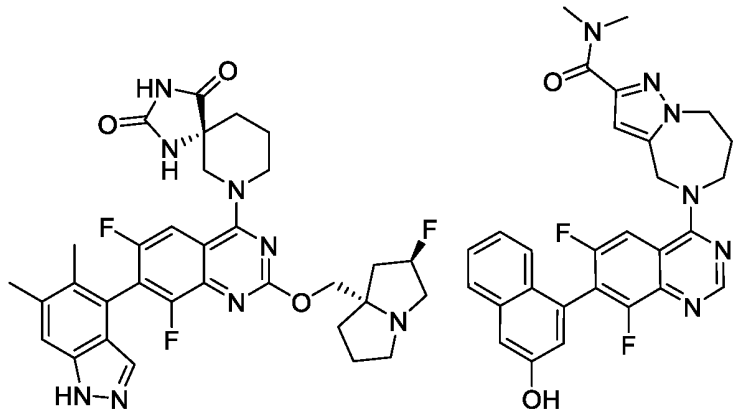
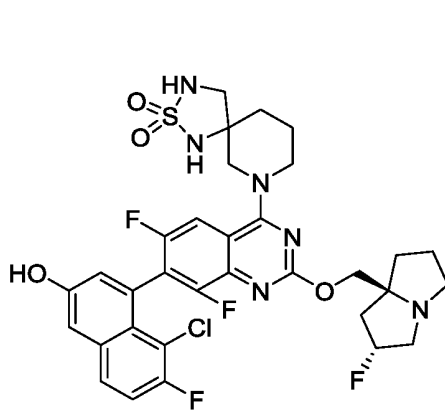
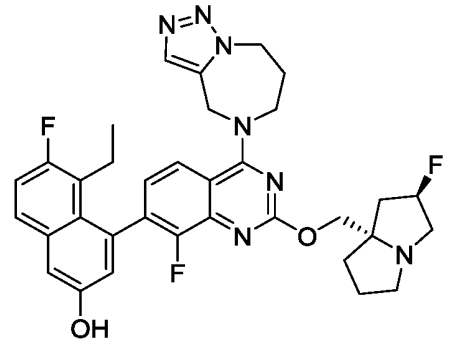
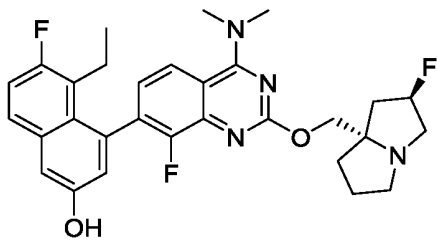
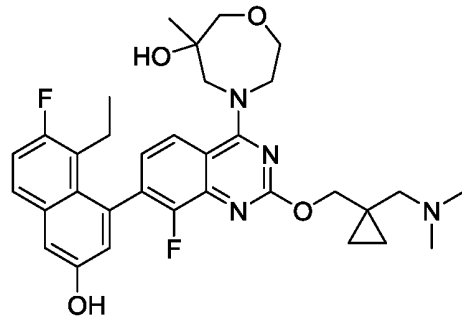
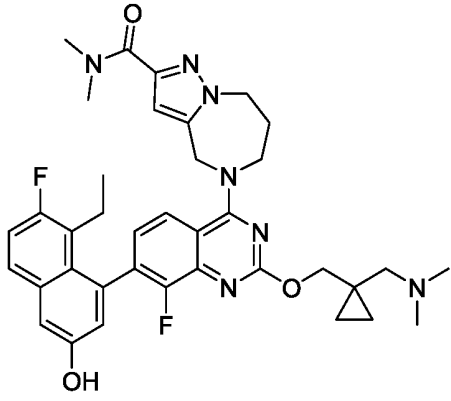
[000143] Не имеющие ограничительного характера примеры соединений формулы (I) 20 выбраны из группы, состоящей из:

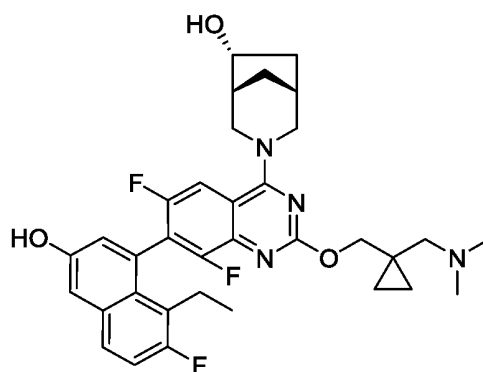
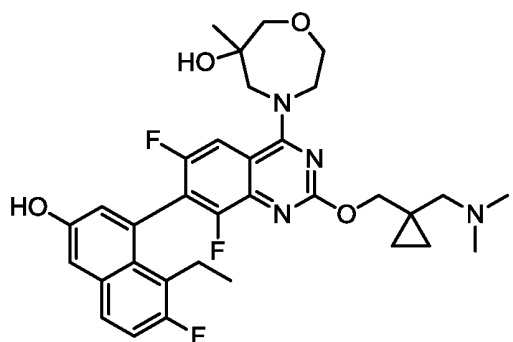
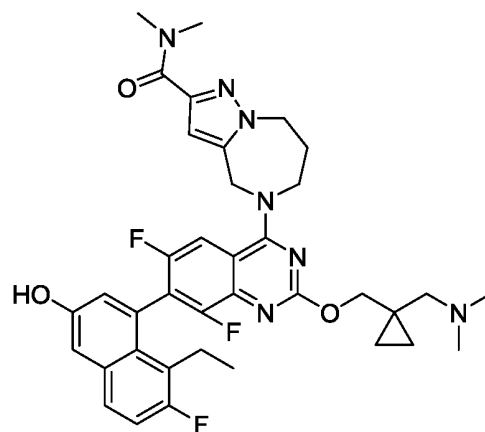
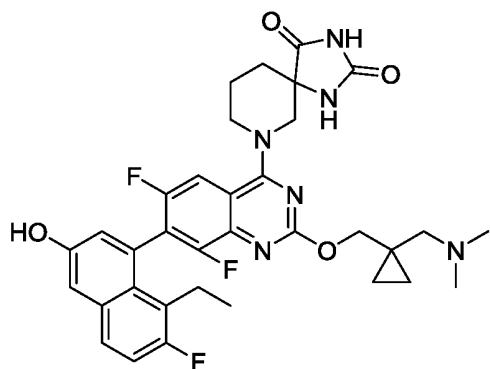
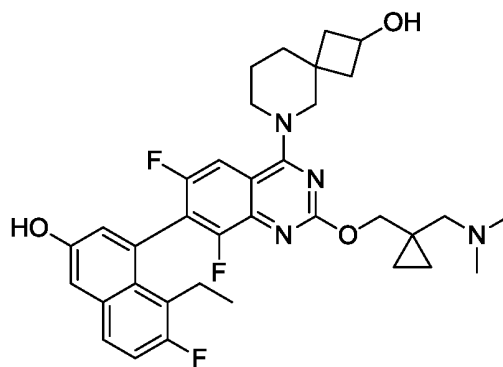
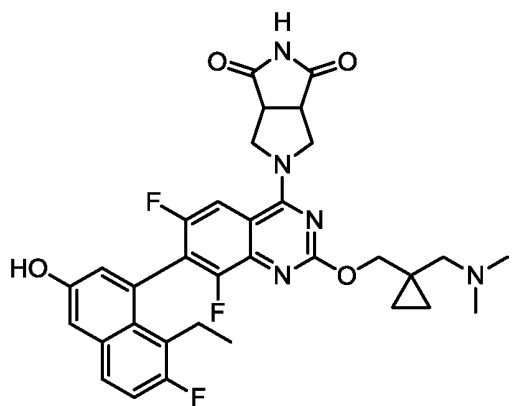
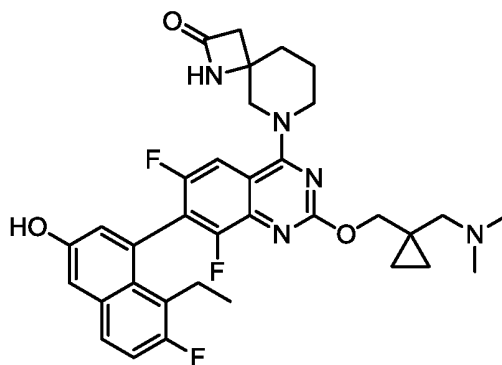
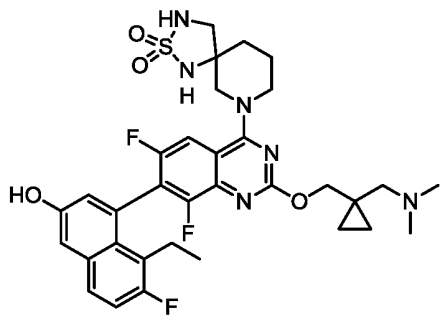


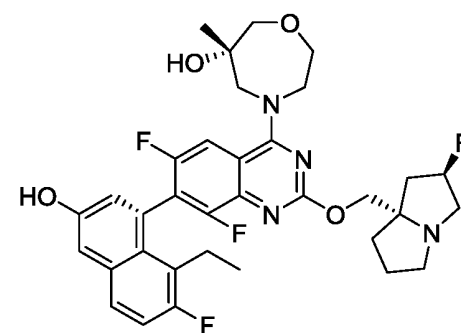
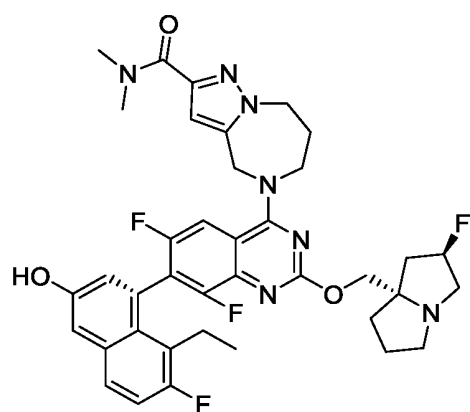
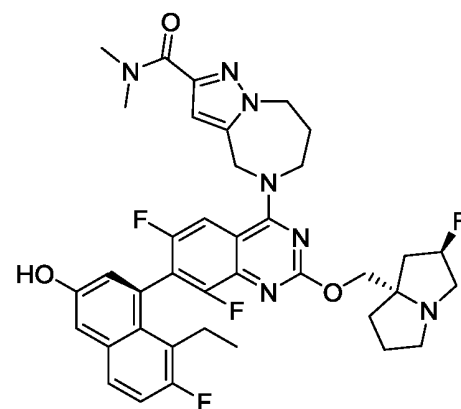
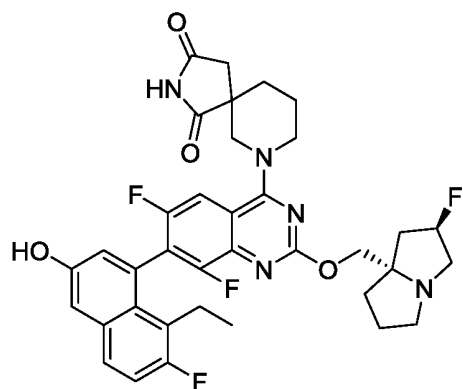
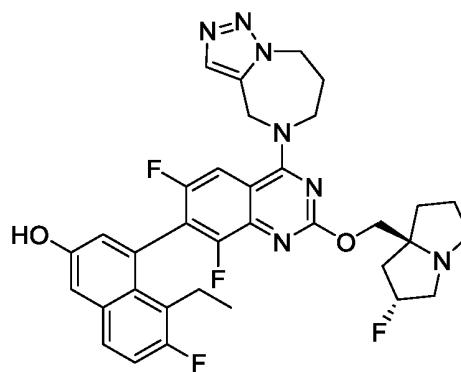
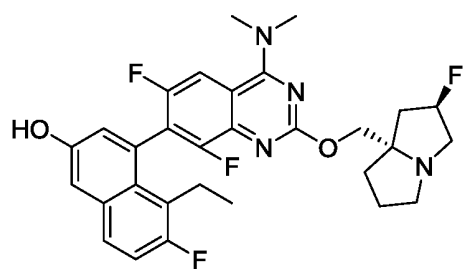
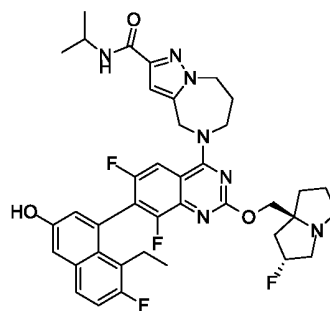
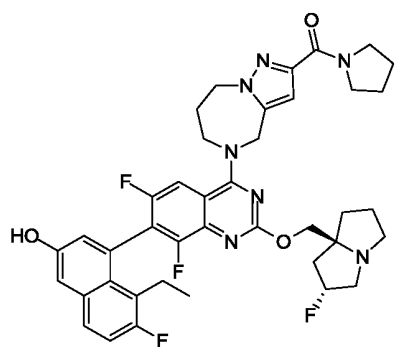


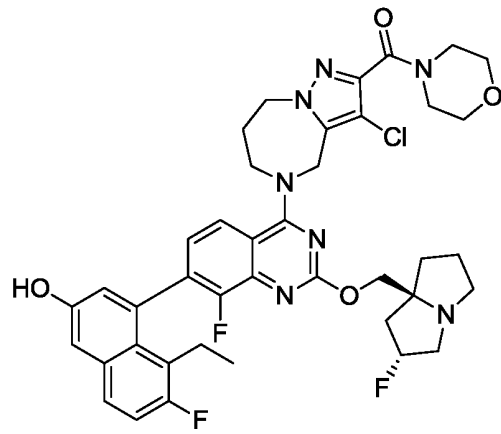
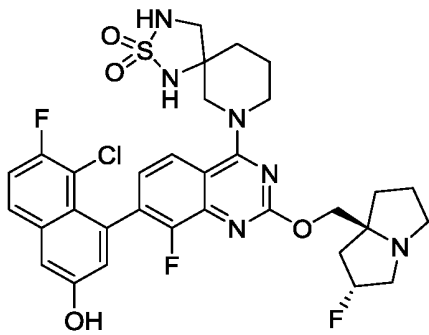
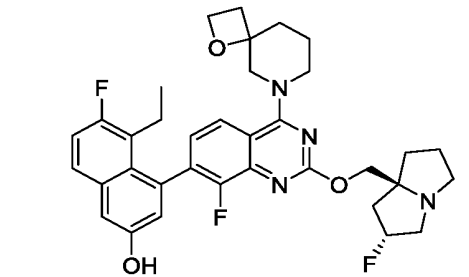
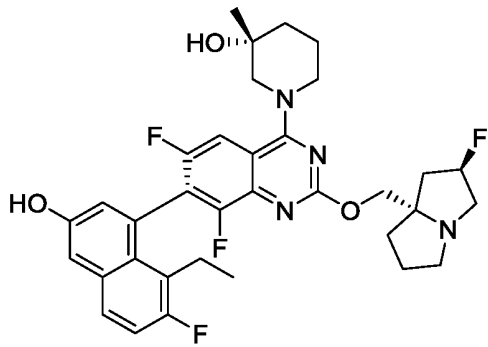
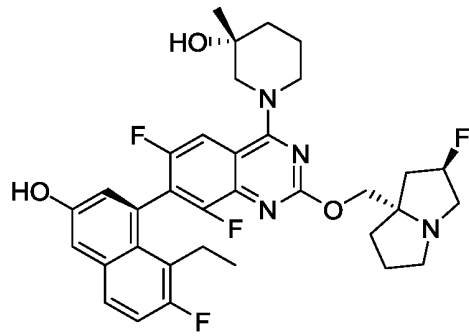
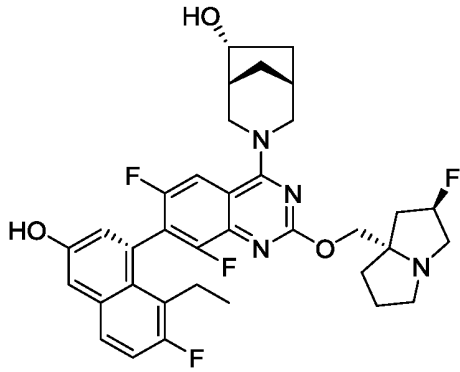
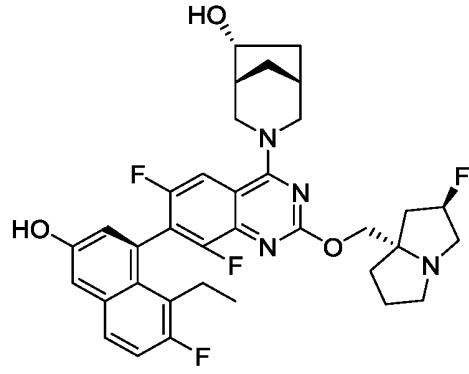
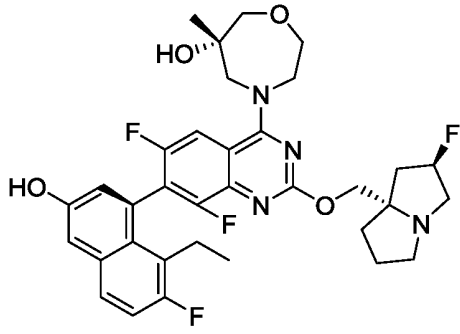


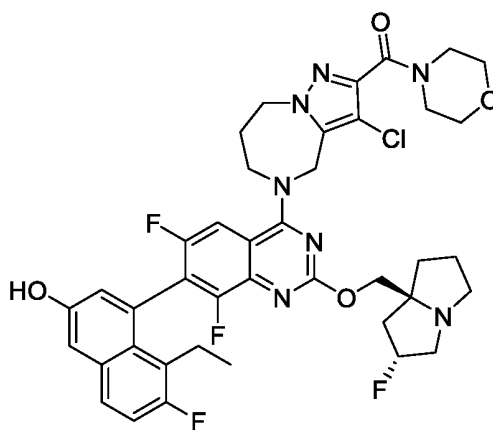
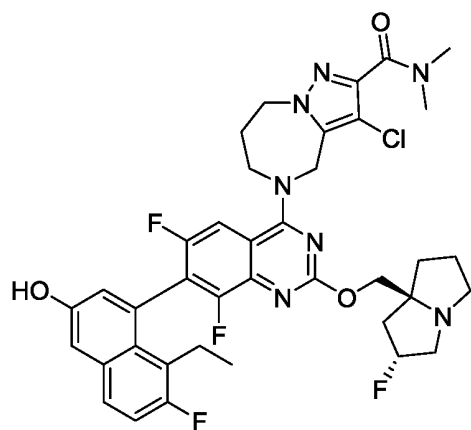
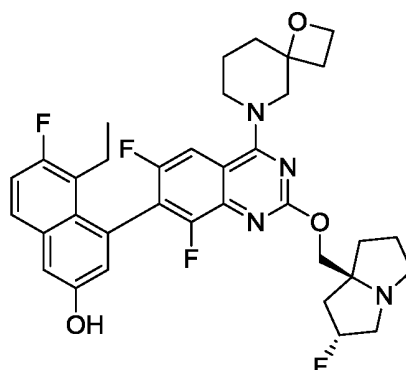
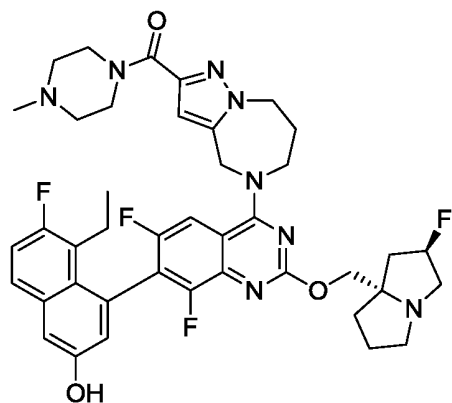
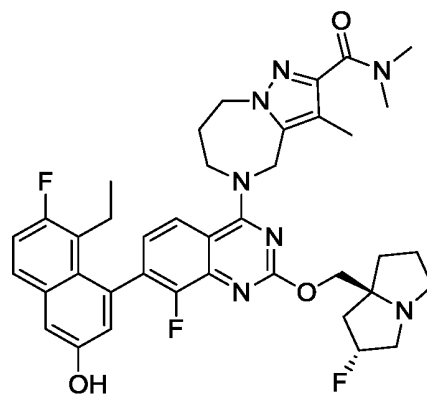
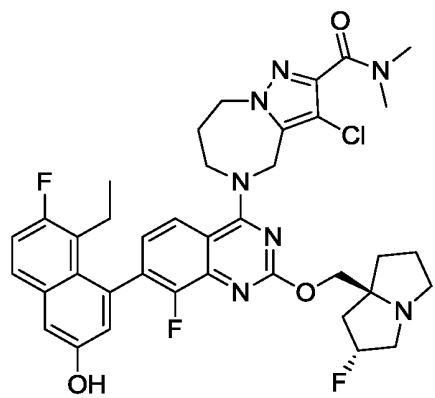


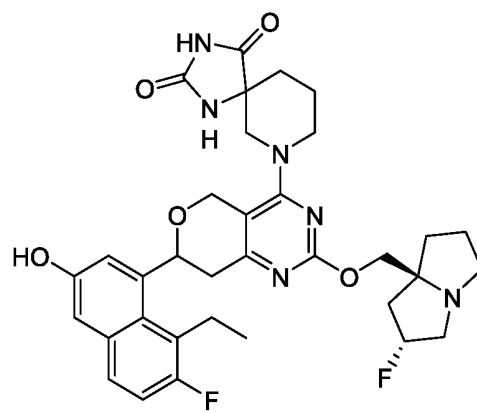
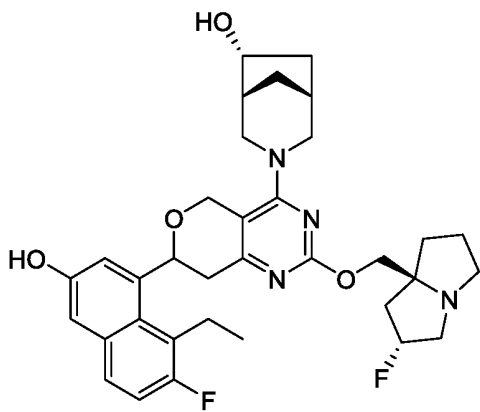
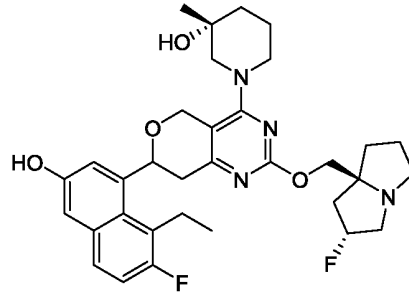
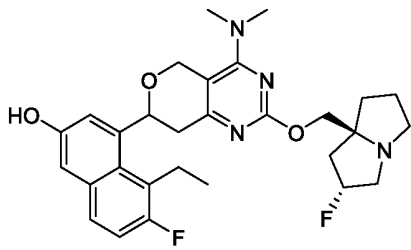
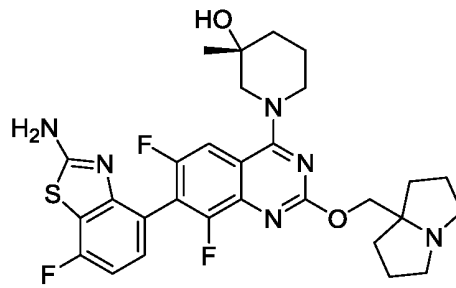
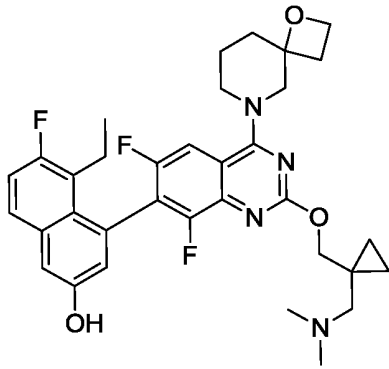
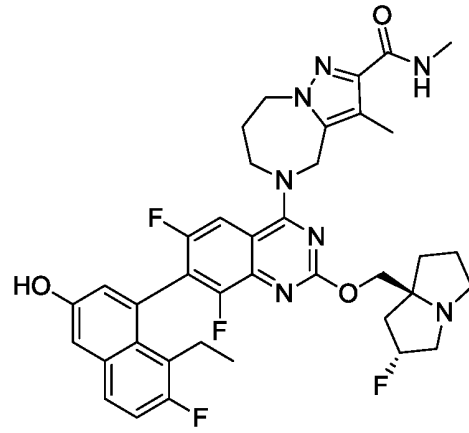
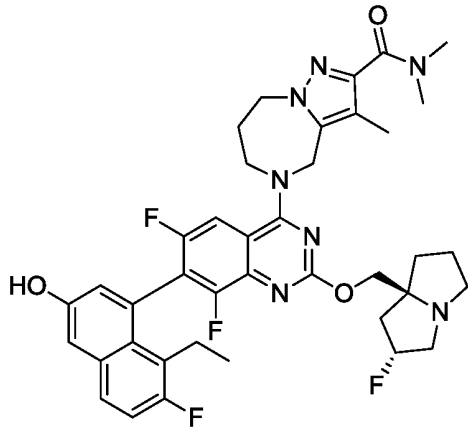


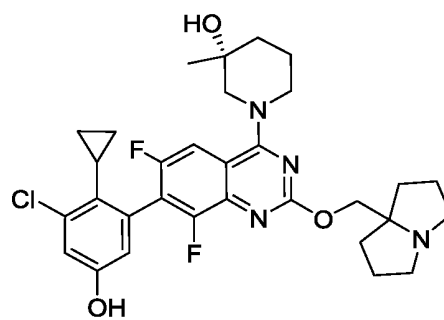
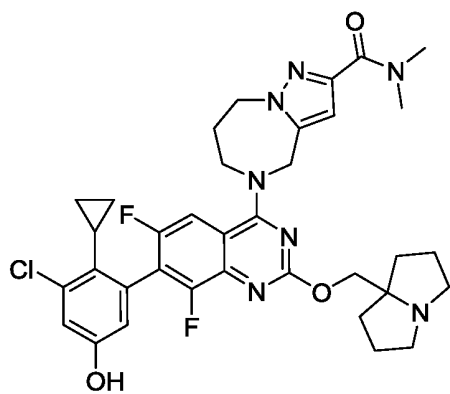
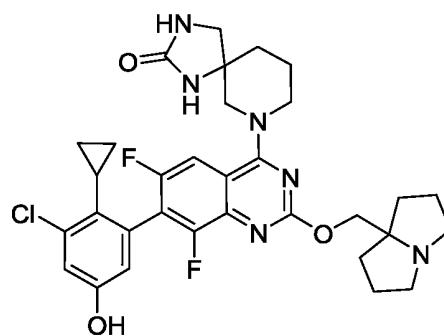
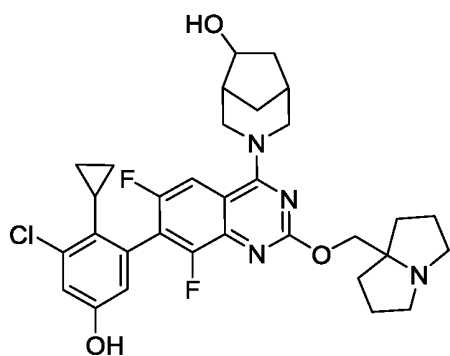
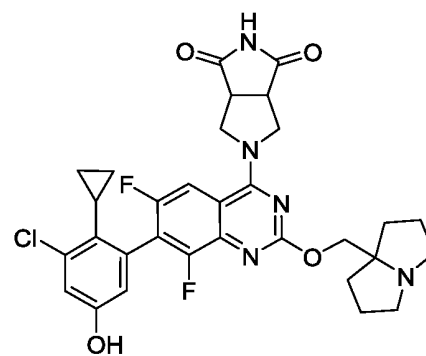
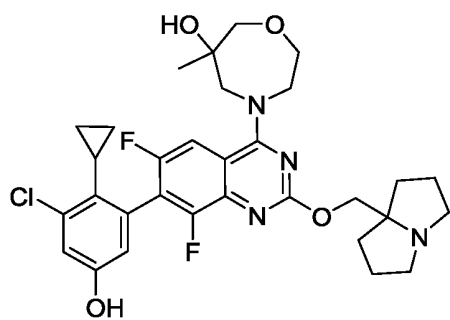
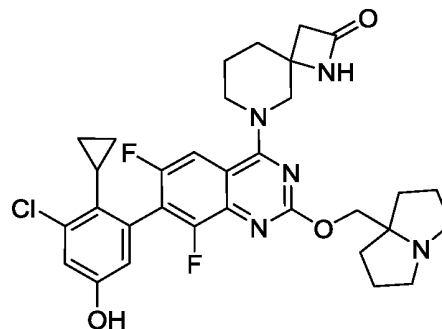
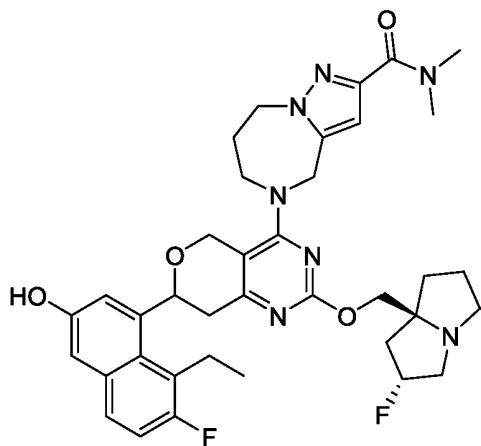


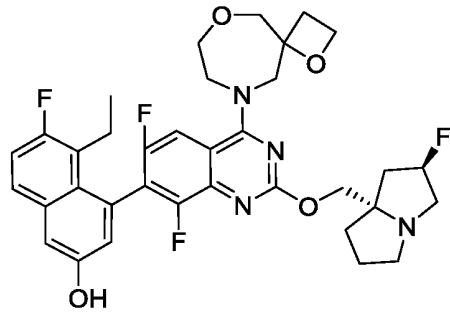
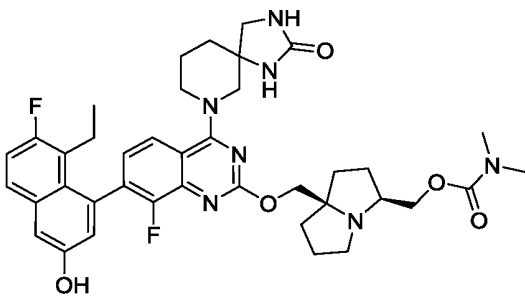
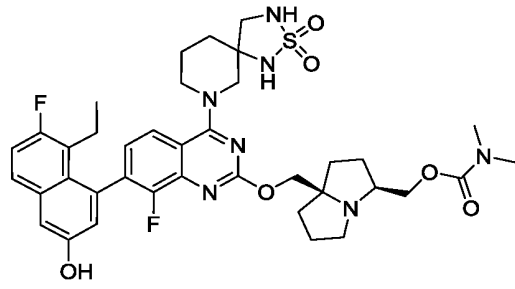
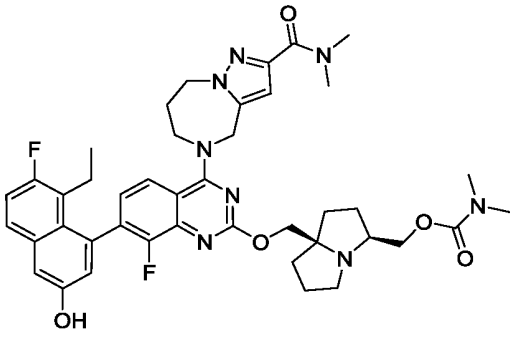
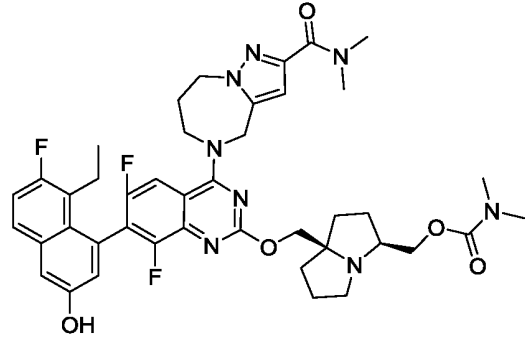
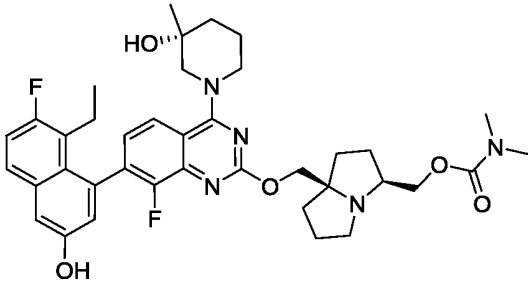
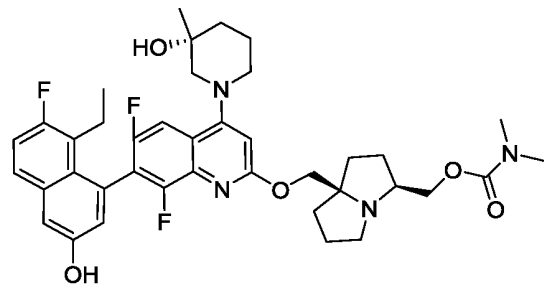
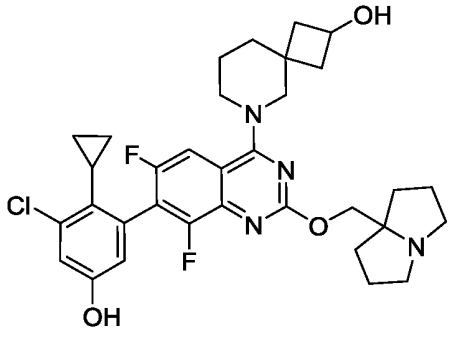


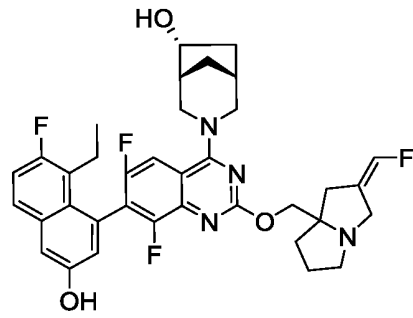
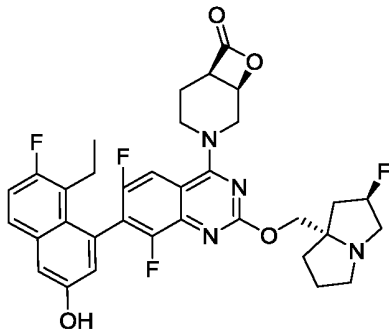
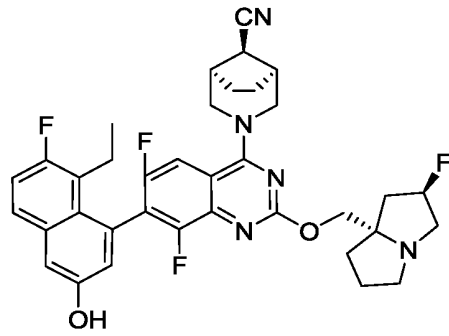
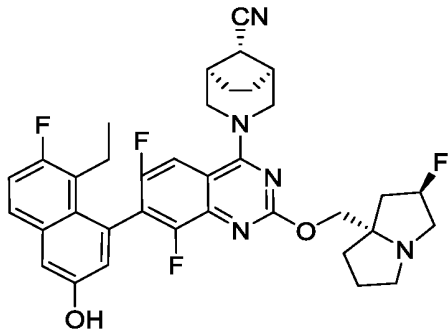
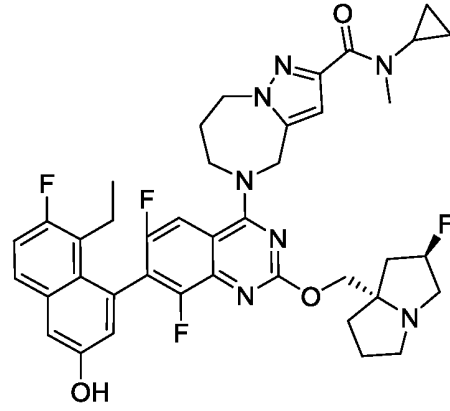
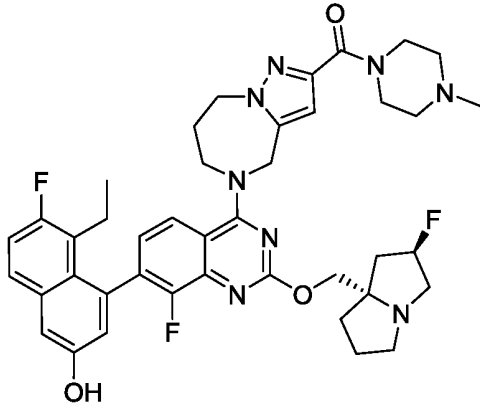
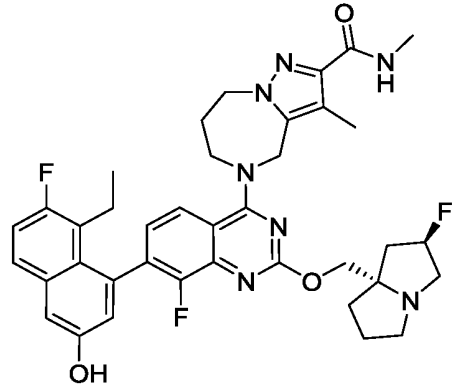
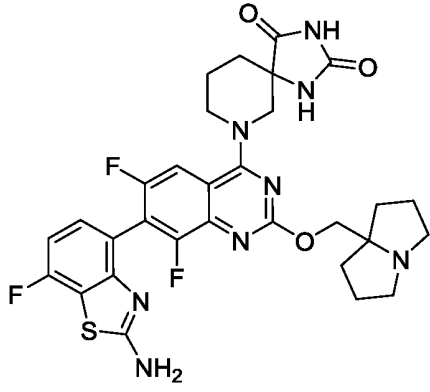


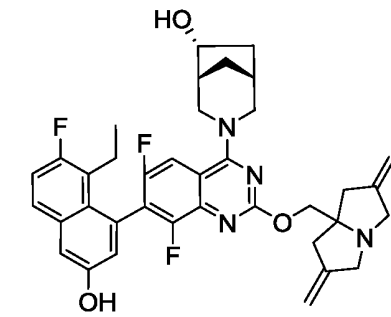
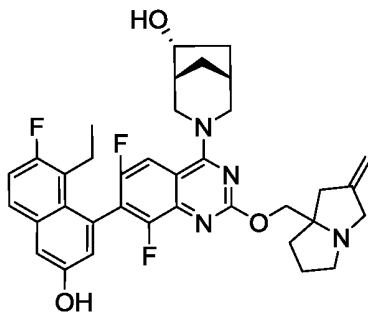
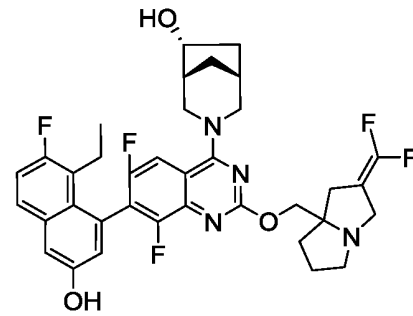
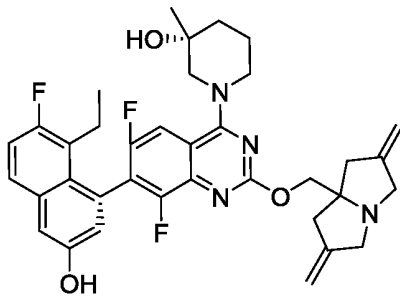
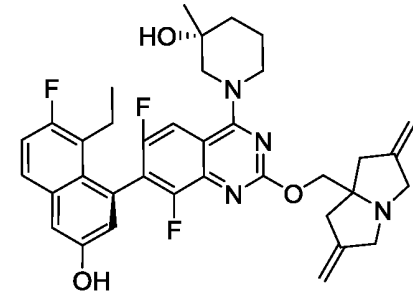
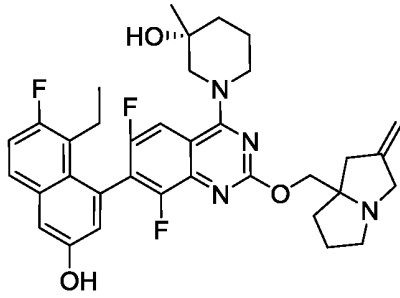
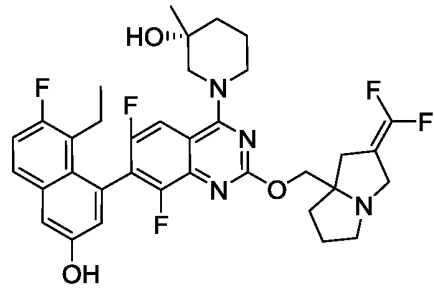
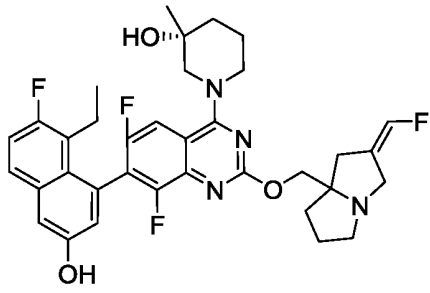
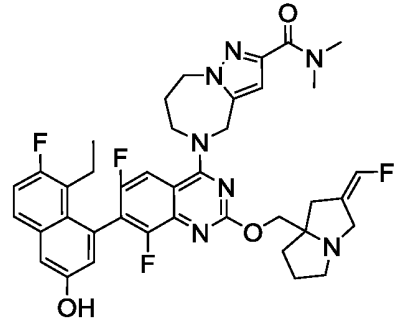
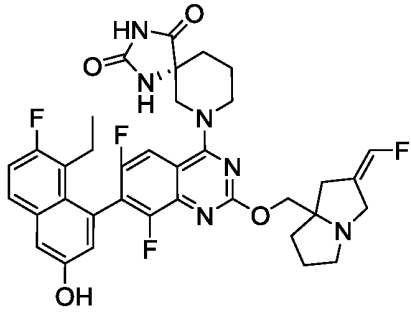


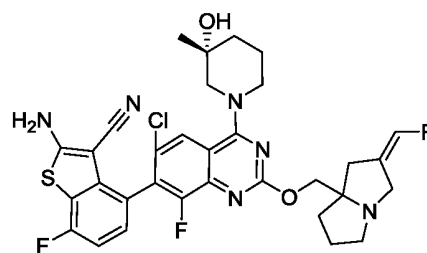
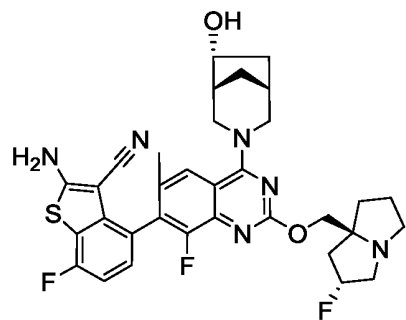
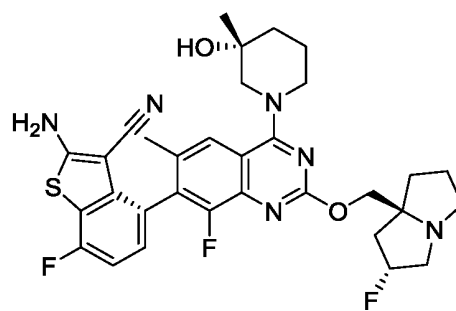
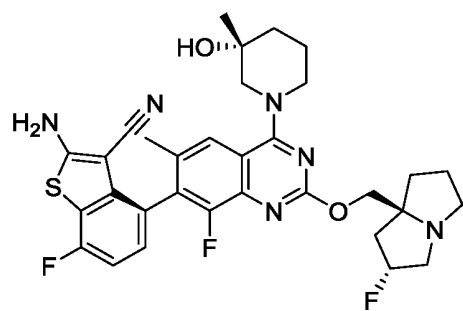
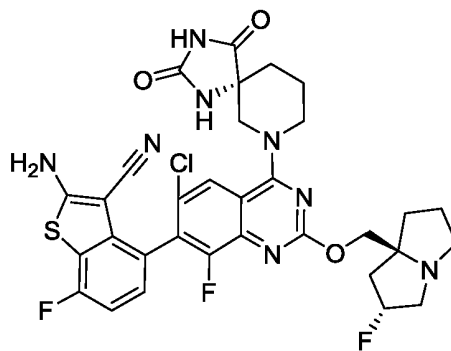
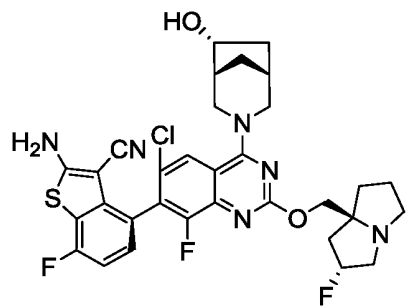
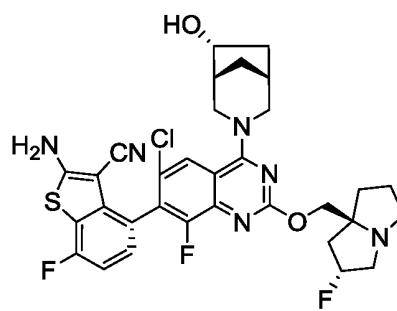
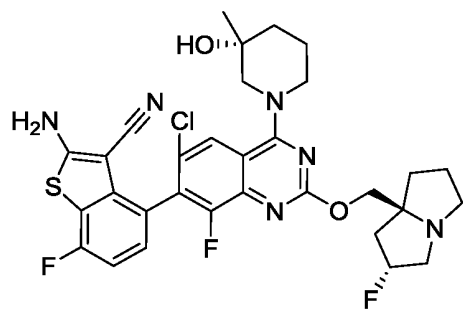


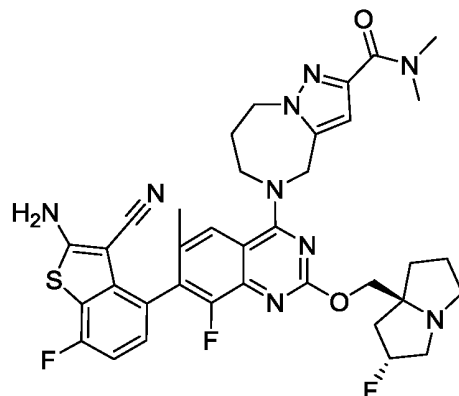
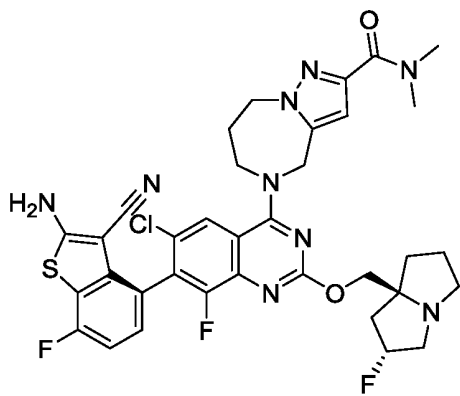
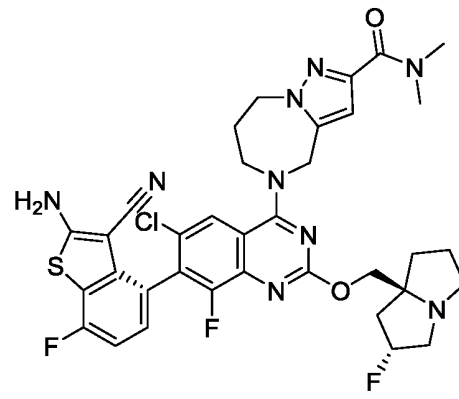
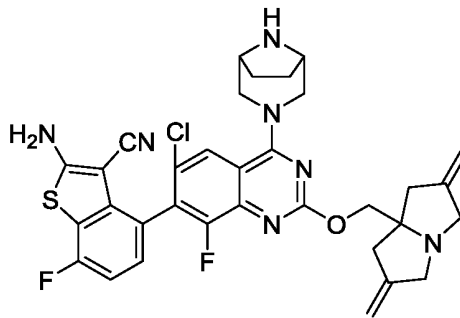
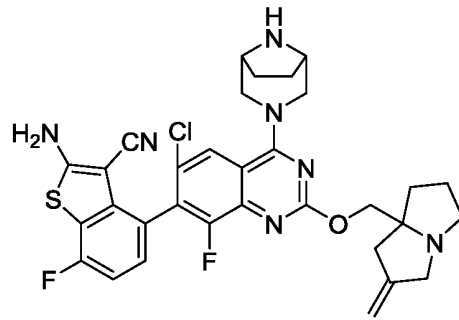
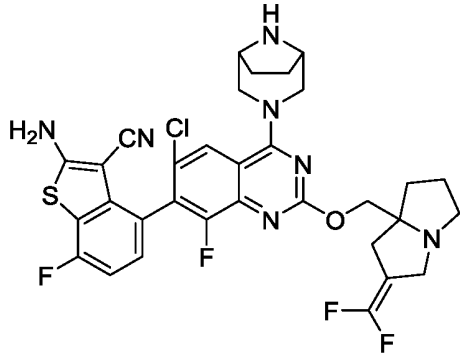
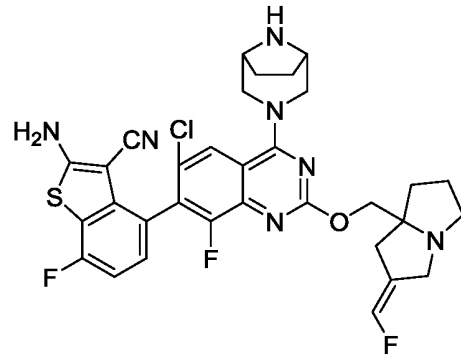
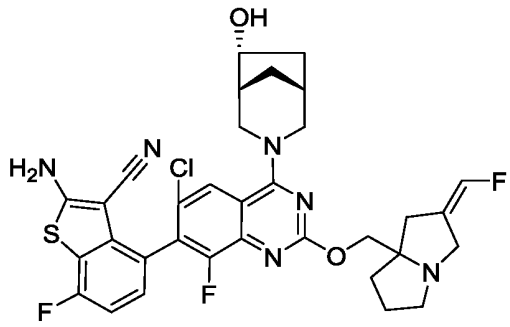


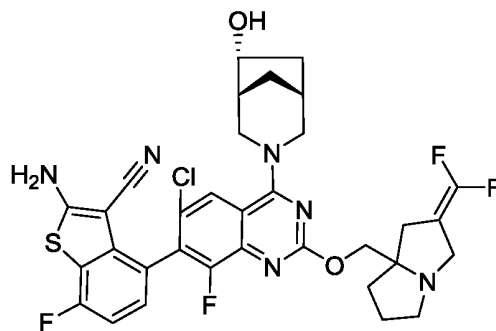
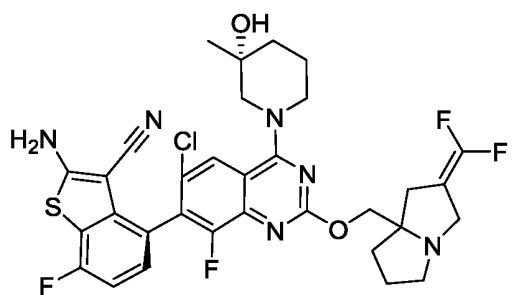
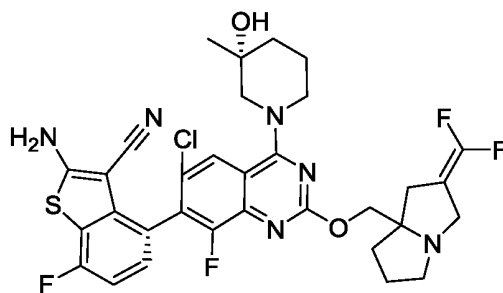
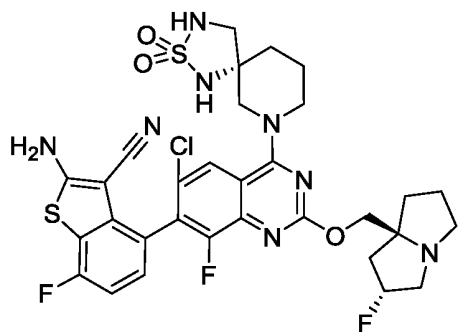
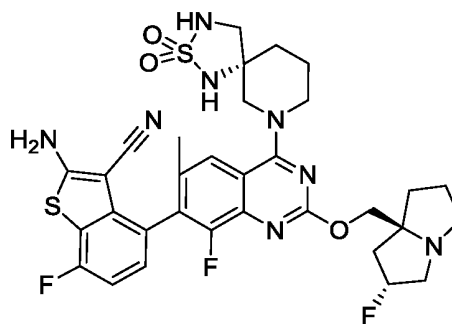
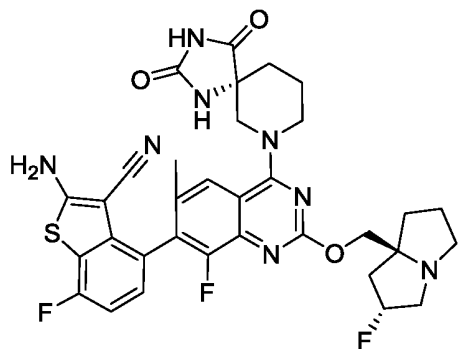
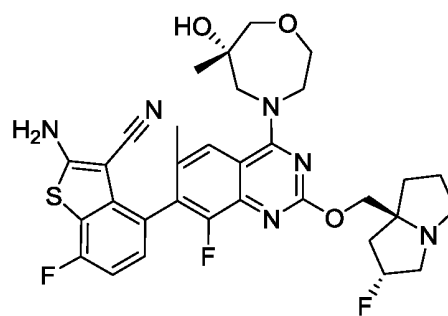
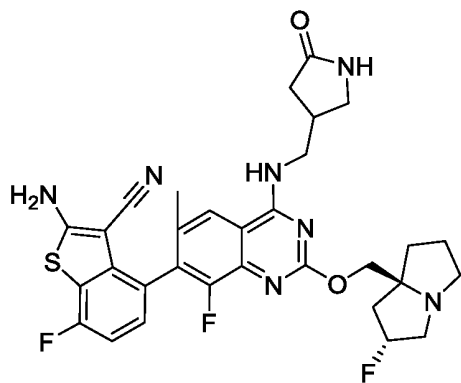


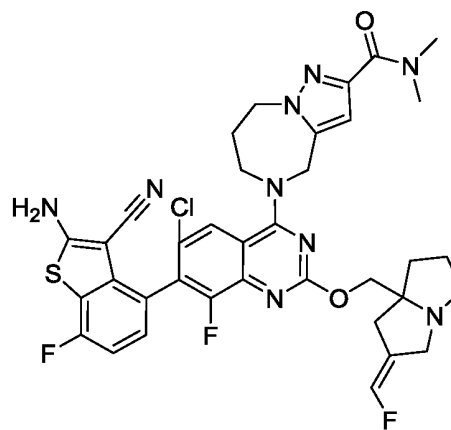
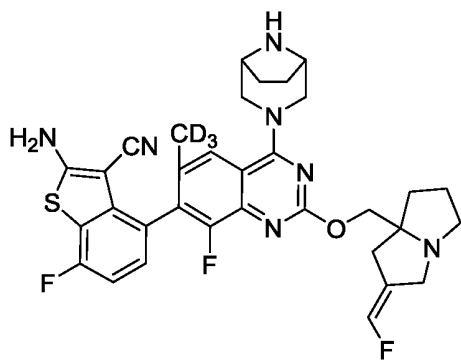
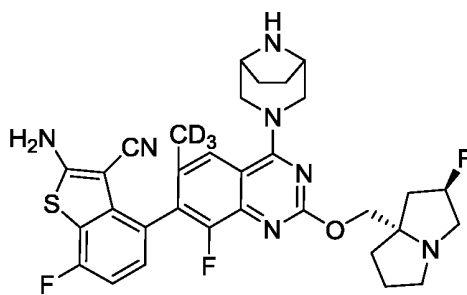
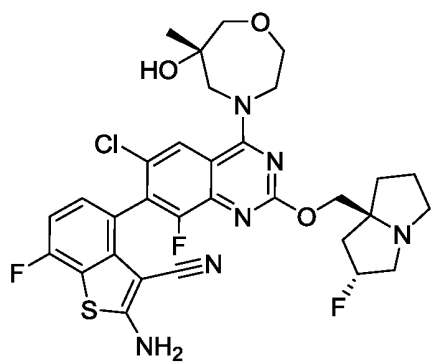
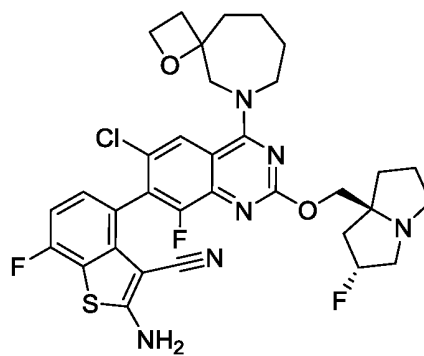
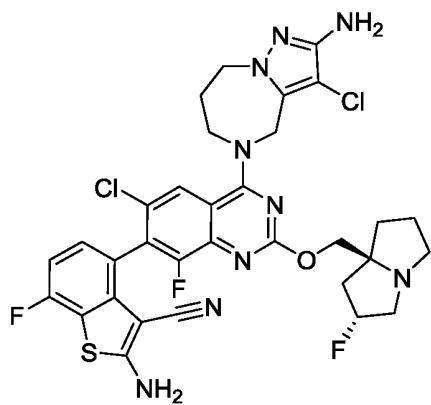


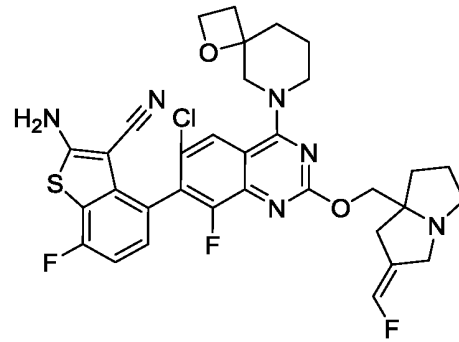
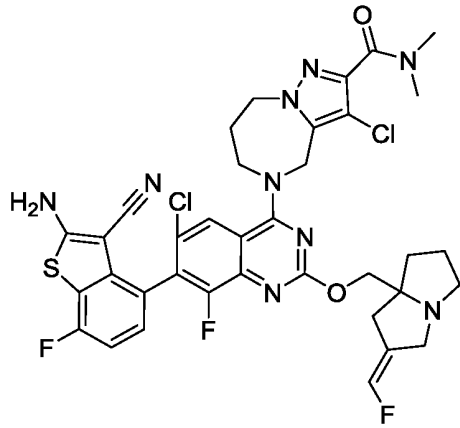
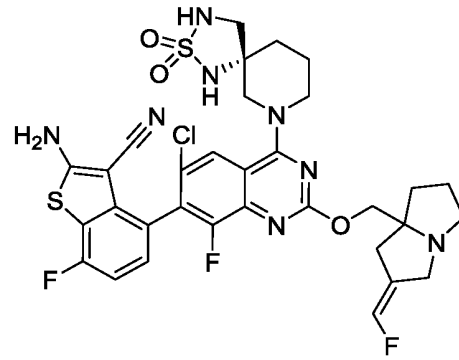
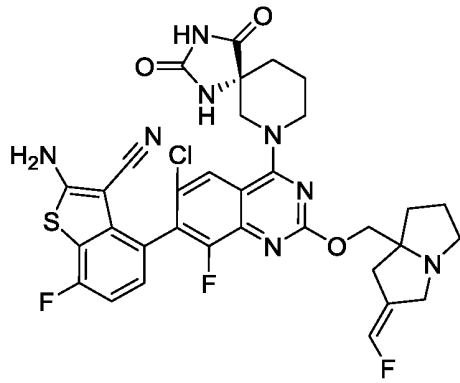
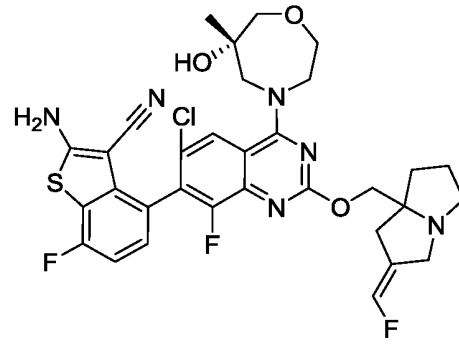
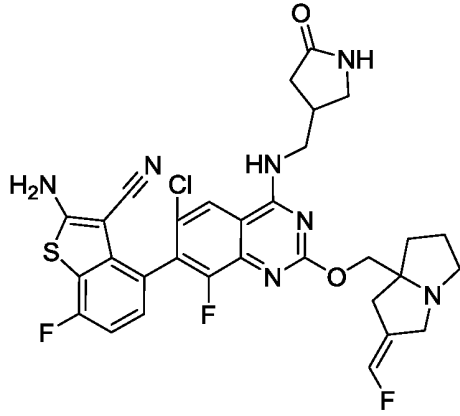


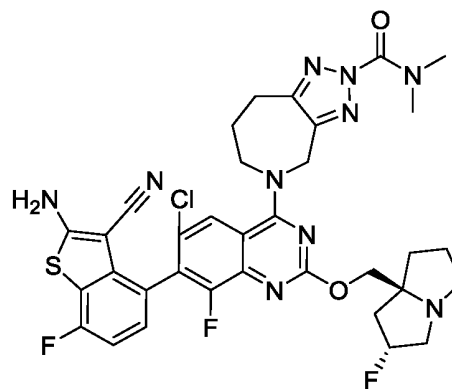
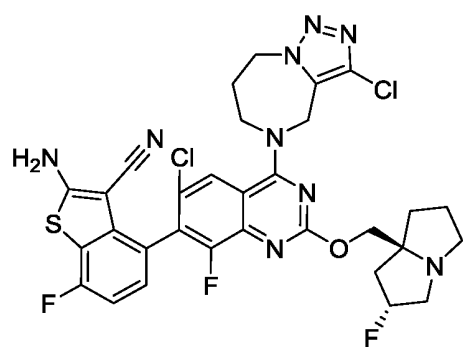
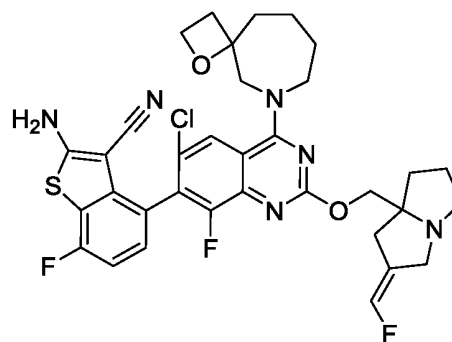
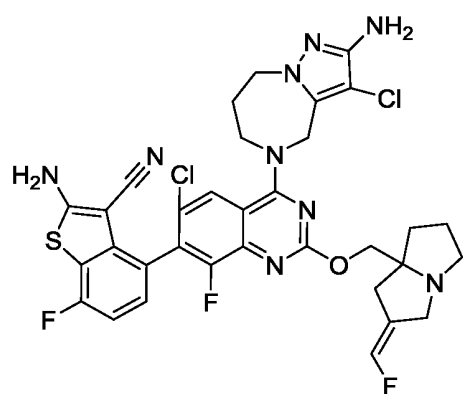
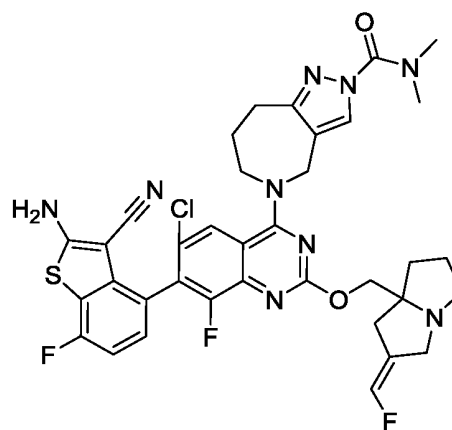
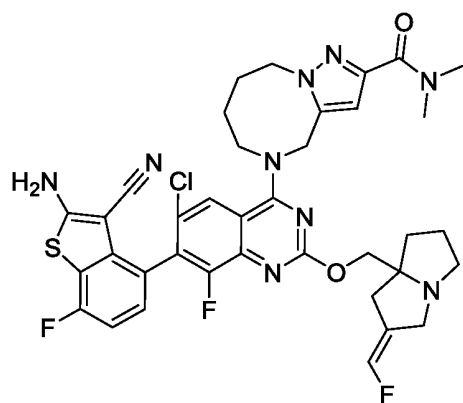


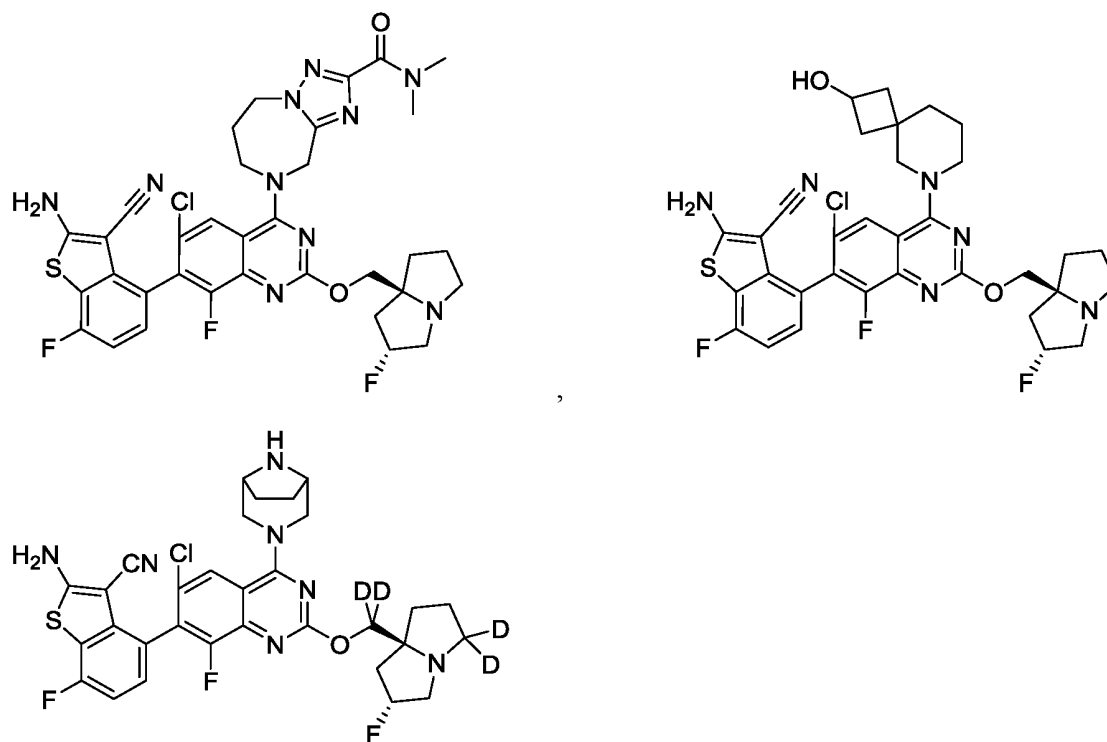












и их фармацевтически приемлемых солей.

- 5 [000144] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) включают бис-гидрохлорид, трис-гидрохлорид, соли трифторуксусной кислоты, бис-трифторуксусной кислоты и трис-трифторуксусной кислоты вышеуказанных соединений. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в фармацевтические композиции.

10 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

- [000145] В другом аспекте в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор KRas дикого типа, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены любым способом, хорошо известным в данной области, и могут быть получены для введения любым способом, включая, без ограничений, парентеральное,
- 15

внутрибрюшинное, внутрикожное, внутрисердечное, внутрижелудочковое, внутричерепное, интрацереброспинальное, интрасиновиальное, интратекальное введение, внутримышечную инъекцию, интравитреальную инъекцию, внутривенную инъекцию, внутриартериальную инъекцию, пероральное, трансбуккальное, сублингвальное, трансдермальное, местное, интраназальное, интратрахеальное, ректальное, подкожное и местное введение. В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению вводят внутривенно в больничных условиях. В одном из вариантов реализации введение можно проводить пероральным способом. В некоторых вариантах осуществления предложенные фармацевтические композиции можно вводить субъекту, нуждающемуся в лечении, путем системной инъекции, такой как внутривенная инъекция; или путем инъекции или нанесения на соответствующий участок, например путем прямой инъекции с помощью шприца или прямого нанесения на участок, если участок открыт во время операции; или путем местного введения.

[000146] Парентеральное введение можно осуществлять путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Фармацевтические композиции для инъекций могут быть представлены в виде единичной дозированной формы, например в ампулах, или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта.

[000147] Предложенные фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Так, например, составы можно модифицировать подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например в виде труднорастворимой соли.

[000148] Фармацевтические композиции при необходимости могут быть представлены во флаконе, пакете или медицинском устройстве, включая, без ограничений, дозирующее устройство, которое может содержать одну или более единичных дозированных форм, содержащих активный ингредиент. В одном варианте осуществления дозирующее устройство может включать шприц, содержащий

однократную дозу жидкого состава, готового для инъекции. Шприц может сопровождаться инструкциями по введению.

[000149] Характеристики носителя зависят от способа введения. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» обозначает нетоксичный материал, который совместим с биологической системой, такой как клетка, клеточная культура, ткань или организм, и который не ухудшает эффективность биологической активности активного (-ых) ингредиента (-ов). Таким образом, композиции согласно изобретению могут содержать, помимо ингибитора, разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, вещества, повышающие растворимость, и другие материалы, хорошо известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых составов описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е издание, ред. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

[000150] В данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют требуемую биологическую активность вышеуказанных соединений и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты или не проявляют их. Примеры указанных солей включают, но не ограничиваются указанными, соли присоединения кислоты, полученные из неорганических кислот (например, хлористоводородной кислоты, бромоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты и т. п.), и соли, полученные с использованием органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота. Соединения также можно вводить в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области, которые, в частности, включают четвертичную аммонийную соль формулы $-NR^+Z^-$, где R представляет собой водород, алкил или бензил, а Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, -O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолат, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамат, манделат, бензилат и дифенилацетат).

[000151] Активное соединение включают в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества и не вызывающем тяжелых токсических эффектов у пациента, которого лечат. В одном из вариантов реализации доза активного соединения при всех указанных выше состояниях составляет от примерно 0,01 до 300 мг/кг, например, от 0,1 до 100 мг/кг в день, и в качестве дополнительного примера от 0,5 до примерно 25 мг на килограмм массы тела потребителя в день. Типовая дозировка для местного введения может составлять 0,01–3% (масс./масс.) в подходящем носителе. Диапазон эффективных дозировок фармацевтически приемлемых производных может быть вычислен в пересчете на массу доставляемого исходного соединения. Если производное проявляет активность как таковое, то эффективная дозировка может быть оценена, как описано выше, с учетом массы производного или другими средствами, известными специалистам в данной области техники.

[000152] Фармацевтические композиции, содержащие соединения по данному изобретению, можно использовать в описанных в данном документе способах применения.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[000153] В еще одном аспекте в изобретении предложены способы ингибирования активности KRas дикого типа, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V и/или KRas Q61H в клетке, включающие приведение клетки, в которой требуется ингибирование активности KRas дикого типа, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V и/или Q61H, в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, содержащих соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления приведение в контакт происходит *in vitro*. В одном варианте осуществления приведение в контакт происходит *in vivo*.

[000154] В настоящем документе термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» KRas дикого типа, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas

G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H с соединением, предложенным в настоящем документе, включает введение соединения, предложенного в настоящем документе, субъекту или пациенту, такому как человек, имеющему KRas дикого типа или мутацию KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H, а также, например, введение соединения, предложенного в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRas дикого типа или мутацию KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H.

[000155] В одном варианте осуществления клетку, в которой желательна ингибирование активности KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H, приводят в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для отрицательной модуляции активности одного или более из KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и KRas Q61H.

[000156] Посредством отрицательной модуляции активности одного или более из KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и KRas Q61H способы, описанные в настоящем документе, предназначены для ингибирования нежелательной клеточной пролиферации, возникающей в результате повышенной активности KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H в клетке. Клетки можно приводить в контакт с однократной дозой или множеством доз в соответствии с конкретной схемой лечения для обеспечения желаемой отрицательной модуляции KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H. Способность соединений связывать один или более из KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и KRas Q61H можно контролировать *in vitro* с использованием хорошо известных способов, включая способы, описанные ниже в примерах А и В. Кроме того, ингибирующую активность иллюстративных соединений в клетках можно контролировать, например, путем

измерения ингибирования активности количества фосфорилированной ERK одного или более из KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H, например с использованием способа, описанного ниже в примере С.

- 5 [000157] В другом аспекте предложены способы лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающие введение упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль.
- 10 [000158] Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, можно использовать для лечения рака, ассоциированного с KRas дикого типа или ассоциированного с KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H, у нуждающегося в этом пациента, включая введение упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы
- 15 (I), его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления рак, ассоциированный с KRas дикого типа или ассоциированный с KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H, представляет собой рак легкого.
- 20 [000159] Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, можно применять для лечения широкого ряда раковых заболеваний, включая опухоли, такие как карцинома легкого, предстательной железы, молочной железы, головного мозга, кожи, шейки матки, яичек и т. д. Более конкретно, типы рака, которые можно лечить композициями и способами согласно изобретению, включают, без ограничений, такие
- 25 типы опухолей, как астроцитарная карцинома, карцинома молочной железы, шейки матки, колоректальная карцинома, карцинома эндометрия, пищевода, желудка, головы и шеи, гепатоцеллюлярная карцинома, карцинома гортани, легкого, полости рта, яичника, предстательной железы и щитовидной железы, а также соответствующие саркомы. Более конкретно, эти соединения можно использовать для лечения следующего: сердечная
- 30 группа: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома,

рабдомиома, фиброма, липома и тератома; легочная группа: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома;

5 группа желудочно-кишечного тракта: пищевод (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкий кишечник (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома,

10 гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстый кишечник (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); группа мочеполовой системы: почка (аденокарцинома, опухоль Вильма (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретра (плоскоклеточная карцинома, переходно-клеточная карцинома, аденокарцинома), предстательная железа (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома,

15 тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальная клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); печеночная группа: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; группа билиарного тракта: карцинома желчного пузыря, ампулярная

20 карцинома, холангиокарцинома; костная группа: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоклеточная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома, остеохрондрома (остеокартилагинозные экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома,

25 хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; группа нервной системы: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеит), оболочки мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли),

30 спинной мозг (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома); гинекологическая группа: матка (карцинома эндометрия), шейка матки (карцинома шейки матки, предопухолевая

дисплазия шейки матки), яичники (карцинома яичников (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли — Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалище (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), маточные трубы (карцинома); гематологическая группа: кровь (миелоидный лейкоз (острый и хронический), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома); кожная группа: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и группа надпочечников: нейробластома. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак прямой кишки или рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

[000160] Концентрация и способ введения пациенту могут зависеть от рака, который лечат. Соединения, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения и соли, также можно вводить совместно с другими антинеопластическими соединениями, например, с химиотерапевтическими средствами, или применять в комбинации с другими способами лечения, такими как лучевая терапия или хирургическое вмешательство, как в качестве адъюванта перед операцией, так и после операции.

[000161] В настоящем документе также предложено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в настоящем документе, для применения в терапии.

[000162] В настоящем документе также предложено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в настоящем документе, для применения в лечении рака.

[000163] В настоящем документе также предложено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция для применения в ингибировании KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H.

5 [000164] В настоящем документе также предложено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в настоящем документе, для применения в лечении заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas дикого типа или ассоциированного с KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas
10 Q61H.

[000165] В настоящем документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения рака.

[000166] В настоящем документе также предложено применение соединения
15 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе, для получения лекарственного средства для ингибирования активности KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H.

[000167] В настоящем документе также предложено применение соединения
20 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с KRas дикого типа или ассоциированного с KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H.

25 [000168] В настоящем документе также предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий (а) определение, что рак ассоциирован с KRas дикого типа или с мутацией KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA,

анализа или набора); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

5 [000169] Специалисту в данной области техники будет понятно, что испытания как *in vivo*, так и *in vitro*, с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей позволяют предсказывать способность исследуемого соединения лечить или предотвращать данное нарушение.

10 [000170] Специалистам в данной области техники также понятно, что клинические испытания у людей, включая испытания, впервые проводимые на человеке, испытания для подбора доз и испытания эффективности у здоровых пациентов и/или у пациентов, страдающих от указанного нарушения, можно проводить в соответствии со способами, известными в клинической и медицинской области.

СХЕМЫ И ПРИМЕРЫ РЕАКЦИЙ

15 [000171] Соединения по данному изобретению могут быть получены из коммерчески доступных реагентов с использованием синтетических способов и схем реакций, описанных в данном документе, или с использованием других реагентов и обычных способов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Например, соединения настоящего изобретения могут быть получены в соответствии со схемами и примерами реакций, описанными ниже.

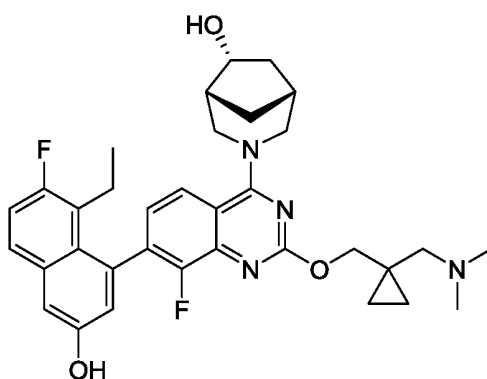
20 [000172] Соединения по данному изобретению могут иметь один или более хиральных центров и могут быть синтезированы в виде стереоизомерных смесей, изомеров одинакового строения, которые отличаются расположением их атомов в пространстве. Предложенные соединения можно применять в форме смесей, или могут быть выделены отдельные компоненты/изомеры с применением доступных в продаже
25 реагентов и обычных способов разделения стереоизомеров и энантиомеров, известных специалистам в данной области техники, например, с использованием хиральных хроматографических колонок для ВЭЖХ CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) в соответствии с инструкциями производителей. Альтернативно, соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы

с применением оптически чистых, хиральных реагентов и промежуточных соединений с получением отдельных изомеров или энантиомеров. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, в любом тексте настоящего описания, включая формулу изобретения, термин «соединение» в отношении соединений согласно настоящему изобретению следует понимать как включающие все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы.

[000173] Соединения настоящего изобретения могут находиться в безводных, сольватированных или гидратированных формах, и все такие формы включены в объем изобретения.

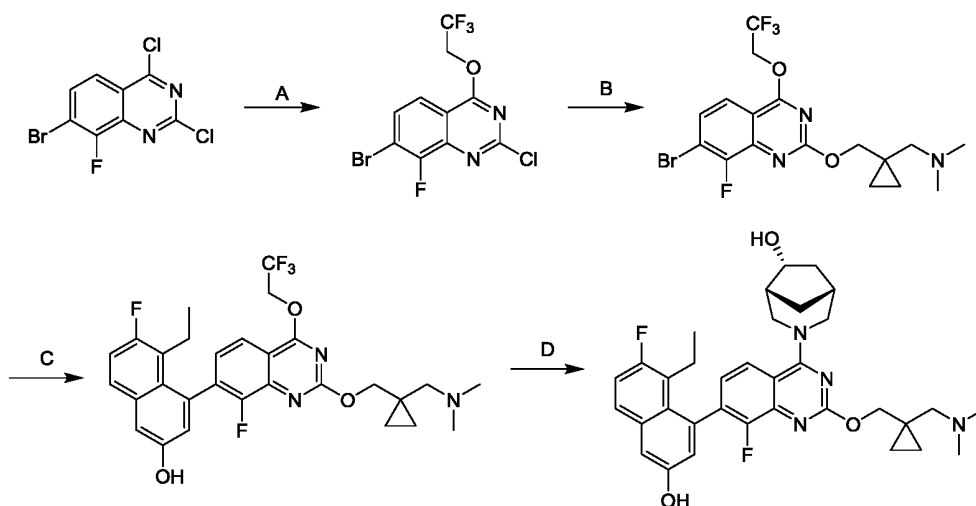
[000174] Следующие примеры предназначены для иллюстрации определенных дополнительных вариантов реализации изобретения и не ограничивают объем изобретения.

[000175] ПРИМЕР 1



15

(1R,5R,6R)-3-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол



[000176] Стадия А. 7-Бром-2-хлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин. К раствору 2,2,2-трифторэтанола (3,45 г, 1,2 экв.) в ТГФ (36 мл) добавляли NaH (1,38 г, чистота 60%, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Затем смесь добавляли к раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (8,50 г, 1,0 экв.) в ТГФ (64 мл) при -40 °С. Смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl (80 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Органический слой высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 1 / 0 до 5 / 1) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (9,10 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ = 7,87 (дд, J = 1,2, 8,8 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 5,02 (к, J = 8,0 Гц, 2H).

[000177] Стадия В. 1-[1-[[7-Бром-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-2-ил]оксиметил]циклопропил]-N,N-диметилметанамин. К раствору 7-бром-2-хлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолина (1,00 г, 1,0 экв.) и [1-[(диметиламино)метил]циклопропил]метанола (395 мг, 1,1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Na₂CO₃ (884 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 часов. Разбавляли смесь водой (3 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством колоночной

хроматографии (SiO_2 , PE/EtOAc = от 1 / 0 до 0 / 1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, выход 52%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+3): $m/z = 454,1$.

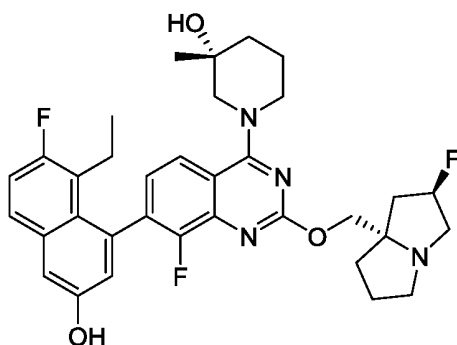
[000178] Стадия С. 4-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К раствору 1-[1-[[7-бром-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-2-ил]оксиметил]циклопропил]-N,N-диметилметанамина (750 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (629 мг, 1,2 экв.) в CPME (7 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,5 M, 3,3 мл, 3,0 экв.) и $\text{Ad}_2\text{nBup-Pd-G}_3$ (242 мг, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (8 мл × 3). Органический слой высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE/EtOAc = от 1 / 0 до 0 / 1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (740 мг, выход 79%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 562,0$.

[000179] Стадия D. (1S,5S,6S)-3-[2-[[1-((Диметиламино)метил)циклопропил]метокси]-7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фторхиназолин-4-ил]-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К раствору 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (250 мг, 1,0 экв.) и (1S,5S,6S)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (68,0 мг, 1,2 экв.) в DMF (1 мл) и ACN (1 мл) добавляли K_3PO_4 (283 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл × 2). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 23% – 53% за 10 мин] и концентрировали для удаления ACN. Водную фазу доводили до pH = 7 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM (20 мл × 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Примесь дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex

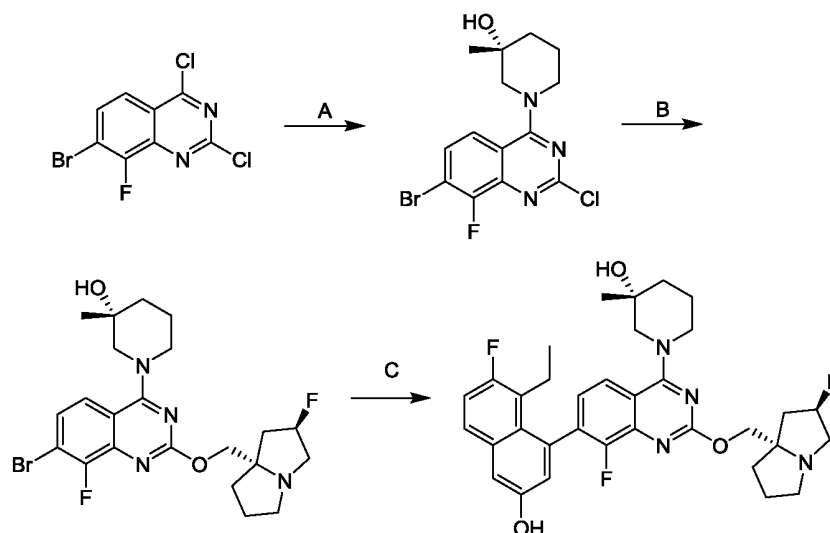
luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: АСN, В%: 17% – 47% за 12 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (53,06 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; СФХ: время удержания (Rt) = 0,660 мин, 1,511 мин; колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А для CO₂ и фаза В для EtOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: 50% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: фотодиодная матрица (PDA); темп. колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,22–8,08 (м, 2H), 7,75 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,22 (уш. т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,63–4,48 (м, 2H), 4,26–4,13 (м, 3H), 3,52 (уш. т, J = 10,2 Гц, 1H), 3,28 (уш. дд, J = 7,2, 12,4 Гц, 1H), 2,40–2,25 (м, 6H), 2,21 (с, 6H), 2,13–2,03 (м, 2H), 1,76–1,60 (м, 2H), 1,36 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 0,74–0,67 (м, 3H), 0,66–0,61 (м, 2H), 0,41 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 589,3.

[000180]

ПРИМЕР 2



15 (R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



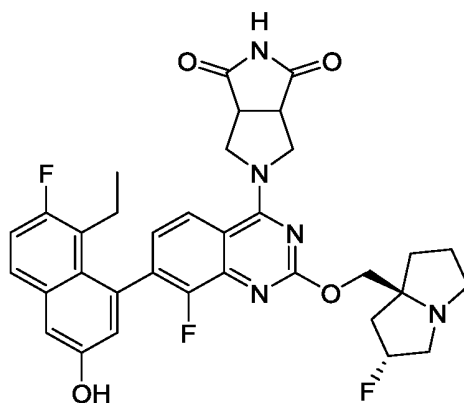
[000181] Стадия А. (R)-1-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (1,60 г, 1,0 экв.), DIEA (2,23 г, 3,19 экв.) и молекулярного сита 4 Å (100 мг) в DCM (20 мл), (3R)-3-метилпиперидин-3-ола (1,0 г, 1,61 экв.) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали при 0~15 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (4 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 2 / 1 до 1 / 1) и ТСХ (PE/EA = 1 / 1, R_f = 0,49) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 46%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 374,0.

[000182] Стадия В. (R)-1-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору (3R)-1-(7-бром-2-хлор-8-фтор-хиназолин-4-ил)-3-метил-пиперидин-3-ола (400 мг, 1,0 экв.), [(2R,8S)-2-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-ил]метанола (512 мг, 3,01 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли DIEA (415 мг, 3,01 экв.) и молекулярное сито 4 Å (80 мг). Смесь перемешивали при 95 °С в течение 42 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (FA, 0,1%)] с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 43%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 499,2.

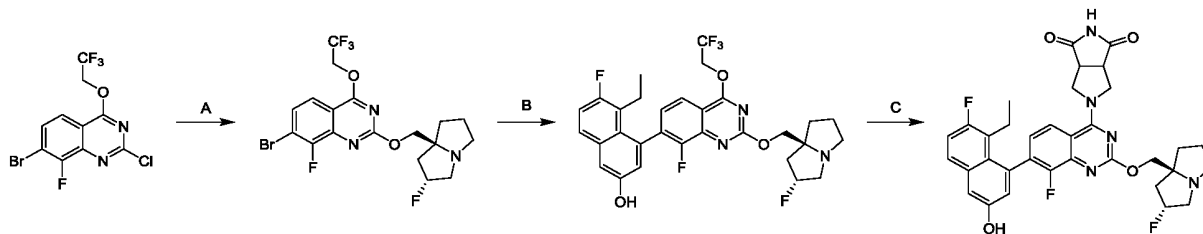
[000183] Стадия С. (R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. Смесь (R)-1-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (96,0 мг, 1,51 экв.) в метоксициклопентане (1,0 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, добавляли [2-(2-аминофенил)фенил]палладий (1+);бис-(1-адамантил)-бутилфосфан;метансульфонат (14,6 мг, 0,1 экв.) и затем перемешивали смесь при 95 °С в течение 3 часов в атмосфере N₂. После завершения смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 4 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] и препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% FA)-ACN; В%: 15% – 45% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (44,1 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,99 (дд, J = 1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J = 2,0, 6,8, 8,8 Гц, 1H), 7,27–7,19 (м, 2H), 6,95 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,54–5,37 (м, 1H), 4,58–4,52 (м, 1H), 4,51–4,45 (м, 1H), 4,32 (уш. д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,15 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,84–3,68 (м, 1H), 3,53–3,52 (м, 1H), 3,84–3,52 (м, 2H), 3,51–3,42 (м, 1H), 3,28 (уш. д, J = 4,4 Гц, 1H), 2,65–2,38 (м, 1H), 2,50–2,38 (м, 3H), 2,36–2,27 (м, 1H), 2,26–2,12 (м, 3H), 2,10–1,99 (м, 1H), 1,90–1,72 (м, 3H), 1,27 (д, J = 13,1 Гц, 3H), 0,82–0,73 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 607,4.

[000184]

ПРИМЕР 3



5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион



[000185] Стадия А. 7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин. К раствору 7-бром-2-хлор-8-фтор-

4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолина (5,00 г, 1,0 экв.) и [(2R,8S)-2-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-ил]метанола (2,44 г, 1,1 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли Na_2CO_3 (4,42 г, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали и промывали EtOAc (10 мл × 2). Органический слой концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 1 / 0 до 1 / 1) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (5,30 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ = 7,75 (дд, J = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 5,36 (уш. д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,23 (уш. д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,97 (к, J = 8,4 Гц, 2H), 4,36–4,22 (м, 2H), 3,33–3,22 (м, 2H), 3,18 (с, 1H), 3,00 (дт, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 2,30–2,24 (м, 1H), 2,19–2,09 (м, 2H), 2,02–1,91 (м, 3H).

[000186] Стадия В. 5-Этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол. К раствору 7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (2,00 г, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (1,57 г, 1,2 экв.) в CPME (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,5 М, 8,3 мл, 3,0 экв.) и Ad₂nBup-Pd-G₃ (604 мг, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Органический слой высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума.

10 Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 1 / 0 до 1 / 1) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, выход 61%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ = 7,89–7,83 (м, 1H), 7,58 (дд, J = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,34–7,28 (м, 1H), 7,25–7,18 (м, 2H), 6,92 (дд, J = 2,4, 15,2 Гц, 1H), 5,44–5,19 (м, 1H), 5,02–

15 4,84 (м, 2H), 4,40–4,30 (м, 2H), 3,36–3,23 (м, 2H), 3,07–2,96 (м, 1H), 2,51–2,09 (м, 6H), 2,03–1,87 (м, 4H), 1,27 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

[000187] Стадия С. 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион. К раствору 2,3,3a,6a-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-4,6-диона (35,5 мг, 2,0 экв.) в DMF (0,5 мл) и ACN (0,5 мл) добавляли K₃PO₄ (134 мг, 5,0 экв.) и перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Затем в реакционный раствор добавляли 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол (75,0 мг, 1,0 экв.) и перемешивали при 25 °С в течение 1,5 часа. Смесь фильтровали для

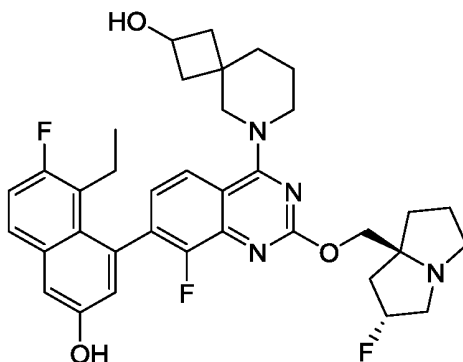
25 удаления нерастворимых частиц и экстрагировали фильтрат с помощью DCM (50 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: ACN, В%: 40% – 70% за 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (18,1 мг, выход 23%) в виде твердого вещества почти белого цвета; ¹H ЯМР

30 (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,38 (уш. д, J = 5,6 Гц, 1H), 9,92 (с, 1H), 8,06 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,79–7,75 (м, 1H), 7,38–7,34 (м, 1H), 7,31 (уш. д, J = 2,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1H),

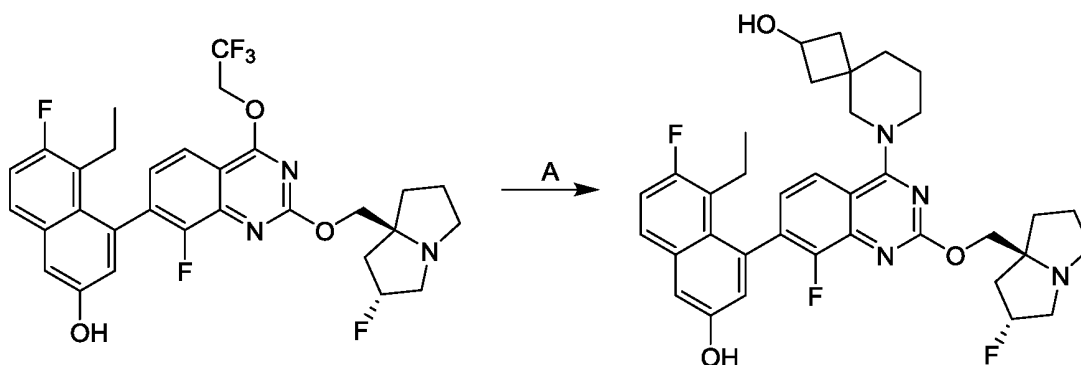
5,36–5,21 (м, 1H), 4,43 (уш. д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 4,21–4,15 (м, 2H), 4,11–4,00 (м, 2H), 3,68–3,64 (м, 2H), 3,10 (уш. д, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,02 (уш. с, 1H), 2,83 (уш. д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,37–2,33 (м, 2H), 2,19–2,00 (м, 4H), 1,79 (уш. д, $J = 3,6$ Гц, 2H), 0,74–0,69 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 632,3$.

5 [000188]

ПРИМЕР 4



6-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

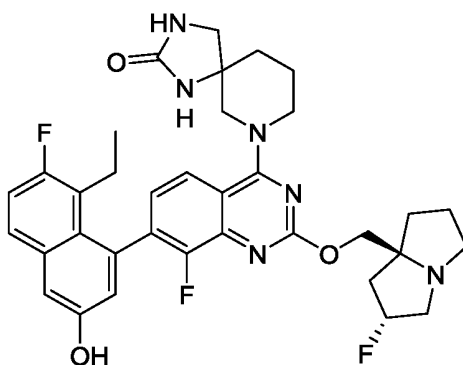


10 [000189] Стадия А. 6-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол. К раствору 6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола (45,0 мг, 3,0 экв., HCl) в DMF (0,5 мл) добавляли K_3PO_4 (89,7 мг, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол (50,0 мг, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Смесь фильтровали для удаления нерастворимых частиц. Неочищенный продукт очищали

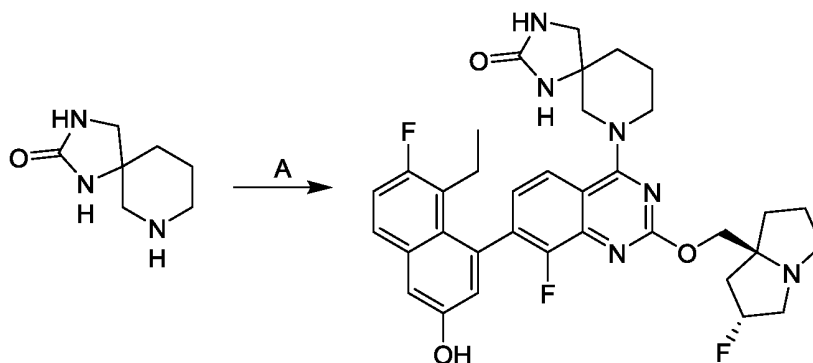
посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Synergi Polar-RP 100 × 25 мм × 4 мкм; А: вода (TFA), В: АСN, В%: 31% – 51% за 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (4,19 мг, выход 7,6%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,17–9,60 (м, 1Н), 7,94 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,77 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1Н), 7,51–7,45 (м, 1Н), 7,39–7,31 (м, 2Н), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 5,46 (тд, J = 6,8, 17,6 Гц, 1Н), 5,36 (уш. с, 1Н), 4,19–4,07 (м, 2Н), 3,14–3,07 (м, 2Н), 3,02 (с, 1Н), 2,83 (уш. д, J = 6,0 Гц, 1Н), 2,76 (уш. д, J = 10,8 Гц, 2Н), 2,69–2,65 (м, 2Н), 2,36–2,32 (м, 2Н), 2,12–1,94 (м, 6Н), 1,89–1,73 (м, 4Н), 1,68–1,60 (м, 2Н), 1,51–1,43 (м, 2Н), 0,70 (уш. т, J = 7,2 Гц, 3Н); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 633,5.

10 [000190]

ПРИМЕР 5



7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он

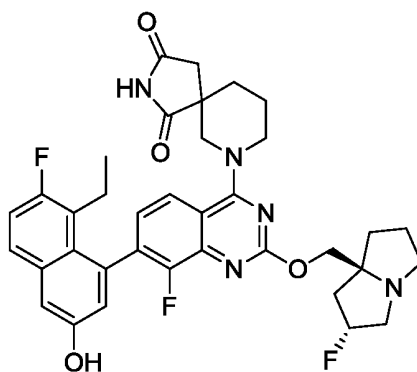


15 [000191] Стадия А. 7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-

триазаспиро[4.5]декан-2-он. К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (50,0 мг, 1,0 экв.) и 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (15,7 мг, 1,2 экв.) в DMF (0,1 мл) и ACN (0,1 мл) добавляли K_3PO_4 (53,8 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 мл × 3). Органический слой высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 15% – 45% за 7 мин] и лиофилизировали. Примесь дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH_4HCO_3), В: ACN, В%: 37% – 67% за 8 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (3,25 мг, выход 5,8%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7,89 (дд, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,37–7,30 (м, 1H), 7,27–7,18 (м, 2H), 6,95 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,51–5,27 (м, 1H), 4,50–4,27 (м, 2H), 4,02–3,81 (м, 4H), 3,42 (ддд, J = 2,8, 9,2, 14,0 Гц, 4H), 3,30–3,27 (м, 1H), 3,14 (уш. дд, J = 1,6, 6,4 Гц, 1H), 2,53–2,29 (м, 4H), 2,28–2,17 (м, 1H), 2,13–1,86 (м, 7H), 0,82–0,72 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 647,4.

[000192]

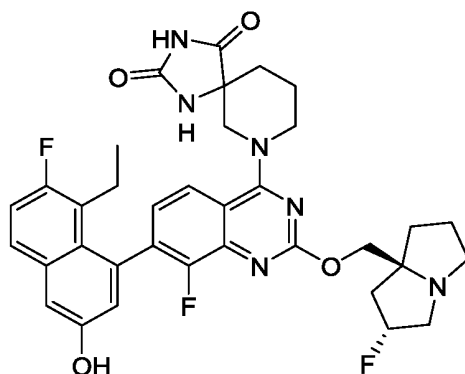
ПРИМЕР 6



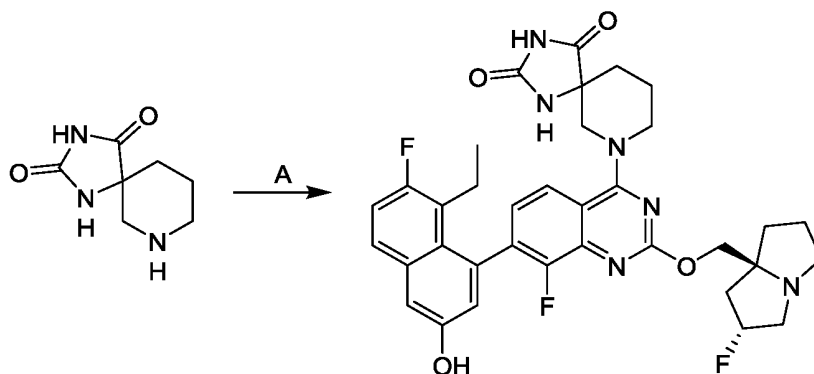
20 7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-1,3-дион

[000194]

ПРИМЕР 7



7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



5

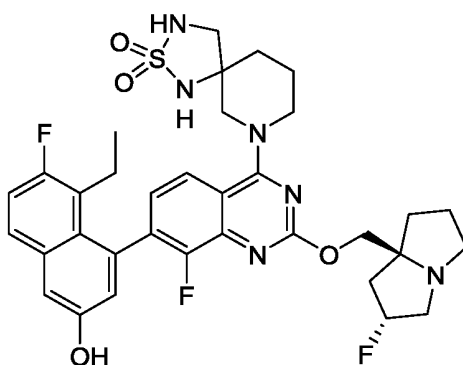
[000195] Стадия А. 7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (150 мг, 1,0 экв.) и 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (51,5 мг, 1,2 экв.) в DMF (0,5 мл) и ACN (0,5 мл) добавляли K_3PO_4 (161 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 15% – 45% за 10 мин] дважды с получением указанного в заголовке соединения (8,08 мг, выход 4,5%, FA) в виде

15

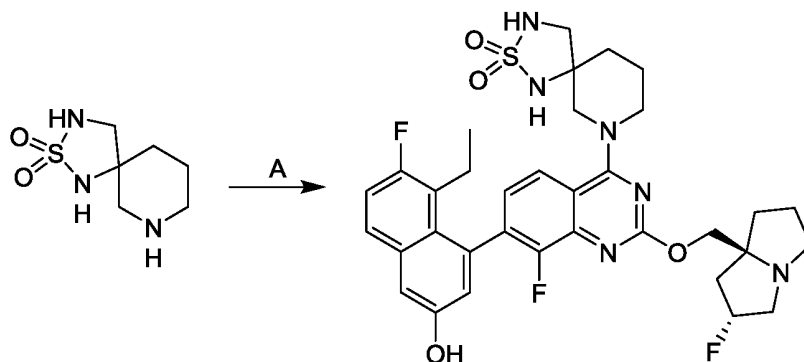
желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 10,83$ (уш. д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,70 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,18 (уш. с, 1H), 7,84 (уш. дд, $J = 3,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J = 6,0, 9,2$ Гц, 1H), 7,39–7,27 (м, 3H), 6,96–6,90 (м, 1H), 5,40–5,16 (м, 1H), 4,30–4,17 (м, 2H), 4,14–4,07 (м, 1H), 4,05–3,98 (м, 1H), 3,46 (уш. д, $J = 13,2$ Гц, 2H), 3,36–3,33 (м, 1H), 3,09 (уш. д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,86–2,78 (м, 1H), 2,38–2,31 (м, 2H), 2,15–1,97 (м, 5H), 1,91–1,74 (м, 5H), 0,71 (уш. т, $J = 7,2$ Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, $M+1$): $m/z = 661,3$.

[000196]

ПРИМЕР 8



7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-
10 пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2-гиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-
диоксид

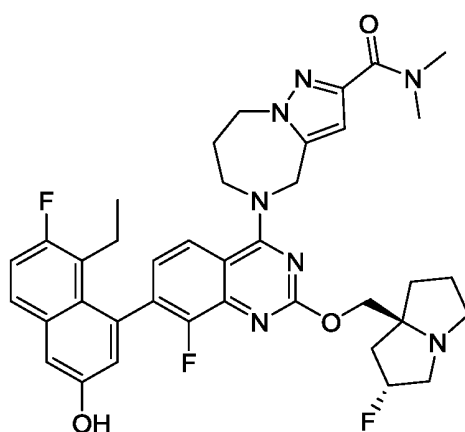


[000197] Стадия А. 7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2-гиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид. К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-

7-ил)нафталин-2-ола (200 мг, 1,0 экв.) и 2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (70,0 мг, 1,1 экв.) в DMF (0,5 мл) и ACN (0,5 мл) добавляли K_3PO_4 (215 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 мл × 3). Органический слой высушивали над
 5 безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 16% – 46% за 10 мин] дважды с получением
 10 указанного в заголовке соединения (16,39 мг, выход 6,7%) в виде светло-желтого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9,92 (уш. с, 1H), 7,85 (дд, J = 8,8, 13,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 6,4, 8,4 Гц, 1H), 7,38–7,26 (м, 4H), 7,24–7,13 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,43–5,12 (м, 1H), 4,15–3,93 (м, 3H), 3,87–3,75 (м, 1H), 3,73–3,43 (м, 2H), 3,32–3,27 (м, 1H), 3,14–3,06 (м, 3H), 3,01 (уш. с, 1H), 2,88–2,77 (м, 1H), 2,42–2,31 (м, 2H), 2,13 (уш. с, 1H), 2,08–1,96 (м, 3H), 1,90–1,74 (м, 6H), 0,71 (дт, J = 2,4, 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 683,3.

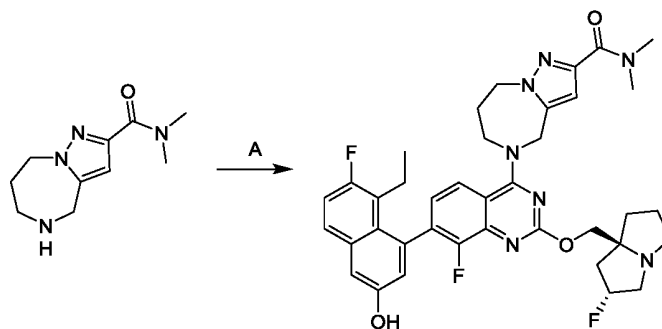
[000198]

ПРИМЕР 9



15

5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000199] Стадия А. 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору

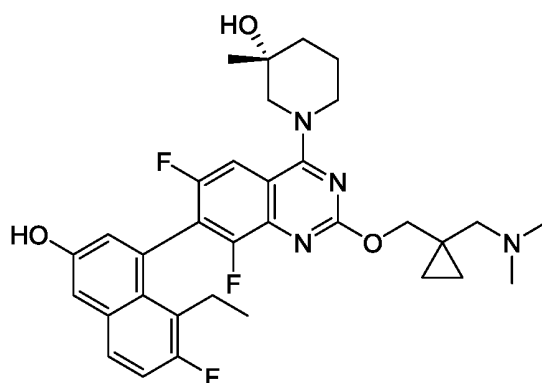
5 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (55,0 мг, 1,0 экв.) и N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (23,2 мг, 1,2 экв.) в DMF (0,1 мл) и ACN (0,1 мл) добавляли K₃PO₄ (59,2 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (2 мл) и

10 экстрагировали с помощью EtOAc (2 мл × 3). Органические слои высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 17% – 47% за 7 мин] дважды с получением указанного в

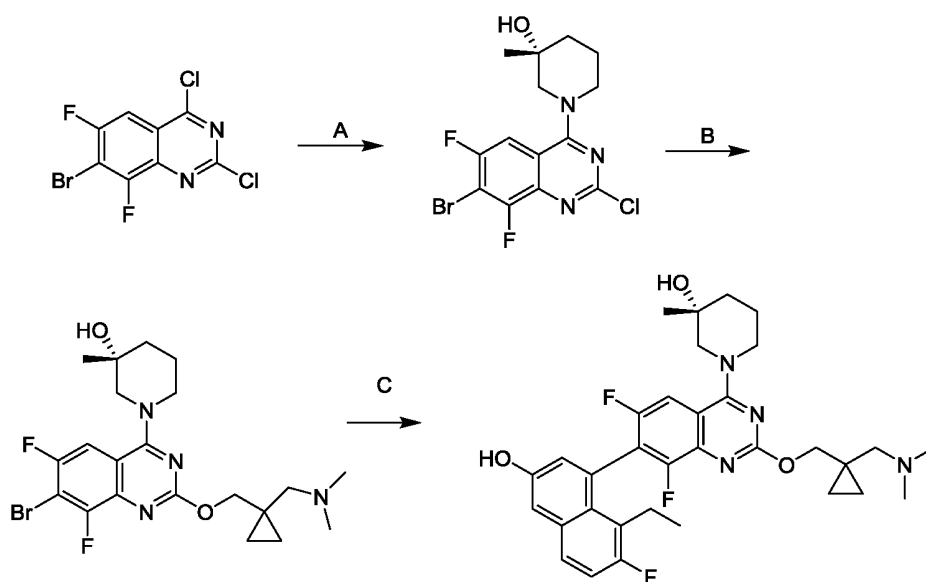
15 заголовке соединения (3,80 мг, выход 5,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27–7,19 (м, 2H), 6,95 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,45–5,27 (м, 1H), 5,24–5,10 (м, 2H), 4,56–4,50 (м, 2H), 4,45–4,24 (м, 4H), 3,52–3,33 (м, 6H), 3,14–3,06 (м, 4H), 2,49–2,31 (м, 5H), 2,29–2,14 (м, 2H), 2,12–1,89 (м, 3H), 0,76 (т, J = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 700,3.

[000200]

ПРИМЕР 10



(3R)-1-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



5

[000201] Стадия А. (R)-1-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-

метилпиперидин-3-ол. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (300 мг, 1 экв.) и молекулярного сита 4 Å (1,5 мг) в DCM (0,5 мл) добавляли DIEA (370 мг, 3 экв.) и (R)-3-метилпиперидин-3-ол (132 мг, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. После завершения экстрагировали остаток с помощью DCM (10 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения

10

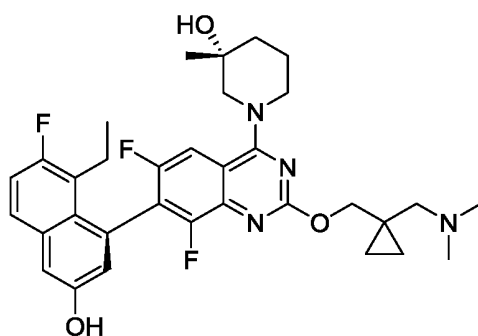
(170 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 391,9, 393,9.

[000202] Стадия В. (R)-1-(7-Бром-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору (3R)-1-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (165 мг, 1 экв.) и молекулярного сита 4 Å (1,5 мг) в диоксане (1 мл) добавляли DIEA (217 мг, 4 экв.) и (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанол (271 мг, 5 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 48 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, выход 33%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 484,9, 486,9.

[000203] Стадия С. (3R)-1-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. Смесь (R)-1-(7-бром-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (62 мг, 1 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (69,3 мг, 2 экв.), метансульфонато(диадмантил-н-бутилфосфино)-2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладия (II) (7,98 мг, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (107 мг, 3 экв.) в ТГФ (1 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. После завершения смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100 × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; V%: 17% – 47%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (18,4 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,88–7,77 (м, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,33–7,20 (м, 2H), 6,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,43–4,34 (м, 2H), 4,32–4,21 (м, 1H), 4,08 (уш. д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,54–3,42 (м, 1H), 3,42–3,35 (м, 1H), 2,86 (уш. с, 2H), 2,69–2,50 (м, 7H), 2,49–2,41 (м, 1H), 2,20–2,09 (м, 1H), 1,88–1,71 (м, 3H), 1,28 (д, J = 11,2 Гц, 3H), 0,88–0,76 (м, 5H), 0,73–0,61 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 595,3.

[000204]

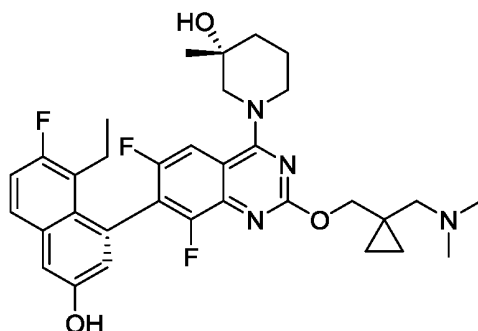
ПРИМЕР 11



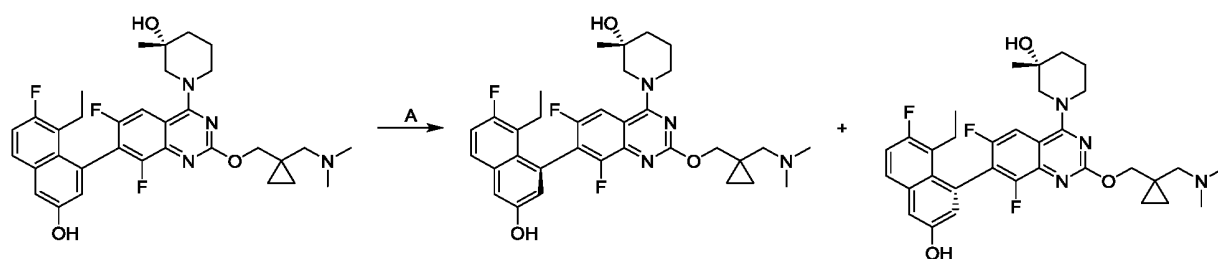
(R)-1-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-((R)-8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

5 [000205]

ПРИМЕР 12



(R)-1-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-((S)-8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



10 [000206] Стадия А. (R)-1-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-((R)-8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (3R)-1-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (35,0 мг,

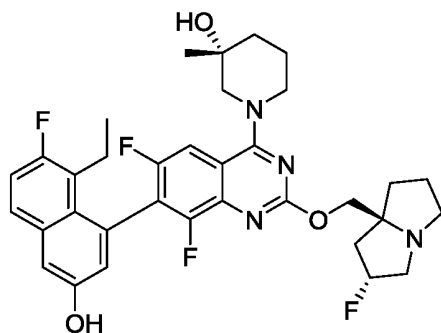
1 экв.) очищали с помощью СФХ [колонка: DAICEL CHIRALPAK AD 250 мм × 30 мм × 10 мкм; подвижная фаза: 0,1% NH₃•H₂O в IPA; В%: 45% – 45%, 3,3 минуты] (время удержания (t_R): 2,232 мин) и препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN]; В%: 20% – 50%, 2 минуты] с получением двух пиков.

5 [000207] Пик 1 (пример 11) (35,0 мг, 1 экв.) очищали с помощью СФХ [колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм × 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH₃•H₂O в IPA; В%: 45% – 45%, 3,3 минуты] (t_R: 1,944 мин) и препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN]; В%: 20% – 10 50%, 2 минуты] с получением указанного в заголовке соединения (6,74 мг, выход 18%, 0,22 FA) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,83 (дд, J = 1,6, 10,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,24 (уш. д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,07 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,48–3,34 (м, 2H), 2,79 (уш. с, 2H), 2,57 (уш. с, 6H), 2,53–2,31 (м, 2H), 2,24– 15 2,07 (м, 1H), 1,91–1,69 (м, 3H), 1,29 (с, 3H), 0,90–0,75 (м, 5H), 0,65 (уш. с, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 595,4; ВЭЖХ: энантиомерный избыток (э. и.) > 99%, колонка: Chiralpak AD-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: фаза А для CO₂ и фаза В для IPA (0,05% DEA), градиентное элюирование: IPA (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, детектор: 220 нм, t_R: 1,942 мин.

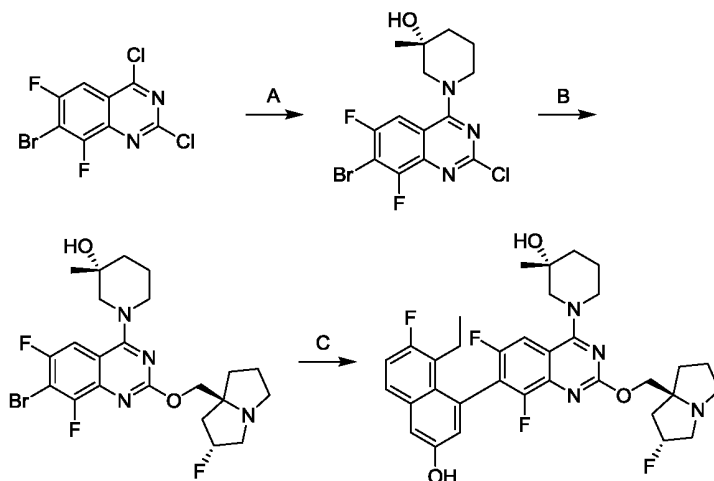
20 [000208] Пик 2 (пример 12) (13,5 мг, выход 36%, 0,4 FA) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,80 (уш. д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,44– 4,33 (м, 2H), 4,27 (уш. д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,07 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,51 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,45–3,35 (м, 1H), 2,89–2,70 (м, 2H), 2,67–2,53 (м, 6H), 2,53–2,32 (м, 2H), 2,23–2,08 (м, 25 1H), 1,91–1,68 (м, 3H), 1,26 (с, 3H), 0,90–0,74 (м, 5H), 0,66 (уш. с, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 595,4; ВЭЖХ: э. и. 99%, колонка: Chiralpak AD-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: фаза А для CO₂ и фаза В для IPA (0,05% DEA), градиентное элюирование: IPA (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, детектор: 220 нм, t_R: 2,227 мин.

[000209]

ПРИМЕР 13



(3R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



5

[000210] Стадия А. (R)-1-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-

метилпиперидин-3-ол. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (2 г, 1,0 экв.), молекулярного сита 4 Å (600 мг) и DIPEA (3,29 г, 4,4 мл, 4,0 экв.) в DCM (20 мл) по каплям добавляли (R)-3-метилпиперидин-3-ол (660 мг, 0,9 экв.) в DCM (3 мл) при 0 °С.

10 Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали и разбавляли водой (30 мл), экстрагировали DCM (3 × 30 мл), промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, выход 55%) в виде желтого

15 твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+3]: m/z = 393,7.

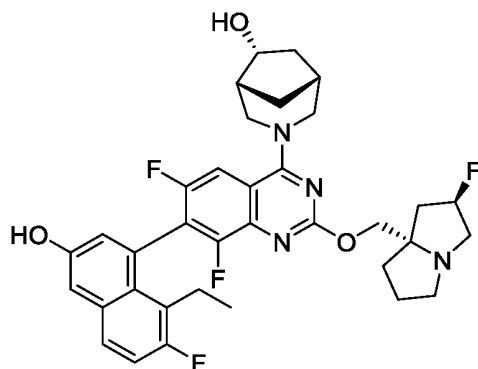
[000211] Стадия В. (R)-1-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору (R)-1-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (230 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (102 мг, 1,1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли DIPEA (227 мг, 306 мкл, 1,1 экв.) и молекулярное сито 4 Å (50 мг). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 72 часов. Смесь разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, выход 27%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+3]: m/z = 517,2.

[000212] Стадия С. (3R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. Смесь (R)-1-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (70,0 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (85,9 мг, 2,0 экв.) и Ad₂nBuP-Pd-G3 (9,89 мг, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (1,5 М, 272 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (1 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂. Смесь фильтровали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] и препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: ACN; В%: 50% – 80% за 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,80–7,77 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,31–7,21 (м, 2H), 6,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,39–5,23 (м 1H), 4,63–4,59 (м, 1H), 4,35–4,18 (м, 3H), 4,05 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,55–3,37 (м, 2H), 3,24–3,17 (м, 2H), 3,08–2,95 (м, 1H), 2,62–2,50 (м, 1H), 2,49–2,26 (м, 2H), 2,25–2,10 (м, 3H), 2,03–1,70 (м, 6H), 1,27 (д, J = 12,0 Гц, 3H), 0,81 (к, J = 7,2 Гц, 3H); СФХ [колонка: Chiralpak AD-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: фаза А для CO₂ и фаза В для IPA (0,05% DEA); градиентное элюирование IPA (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока:

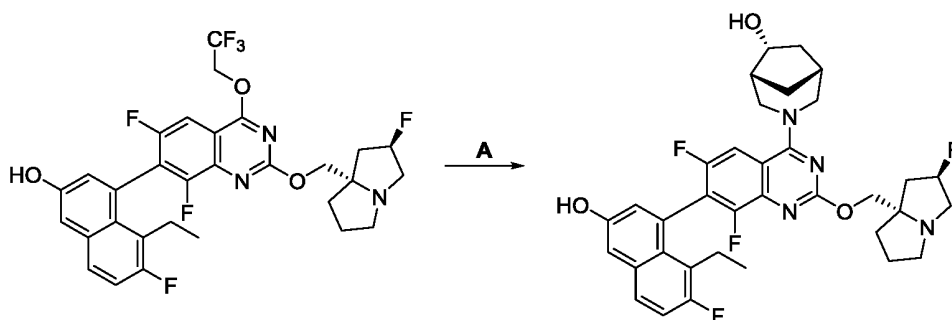
3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С; противодействие: 100 бар]; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 625,3$.

[000213]

ПРИМЕР 14



- 5 (1*R*,5*R*,6*R*)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол

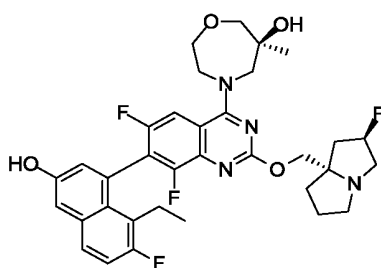


- [000214] Стадия А. (1*R*,5*R*,6*R*)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. Смесь 4-(6,8-дифтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (150 мг, 1,0 экв.), (1*R*,5*R*,6*R*)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (156 мг, 5,0 экв.) и DIEA (371 мг, 11,7 экв.), молекулярного сита 4 Å (10 мг) в DMF (1 мл) перемешивали при 40 °С–60 °С в течение 72 часов. После завершения смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 20% – 50%, 10 мин) и (колонка: Welch

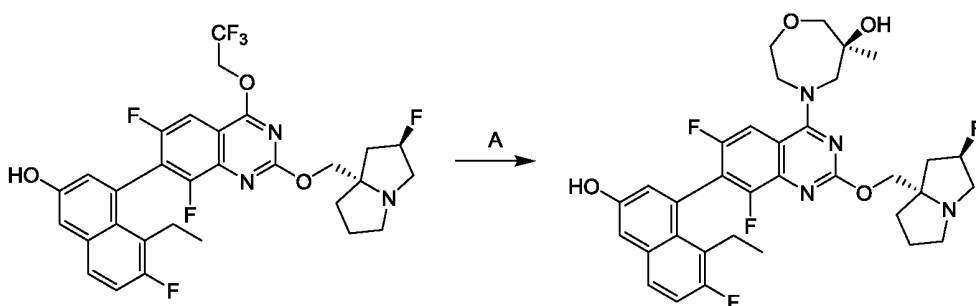
Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₃H₂O)-ACN]; В%: 45% – 75%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (7,57 мг, выход 4,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,04–7,96 (м, 1H), 7,69 (дд, J = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,33–7,20 (м, 2H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,44–5,22 (м, 1H), 4,77–4,67 (м, 1H), 4,61 (уш. д, J = 11,2 Гц, 1H), 4,41–4,34 (м, 1H), 4,32 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,25–4,19 (м, 1H), 3,63–3,55 (м, 1H), 3,47 (уш. д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,40–3,35 (м, 1H), 3,30–3,14 (м, 3H), 3,09–2,99 (м, 1H), 2,66–2,53 (м, 1H), 2,48–2,41 (м, 1H), 2,38 (уш. д, J = 4,0 Гц, 1H), 2,28 (уш. с, 1H), 2,27–2,24 (м, 1H), 2,24–2,14 (м, 2H), 2,08–1,97 (м, 2H), 1,96–1,81 (м, 3H), 1,60–1,45 (м, 1H), 0,87–0,78 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 637,3.

10 [000215]

ПРИМЕР 15



(6S)-4-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол



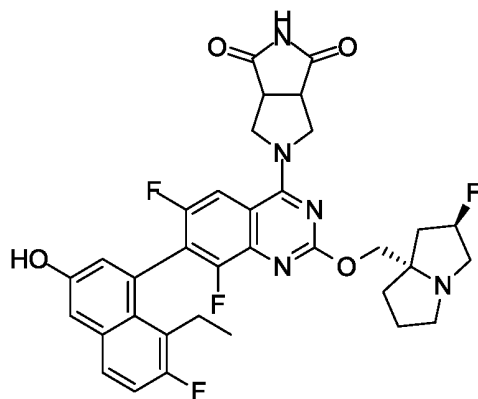
15

[000216] Стадия А. (6S)-4-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. Смесь 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола

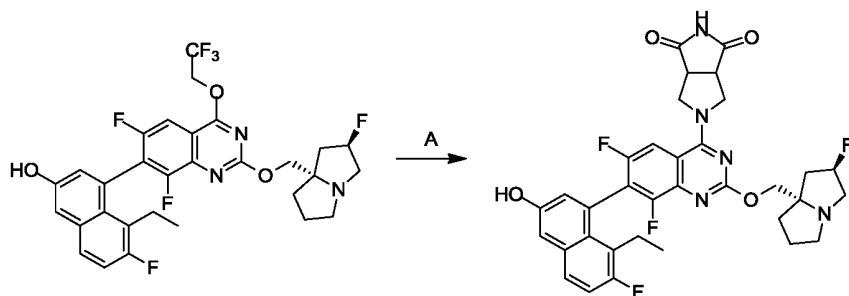
(150 мг, 1,0 экв.), (S)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (226 мг, 7,0 экв.) и DIEA (191 мг, 6,0 экв.), молекулярного сита 4 Å (10,0 мг) в DMF (1 мл) перемешивали при 80 °С в течение 72 ч. После завершения смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 20% – 50%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (16,1 мг, выход 9%) в виде твердого вещества почти белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 8,25–8,07 (м, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,31–7,21 (м, 2H), 6,98 (дд, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,54–5,32 (м, 1H), 4,55–4,37 (м, 4H), 4,13–3,97 (м, 2H), 3,94–3,82 (м, 2H), 3,75–3,56 (м, 3H), 3,50 (уш. дд, J = 7,2, 9,6 Гц, 2H), 3,23–3,16 (м, 1H), 2,61–2,33 (м, 4H), 2,29–2,21 (м, 1H), 2,18–2,08 (м, 2H), 2,04–1,93 (м, 1H), 1,26 (д, J = 8,4 Гц, 3H), 0,84–0,71 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 641,1.

[000217]

ПРИМЕР 16



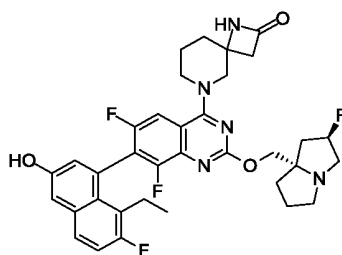
5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-
1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-
1,3(2H,3aH)-дион



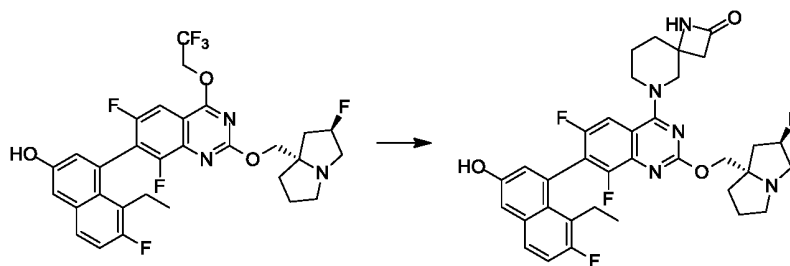
[000218] Стадия А. (3aR,6aS)-5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион. Смесь 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (100 мг, 1,0 экв.), (3aR,6aS)-тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона (161 мг, 7,0 экв.) и молекулярного сита 4 Å (5 мг) в DIEA (1 мл) и DMF (0,5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 48 ч. После завершения смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35% – 65%, 8 мин) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 18% – 48%, 10 мин). Требуемые фракции собирали и лиофилизировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 18% – 48%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,27 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,88 (уш. д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,34–7,18 (м, 2H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,53–5,33 (м, 1H), 4,66 (уш. д, J = 12,0 Гц, 2H), 4,52–4,36 (м, 2H), 4,28–4,08 (м, 2H), 3,69 (уш. д, J = 7,6 Гц, 2H), 3,73–3,45 (м, 2H), 3,26–3,18 (м, 1H), 2,59–2,33 (м, 4H), 2,31–2,24 (м, 1H), 2,22–2,11 (м, 2H), 2,08–1,99 (м, 1H), 0,79 (уш. т, J = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 650,1.

20 [000219]

ПРИМЕР 17



6-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-он

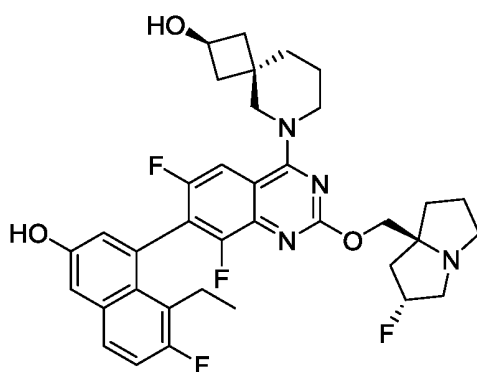


[000220] Стадия А. 6-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он.

- 5 [000221] Смесь 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (150 мг, 1 экв.) 1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (68,9 мг, 2 экв.), DIEA (191 мг, 6 экв.) в DMF (1 мл) перемешивали при 40 °С в течение 12 часов. После завершения смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ, Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 20% – 50%, 10 мин, с получением указанного в заголовке соединения (53,8 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,75–7,60 (м, 2H), 7,35–7,19 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 5,55–5,30 (м, 1H), 4,55–4,37 (м, 2H), 4,22–4,07 (м, 2H), 3,91–3,77 (м, 1H), 3,74–3,53 (м, 4H), 2,90–2,71 (м, 2H), 2,61–2,35 (м, 4H), 2,33–2,26 (м, 1H), 2,22–1,86 (м, 8H), 0,80 (уш. т, J = 7,2 Гц, 3H).
- 15 ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 650,6.

[000222]

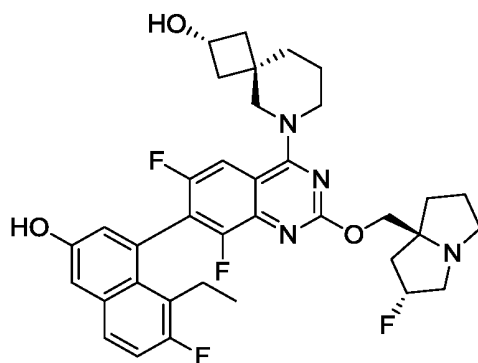
ПРИМЕР 18



(2S,4s)-6-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

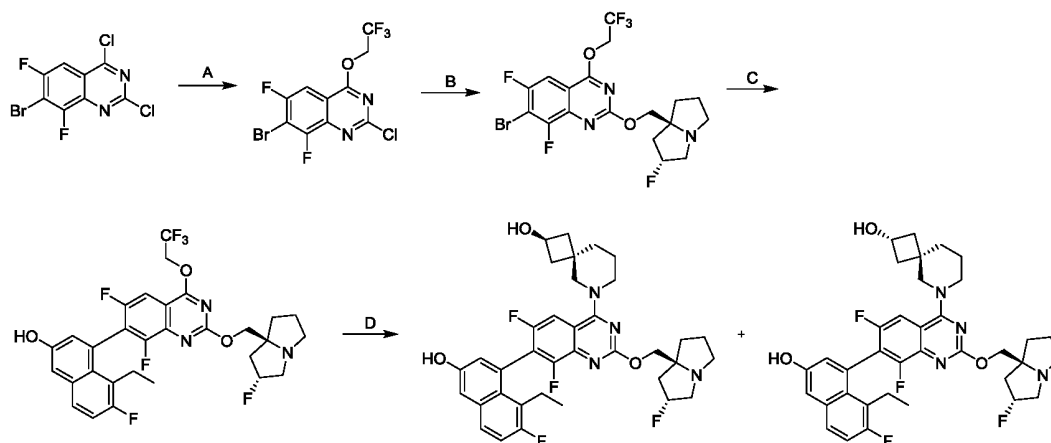
[000223]

ПРИМЕР 19



5

(2R,4r)-6-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол



10 [000224] Стадия А. 7-Бром-2-хлор-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин. К
 раствору 2,2,2-трифторэтанола (2,39 г, 1,0 экв.) в ТГФ (80 мл) добавляли NaH (1,05 г,
 1,1 экв.) при 0 °С. После завершения смесь перемешивали при 10 °С в течение 0,5 часа и
 добавляли смесь к раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (7,5 г, 1,0 экв.) в
 ТГФ (80 мл) при перемешивании при -40 °С. Смесь перемешивали при -40 °С в течение 1
 15 часа и при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили, добавляя H₂O (100 мл) при

0 °С, и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [С18, вода (FA, 0,1%) / ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 54,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 376,7, 378,7.

[000225] Стадия В. 7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин. К смеси 7-бром-2-хлор-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолина (4,9 г, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метанола (5,37 г, 2,6 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли Na₂CO₃ (4,13 г, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 24 часов и при 60 °С в течение еще 16 часов. После завершения смесь фильтровали для удаления Na₂CO₃. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 25% – 55%, 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 499,9, 501,9.

[000226] Стадия С. 4-(6,8-Дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К раствору 7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолина (3,3 г, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (2,50 г, 1,2 экв.) в метоксициклопентане (35 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,5 М, 3,0 экв.) при 25 °С. Суспензию дегазировали в условиях вакуума и два раза продували N₂. Добавляли метансульфонато(диадамантил-н-бутилфосфино)-2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладий (II) (480 мг, 0,1 экв.), дегазировали суспензию в условиях вакуума и три раза продували N₂. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с

получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 20% – 50%, 22 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, выход 71,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 610,5.

- 5 [000227] Стадия D. (2S,4s)-6-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол и транс-(2R,4г)-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол. Смесь 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (100 мг, 1,0 экв.), 6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола (43,7 мг, 1,5 экв., HCl), молекулярного сита 4 Å (50,0 мг, 1,0 экв.), K₃PO₄ (104 мг, 3,0 экв.) в DMF (0,5 мл) и ACN (0,5 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. После завершения смесь фильтровали. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (40 мл) и воду (40 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, дихлорметан/метанол = 10 / 1, колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 22% – 52%, 10 мин) с получением двух пиков.

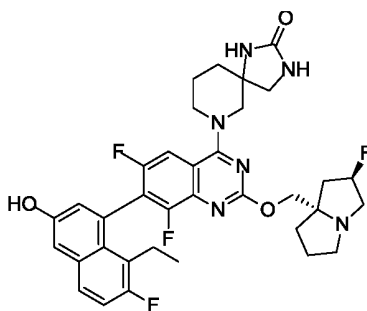
- [000228] Пример 18 (25,1 мг, выход 46,5%) в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,53 (уш. с, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,63 (уш. д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,46–5,22 (м, 1H), 4,41–4,21 (м, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,85–3,74 (м, 2H), 3,41 (уш. д, J = 2,0 Гц, 3H), 3,14–2,99 (м, 1H), 2,66–2,51 (м, 1H), 2,48–2,25 (м, 3H), 2,25–2,14 (м, 3H), 2,11–1,99 (м, 2H), 1,98–1,90 (м, 1H), 1,89–1,68 (м, 6H), 0,81 (уш. т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 651,4.

- [000229] Пример 19 (10,3 мг, выход 18,7%) в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,54 (уш. с, 1H), 7,68 (дд, J = 5,8, 9,2 Гц, 1H), 7,60 (уш. д, J =

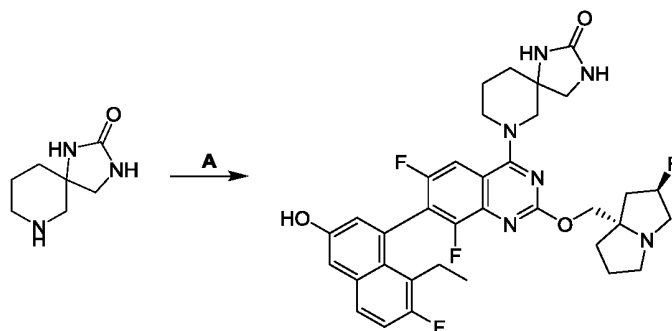
9,8 Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J = 9,4$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,54–5,20 (м, 1H), 4,43–4,29 (м, 2H), 4,24 (уш. т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,97–3,73 (м, 4H), 3,53–3,35 (м, 3H), 3,17–3,02 (м, 1H), 2,66–2,52 (м, 1H), 2,50–2,37 (м, 2H), 2,36–2,28 (м, 2H), 2,27–2,16 (м, 2H), 2,13–2,02 (м, 2H), 2,01–1,90 (м, 1H), 1,80 (уш. с, 4H), 1,69 (тд, $J = 7,3, 11,7$ Гц, 2H), 0,81 (уш. т, $J = 7,4$ Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 651,4$.

[000230]

ПРИМЕР 20



7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он



10

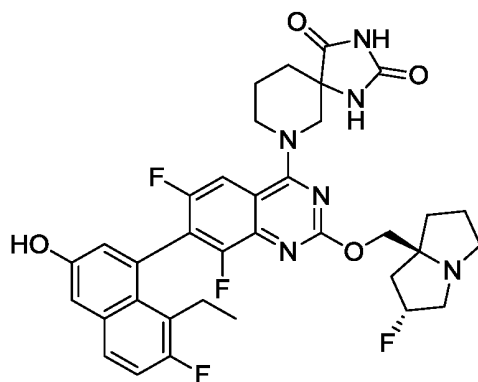
[000231] Стадия А. 7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он. К смеси 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-

15 фторнафталин-2-ола (150 мг, 1,0 экв.), 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (76,4 мг, 2,0 экв.) в DMF (0,2 мл) добавляли DIEA (318 мг, 10 экв.) и молекулярное сито 4 Å (10 мг). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм *

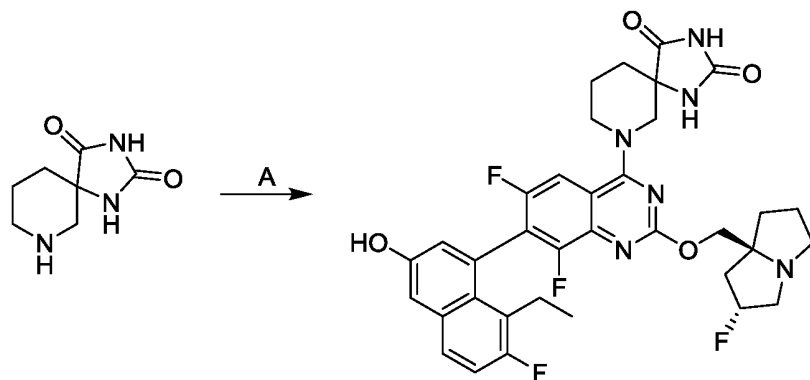
10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 18% – 48%, 10 мин) и (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₃H₂O)-ACN]; В%: 30% – 60%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (16,7 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,74–7,57 (м, 2H), 7,36–7,12 (м, 2H), 6,98 (уш. с, 1H), 5,44–5,20 (м, 1H), 4,37–4,17 (м, 2H), 3,95–3,73 (м, 4H), 3,43 (ддд, J = 2,4, 6,8, 9,2 Гц, 1H), 3,30–3,13 (м, 4H), 3,06–2,95 (м, 1H), 2,60–2,11 (м, 4H), 2,06–1,84 (м, 7H), 0,88–0,71 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 665,2.

[000232]

ПРИМЕР 21



10 7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



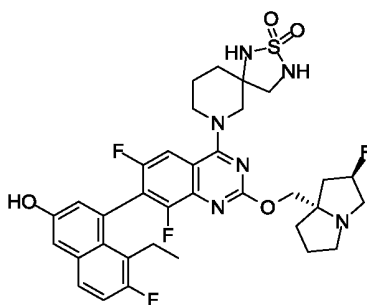
[000233] Стадия А. 7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-

15 триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-

фторнафталин-2-ола (100 мг, 1,0 экв.) и 1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (55,51 мг, 2,0 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли молекулярное сито 4 Å (20 мг) и DIEA (63,6 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 5 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 18% – 48%, 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (32,7 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,77–7,66 (м, 2H), 7,36–7,22 (м, 2H), 7,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,56–5,35 (м, 1H), 4,56–4,31 (м, 4H), 3,74–3,49 (м, 5H), 3,30–3,21 (м, 1H), 2,64–2,37 (м, 4H), 2,35–2,15 (м, 4H), 2,12–1,94 (м, 4H), 0,88–0,76 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 679,6.

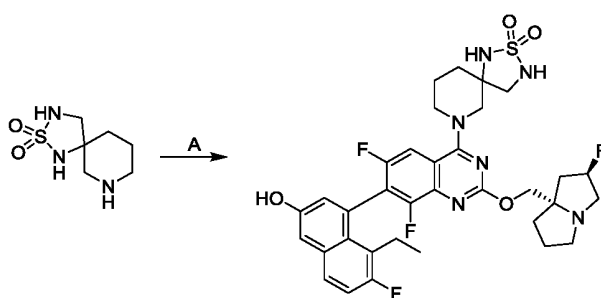
[000234]

ПРИМЕР 22



7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид

15

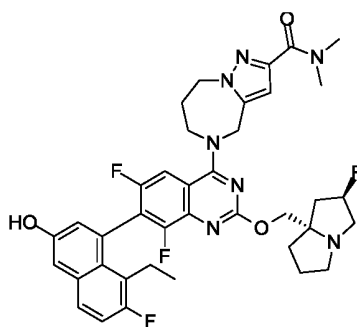


[000235] Стадия А. 7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид. К раствору 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-

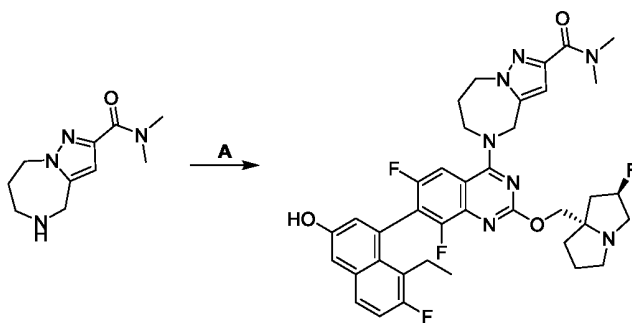
фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-7-ил)-
 5-этил-6-фторнафталин-2-ола (150 мг, 1 экв.) в DMF (1,5 мл) добавляли DIEA (254 мг,
 8 экв.), молекулярное сито 4 Å (5 мг) и 2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид
 (94,1 мг, 2 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 72 часов. После завершения
 5 смесь фильтровали и очищали (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм;
 подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 20% – 50%, 10 мин) с получением указанного в
 заголовке соединения (9,9 мг, выход 5,4%) в виде желтого твердого вещества; ¹Н ЯМР
 (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,57–8,46 (м, 1Н), 7,74–7,64 (м, 2Н), 7,29 (д, J = 2,8 Гц, 1Н),
 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1Н), 7,00–6,94 (м, 1Н), 5,51–5,32 (м, 1Н), 4,51–4,28 (м, 3Н), 4,25–4,14 (м,
 10 1Н), 3,75–3,45 (м, 5Н), 3,42 (уш. д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,25–3,17 (м, 2Н), 2,63–2,33 (м, 4Н),
 2,32–2,22 (м, 1Н), 2,17–1,98 (м, 5Н), 1,95–1,81 (м, 2Н), 0,81 (уш. т, J = 7,2 Гц, 3Н). ЖХМС
 (ИЭР, M+1): m/z = 701,3.

[000236]

ПРИМЕР 23



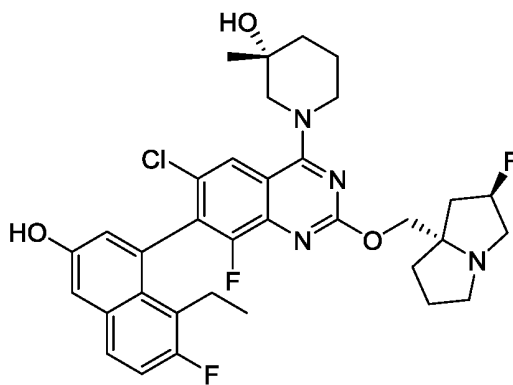
15 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-
 1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-
 пиазоло[1,5-а][1,4]дизаепин-2-карбоксамид



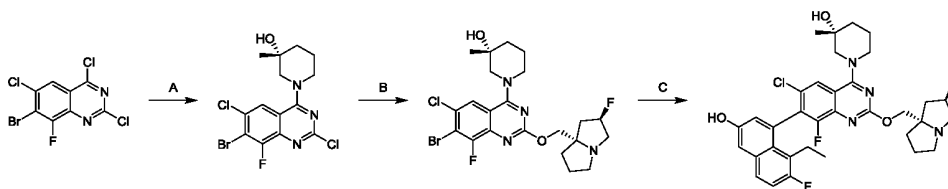
[000237] Стадия А. 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (150 мг, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл) добавляли DIEA (254 мг, 8,0 экв.), молекулярное сито 4 Å (5 мг) и N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (102 мг, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 72 ч. После завершения смесь фильтровали и очищали (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 22% – 52%, 10 мин) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₃H₂O)-ACN]; В%: 32% – 62%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12,9 мг, выход 7,1%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,84–7,63 (м, 2H), 7,35–7,20 (м, 2H), 6,98 (уш. с, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,56–5,31 (м, 1H), 5,24–5,06 (м, 2H), 4,61–4,28 (м, 6H), 3,70–3,45 (м, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,03 (с, 4H), 2,71–2,48 (м, 2H), 2,46–2,24 (м, 5H), 2,22–1,96 (м, 3H), 0,80 (уш. т, J = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 718,3.

[000238]

ПРИМЕР 24



(3R)-1-(6-Хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[000239] Стадия А. (R)-1-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (723 мг, 1,0 экв.) и DIEA (1,41 г, 5,0 экв.), молекулярного сита 4 Å (100 мг) в DCM (10 мл) по каплям добавляли (R)-3-метилпиперидин-3-ол (302 мг, 1,2 экв.) в DCM (1 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0~15 °С в течение 0,5 часа. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали DCM (20 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 5 / 1 до 1 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (541 мг, выход 59%, чистота 98,7%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 409,9.

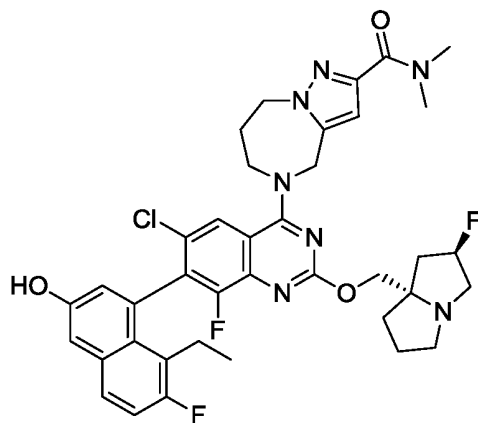
[000240] Стадия В. (R)-1-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси (R)-1-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (478 мг, 1,0 экв.), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (558 мг, 3,0 экв.), молекулярного сита 4 Å (50 мг) в диоксане (10 мл) добавляли DIEA (755 мг, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (214 мг, выход 32%, чистота 93,0%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 533,1.

[000241] Стадия С. (3R)-1-(6-Хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси (R)-1-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-

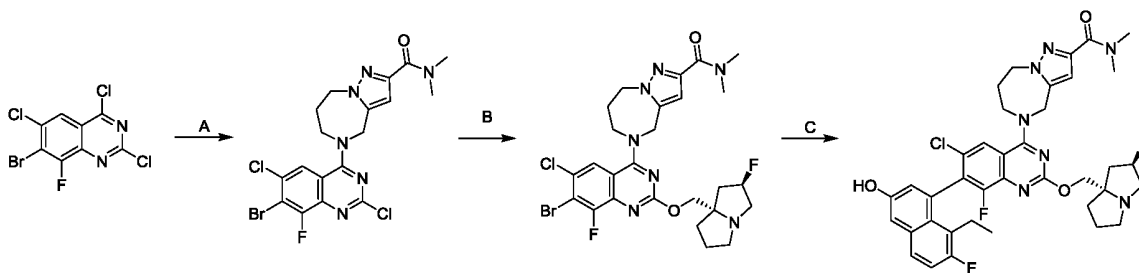
фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (71,3 мг, 1,2 экв.), K₂CO₃ (77,9 мг, 3,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли RuPhos Pd G3 (15,7 мг, 0,1 экв.) и RuPhos (8,77 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1,5 часа. После завершения реакцию смесь разбавляли H₂O (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA) и препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (0,225% FA), В: ACN, В%: 19% – 49% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (4,42 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ = 8,57–8,48 (м, 1H), 8,17–8,09 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,47–5,29 (м, 1H), 4,60 (уш. с, 1H), 4,45–4,38 (м, 1H), 4,36–4,31 (м, 1H), 4,10 (уш. д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,52–3,34 (м, 4H), 3,18–3,10 (м, 1H), 2,68–2,54 (м, 1H), 2,52–2,04 (м, 7H), 2,01–1,92 (м, 1H), 1,88–1,71 (м, 3H), 1,32–1,25 (м, 3H), 0,84–0,74 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 641,2.

[000242]

ПРИМЕР 25



5-(6-Хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000243] Стадия А. 5-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фтор-хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (400 мг, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли DIEA (782 мг, 5,0 экв.) при 0 °С. К смеси добавляли N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (385 мг, 1,3 экв., HCl) и перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (515 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1):
 5
 10 m/z = 503,1.

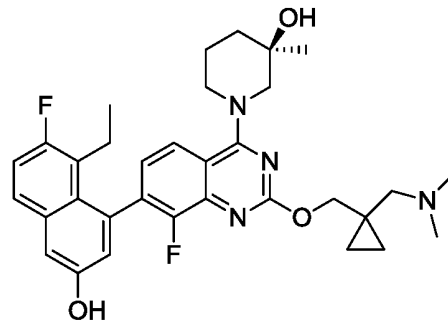
[000244] Стадия В. 5-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (515 мг, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли DIEA (398 мг, 3,0 экв.) и [(2R,8S)-2-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-ил]метанол (816 мг, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 36 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (301 мг, выход 46%) в виде
 15
 20 желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 625,8.

[000245] Стадия С. 5-(6-Хлор-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. Смесь 5-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (515 мг, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли DIEA (398 мг, 3,0 экв.) и [(2R,8S)-2-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-ил]метанол (816 мг, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 36 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (301 мг, выход 46%) в виде
 25

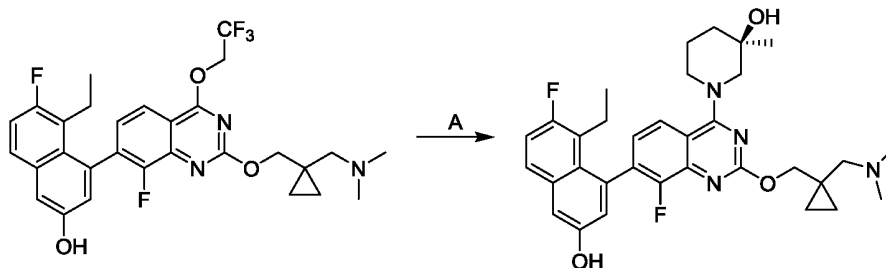
а)[1,4]дiazепин-2-карбоксамид (300 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (273 мг, 1,8 экв.), RuPhos Pd G3 (40,2 мг, 0,1 экв.), RuPhos (67,21 мг, 0,3 экв.), Cs₂CO₃ (469 мг, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Unisil 150 × 50 мм × 3 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: АСN; В%: 15% – 45% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 27%, 0,7 FA) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,09 (с, 1H), 7,70–6,65 (м, 1H), 7,31–7,21 (м, 2H), 6,89 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,48–5,30 (м, 1H), 5,21–5,06 (м, 2H), 4,57–4,50 (м, 2H), 4,43–4,27 (м, 4H), 3,60–3,41 (м, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,19–3,13 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,67–2,57 (м, 1H), 2,51–2,31 (м, 4H), 2,29–2,21 (м, 2H), 2,16–2,06 (м, 2H), 2,05–1,93 (м, 1H), 0,78 (дт, J = 2,0, 7,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 734,2.

15 [000246]

ПРИМЕР 26



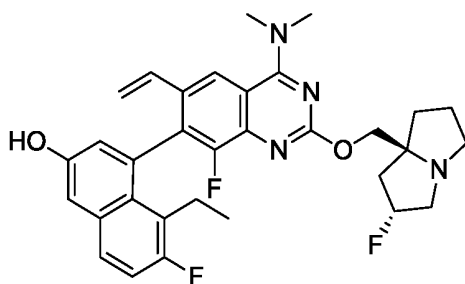
(R)-1-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



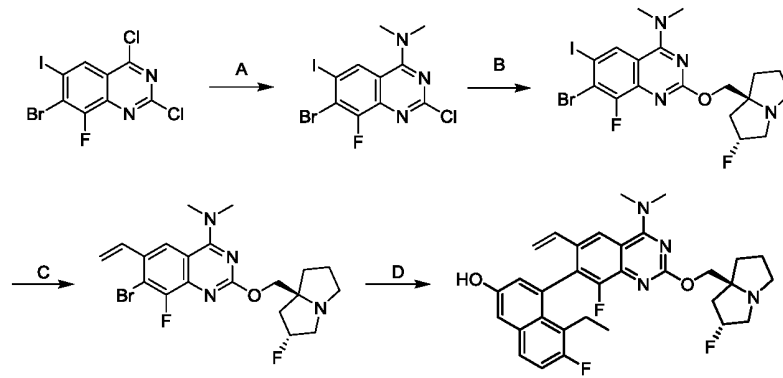
[000247] Стадия А. (R)-1-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (100 мг, 1,0 экв.), (3R)-3-метилпиперидин-3-ола (41,0 мг, 2,0 экв.) и молекулярного сита 4 Å (10 мг) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (69,0 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 24 часов. Смесь фильтровали и промывали DMF (1 мл). Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 18% – 48% за 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (58,4 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества; СФХ: Rt = 0,992 мин, 1,715 мин; (колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А для CO₂ и фаза В для MeOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: 40% MeOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,97 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,27–7,18 (м, 2H), 6,95 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,48–4,35 (м, 2H), 4,28 (уш. д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,12 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,63–3,40 (м, 2H), 3,15–2,98 (м, 2H), 2,78 (с, 6H), 2,45 (дт, J = 3,2, 7,2 Гц, 2H), 2,23–2,06 (м, 1H), 1,89–1,71 (м, 3H), 1,27 (д, J = 12,8 Гц, 3H), 0,94–0,85 (м, 2H), 0,82–0,72 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 577,3.

20 [000248]

ПРИМЕР 27



4-(4-(Диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-6-винилхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



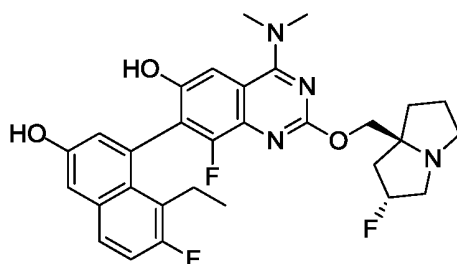
- [000249] Стадия А. 7-Бром-2-хлор-8-фтор-6-йод-N,N-диметилхиназолин-4-амин. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодхиназолина (9,20 г, 1,0 экв.) и DIEA (8,46 г, 3,0 экв.) в ТГФ (80 мл) по каплям добавляли N-метилметанамин (2 М, 21,8 мл, 2,0 экв.).
- 5 Смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 часа. Реакционную смесь растворяли в DCM (700 мл). Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали DCM (30 мл \times 3). Органические слои высушивали безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с МТВЕ (100 мл) при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин с получением указанного в заголовке соединения (8,00 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества.
- 10 [000250] Стадия В. 7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-6-йод-N,N-диметилхиназолин-4-амин. К раствору 7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йод-N,N-диметилхиназолин-4-амина (8,00 г, 1,0 экв.), ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанола (8,88 г, 3,0 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли DIEA (7,21 г, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 96 часов. Реакционную смесь
- 15 выливали в воду (200 мл) с получением твердого вещества. Твердое вещество фильтровали и растирали отфильтрованный осадок с РЕ (200 мл) при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа с получением указанного в заголовке соединения (7,70 г, выход 66%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+3): $m/z = 554,9$.
- [000251] Стадия С. 7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-N,N-диметил-6-винилхиназолин-4-амин. К раствору 7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-6-йод-N,N-
- 20 диметилхиназолин-4-амина (1,00 г, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (334 мг, 1,2 экв.), K_2CO_3 (749 мг, 3,0 экв.),

Pd(dppf)Cl₂ (13,2 мг, 0,01 экв.) и дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, 0,1% муравьиная кислота] с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+3): m/z = 455,0.

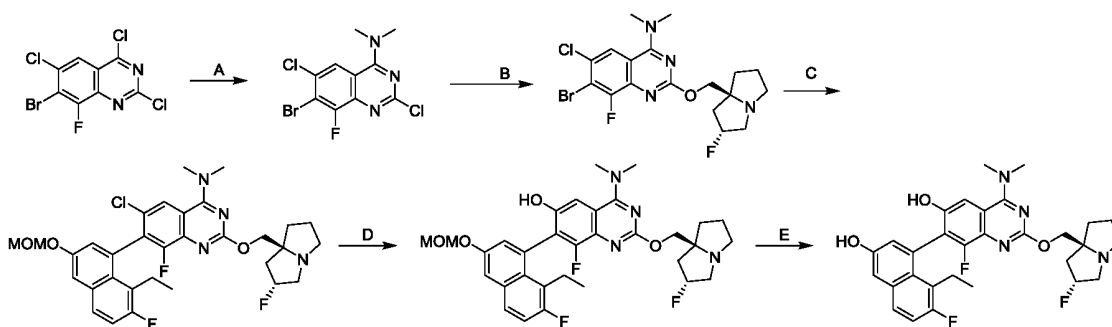
[000252] Стадия D. 4-(4-(Диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-винилхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К раствору 7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-N,N-диметил-6-винилхиназолин-4-амин (1,80 г, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (1,37 г, 1,2 экв.) в метоксициклопентане (18 мл) добавляли Ad2nBuP-Pd-G3 (393 мг, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (326 мг, 3 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Смесь выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 5 мкм; А: вода (FA), В: ACN; В%: 20% – 50% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (475 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,58–8,46 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,77–7,60 (м, 1H), 7,32–7,16 (м, 2H), 6,93–6,80 (м, 1H), 6,37–6,17 (м, 1H), 5,78–5,60 (м, 1H), 5,53–5,27 (м, 1H), 5,19–5,05 (м, 1H), 4,86 (с, 9H), 4,53–4,34 (м, 2H), 3,73–3,56 (м, 1H), 3,55 (с, 6H), 3,44 (с, 2H), 3,24–3,16 (м, 1H), 2,59–2,34 (м, 3H), 2,31–2,20 (м, 2H), 2,19–2,09 (м, 2H), 2,05–1,95 (м, 1H), 0,81–0,67 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 563,2.

[000253]

ПРИМЕР 28



4-(Диметиламино)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-6-ол



5

[000254] Стадия А. 7-Бром-2,6-дихлор-8-фтор-N,N-диметилхиназолин-4-амин. К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (5,1 г, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли DIEA (5,99 г, 8,07 мл, 3,0 экв.) и N-метилметанамин (2 М, 23,16 мл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 часа. Смесь выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали посредством суспендирования с ацетонитрилом (20 мл) при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 часа с получением указанного в заголовке соединения (6,2 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 339,8$.

15 [000255] Стадия В. 7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-N,N-диметилхиназолин-4-амин. К смеси 7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-N,N-диметилхиназолин-4-амина (6,2 г, 1,0 экв.) добавляли ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (14,6 г, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 24 часов. Смесь фильтровали. Неочищенный продукт очищали

посредством перекристаллизации из ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 462,9$.

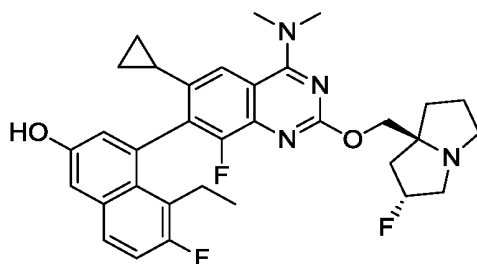
[000256] Стадия С. 6-Хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-N,N-диметилхиназолин-4-амин. Смесь 7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N,N-диметилхиназолин-4-амина (4,3 г, 1,0 экв.), 2-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,03 г, 1,5 экв.), RuPhos-Pd-G3 (778,89 мг, 0,1 экв.), RuPhos (1,30 г, 0,3 экв.) и Cs_2CO_3 (9,10 г, 3,0 экв.) в диоксане (32 мл) и H_2O (8 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 , а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов в атмосфере N_2 . Смесь выливали в воду (10 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (4 × 30 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, 0,1% муравьиная кислота] с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, выход 28%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 615,3$.

[000257] Стадия D. 4-(Диметиламино)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-6-ол. Смесь 6-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-N,N-диметилхиназолин-4-амина (640 мг, 1,0 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (95,3 мг, 0,1 экв.), t-Bu Xphos (88,4 мг, 0,2 экв.) и KOH (175 мг, 3,0 экв.) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 , а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь выливали в воду (2 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (4 × 5 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, 0,1% муравьиная кислота] с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 597,3$.

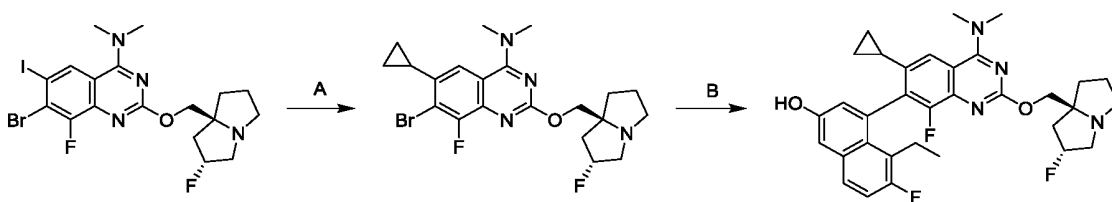
[000258] Стадия Е. 4-(Диметиламино)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-6-ол. К раствору 4-(диметиламино)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-6-ола (35 мг, 1,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: ACN; В%: 14% – 34% за 2 мин] с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 19%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,65–7,61 (м, 1H), 7,47 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,28–7,16 (м, 2H), 6,92 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,52–4,37 (м, 2H), 3,73–3,53 (м, 3H), 3,53–3,41 (м, 6H), 3,24 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 2,60–2,37 (м, 4H), 2,35–2,25 (м, 1H), 2,21–2,10 (м, 2H), 2,01 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 0,85–0,77 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 553,4.

15 [000259]

ПРИМЕР 29



4-(6-Циклопропил-4-(диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



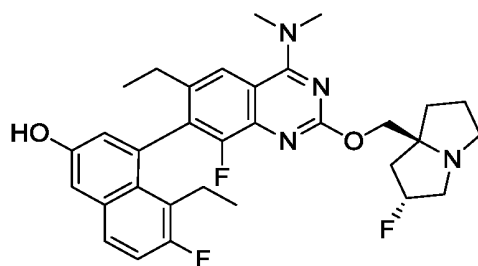
20 [000260] Стадия А. 7-Бром-6-циклопропил-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-N,N-диметилхиназолин-4-амин. Смесь 7-бром-8-фтор-2-

(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-6-йод-N,N-диметилхиназолин-4-амин (500 мг, 1,0 экв.), циклопропилбороновой кислоты (233 мг, 3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (66,1 мг, 0,1 экв.), K₃PO₄ (1,5 М, 1,8 мл, 3,0 экв.) в диоксане (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь выливали в воду (2 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [УМС Triart C18 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (FA); В: ACN; В%: 18% – 48% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 467,1.

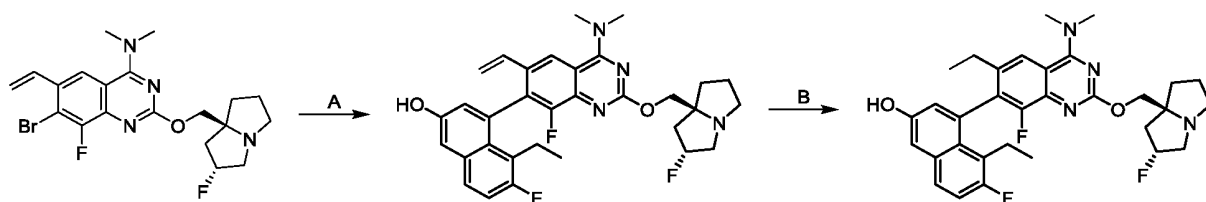
[000261] Стадия В. 4-(6-Циклопропил-4-(диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. Смесь 7-бром-6-циклопропил-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-N,N-диметилхиназолин-4-амин (82 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (83,2 мг, 1,50 экв.), RuPhos-Pd-G3 (14,7 мг, 0,1 экв.), RuPhos (24,6 мг, 0,3 экв.) и Cs₂CO₃ (171 мг, 3,0 экв.) в диоксане (5 мл) и H₂O (1,0 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь выливали в воду (1,0 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: ACN; В%: 22% – 52% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (14,6 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,66–7,62 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,32–7,17 (м, 2H), 6,94 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 5,46–5,25 (м, 1H), 4,43–4,25 (м, 2H), 3,62–3,49 (м, 1H), 3,46 (с, 6H), 3,40–3,33 (м, 2H), 3,15–3,06 (м, 1H), 2,65–2,53 (м, 1H), 2,48–2,17 (м, 4H), 2,11–2,01 (м, 2H), 1,99–1,86 (м, 1H), 1,51–1,39 (м, 1H), 0,80–0,56 (м, 7H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 577,5.

[000262]

ПРИМЕР 30



4-(4-(Диметиламино)-6-этил-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



5

[000263] Стадия А. 4-(4-(диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-винилхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К раствору

7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-N,N-диметил-6-винилхиназолин-4-амин (1,80 г, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (1,37 г, 1,2 экв.) в метоксициклопентане (18 мл) добавляли $\text{Ad}_2\text{nBuP-Pd-G3}$ (393 мг, 0,15 экв.) и Cs_2CO_3 (326 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Смесь выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума.

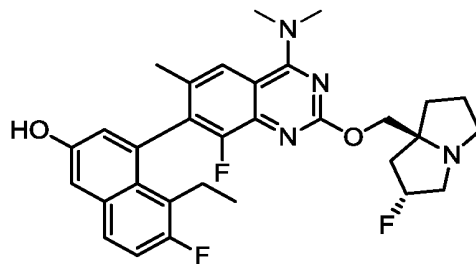
15 Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 10 / 1 до 1 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (475 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 8,58–8,46 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,77–7,60 (м, 1H), 7,32–7,16 (м, 2H), 6,93–6,80 (м, 1H), 6,37–6,17 (м, 1H), 5,78–5,60 (м, 1H), 5,53–5,27 (м, 1H), 5,19–5,05 (м, 1H), 4,86 (с, 9H), 4,53–4,34 (м, 2H), 3,73–3,56 (м, 1H), 3,55 (с, 6H), 3,44 (уш. с, 2H), 3,24–3,16 (м, 1H), 2,59–2,34 (м, 3H), 2,31–2,20 (м, 2H), 2,19–2,09 (м, 2H), 2,05–1,95 (м, 1H), 0,81–0,67 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 563,2.

20

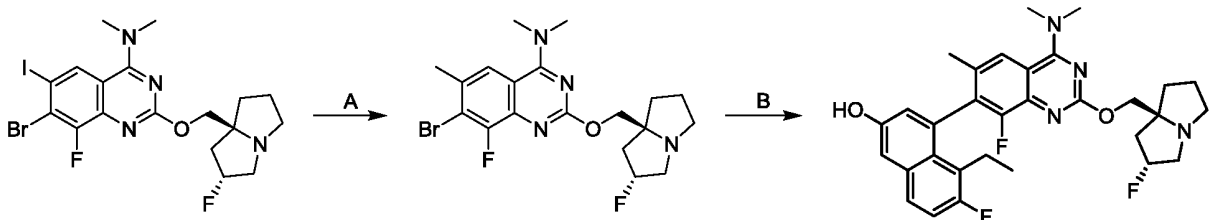
[000264] Стадия В. 4-(4-(Диметиламино)-6-этил-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К Pd/C (20,0 мг, чистота 10%) в MeOH (4 мл) добавляли 4-(4-(диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-6-винилхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол (200 мг, 1,0 экв.) в атмосфере N₂. Смесь дегазировали и 3 раза продували H₂, а затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов в атмосфере H₂. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA), В: ACN; В%: 19% – 49% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, выход 15%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,58–8,48 (м, 1H), 7,97–7,88 (м, 1H), 7,72–7,62 (м, 1H), 7,33–7,17 (м, 2H), 6,94–6,86 (м, 1H), 5,51–5,31 (м, 1H), 4,55–4,36 (м, 2H), 3,71–3,54 (м, 2H), 3,52 (с, 6H), 3,50–3,44 (м, 1H), 3,26–3,17 (м, 1H), 2,62–2,45 (м, 2H), 2,45–2,25 (м, 4H), 2,22–2,10 (м, 3H), 2,06–1,94 (м, 1H), 1,11–0,98 (м, 3H), 0,79–0,70 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 565,2.

[000265]

ПРИМЕР 31



4-(4-(Диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



20

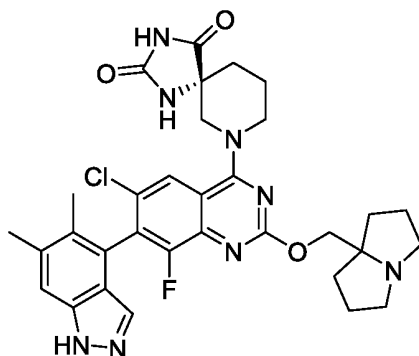
[000266] Стадия А. 7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N,N,6-триметилхиназолин-4-амин. Смесь 7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-6-йод-N,N-диметилхиназолин-4-амина (500 мг, 1 экв.), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (516 мкл, 2 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 1,8 мл, 3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (66 мг, 0,1 экв.) в диоксане (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×10 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] и препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 5 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 441,1$.

[000267] Стадия В. 4-(4-(Диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. Смесь 7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-N,N,6-триметилхиназолин-4-амина (50 мг, 1 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (53,7 мг, 1,5 экв.) в диоксане (1 мл), Cs_2CO_3 (110 мг, 3 экв.) в H_2O (0,2 мл), RuPhos (15,8 мг, 0,3 экв.) и RuPhos-Pd-G3 (9,5 мг, 0,1 экв.) дегазировали и 3 раза продували N_2 , а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь

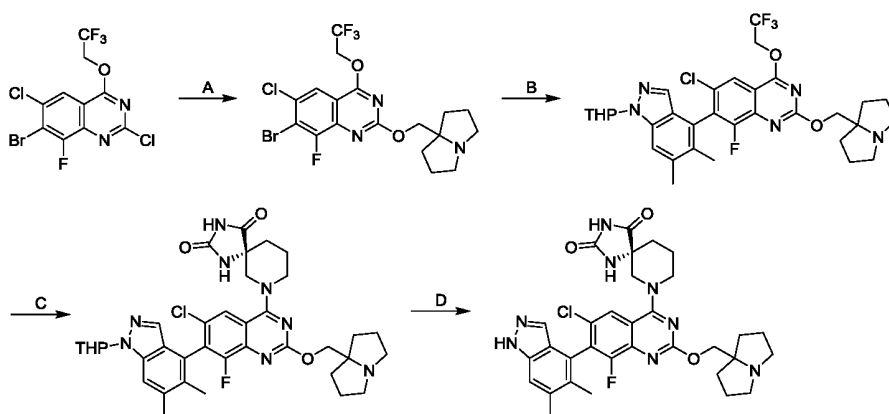
[000268] разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (4×5 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 \times 25 мм \times 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: АСН; В%: 14% – 44%, 2 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (19,2 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 7,89$ (с, 1H), 7,68–7,64 (м, 1H), 7,31–7,14 (м, 2H), 6,87 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,47–5,20 (м, 1H), 4,40–4,34 (м, 1H), 4,32–4,25 (м, 1H), 3,48–3,45 (с, 6H), 3,44–3,34 (м 3H), 3,14–3,04 (м, 1H), 2,66–2,53 (м, 1H), 2,48–2,25 (м, 2H), 2,24–2,15 (м, 2H), 2,11–1,99 (м, 5H), 1,99–1,88 (м, 1H), 0,77–0,73 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 551,3$.

[000269]

ПРИМЕР 32



(5R)-7-(6-Хлор-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



5

[000270] Стадия А. 7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин. К смеси 7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолина (500 мг, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли 1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-илметанол (161 мг, 0,9 экв.), DIEA (656 мг, 4,0 экв.) и молекулярное сито 4 Å (50 мг). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (0,1% FA) / ацетонитрил]. Требуемые фракции собирали, и нейтрализовали твердым NaHCO₃, и концентрировали в условиях вакуума для удаления

15

ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8,02 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,35–5,23 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,00–2,90 (м, 2H), 2,58 (уш. с, 2H), 1,92–1,73 (м, 6H), 1,65–1,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): *m/z* = 498,0, 500,0.

[000271] Стадия В. 6-Хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин. Смесь 7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (240 мг, 1,0 экв.), 5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (223 мг, 1,3 экв.), RuPhos Pd G3 (40,6 мг, 0,1 экв.), RuPhos (22,5 мг, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (470 мг, 3,0 экв.) в диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл).
 10 Затем смесь экстрагировали ЕА (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (0,1% FA) / ацетонитрил]. Требуемые фракции собирали, и нейтрализовали твердым NaHCO₃, и концентрировали в
 15 условиях вакуума для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): *m/z* = 648,3.

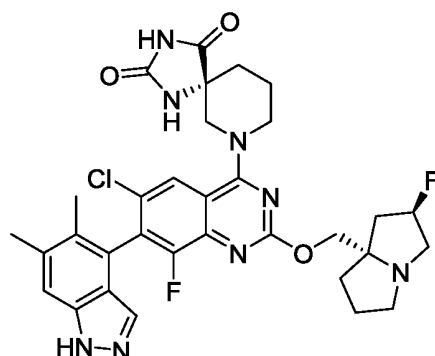
[000272] Стадия С. (5R)-7-(6-Хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору 6-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (130 мг, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) и ACN (1 мл)
 25 добавляли (5R)-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (102 мг, 3,0 экв.) и K₃PO₄ (128 мг,
 30

3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 часов. Смесь фильтровали и очищали фильтрат посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (0,1% FA)/ ацетонитрил]. Требуемые фракции собирали, и нейтрализовали твердым NaHCO₃, и концентрировали в условиях вакуума для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 39%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 717,4.

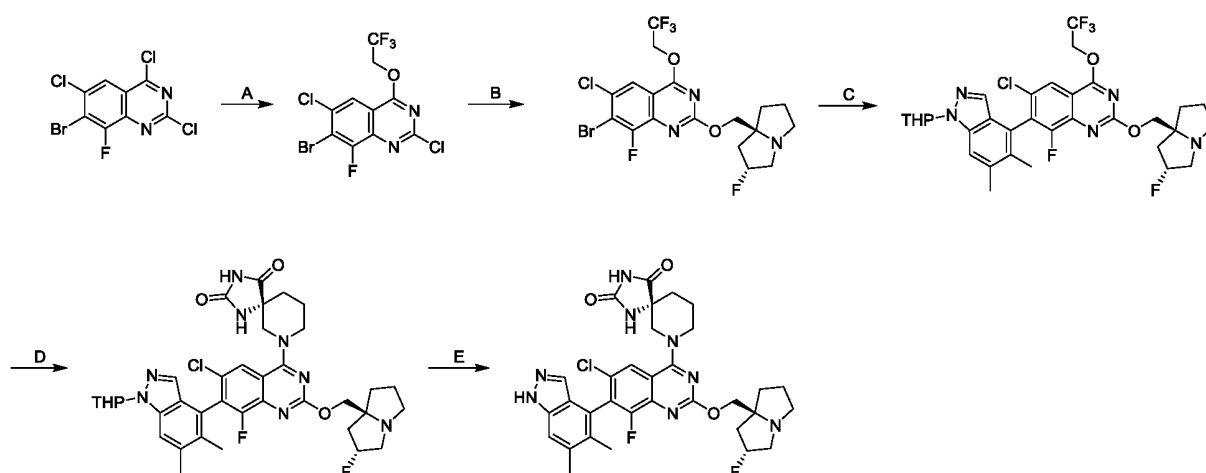
[000273] Стадия D. (5R)-7-(6-Хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору (5R)-7-(6-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (50,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TFA (2 мл, 387 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях вакуума с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 10% – 40% за 7 мин]. Требуемую фракцию собирали, концентрировали в условиях вакуума для удаления ацетонитрила и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 39%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,13 (с, 1H), 7,62–7,49 (м, 1H), 7,49–7,34 (м, 1H), 4,77–4,60 (м, 2H), 4,49 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,39 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,86–3,51 (м, 5H), 3,29–3,25 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,33 (уш. дд, J = 6,8, 11,8 Гц, 3H), 2,28–2,15 (м, 6H), 2,14–2,06 (м, 5H), 2,01 (уш. с, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 633,4.

[000274]

ПРИМЕР 33



(5R)-7-(6-Хлор-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



5

[000275] Стадия А. 7-Бром-2,6-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин. К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (4,8 г, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли *t*-BuONa (2 М, 7,99 мл, 1,1 экв.) и 2,2,2-трифторэтанол (1,45 г, 1,0 экв.) при -40 °С. Смесь перемешивали при -40 °С в течение 1,5 часа. Смесь выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (5,4 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): *m/z* = 394,8.

[000276] Стадия В. 7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин. К раствору 7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (1 г, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли DIEA (984 мг, 1,33 мл, 3,0 экв.), молекулярное сито 4 Å (100 мг) и ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (485 мг, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Смесь выливали в воду (20 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки (C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 518,0.

[000277] Стадия С. 6-Хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин. К раствору 7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (250 мг, 1,0 экв.) в диоксане (2,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли 5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (310 мг, 1,8 экв.), RuPhos Pd G3 (40,5 мг, 48,4 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (473 мг, 3 экв.) и RuPhos (67,7 мг, 0,3 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтровали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (239 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 666,3.

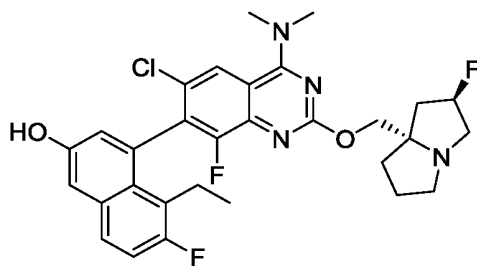
[000278] Стадия D. (5R)-7-(6-Хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору 6-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (100 мг, 1,0 экв.) в DMF (0,8 мл) добавляли DIEA (58,21 мг, 3,0 экв.) и (5R)-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (76,2 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Смесь выливали в воду (3 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2 × 4 мл).

Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки (C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 735,4$.

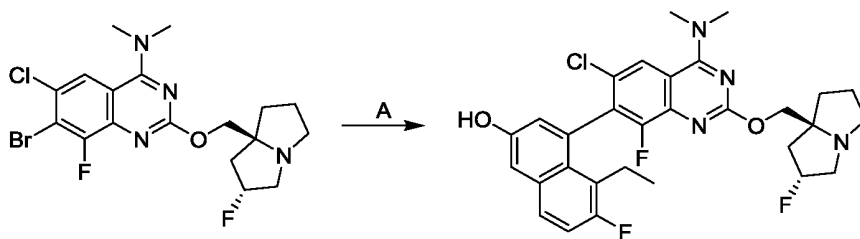
- 5 [000279] Стадия Е. (5R)-7-(6-Хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору (5R)-7-(6-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (30 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,3 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили, добавляя 4 мл насыщенного раствора NaHCO_3 при 0 °С. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (гидроксид аммония) В: АСN; В%: 24% – 54% за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (8,78 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 8,08$ (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 5,38–5,22 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,64–3,61 (м, 1H), 3,55–3,47 (м, 1H), 3,26–3,15 (м, 3H), 3,03–2,94 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,38–2,19 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,09–2,03 (м, 2H), 2,01–1,88 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 651,2$.

20 [000280]

ПРИМЕР 34



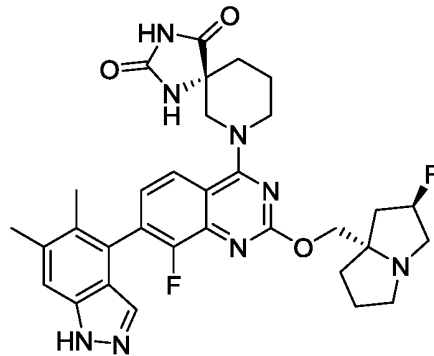
4-(6-Хлор-4-(диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



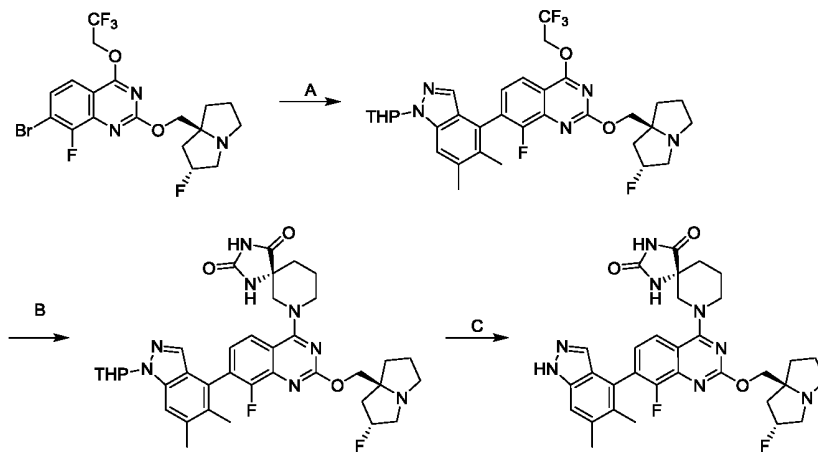
[000281] Стадия А. 4-(6-Хлор-4-(диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К смеси 7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N,N-диметилхиназолин-4-амина (200 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (205 мг, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (423 мг, 3,0 экв.) и RuPhos (60,6 мг, 0,3 экв.) в диоксане (1,5 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли RuPhos-Pd-G3 (36,2 мг, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органический слой высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты]. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN; В%: 18% – 48% за 7 мин] и [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: ACN; В%: 54% – 84% за 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (21,6 мг, выход 8,7%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,13 (уш. с, 1H), 7,73–7,57 (м, 1H), 7,34–7,12 (м, 2H), 6,90 (уш. с, 1H), 5,43–5,15 (м, 1H), 4,37–4,14 (м, 2H), 3,53–3,39 (м, 6H), 3,28–3,11 (м, 3H), 3,08–2,93 (м, 1H), 2,67–2,51 (м, 1H), 2,40–2,17 (м, 3H), 2,16–2,08 (м, 1H), 2,02–1,82 (м, 3H), 0,80 (уш. с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 571,4.

[000282]

ПРИМЕР 35



(5R)-7-(7-(5,6-Диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



5

[000283] Стадия А. 7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-

трифторэтоксид)хиназолин. Смесь 7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолина (350 мг, 1,0 экв.), 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (310 мг, 1,2 экв.), Cs₂CO₃ (1 M, 2,18 мл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (10 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, добавляли Ad₂nBuP-Pd-G3 (52,9 мг, 0,1 экв.) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 6 часов в атмосфере N₂. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 8 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью

15

обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 632,3$.

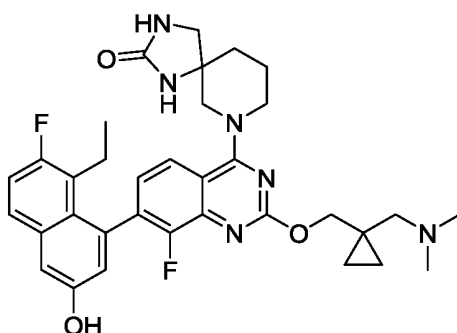
5 [000284] Стадия В. (5R)-7-(7-(5,6-Диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору 7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (100 мг, 1,0 экв.), (R)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (40,2 мг, 1,5 экв.) и DIEA (61,4 мг, 82,7 мкл, 3,0 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли молекулярное сито 4 Å (25,0 мг). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 144 часов. Реакционную смесь фильтровали, промывали DMF (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 43% – 73%, 10 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 701,4$.

20 [000285] Стадия С. (5R)-7-(7-(5,6-Диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору (5R)-7-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (50,0 мг, 1,0 экв.) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли TsOH (122 мг, 10 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь гасили водой (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 2 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 30% – 60%, 9 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (5,38 мг, выход 9,0%) в виде белого твердого вещества; СФХ: Chiralpak IG-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм

[40% EtOH (0,05% DEA)] в CO₂, скорость потока: 3 мл/мин, детектор: 220 нм, $t_{R1} = 0,737$ мин, $t_{R2} = 1,437$ мин; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) $\delta = 7,95$ (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,55–7,43 (м, 2H), 7,31 (дд, $J = 6,8, 8,4$ Гц, 1H), 5,41 (уш. с, 1H), 5,28 (уш. с, 1H), 4,60–4,37 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,73–3,64 (м, 1H), 3,62–3,51 (м, 1H), 3,49–3,38 (м, 1H), 3,14–2,99 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,45–2,25 (м, 2H), 2,25–2,14 (м, 6H), 2,10–1,86 (м, 7H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 617,3$.

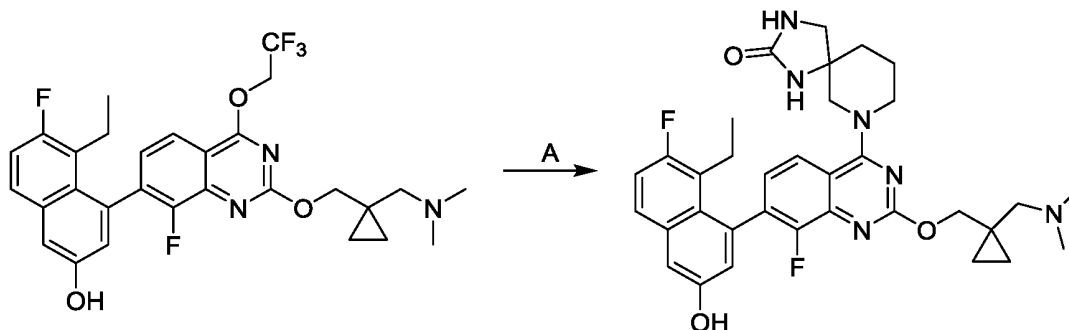
[000286]

ПРИМЕР 36



10

7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он



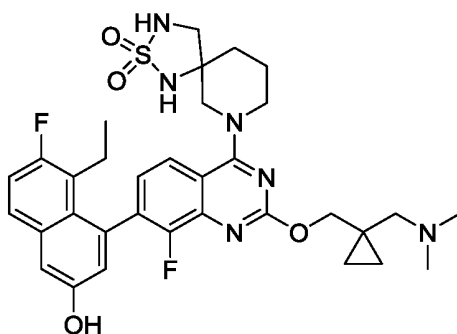
15

[000287] Стадия А. 7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он. Смесь 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (50,0 мг, 1,0 экв.), 1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2-она (50,0 мг, 3,6 экв.), K₃PO₄ (37,8 мг, 2,0 экв.) и молекулярного сита 4 Å (25 мг) в DMF (0,5 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь

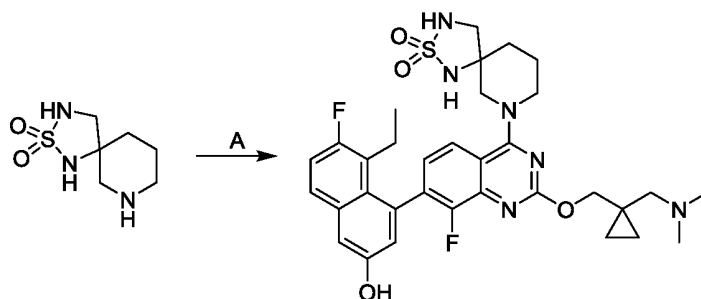
охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (40 мл) и воду (40 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 18% – 38%, 10 мин), лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (29,0 мг, выход 53%, 0,51 FA) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,93–7,84 (м, 1H), 7,70–7,60 (м, 1H), 7,37–7,29 (м, 1H), 7,27–7,19 (м, 2H), 6,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,43–4,34 (м, 2H), 4,00–3,74 (м, 4H), 3,46–3,35 (м, 1H), 3,30–3,27 (м, 1H), 2,82 (уш. с, 2H), 2,72–2,52 (м, 6H), 2,49–2,35 (м, 2H), 2,05–1,82 (м, 4H), 0,84 (с, 2H), 0,77 (к, J = 7,2 Гц, 3H), 0,66 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 617,3.

[000288]

ПРИМЕР 37



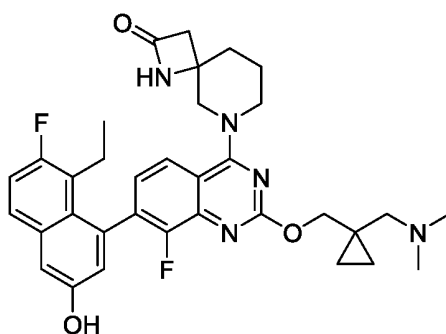
15 7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид



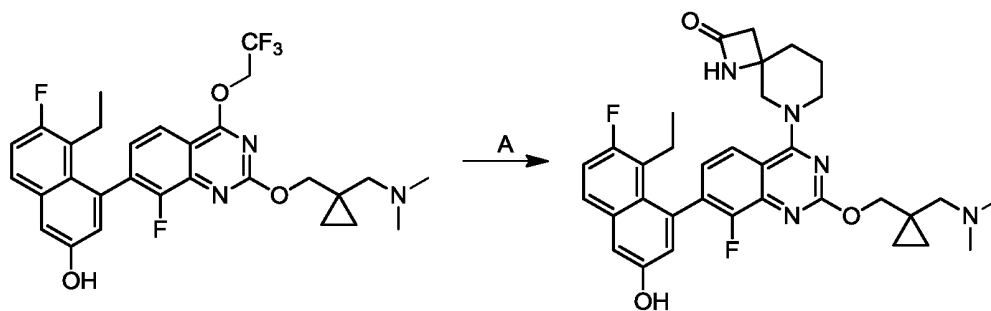
[000289] Стадия А. 7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2-тия-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид. К смеси 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (10,0 мг, 1,0 экв.), 2лб-тия-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (10,2 мг, 3,0 экв.) и молекулярного сита 4 Å (10,0 мг, 1,0 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли K_3PO_4 (11,34 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (77,8 мг, выход 67%, 0,95 FA) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7,96 (уш. д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,73–7,60 (м, 1H), 7,38–7,32 (м, 1H), 7,27–7,20 (м, 2H), 6,96–6,93 (м, 1H), 4,53–4,33 (м, 3H), 4,23 (уш. т, J = 14,4 Гц, 1H), 3,81–3,58 (м, 2H), 3,42 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,27–3,12 (м, 3H), 2,89 (с, 6H), 2,56–2,37 (м, 2H), 2,14–1,98 (м, 2H), 1,97–1,81 (м, 2H), 0,95 (с, 2H), 0,85–0,72 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 653,3.

[000290]

ПРИМЕР 38



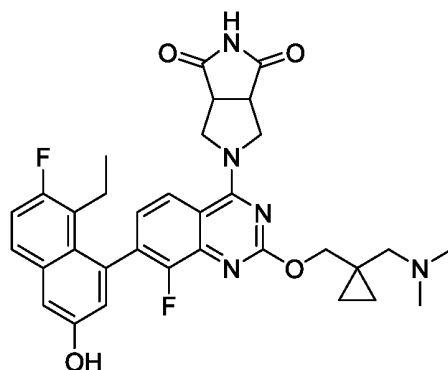
6-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-1,6-дизаспиро[3.5]нонан-2-он



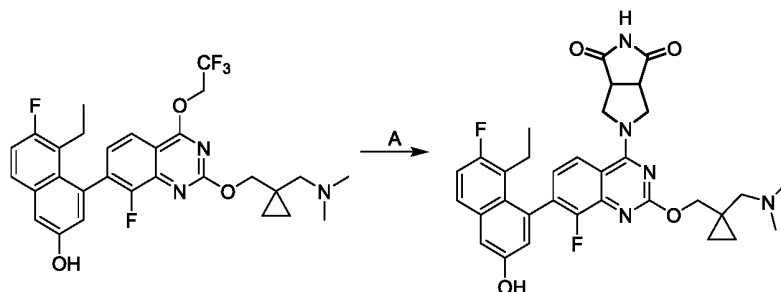
[000291] Стадия А. 8-[2-[[1-[(Диметиламино)метил]циклопропил]метокси]-7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фторхиназолин-4-ил]-1,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-он. К раствору 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (50,0 мг, 1 экв.) и 1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-она (37,4 мг, 3,0 экв.) в DMF (0,1 мл) и MeCN (0,1 мл) добавляли K₃PO₄ (56,7 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 часов. Смесь гасили водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 × 2 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 36% – 66%, 9 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (25,3 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. СФХ: Chiralcel OD-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм [MeOH (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%)] в CO₂, скорость потока: 3 мл/мин, детектор: 220 нм, t_{R1}: 2,029 мин, t_{R2}: 2,124 мин, t_{R3}: 2,254 мин; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,84 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 6,4, 9,2 Гц, 1H), 7,36–7,16 (м, 3H), 6,95 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 3,6 Гц, 2H), 4,22–4,02 (м, 2H), 3,96–3,82 (м, 1H), 3,76–3,56 (м, 1H), 2,92–2,72 (м, 2H), 2,56–2,36 (м, 4H), 2,32 (с, 6H), 2,12–1,92 (м, 4H), 0,86–0,66 (м, 5H), 0,56–0,46 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 602,3.

20 [000292]

ПРИМЕР 39



5-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион



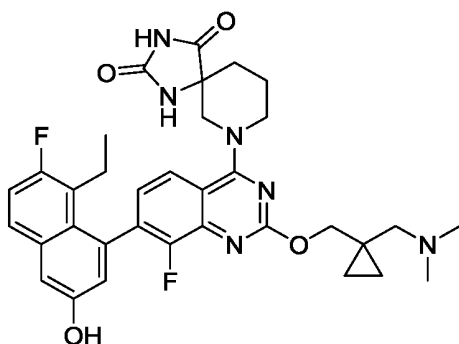
5

[000293] Стадия А. 5-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхинозаолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион. К раствору 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хинозаолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (50,0 мг, 1,0 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли 2,3,3a,6a-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-4,6-дион (25,0 мг, 2,0 экв.), ACN (0,5 мл) и K₃PO₄ (56,7 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 12% – 42%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (36,5 мг, выход 30,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,07 (уш. д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 7,36 (уш. т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28–7,20 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 4,76–4,61 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,25–4,12 (м, 2H), 3,68 (уш. д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,99 (с, 2H), 2,84–2,68 (м, 6H), 2,49–2,36 (м, 2H), 0,89 (с, 2H), 0,82–0,71 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 602,4.

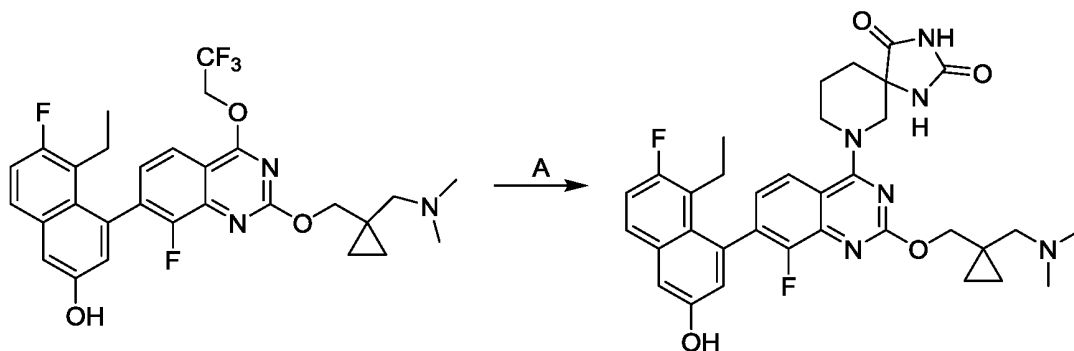
15

[000294]

ПРИМЕР 40



7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



5

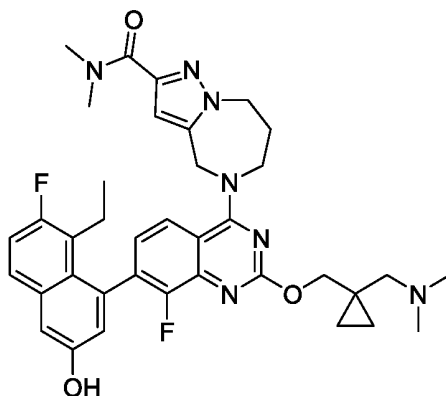
[000295] Стадия А. 7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К смеси 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (100 мг, 1,0 экв.), 1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (60,3 мг, 2,0 экв.) и молекулярного сита 4 Å (10 мг) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (69,0 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 24 часов. Остаток фильтровали, промывали DMF (1 мл), очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: АСN; В%: 15% – 45% за 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (54,6 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,88 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,37–7,29 (м, 1H), 7,28–7,17 (м, 2H), 6,96 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,51–4,22 (м, 4H), 3,71 (дд, J = 13,6,

15

15,2 Гц, 1H), 3,65–3,47 (м, 1H), 3,10–2,90 (м, 2H), 2,85–2,63 (м, 6H), 2,53–2,33 (м, 2H), 2,28–2,13 (м, 1H), 2,11–1,86 (м, 3H), 0,89 (с, 2H), 0,81–0,67 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 631,3.

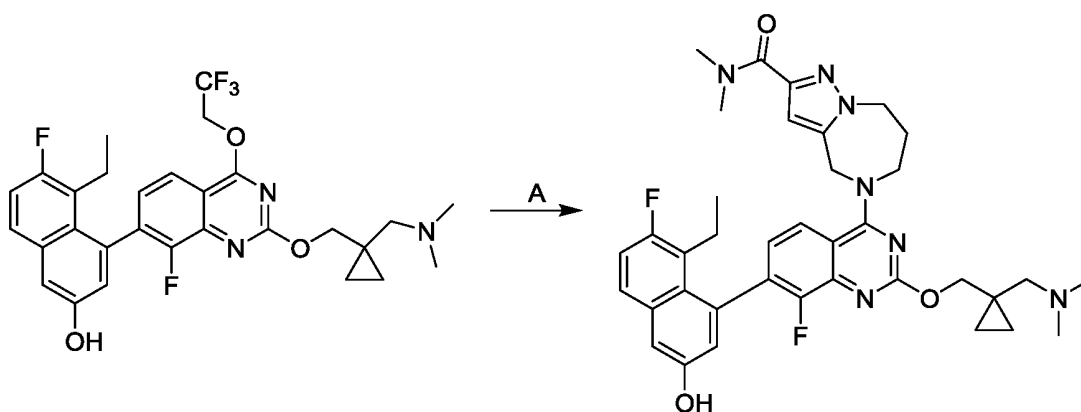
[000296]

ПРИМЕР 41



5

5-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



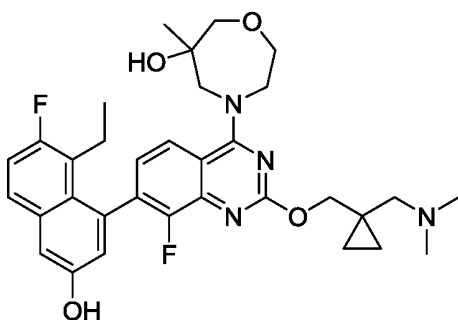
10 [000297] Стадия А. 5-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-
тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 4-(2-((1-

15 пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (167 мг, 3,0 экв.) и молекулярного сита 4 Å

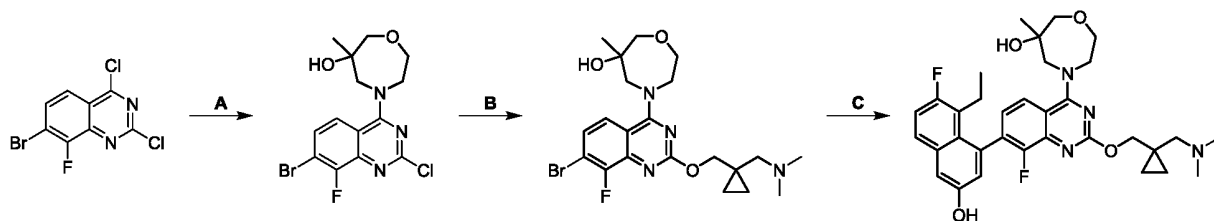
(50 мг) в DMF (0,05 мл) добавляли DIEA (103 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 24 часов. Остаток фильтровали, промывали DMF (1 мл), очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN; В%: 18% – 48% за 7 мин] с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: ACN; В%: 35% – 65% за 9 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (23,2 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,91 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 6,8, 8,8 Гц, 1H), 7,26–7,16 (м, 2H), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,27–5,03 (м, 2H), 4,60–4,48 (м, 2H), 4,40–4,24 (м, 4H), 3,34 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 2,52–2,43 (м, 3H), 2,42–2,35 (м, 3H), 2,31 (с, 6H), 0,76 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,73–0,66 (м, 2H), 0,58–0,46 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 670,4.

[000298]

ПРИМЕР 42



15 4-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол



[000299] Стадия А. 4-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (500 мг, 1,0 экв.) и 6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (199 мг, 0,9 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли DIEA (655 мг, 3 экв.).

20

Смесь перемешивали при 0–20 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 × 10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества; колонка: Chiralcel OD-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм [MeOH (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%)] в CO₂, скорость потока: 3 мл/мин, детектор: 220 нм, *t*_{R1}: 2,029 мин, *t*_{R2}: 2,124 мин, *t*_{R3}: 2,254 мин; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,24–8,14 (м, 1H), 7,78–7,63 (м, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,25–4,10 (м, 2H), 4,07–3,88 (м, 3H), 3,78 (ддд, *J* = 3,2, 6,8, 14,4 Гц, 1H), 3,57–3,48 (м, 2H), 1,11 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): *m/z* = 391,9.

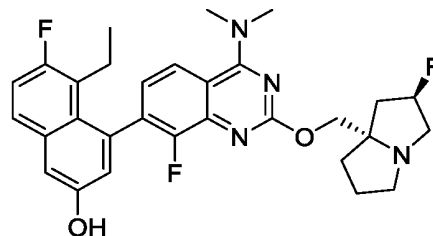
[000300] Стадия В. 4-(7-Бром-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К раствору 4-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (270 мг, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанол (179 мг, 2,0 экв.), DIEA (268 мг, 3 экв.) и молекулярное сито 4 Å (80,0 мг) и перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 36 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 × 10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (8,33 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 9,13 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,42–5,22 (м, 1H), 4,41–4,24 (м, 2H), 4,02–3,90 (м, 2H), 3,27–3,13 (м, 3H), 3,05–2,98 (м, 1H), 2,71 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,50 (уш. с, 1H), 2,39–2,19 (м, 2H), 2,18–2,10 (м, 2H), 2,04–1,90 (м, 3H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[000301] Стадия С. 4-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол.

Смесь 4-[7-бром-2-[[1-[(диметиламино)метил]циклопропил]метокси]-8-фторхиназолин-4-ил]-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (130 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (128 мг, 1,5 экв.), $\text{Ad}_2\text{nBuP-Pd-G3}$ (39,2 мг, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (1 М, 807 мкл, 3,0 экв.) в СРМЕ (1 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 , а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 16% – 46%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 8,60\text{--}8,49$ (м, 1H), 8,25–8,13 (м, 1H), 7,72–7,61 (м, 1H), 7,39–7,30 (м, 1H), 7,28–7,19 (м, 2H), 7,00–6,93 (м, 1H), 4,53–4,31 (м, 4H), 4,18–3,88 (м, 4H), 3,75–3,60 (м, 2H), 3,18–2,97 (м, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,56–2,37 (м, 2H), 1,30–1,21 (м, 3H), 0,95–0,88 (м, 2H), 0,83–0,73 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 593,4$.

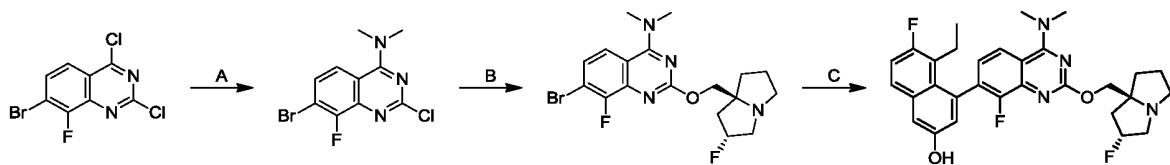
[000302]

ПРИМЕР 43



20

4-(4-(Диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



[000303] Стадия А. 7-Бром-2-хлор-8-фтор-N,N-диметилхиназолин-4-амин. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (600 мг, 1,0 экв.) и DIEA (786 мг, 3,0 экв.) в DCM

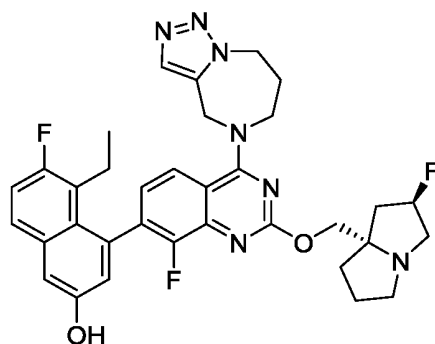
(5 мл) по каплям добавляли N-метилметанамин (2 М в ТГФ, 979 мг, 10 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (4 x 10 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, 0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 305,9.

[000304] Стадия В. 7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N,N-диметилхиназолин-4-амин. К раствору 7-бром-2-хлор-8-фтор-N,N-диметилхиназолин-4-амина (250 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (196 мг, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли DIEA (265 мг, 2,5 экв.) и молекулярное сито 4 Å (25 мг). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 120 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, 0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 427,1.

[000305] Стадия С. 4-(4-(Диметиламино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К смеси 7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N,N-диметилхиназолин-4-амина (150 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (166 мг, 1,5 экв.) и K₃PO₄ (1,5 М в H₂O, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1,5 мл) добавляли Ad₂nBuP-Pd-G3 (50 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, 0,1% FA] и препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-CAN; В%: 15% – 45%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (91,21 мг, выход 45,51%, 0,61 FA) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,06 (уш. д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (уш. дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,29–7,22 (м, 1H), 7,41–7,10 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 5,58–5,34 (м, 1H), 4,66–4,37 (м, 2H), 3,84–3,60 (м, 3H), 3,50 (с, 6H), 3,31–3,12 (м, 1H), 2,63–2,02 (м, 8H), 0,77 (уш. т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 537,2.

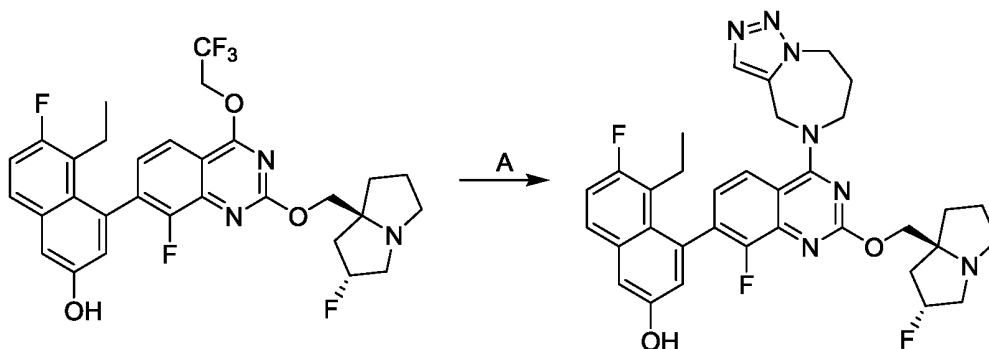
[000306]

ПРИМЕР 44



4-(4-(7,8-Дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

5



[000307] Стадия А. 4-(4-(7,8-Дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (100 мг, 1,0 экв.) и 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-триазоло[1,5-а][1,4]дiazепина (59,0 мг, 2,0 экв., HCl) в DMF (0,1 мл) и ACN (0,1 мл) добавляли K₃PO₄ (215 мг, 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 72 часов. Смесь выливали в воду (2 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Gemini-NX C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: (вода (FA)), В: ACN]; В%: 15% – 45% за 10 мин) с получением указанного в

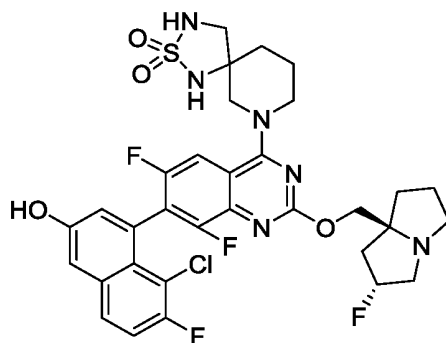
10

15

заголовке соединения (10 мг, выход 9,1%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 8,51 (с, 1H), 8,02–7,90 (м, 1H), 7,72–7,58 (м, 1H), 7,44–7,29 (м, 1H), 7,29–7,19 (м, 2H), 7,19–7,18 (м, 1H), 6,93 (дд, J = 2,4, 7,2 Гц, 1H), 5,54–5,14 (м, 2H), 4,83–4,72 (м, 1H), 4,49–4,29 (м, 3H), 3,66–3,32 (м, 5H), 3,27–3,09 (м, 1H), 2,71–1,83 (м, 10H), 0,77 (к, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 630,2.

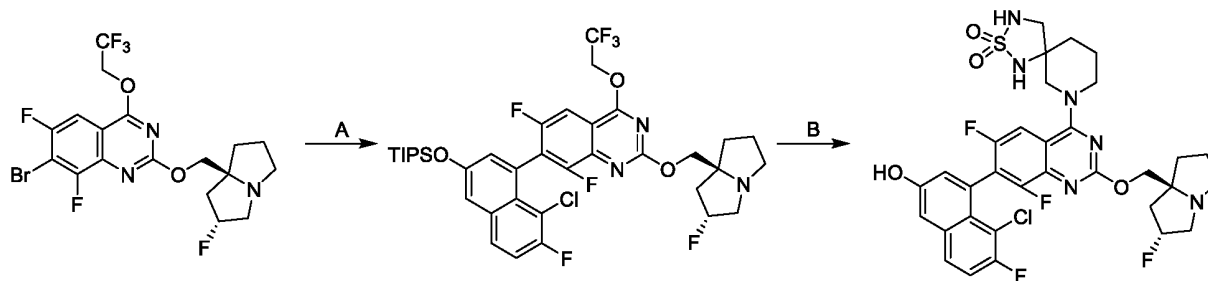
[000308]

ПРИМЕР 45



7-(7-(8-Хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид

10



[000309] Стадия А. 7-(8-Хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин. Смесь 7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (350 мг, 1,0 экв.), (5-хлор-6-фтор-4-триметилстаннил-2-нафтил)окситриизопропилсилана (433 мг, 1,2 экв.), CuI (40,0 мг, 0,3 экв.) и BINAP (87,1 мг, 0,2 экв.) в толуоле (3 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (51,2 мг, 0,1 экв.) и перемешивали смесь при 90 °С в

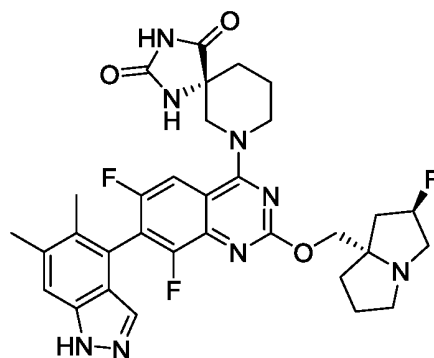
15

течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, 0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 772,1, 774,1$.

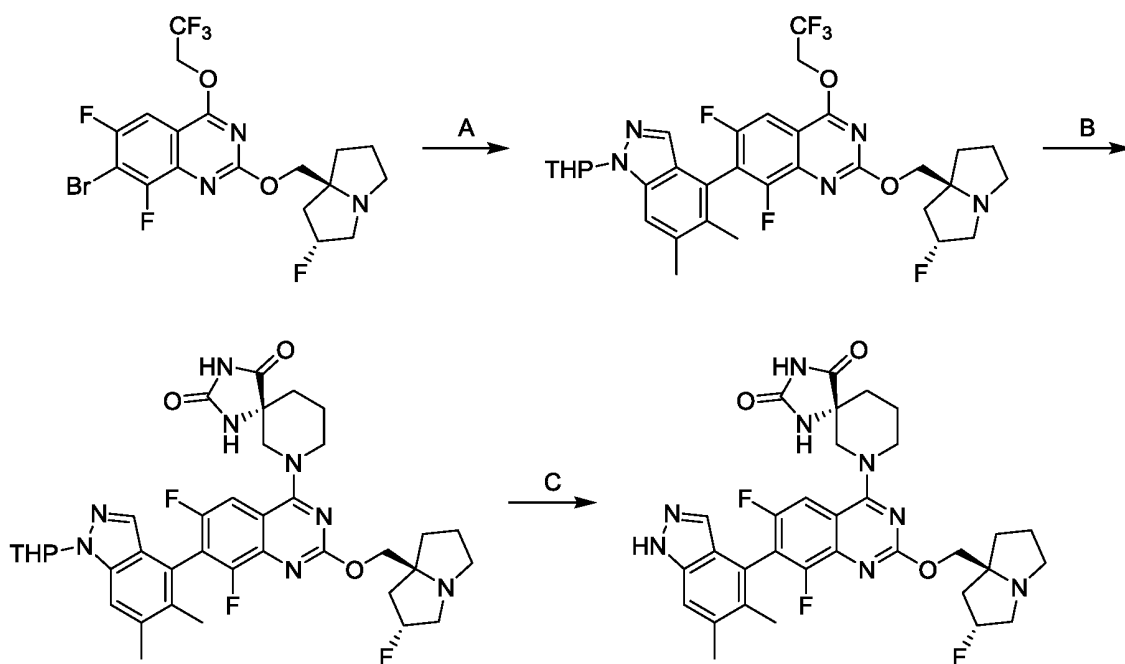
[000310] Стадия В. 7-(7-(8-Хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид. К раствору 7-(8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолина (70,0 мг, 1,0 экв.) и 2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (32,6 мг, 1,5 экв.) в DMF (0,8 мл) добавляли K_3PO_4 (72,4 мг, 3,0 экв.) и молекулярное сито 4 \AA (20 мг). Смесь перемешивали при $60 \text{ }^\circ C$ в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Synergi C18 $150 \times 25 \text{ мм} \times 10 \text{ мкм}$; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 20% – 40%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (19,6 мг, выход 23%, 0,42 FA) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) $\delta = 7,87$ – $7,75$ (м, 1H), 7,66 (уш. д, $J = 2,8, 9,6$ Гц, 1H), 7,44–7,32 (м, 2H), 7,15–7,11 (м, 1H), 5,55–5,31 (м, 1H), 4,57–4,41 (м, 2H), 4,40–4,27 (м, 1H), 4,27–4,10 (м, 1H), 3,77–3,46 (м, 6H), 3,42 (уш. д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,22 (уш. д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,65–2,24 (м, 4H), 2,16 (уш. с, 2H), 2,05 (уш. д, $J = 9,2$ Гц, 3H), 1,95–1,78 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 707,0$.

[000311]

ПРИМЕР 46



(5R)-7-(7-(5,6-Диметил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



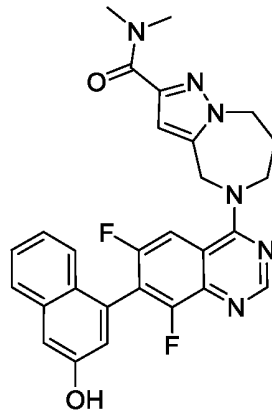
[000312] Стадия А. 7-(5,6-Диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-
 5 6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-
трифторэтоксид)хиназолин. К смеси 7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-
 пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолина (350 мг, 1 экв.), 5,6-
 диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-
 1H-индазола (374 мг, 1,5 экв.) в метоксициклопентане (3,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,5 М,
 10 1,40 мл, 3 экв.) при 25 °С. Смесь дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем добавляли
 Ad₂nBuP-Pd-G₃ (51,0 мг, 70,0 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали, 3 раза
 продували N₂ и перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную
 смесь разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные
 органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с
 15 помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ [в условиях 0,1% FA] с получением указанного в
 заголовке соединения (357 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС
 (ИЭР, M+1): m/z = 650,4.

[000313] Стадия В. (5R)-7-(7-(5,6-Диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К смеси 7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолина (280 мг, 1 экв.), (R)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (146 мг, 2 экв.) в DMF (1,4 мл) и ACN (1,4 мл) добавляли K₃PO₄ (274 мг, 3 экв.) и молекулярное сито 4 Å (250 мг). Смесь дегазировали, 3 раза продували N₂ и перемешивали при 60 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ [0,1% NH₃•H₂O] с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,71 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,82 (уш. д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,43–5,18 (м, 1H), 4,41–4,29 (м, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,03 (уш. д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,84 (дт, J = 2,4, 11,2 Гц, 1H), 3,61 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,52–3,41 (м, 1H), 3,28–3,16 (м, 2H), 3,07–2,95 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,52–2,44 (м, 1H), 2,41–2,09 (м, 8H), 2,08–1,83 (м, 9H), 1,81–1,59 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 719,5.

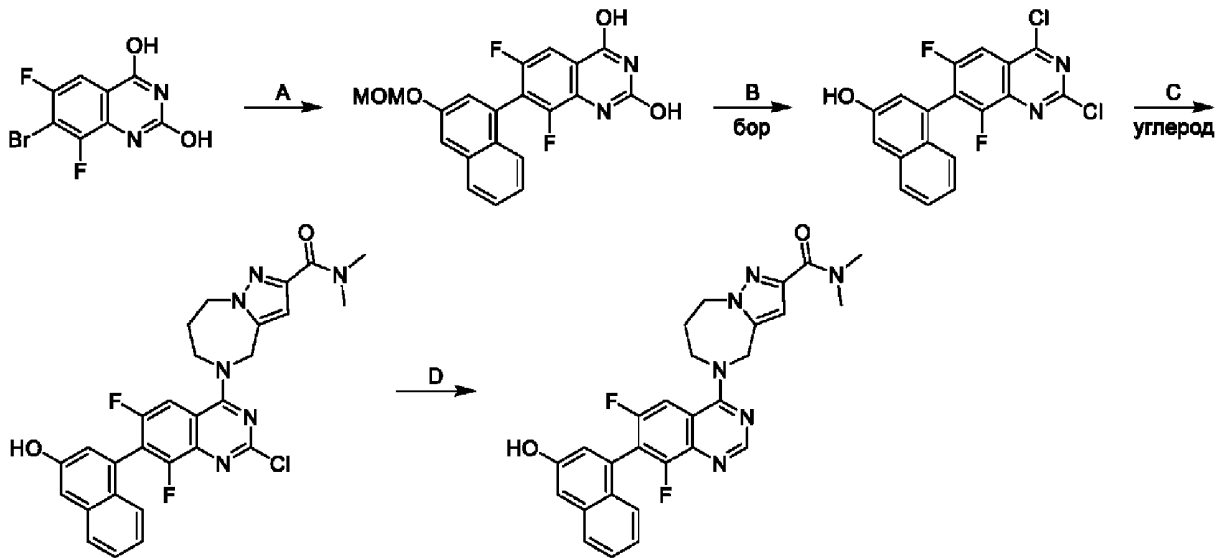
[000314] Стадия С. (5R)-7-(7-(5,6-Диметил-1-Н-индазол-4-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору (5R)-7-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (40,0 мг, 1 экв.) в MeOH (0,4 мл) добавляли HCl•MeOH (4 M, 28,7 экв.) и перемешивали при 20 °С в течение 6 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 20% – 50%, 9 минут] с получением указанного в заголовке соединения (14,3 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,72 (уш. д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 5,44–5,15 (м, 1H), 4,42–4,29 (м, 2H), 4,29–4,19 (м, 2H), 3,58 (дд, J = 4,4, 13,2 Гц, 1H), 3,47–3,37 (м, 1H), 3,24–3,14 (м, 2H), 3,07–2,94 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,41–2,07 (м, 8H), 2,07–1,74 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 635,5.

[000315]

ПРИМЕР 47



5-(6,8-Дифтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



5

[000316] Стадия А. 6,8-Дифтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-2,4-диол. Смесь 2-[3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (425 мг, 1,5 экв.), 7-бром-6,8-дифторхиназолин-2,4-диола (250 мг, 1,0 экв.), Cs_2CO_3 (882 мг, 3,0 экв.) и $\text{Ad}_2\text{nBuP-Pd-G3}$ (65,7 мг, 0,1 экв.) в этиловом спирте (20 мл) и воде (4 мл) дегазировали и 3 раза продували азотом, а затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 1,5 часа в атмосфере азота. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством *препаративной* ТСХ (PE/EA = 3 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 14,1%) в виде желтого

твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 7,89\text{--}7,75$ (м, 2H), $7,62\text{--}7,36$ (м, 5H), $5,42\text{--}5,27$ (м, 2H), $3,61\text{--}3,52$ (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 385,0$.

5 [000317] Стадия В. 4-(2,4-Дихлор-6,8-дифторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол. Смесь 6,8-дифтор-7-[3-(метоксиметокси)-1-нафтил]хиназолин-2,4-диола (30,0 мг, 1,0 экв.), POCl_3 (144 мг, 12 экв.) и DIEA (40,3 мг, 4,0 экв.) перемешивали при $130\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 0,2 часа в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 [000318] Стадия С. 5-(2-Хлор-6,8-дифтор-7-(3-гидрокси нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. Смесь 4-(2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (50,0 мг, 1,0 экв.), N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (37,1 мг, 1,5 экв.) и DIEA (46,0 мг, 3,0 экв.) в DCM (2 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 , а затем смесь перемешивали при $-40\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150×25 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 39% – 69%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 15%) в виде желтого твёрдого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 549,4$.

20 [000319] Стадия D. 5-(6,8-Дифтор-7-(3-гидрокси нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. Смесь 5-[2-хлор-6,8-дифтор-7-(3-гидрокси-1-нафтил)хиназолин-4-ил]-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (10 мг, 1 экв.) и Pd/C (5 мг, чистота 10%, 0,1 экв.) в MeOH (2 мл) дегазировали и 3 раза продували H_2 , а затем смесь перемешивали при $25\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа в атмосфере H_2 . Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150×50 мм \times 3 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 28% – 58%, 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,08 мг, выход 11%) в виде твёрдого вещества почти белого цвета; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) $\delta = 8,64$ (с, 1H), $7,83\text{--}7,75$ (м, 2H), $7,47\text{--}7,40$ (м, 1H), $7,35$ (уш. д,

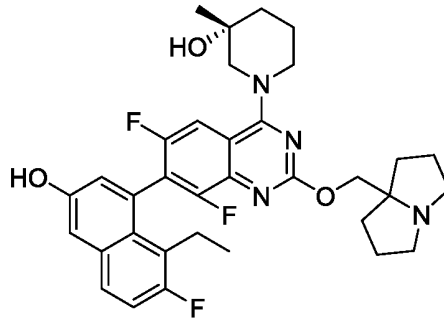
25

30

$J = 8,8$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,27–7,20 (м, 1H), 7,15 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,59 (с, 4H), 3,35 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,08 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 515,3$.

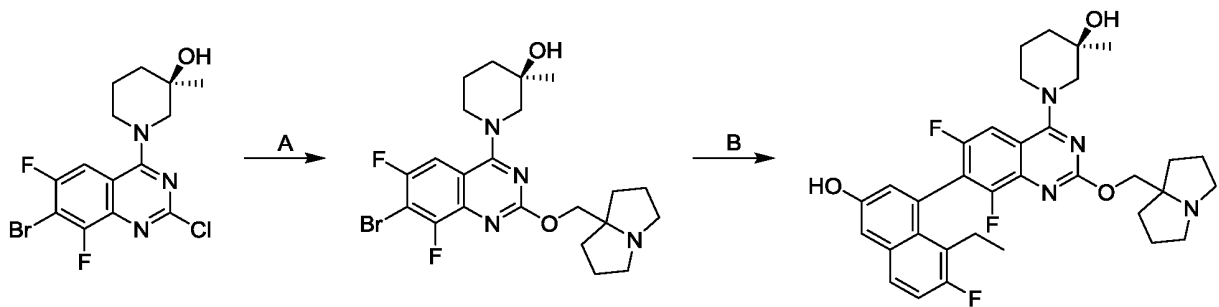
[000320]

ПРИМЕР 48



5

(3R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[000321] Стадия А. (R)-1-(7-Бром-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору (R)-1-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (200 мг, 1,0 экв.) в DMSO (0,3 мл) добавляли (гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метанол (719 мг, 10 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 8 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 497,1$, 499,1.

10

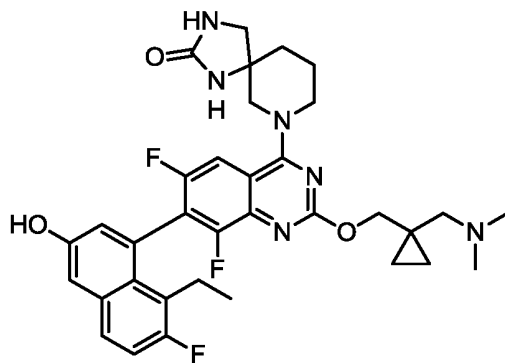
15

[000322] Стадия В. (3R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол.

Смесь (R)-1-(7-бром-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (95,4 мг, 1,5 экв.), $\text{Ad}_2\text{nBuP-Pd-G3}$ (14,6 мг, 0,1 экв.), K_3PO_4 (2 М, 301 мкл, 3,0 экв.) в СРМЕ (3 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 , а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов в атмосфере N_2 . Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 8 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. СФХ: Chiralpak IG-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм [40% EtOH (0,05% DEA)] в CO_2 , скорость потока: 3 мл/мин, детектор: 220 нм, $t_{R1} = 1,106$ мин, $t_{R2} = 1,615$ мин; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 7,82$ (уш. д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J = 5,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,34–7,18 (м, 2H), 6,98 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,47 (уш. с, 2H), 4,31 (уш. с, 1H), 4,11 (уш. д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,60 3,46 (м, 1H), 3,44–3,36 (м, 3H), 3,10–2,90 (м, 2H), 2,66–2,36 (м, 2H), 2,32–2,16 (м, 3H), 2,02 (уш. с, 4H), 1,96–1,92 (м, 2H), 1,86–1,82 (м, 1H), 1,82–1,72 (м, 2H), 1,36–1,22 (м, 3H), 0,81 (к, $J = 7,2$ Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 607,2$.

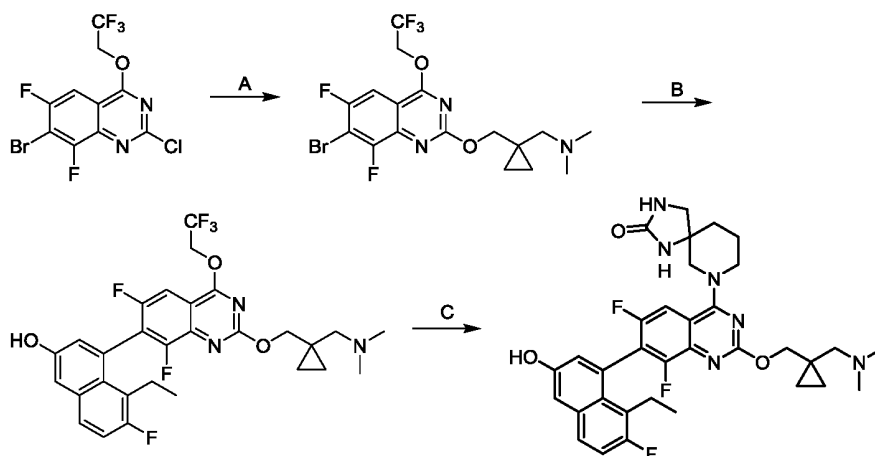
[000323]

ПРИМЕР 49



20

7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он



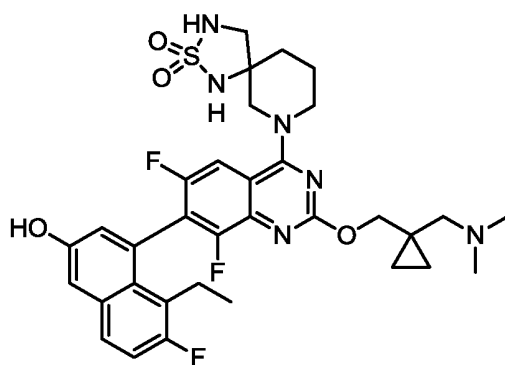
[000324] Стадия А. 1-(1-(((7-Бром-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксидиназолин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-диметилметанамин. К раствору 7-бром-2-хлор-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксидиназолина (3,0 г, 1,0 экв.) и (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанола (1,03 г, 1,0 экв.) в DMF (15 мл) добавляли DIPEA (2,05 г, 2,0 экв.) и молекулярное сито 4 Å (200 мг). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 14 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (ФА, 0,1%) / ацетонитрил = 3 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (0,93 г, выход 22%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 470,1, 472,1.

[000325] Стадия В. 4-(2-(((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксидиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К смеси 1-(1-(((7-бром-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксидиназолин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-диметилметанамина (1 г, 1 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (1 г, 1,5 экв.) в метоксициклопентане (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,5 М в H₂O, 4,25 мл, 3,0 экв.) и Ad₂nBuP-Pd-G3 (155 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 20 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (ФА, 0,1%) / ацетонитрил = 3 / 2] с получением указанного в заголовке соединения (0,87 г, выход 68%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 580,2.

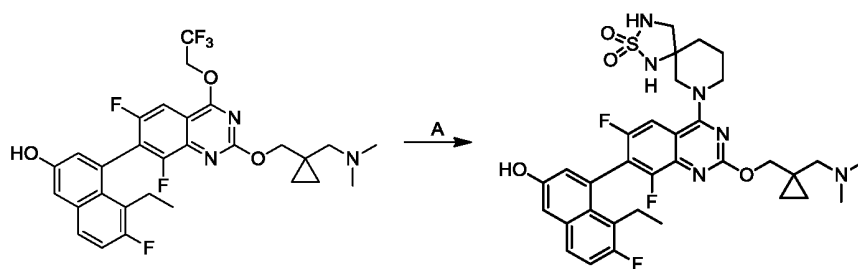
- [000326] Стадия С. 7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он. К раствору 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (170 мг, 1 экв.) и 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (91 мг, 2,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли молекулярное сито 4 Å (20 мг) и K₃PO₄ (124 мг, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 13 часов в атмосфере N₂. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 17% – 47%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (17,3 мг, выход 9%, 0,27 FA) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,70–7,65 (м, 2H), 7,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,40–4,37 (м, 2H), 3,87–3,82 (м, 4H), 3,42 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 3,30–3,28 (м, 1H), 2,70–2,66 (м, 2H), 2,59–2,41 (м, 8H), 2,03–1,93 (м, 4H), 0,84–0,78 (м, 5H), 0,62–0,59 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 635,3.

15 [000327]

ПРИМЕР 50



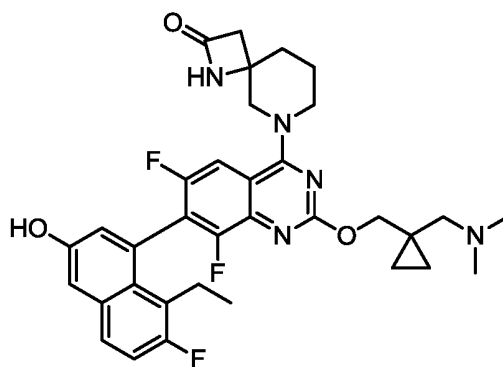
7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид



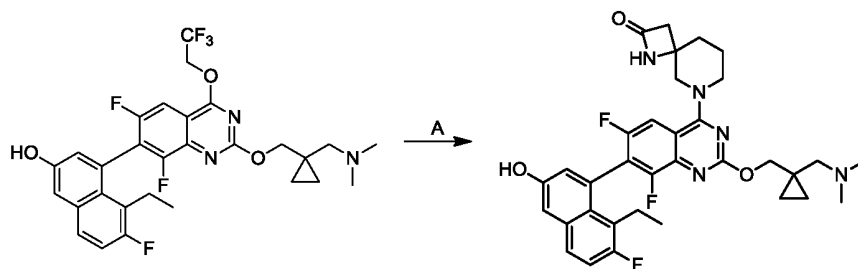
[000328] Стадия А. 7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид. К раствору 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (130 мг, 1 экв.) и 2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (80 мг, 1,9 экв.) в DMF (0,9 мл) добавляли молекулярное сито 4 Å (20 мг) и K₃PO₄ (95 мг, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 20% – 50%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (82,4 мг, выход 49%, 0,83 FA) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,73–7,67 (м, 2H), 7,30 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,28–7,22 (м, 1H), 6,99 (дд, J = 2,8, 6,8 Гц, 1H), 4,47–4,31 (м, 3H), 4,25–4,15 (уш. с, 1H), 3,69 (уш. т, J = 13,2 Гц, 1H), 3,63–3,53 (м, 1H), 3,40 (дд, J = 3,2, 11,8 Гц, 1H), 3,21 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,15 (уш. д, J = 3,2 Гц, 2H), 2,87 (с, 6H), 2,65–2,51 (м, 1H), 2,43 (ддд, J = 3,6, 7,2, 10,4 Гц, 1H), 2,04 (уш. д, J = 11,2 Гц, 2H), 1,93–1,87 (м, 2H), 0,95–0,91 (м, 2H), 0,81–0,79 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 671,3.

[000329]

ПРИМЕР 51



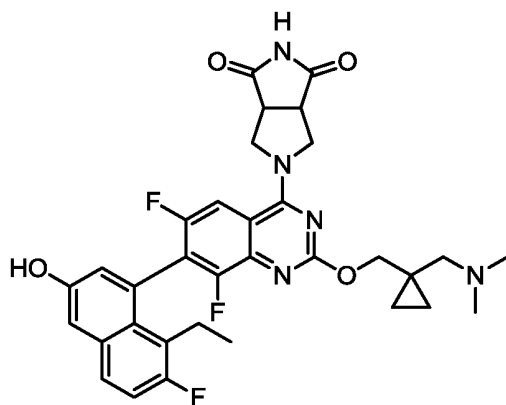
6-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-он



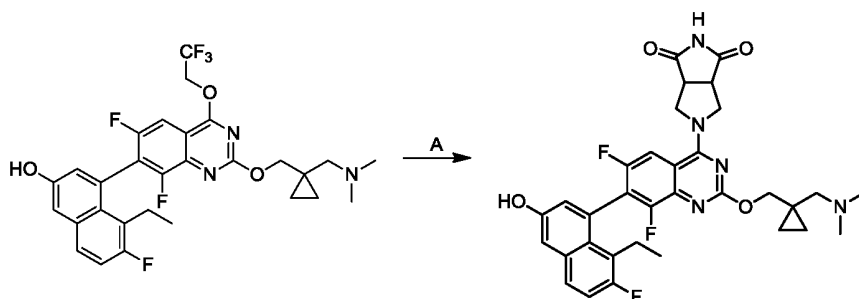
[000330] Стадия А. 6-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-он. К раствору 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (120 мг, 1 экв.) и 1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-она (60 мг, 2,1 экв.) в DMF (0,9 мл) добавляли молекулярное сито 4 Å (20 мг) и K₃PO₄ (88 мг, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 11 часов в атмосфере N₂. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 17% – 47%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 50%, 0,67 FA) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,70–7,65 (м, 2H), 7,30 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,41–4,39 (м, 2H), 4,14–4,11 (м, 2H), 3,87–3,84 (м, 1H), 3,66 (ддд, J = 4,0, 8,4, 12,4 Гц, 1H), 3,34–2,98 (м, 2H), 2,89–2,83 (м, 1H), 2,77 (с, 6H), 2,75–2,73 (м, 1H), 2,62–2,49 (м, 1H), 2,42 (ддд, J = 2,8, 7,2, 14,4 Гц, 1H), 2,05–1,95 (м, 4H), 0,91–0,88 (м, 2H), 0,80 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 0,77–0,72 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,3.

[000331]

ПРИМЕР 52



5-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион



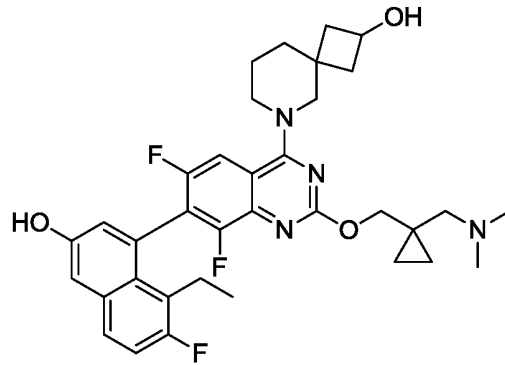
5

[000332] Стадия А. 5-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион. К раствору 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (130 мг, 1 экв.) и тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона (65 мг, 2,1 экв.) в DMF (0,9 мл) добавляли молекулярное сито 4 Å (20 мг) и K₃PO₄ (95 мг, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 13 часов в атмосфере N₂. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 18% – 48%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (51,5 мг, выход 35%, 0,73 FA) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,87 (уш. д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,65 (уш. дд, J = 5,2, 13,2 Гц, 2H), 4,41–4,38 (м, 2H), 4,18 (уш. дд,

$J = 8,8, 12,0$ Гц, 2H), 3,69 (уш. д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,10–3,02 (м, 2H), 2,81–2,78 (м, 6H), 2,55–2,49 (м, 1H), 2,47–2,42 (м, 1H), 0,91–0,88 (м, 2H), 0,81–0,76 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 620,3$.

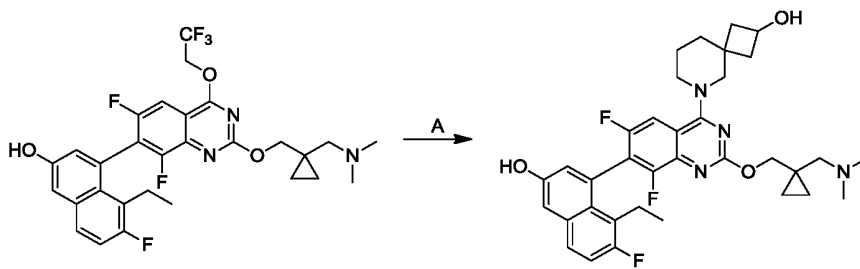
[000333]

ПРИМЕР 53



5

6-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

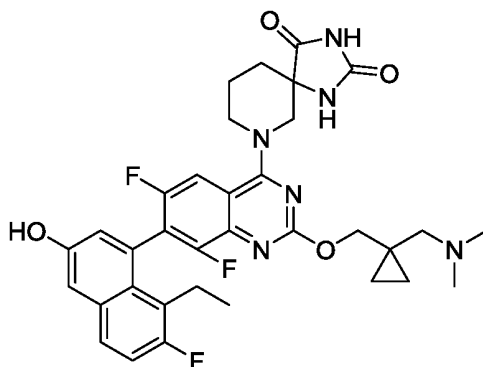


[000334] Стадия Е. 6-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол.
 К раствору 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (130 мг, 1 экв.) и 6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола (80 мг, 2,5 экв.) в DMF (0,9 мл) добавляли молекулярное сито 4 Å (20 мг) и K_3PO_4 (95 мг, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 18% – 48%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (54,6 мг, выход 36%, 0,5 FA) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) $\delta =$

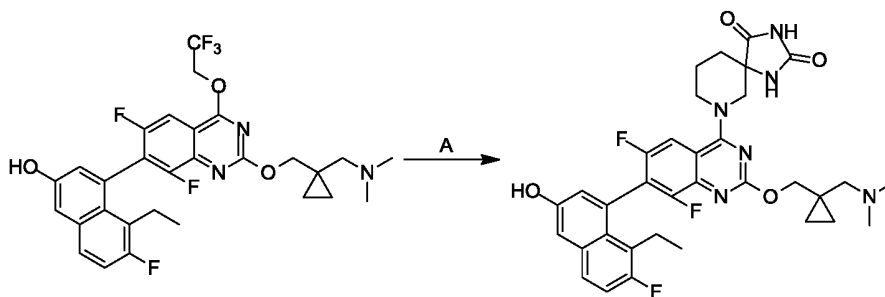
7,67 (дд, $J = 6,0, 9,2$ Гц, 1H), 7,65–7,62 (м, 1H), 7,30 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J = 3,2$ Гц, 2H), 4,30–4,26 (м, 1H), 3,91–3,83 (м, 2H), 3,80–3,77 (м, 2H), 2,93 (уш. д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,68 (уш. д, $J = 3,6$ Гц, 6H), 2,56 (уш. с, 1H), 2,44 (дт, $J = 2,8, 7,2$ Гц, 1H), 2,35–2,18 (м, 2H), 1,82–1,70 (м, 6H), 0,86–0,78 (м, 5H), 0,74–0,71 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 621,3$.

[000335]

ПРИМЕР 54



7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



10

[000336] Стадия А. 7-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]

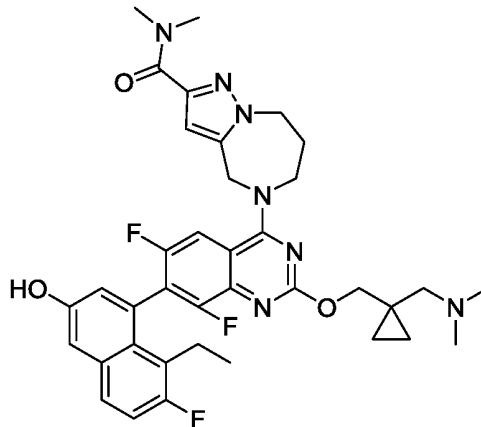
декан-2,4-дион. К смеси 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (60,0 мг, 1,0 экв.), 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (35,0 мг, 2,0 экв.) и молекулярного сита 4 Å (10,0 мг, 1,0 экв.) в MeCN (0,2 мл) и DMF (0,2 мл) добавляли K_3PO_4 (65,9 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм ×

15

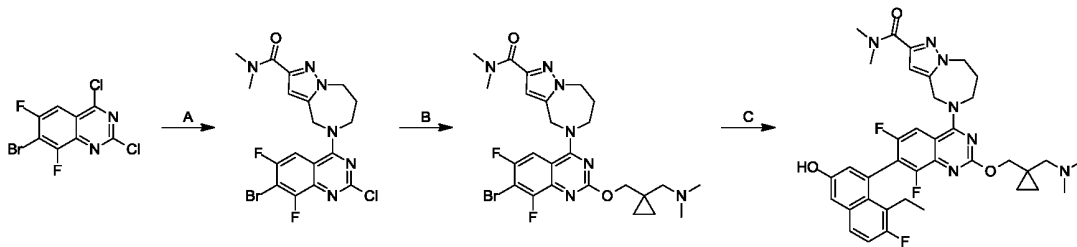
10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 18% – 40%, 11 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (19,8 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7,73–7,66 (м, 2H), 7,32–7,30 (м, 1H), 7,26 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,01–6,96 (м, 1H), 4,45–4,36 (м, 3H), 4,35–4,34 (м, 1H), 4,35 (уш. с, 1H), 3,73–3,64 (м, 1H), 3,64–3,55 (м, 1H), 3,19–3,10 (м, 2H), 2,85 (с, 6H), 2,62–2,51 (м, 1H), 2,49–2,36 (м, 1H), 2,27–2,17 (м, 1H), 2,10–2,01 (м, 2H), 1,96 (уш. д, J = 13,6 Гц, 1H), 0,93 (м, 2H), 0,83–0,76 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 649,4.

[000337]

ПРИМЕР 55



10 5-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



15 [000338] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (1,00 г, 1,0 экв.), N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (597 мг, 0,9 экв.) и молекулярного сита 4 Å

(100 мг, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (1,24 г, 3 экв.) при 0 °С, а затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, выход 89%) в виде
5 белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 485,0, 487,0$.

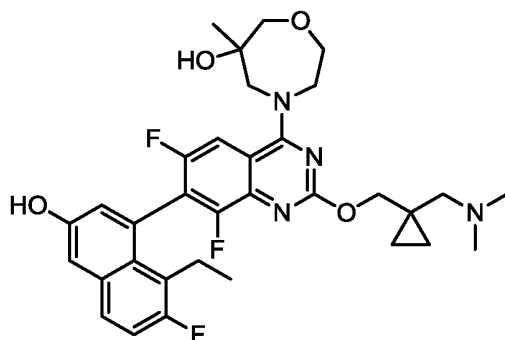
[000339] Стадия В. 5-(7-Бром-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (500 мг,
10 1,0 экв.), (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанола (399 мг, 3,0 экв.), молекулярного сита 4 Å (100 мг, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли DIEA (399 мг, 3,0 экв.), а затем смесь перемешивали при 110 °С в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход
15 28%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 578,1, 580,1$.

[000340] Стадия С. 5-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-
20 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (180 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (197 мг, 2,0 экв.), Cs₂CO₃ (304 мг, 1,5 М в воде, 3 экв.) и [2-(2-аминофенил)фенил]палладий (1+); бис-(1-адамантил)-бутилфосфан; метансульфонат (22,7 мг, 0,1 экв.) в CPME (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 12
25 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (10 мл), фильтровали и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, выход
30 51%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) $\delta = 7,73-7,65$

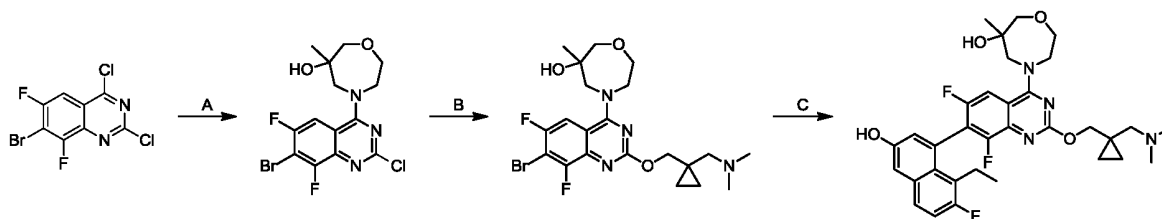
(м, 2H), 7,30–7,28 (м, 1H), 7,27–7,21 (м, 1H), 7,00–6,96 (м, 1H), 6,69–6,65 (м, 1H), 5,20–5,05 (м, 2H), 4,57–4,52 (м, 2H), 4,36–4,24 (м, 4H), 3,35 (м, 3H), 3,09–3,06 (м, 3H), 2,61–2,53 (м, 1H), 2,46 (уш. д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,43–2,36 (м, 3H), 2,33–2,30 (м, 6H), 0,82–0,77 (м, 3H), 0,73–0,69 (м, 2H), 0,54–0,49 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 688,4$.

5 [000341]

ПРИМЕР 56



4-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

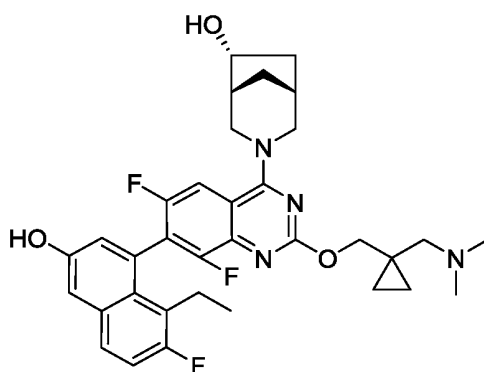


10 [000342] Стадия А. 4-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (0,5 г, 1,0 экв.) и DIPEA (411 мг, 2,0 экв.) в DCM (10 мл) по каплям добавляли 6-метил-1,4-оксазепан-6-ол (198 мг, 0,95 экв.) в DCM (5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) при 0 °С и экстрагировали DCM (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии [SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 2 / 1 до 1 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, выход 76%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 408,0, 410,0$.

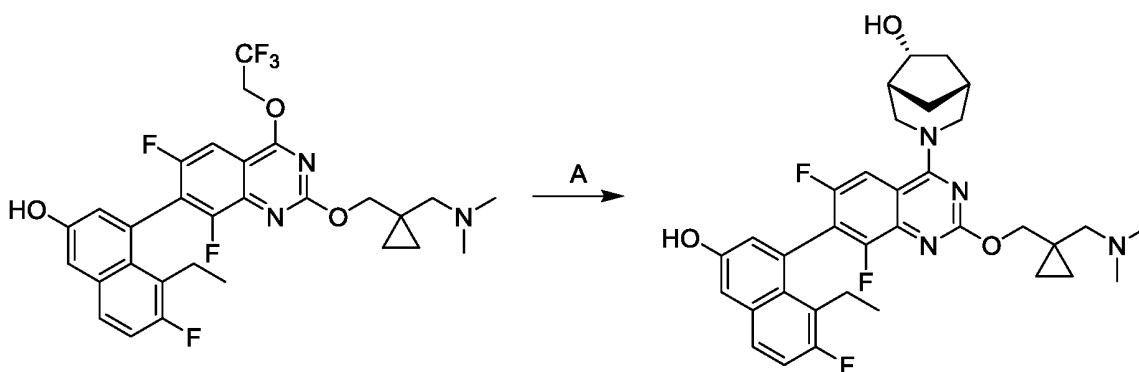
- [000343] Стадия В. 4-(7-Бром-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К смеси 4-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (0,5 г, 1,0 экв.) и (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанола (316 мг, 2,0 экв.) в DMSO (2,5 мл) добавляли DIPEA (319 мг, 2,0 экв.) и молекулярное сито 4 Å (30 мг). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 13 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (ФА, 0,1%) / ацетонитрил = 3 / 2] с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, выход 50%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 501,1, 503,1$.
- 10 [000344] Стадия С. 4-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К раствору 4-(7-бром-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (0,35 г, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (255 мг, 1,3 экв.) в метоксициклопентане (6,25 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М в H_2O , 1,23 мл, 3,0 экв.) и $Ad_2nBuP-Pd-G3$ (45 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли H_2O (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 3 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (ФА, 0,1%) / ацетонитрил = 13 / 7] и препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (NH_4HCO_3)-ACN; В%: 59% – 89%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (156 мг, выход 40%, 0,26 ФА) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) $\delta = 8,16-8,09$ (м, 1H), 7,68 (дд, $J = 6,0, 9,2$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,01–6,96 (м, 1H), 4,46–4,42 (м, 1H), 4,41–4,35 (м, 3H), 4,04–3,97 (м, 2H), 3,93–3,84 (м, 2H), 3,38–3,64 (м, 2H), 2,69–2,54 (м, 3H), 2,49 (с, 6H), 2,45–2,36 (м, 1H), 1,27–1,25 (м, 3H), 0,85–0,77 (м, 5H), 0,63–0,58 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 611,4$.
- 15
- 20
- 25

[000345]

ПРИМЕР 57



(1R,5R,6R)-3-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол



5

[000346] Стадия А. (1R,5R,6R)-3-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К смеси 4-[2-[[1-[(диметиламино)метил]циклопропил]метокси]-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-7-ил]-5-этил-6-фторнафталин-2-

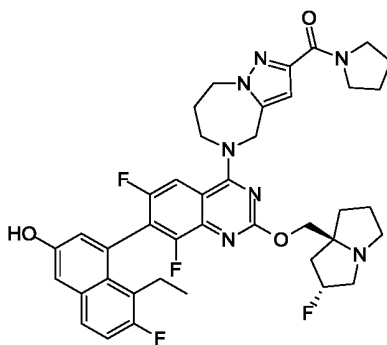
10 ола (117 мг, 1,0 экв.), (1R,5R,6R)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (51,35 мг, 2,0 экв.) в MeCN (5 мл) и DMF (5 мл) добавляли K_3PO_4 (128 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 36% – 56%, 2 мин) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,59–7,52 (м, 1H), 7,43 (уш. д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,27–7,24 (м, 1H), 7,21–7,13 (м, 1H), 7,10–6,94 (м, 1H), 4,91 (уш. д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,75–4,71 (м, 1H), 4,53–4,37 (м, 1H), 4,33 (уш. с, 2H), 4,21–3,95

15

(м, 1H), 3,76–3,54 (м, 1H), 3,37–3,28 (м, 1H), 2,99–2,90 (м, 1H), 2,89–2,72 (м, 1H), 2,70–2,59 (м, 6H), 2,58–2,33 (м, 2H), 2,33–2,23 (м, 2H), 2,21–2,04 (м, 1H), 1,83–1,70 (м, 2H), 1,35–1,01 (м, 1H), 0,87–0,75 (м, 4H), 0,71–0,62 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 607,3.

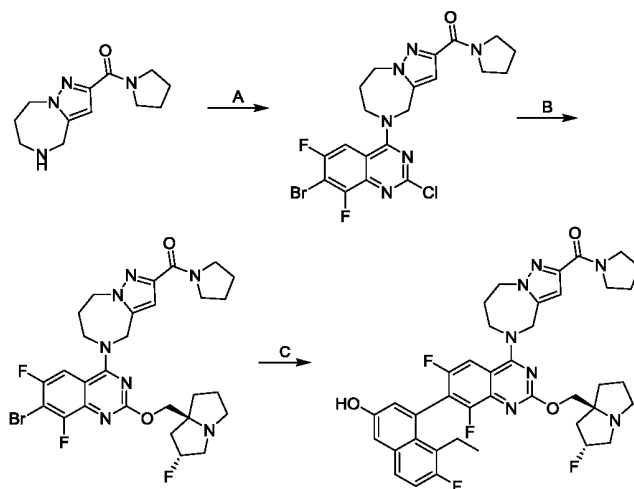
[000347]

ПРИМЕР 58



5

(5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон



- 10 [000348] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (500 мг, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли DIEA (1,65 г, 8,0 экв.) и пирролидин-1-ил(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)метанон (560 мг, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа.
- 15 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления

растворителя и очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , от смеси петролейный эфир / этилацетат = 5 / 1 до смеси дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 510,8, 512,8.

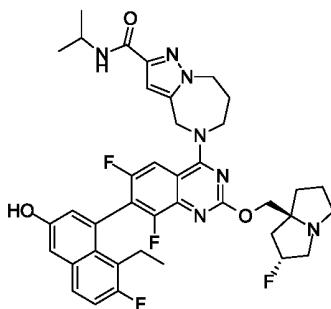
5 [000349] Стадия В. (5-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанол. К раствору (5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-ил) (пирролидин-1-ил)метанона (240 мг, 1,0 экв.) в DMAc (5 мл) добавляли CsF (712 мг, 10 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (373 мг, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: YMC Triart C18 250 × 50 мм × 7 мкм; подвижная фаза: (вода ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)-ACN); B%: 47% – 77% за 20 мин] с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 634,3, 636,3.

[000350] Стадия С. (5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанол. К раствору (5-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанона (60 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (89,7 мг, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1 мл) добавляли K_3PO_4 (60,2 мг, 3 экв.) и $\text{Ad}_2\text{nBuP-Pd-G3}$ (6,89 мг, 0,1 экв.). Смесь дегазировали, 3 раза продували N_2 и перемешивали при 90 °C в течение 1,5 часа в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (10 mM HCOOH), В: ACN, B%: 24% – 54% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (4,17 мг, выход 5,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7,80–7,64 (м, 2H), 7,33–7,20 (м, 2H), 6,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,46–5,26 (м, 1H), 5,21–5,06 (м, 2H), 4,58–4,51 (м, 2H), 4,38–4,24 (м, 4H), 3,93 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,59 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,43–3,36 (м, 2H),

3,19–3,06 (м, 2H), 2,64–2,52 (м, 1H), 2,48–2,35 (м, 4H), 2,34–2,26 (м, 1H), 2,24–2,16 (м, 1H), 2,12–2,03 (м, 2H), 2,00–1,90 (м, 5H), 0,80 (уш. т, $J = 7,2$ Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, $M+1$): $m/z = 744,4$.

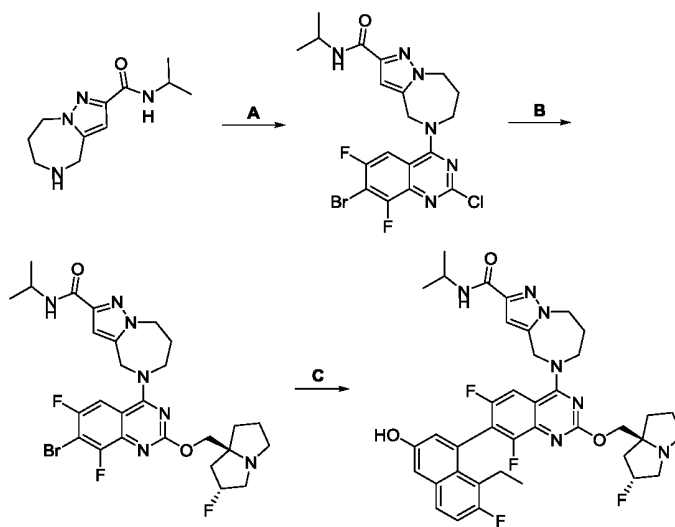
[000351]

ПРИМЕР 59



5

5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



- 10 [000352] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (300 мг, 1,0 экв.), молекулярного сита 4 Å (10 мг) в DCM (0,5 мл) добавляли DIEA (370 мг, 3,0 экв.) и N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (297 мг, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь
- 15 при 0 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с

получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (201 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 498,8, 500,8$.

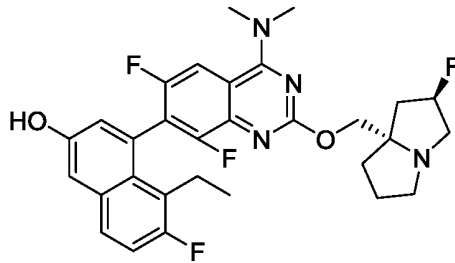
5 [000353] Стадия В. 5-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (180 мг, 1,0 экв.) и молекулярного сита 4 Å (10 мг) в диоксане (1 мл) добавляли DIEA (186 мг, 4,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (287 мг, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 5 часов. Смесь фильтровали с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 621,8, 623,8$.

[000354] Стадия С. 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (45,0 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)афталин-2-ола (68,6 мг, 3,0 экв.) и K_3PO_4 (46,0 мг, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (0,5 мл) добавляли $Ad_2nBuP-Pd-G3$ (5,30 мг, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 1,5 часа в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 20% – 50%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (9,4 мг, выход 17%, FA) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 7,77$ (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J = 6,0, 9,2$ Гц, 1H), 7,30–7,23 (м, 2H), 6,98 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,48–5,34 (м, 1H), 5,20–5,04 (м, 2H), 4,52–4,49 (м, 1H), 4,40–4,36 (м, 2H), 4,34–4,28 (м, 2H),

4,16 (тд, $J = 6,8, 13,2$ Гц, 1H), 3,52–3,46 (м, 2H), 3,22–3,13 (м, 2H), 2,61–2,50 (м, 1H), 2,47–2,30 (м, 5H), 2,29–2,10 (м, 4H), 2,02–1,94 (м, 1H), 1,23 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 0,80 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 732,5$.

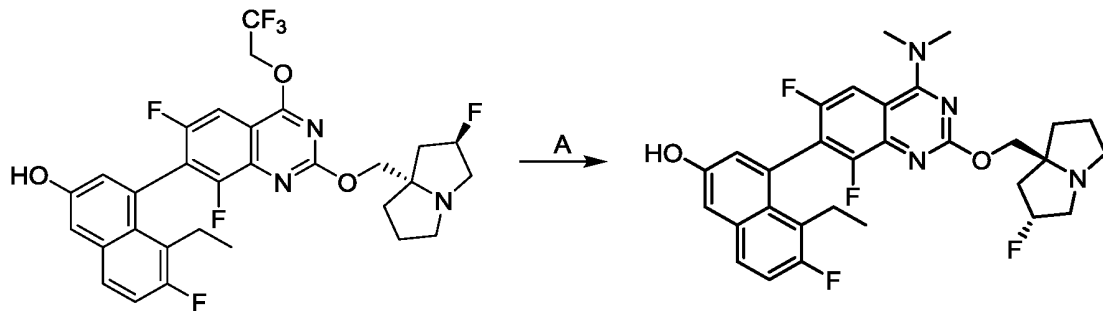
[000355]

ПРИМЕР 60



5

4-(4-(Диметиламино)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

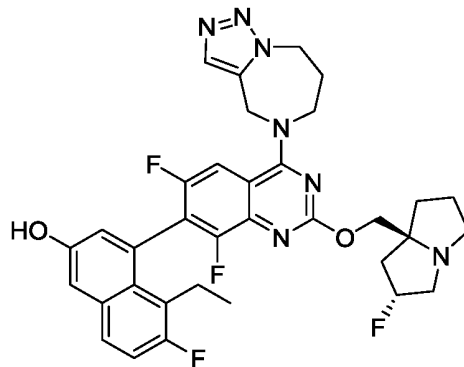


[000356] Стадия А. 4-(4-(Диметиламино)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-
 10 1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. Смесь
 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-
 трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола в N-метилметанамине (1 М,
 1,64 мл, 5,0 экв.) перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали и
 15 очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм ×
 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55% – 85% за 8 мин) с получением
 указанного в заголовке соединения (41,9 мг, выход 23%) в виде желтого твердого
 вещества; СФХ: колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза:
 фаза А для СО₂ и фаза В для IPA (0,05% DEA); градиентное элюирование: 40% IPA (0,05%
 DEA) в СО₂, скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С;

противодавление: 100 бар. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 9,97$ (с, 1H), 7,91 (д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J = 6,0, 8,4$ Гц, 1H), 7,42–7,32 (м, 2H), 7,05–6,98 (м, 1H), 5,44–5,11 (м, 1H), 4,10 (дд, $J = 4,0, 10,4$ Гц, 1H), 4,04–3,96 (м, 1H), 3,45–3,35 (м, 6H), 3,15–2,98 (м, 3H), 2,83–2,80 (м, 1H), 2,47–2,28 (м, 2H), 2,19–1,95 (м, 3H), 1,88–1,69 (м, 3H), 0,75 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), ЖХМС (ИЭР, $M+1$): $m/z = 555,3$.

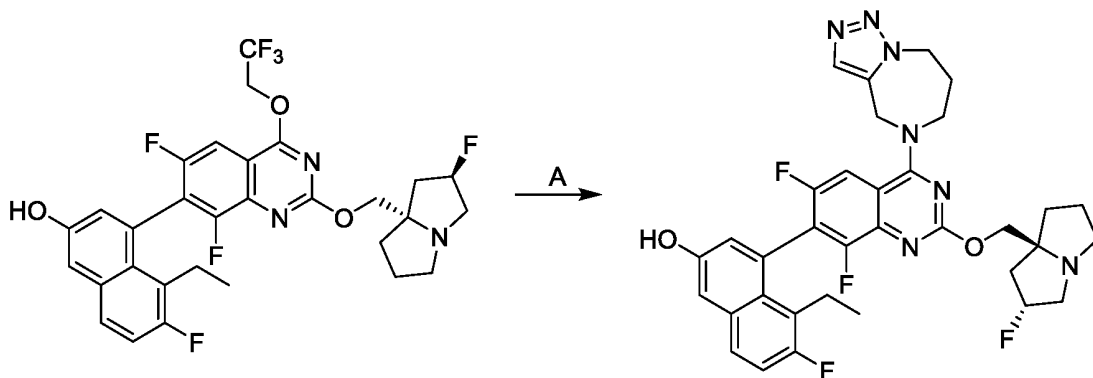
[000357]

ПРИМЕР 61



4-(4-(7,8-Дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

10



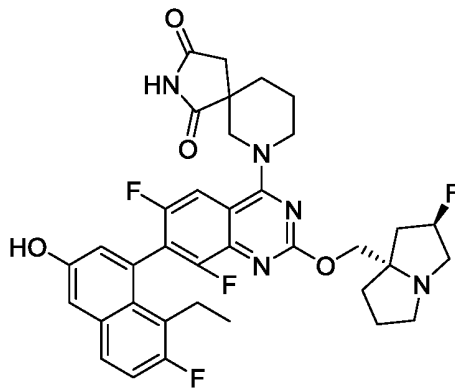
[000358] Стадия А. 4-(4-(7,8-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К раствору 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксихиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (200 мг, 1,0 экв.) и 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-триазоло[1,5-

15

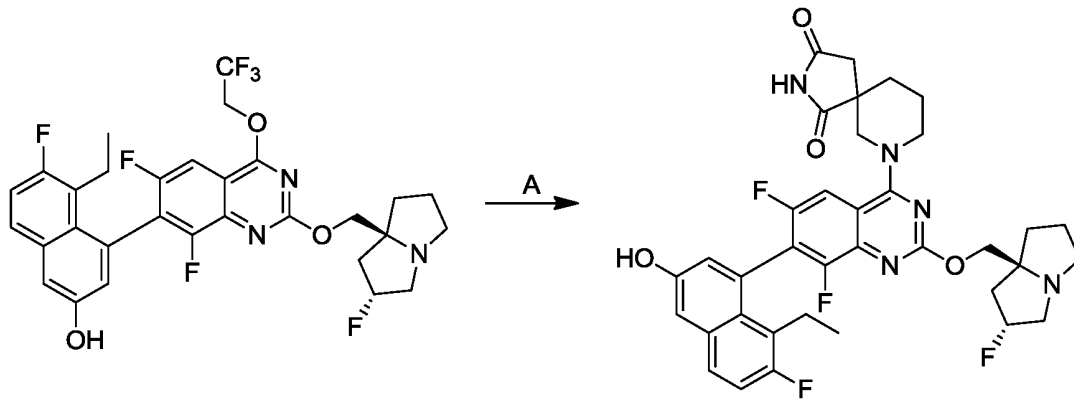
а)[1,4]дiazепина (90,7 мг, 2,0 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (127 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Смесь выливали в воду (2 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (NH₄HCO₃); В: АСN; В%: 40% – 70% за 8,5 мин] с получением указанного в заголовке соединения (7,74 мг, выход 3,4%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,83–7,76 (м, 1Н), 7,72–7,63 (м, 2Н), 7,31–7,20 (м, 2Н), 7,00–6,95 (м, 1Н), 5,39–5,09 (м, 3Н), 4,79–4,71 (м, 2Н), 4,44–4,27 (м, 2Н), 4,23–4,12 (м, 2Н), 3,29–3,15 (м, 3Н), 3,07–2,96 (м, 1Н), 2,63–2,50 (м, 1Н), 2,46–2,34 (м, 3Н), 2,31–2,07 (м, 3Н), 2,04–1,86 (м, 3Н), 0,84–0,75 (м, 3Н); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 648,4.

[000359]

ПРИМЕР 62



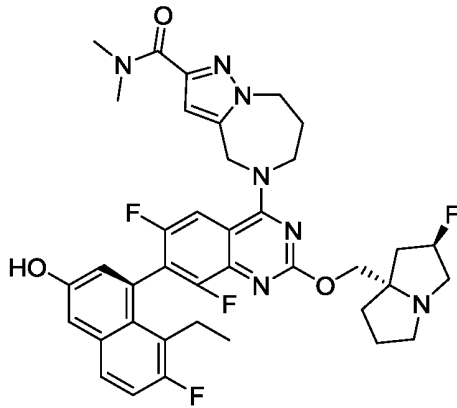
15 7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-1,3-дион



[000360] Стадия А. 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2,7-дизаспиро[4.5]декан-1,3-дион. К смеси 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (200 мг, 1,0 экв.), 2,7-дизаспиро[4.5]декан-1,3-диона (66,2 мг, 1,2 экв.) и молекулярного сита 4 Å (50,0 мг, 1,0 экв.) в MeCN (1,0 мл) и DMF (1,0 мл) добавляли K₃PO₄ (209 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 44% – 74%, 9 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (16,8 мг, выход 7%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,67 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,63–7,58 (м, 1H), 7,31–7,28 (м, 1H), 7,27–7,21 (м, 1H), 7,00–6,97 (м, 1H), 5,40–5,21 (м, 1H), 4,42 (уш. т, J = 12,0 Гц, 1H), 4,34–4,13 (м, 3H), 3,67–3,53 (м, 2H), 3,27–3,11 (м, 3H), 3,04–2,91 (м, 2H), 2,72–2,64 (м, 1H), 2,61–2,52 (м, 1H), 2,47–2,37 (м, 1H), 2,24 (уш. с, 1H), 2,22–2,07 (м, 3H), 2,06–1,83 (м, 6H), 0,86–0,73 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 678,5.

[000361]

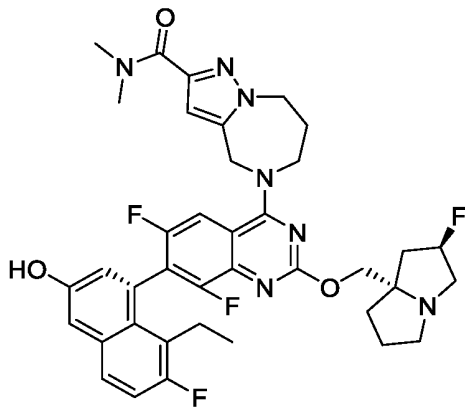
ПРИМЕР 63



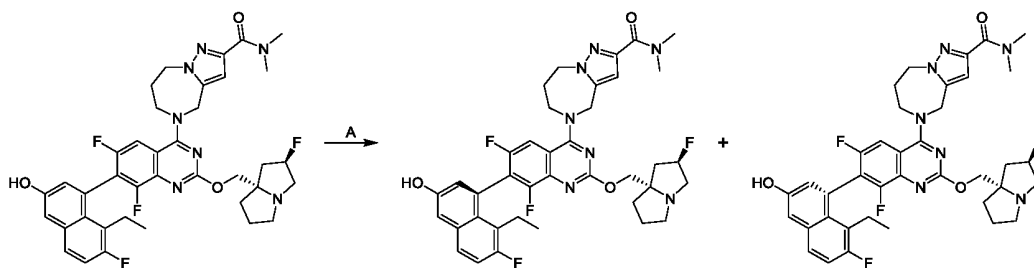
5 5-((R)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид

[000362]

ПРИМЕР 64



10 5-((S)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000363] Стадия А. 5-((R)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид и 5-((S)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид

10 разделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [IPA-ACN]; В%: 40% – 40% за 7,0 мин), а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; фаза А: вода (NH₄HCO₃); фаза В: ACN, В%: 48% – 78% за 10 мин) с получением двух пиков.

[000364] Пример 63 (124 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: [40% IPA + ACN (0,05% DEA)] в CO₂, скорость потока: 3 мл/мин, детектор: 220 нм, t_R: 1,289 мин; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78–7,63 (м, 2H), 7,34–7,19 (м, 2H), 6,98 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,40–5,21 (м, 1H), 5,20–5,04 (м, 2H), 4,58–4,49 (м, 2H), 4,41–4,08 (м, 4H), 3,37–3,33 (м, 3H), 3,27–3,13 (м, 3H), 3,12–3,05 (м, 3H), 3,04–2,96 (м, 1H), 2,67–2,51 (м, 1H), 2,45–2,31 (м, 3H), 2,27–2,06 (м, 3H), 2,05–1,82 (м, 3H), 0,86–0,73 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 718,5.

15

20

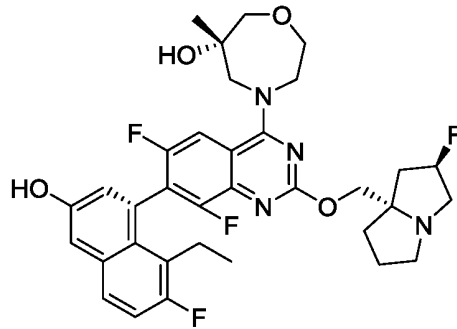
[000365] Пример 64 (148 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: фаза А: 40% IPA, фаза В: ACN (0,05% DEA) в CO₂, скорость потока: 3 мл/мин, детектор: 220 нм, t_R: 1,979 мин; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77–7,64 (м, 2H), 7,33–7,20 (м, 2H), 6,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H),

25

6,70 (с, 1H), 5,40–5,22 (м, 1H), 5,21–5,06 (м, 2H), 4,64–4,43 (м, 2H), 4,40–4,15 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,27–3,13 (м, 3H), 3,08 (с, 3H), 3,04–2,97 (м, 1H), 2,63–2,51 (м, 1H), 2,45–2,33 (м, 3H), 2,25–2,05 (м, 3H), 2,04–1,84 (м, 3H), 0,80 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: $m/z = 718,5$.

5 [000366]

ПРИМЕР 65

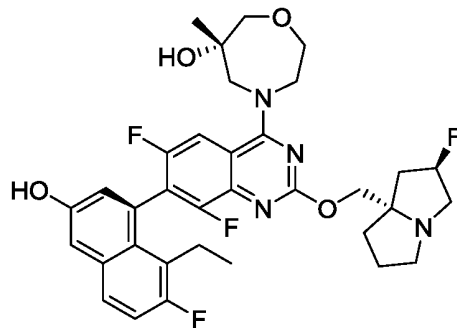


(S)-4-((S)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-

ол

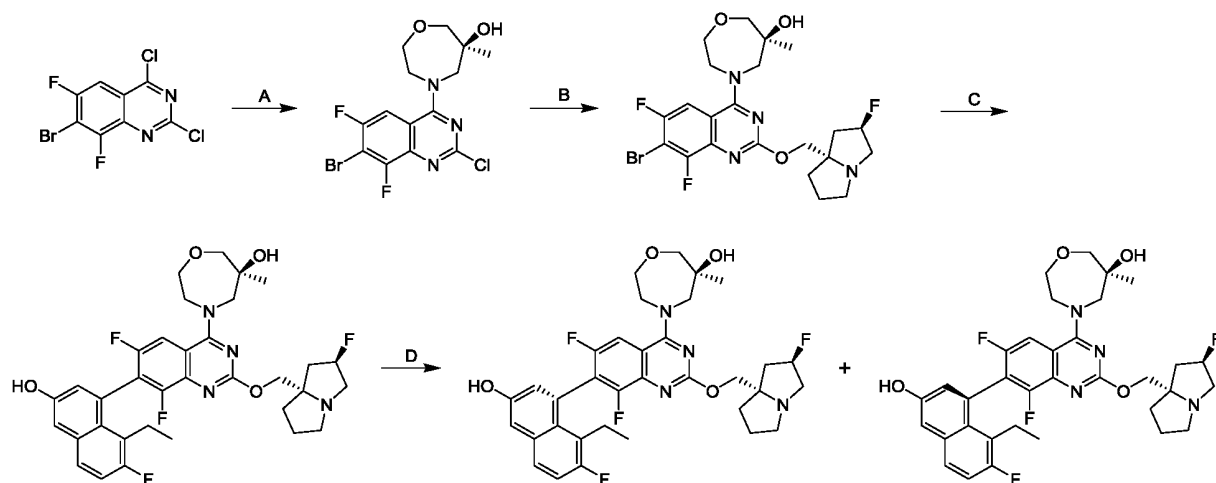
10 [000367]

ПРИМЕР 66



(S)-4-((R)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-

ол



[000368] Стадия А. (S)-4-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (12,0 г, 1,0 экв.), молекулярного сита 4 Å (2 г) и DIEA (19,8 г, 4,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли раствор (S)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (5,77 г, 0,9 экв., HCl) в DCM (20 мл) при 0 °С. Раствор гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали в условиях вакуума и растирали со смесью петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1 при 15 °С в течение 15 минут с получением указанного в заголовке соединения (9,6 г, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 408,0, 410,0.

[000369] Стадия В. (S)-4-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. Смесь (S)-4-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (3,20 г, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метанола (16 мл) перемешивали при 90 °С в течение 36 часов. Раствор разбавляли MeOH (50 мл) и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки (C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (7,8 г, 3 партии, выход 57%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 531,0, 533,2.

[000370] Стадия С. (6S)-4-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. Смесь (S)-4-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-

пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (7,50 г, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (5,80 г, 1,3 экв.), $\text{Ad}_2\text{nBuP-Pd-G3}$ (1,03 г, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 28,2 мл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (90 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 , а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (6,3 г, выход 48%) в виде желтого твердого вещества; Условия СФХ: Chiralcel OJ-3 внутр. диам. $50 \times 4,6$ мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO_2 , фаза В MeOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: MeOH (0,05% DEA) в CO_2 , от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 641,3$.

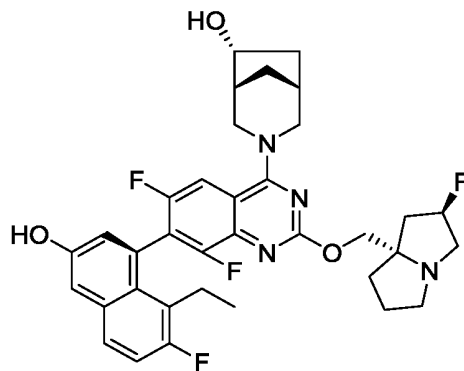
[000371] Стадия D. (S)-4-(((S)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол и (S)-4-((R)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. Указанные в заголовке соединения разделяли посредством СФХ (DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза А: вода, В: (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в MeOH), В%: 30% – 30% за 2,5 мин) с получением двух пиков.

[000372] Пример 65 (723 мг, выход 10%). Условия СФХ: Chiralcel OJ-3 внутр. диам. $50 \times 4,6$ мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO_2 , фаза В: MeOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: MeOH (0,05% DEA) в CO_2 , от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) $\delta = 8,08$ (дд, $J = 1,6, 10,4$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 6,0, 9,2$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,42–5,19 (м, 1H), 4,47–4,40 (м, 1H), 4,37–4,18 (м, 3H), 4,10–3,96 (м, 2H), 3,91–3,80 (м, 2H), 3,71–3,59 (м, 2H), 3,29–3,13 (м, 3H), 3,05–2,97 (м, 1H), 2,64–2,53 (м, 1H), 2,49–2,40 (м, 1H), 2,38–2,24 (м, 1H), 2,23–2,08 (м, 2H), 2,03–1,82 (м, 3H), 1,24 (с, 3H), 0,82 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+3): $m/z = 641,3$.

[000373] Пример 66 (744 мг, выход 10%). Условия СФХ: Chiralcel OJ-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: MeOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: MeOH (0,05% DEA) в CO₂, от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,11 (дд, J = 1,2, 10,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,41–5,17 (м, 1H), 5,52–4,44 (м, 1H), 4,37–4,19 (м, 3H), 4,06–3,95 (м, 2H), 3,88–3,78 (м, 2H), 3,73–3,57 (м, 2H), 3,28–3,13 (м, 3H), 3,05–2,96 (м, 1H), 2,61–2,48 (м, 1H), 2,45–2,35 (м, 1H), 2,35–2,16 (м, 2H), 2,16–2,07 (м, 1H), 2,03–1,82 (м, 3H), 1,26 (с, 3H), 0,78 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 641,3.

[000374]

ПРИМЕР 67

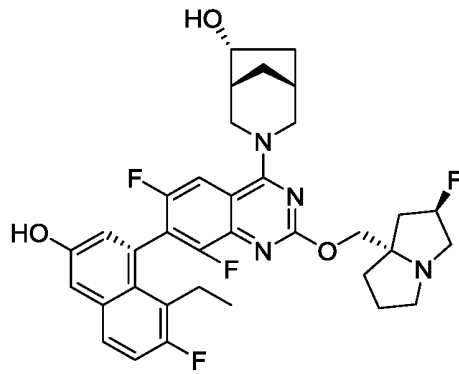


15

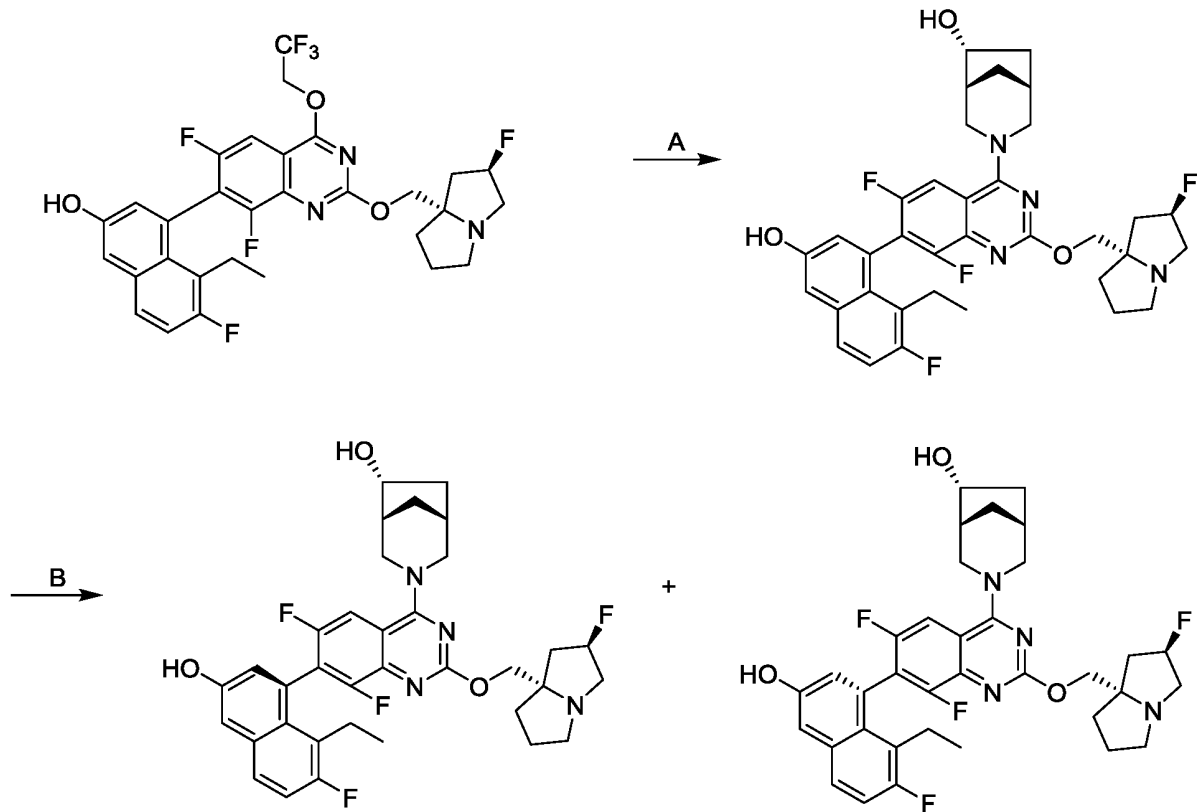
(1R,5R,6R)-3-((R)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[000375]

ПРИМЕР 68



(1R,5R,6R)-3-((S)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол



5

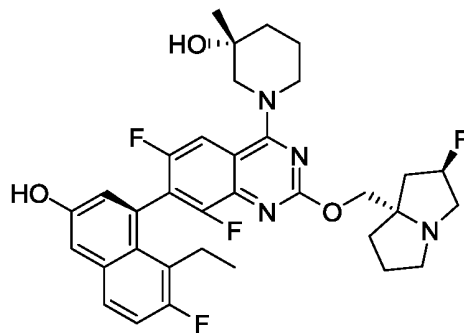
[000376] Стадия А. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К смеси 4-(6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-

- фторнафталин-2-ола (1,0 г, 1,0 экв.), (1R,5R,6R)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (625,97 мг, 3,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (636 мг, 3,0 экв.) и молекулярное сито 4 Å (0,5 г). Смесь была при 60 °С в течение 12 часов. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г, выход 70%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 637,5.
- 10 [000377] Стадия В. (1R,5R,6R)-3-((R)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол и (1R,5R,6R)-3-((S)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. Указанные в заголовке
- 15 соединения разделяли посредством СФХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 57% – 87% за 8 мин) с получением двух пиков.
- [000378] Пример 67 (179 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. СФХ: э. и. 100%, колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: фаза
- 20 А для СО₂ и фаза В для EtOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: EtOH (0,05% DEA) в СО₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С; противодействие: 100 бар. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,05–7,92 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 6,0, 8,4 Гц, 1H), 7,36–7,19 (м, 2H), 6,97 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,39–5,21 (м, 1H), 4,70 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,69–4,62 (м, 1H), 4,37–4,16 (м, 3H), 3,55–3,52 (м, 1H), 3,48–3,42 (м, 1H),
- 25 3,23–3,19 (м, 3H), 3,04–2,98 (м, 1H), 2,62–2,55 (м, 1H), 2,47–2,31 (м, 3H), 2,31–2,10 (м, 5H), 1,98–1,75 (м, 4H), 1,55–1,42 (м, 1H), 0,80 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 637,3.
- [000379] Пример 68 (179 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. СФХ: э. и. 98,9%, колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: фаза
- 30 А для СО₂ и фаза В для EtOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: EtOH (0,05% DEA)

в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,08–7,93 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,37–7,16 (м, 2H), 6,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,40–5,20 (м, 1H), 4,76–4,54 (м, 2H), 4,40–4,15 (м, 3H), 3,57 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,49–3,41 (м, 2H), 3,25–3,16 (м, 2H), 3,08–2,95 (м, 1H), 2,62–2,51 (м, 1H), 2,50–2,29 (м, 3H), 2,28–2,11 (м, 4H), 1,99–1,77 (м, 4H), 1,66–1,58 (м, 1H), 1,57–1,43 (м, 1H), 0,80 (т, J = 8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 637,4.

[000380]

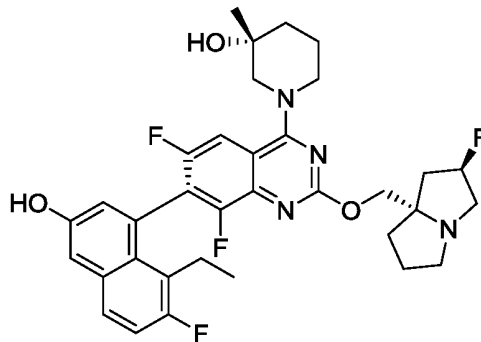
ПРИМЕР 69



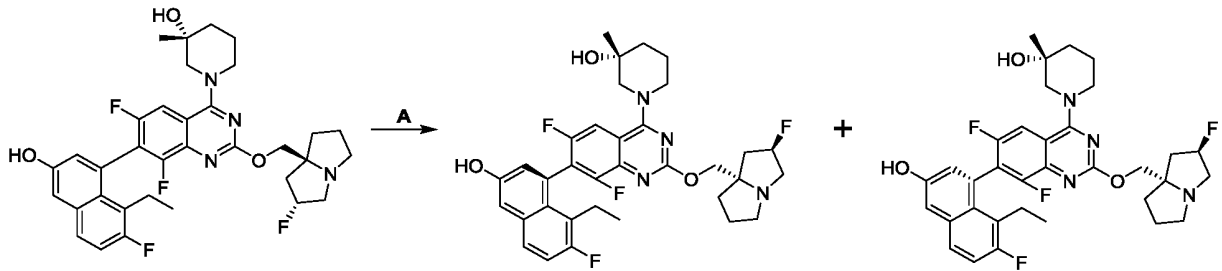
(R)-1-((R)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[000381]

ПРИМЕР 70



(R)-1-((S)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



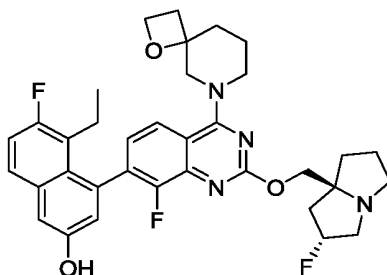
[000382] Стадия А. (R)-1-((R)-7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол и (R)-1-((S)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. Указанные в заголовке соединения разделяли посредством СФХ [условие: колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 55% – 55%, 4,1 минуты] с получением двух пиков.

[000383] Пример 69 (6,85 г, выход 20%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,80 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,44–5,15 (м, 1H), 4,34–4,18 (м, 3H), 4,05 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,46–3,35 (м, 2H), 3,28–3,13 (м, 3H), 3,06–2,95 (м, 1H), 2,63–2,51 (м, 1H), 2,47–2,11 (м, 5H), 2,03–1,71 (м, 6H), 1,29 (с, 3H), 0,81 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 625,5.

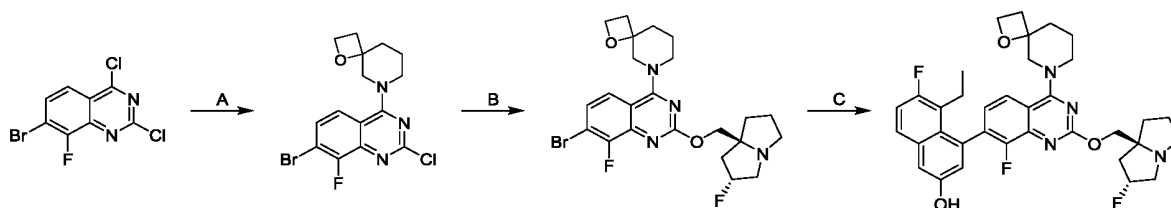
[000384] Пример 70 (6,02 г, выход 18%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,76 (уш. д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,45–5,16 (м, 1H), 4,33–4,15 (м, 3H), 4,05 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,50 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,42–3,34 (м, 1H), 3,29–3,12 (м, 3H), 2,97–3,03 (м, 1H), 2,63–2,50 (м, 1H), 2,45–2,10 (м, 5H), 2,02–1,70 (м, 6H), 1,25 (с, 3H), 0,80 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 625,3.

[000385]

ПРИМЕР 71



5-Этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



- 5 [000386] Стадия А. 6-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (300 мг, 1,0 экв.) и 1-окса-8-азаспиро[3.5]нонана; щавелевой кислоты (349 мг, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (393 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали и очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле [SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 3 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,76 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 6,4, 8,8 Гц, 1H), 4,57 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 4,25 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,03 (тд, J = 4,4, 13,2 Гц, 1H), 3,66 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,41 (ддд, J = 2,8, 9,6, 13,2 Гц, 1H), 2,43 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,32–2,18 (м, 1H), 2,10–1,97 (м, 1H), 1,93–1,84 (м, 1H), 1,83–1,73 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 388,0.

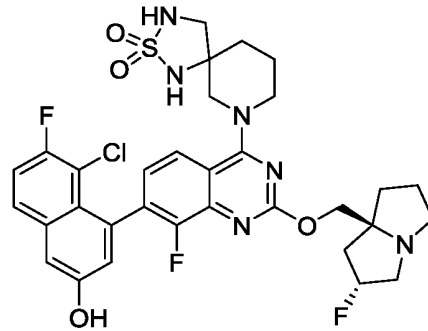
- [000387] Стадия В. 6-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан. Смесь 8-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-1-окса-8-азаспиро[3.5]нонана (110 мг, 1,0 экв.) и [(2R,8S)-2-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-ил]метанола (453 мг, 10 экв.) в DMSO (0,05 мл) перемешивали при 90 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [в условиях FA; колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 9% – 39%, 10 минут] с

получением указанного в заголовке соединения (75,0 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8,32 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 1,2, 8,8 Гц, 1H), 5,47–5,29 (м, 1H), 4,57 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 4,47 (т, J = 2,8 Гц, 2H), 4,14 (уш. дд, J = 4,4, 13,2 Гц, 2H), 4,09–3,97 (м, 3H), 3,76–3,58 (м, 4H), 3,42–3,29 (м, 2H), 3,13–3,05 (м, 1H), 2,41 (уш. с, 2H), 2,34 (уш. с, 1H), 2,23–2,17 (м, 1H), 2,09 (уш. д, J = 5,6 Гц, 2H), 1,91–1,83 (м, 1H), 1,81–1,73 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 511,0.

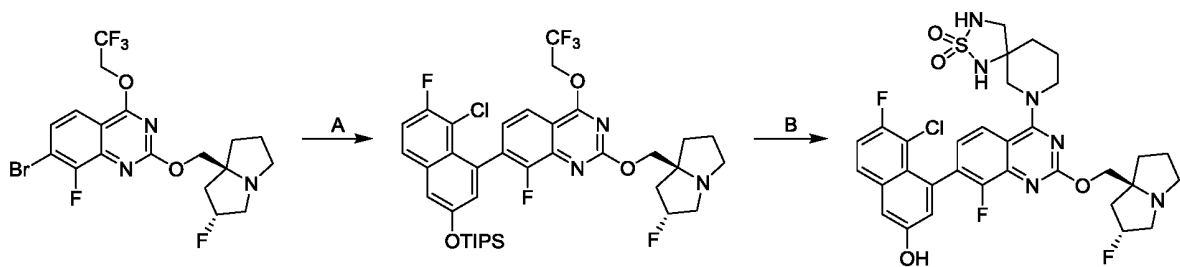
[000388] Стадия С. 5-Этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол. К смеси 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (37,2 мг, 1,2 экв.) и 6-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонана (50,0 мг, 1,0 экв.) в метоксициклопентане (3,0 мл) и H_2O (0,6 мл) добавляли $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G3}$ (cataCXium® A Pd G3) (7,10 мг, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (96,0 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали, 3 раза продували азотом и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 37% – 67%, 9 минут] с получением указанного в заголовке соединения (13,5 мг, выход 25%, соль HCOOH) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 8,54 (с, 1H), 8,02–7,92 (м, 1H), 7,70–7,60 (м, 1H), 7,40–7,28 (м, 1H), 7,27–7,18 (м, 2H), 6,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,50–5,24 (м, 1H), 4,58 (уш. с, 2H), 4,43–4,31 (м, 2H), 4,25–4,07 (м, 1H), 3,89–3,68 (м, 1H), 3,57–3,33 (м, 4H), 3,18–3,05 (м, 1H), 2,54–2,27 (м, 6H), 2,26–2,16 (м, 2H), 2,08 (уш. с, 3H), 2,01–1,88 (м, 2H), 1,80 (ддд, J = 2,4, 4,0, 8,4 Гц, 1H), 0,78 (уш. т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 619,1.

[000389]

ПРИМЕР 72



7-(7-(8-Хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид



5

[000390] Стадия А. 7-(8-Хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин. К раствору 7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (480 мг, 1,0 экв.) и (5-хлор-6-фтор-4-триметилстаннил-2-нафтил)окситриизопропилсилана (513 мг, 1,0 экв.) в DMAc (5 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (72,5 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенные слои промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки (С 18, 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 30%) в виде бесцветного масла.

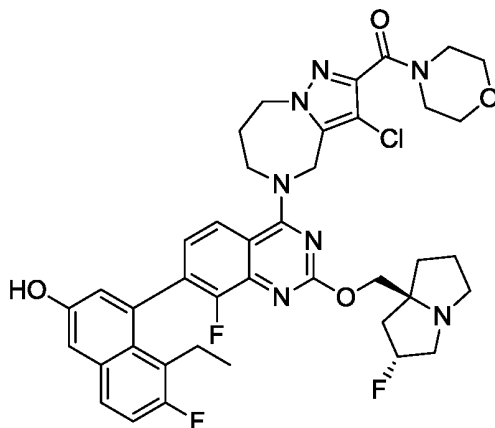
15

[000391] Стадия В. 7-(7-(8-Хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2-тиа-

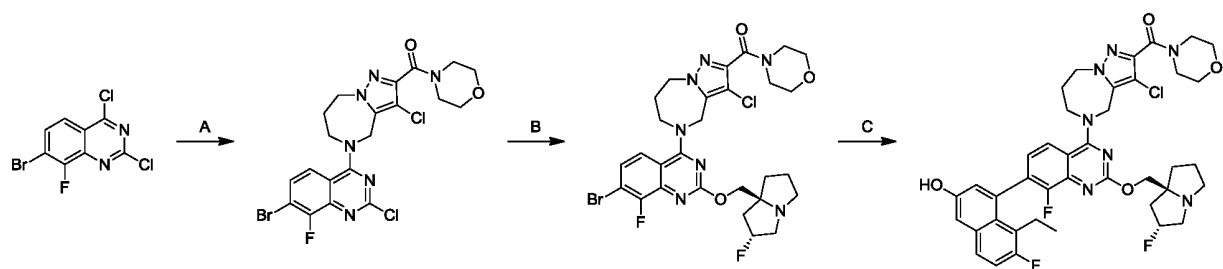
1,3,7-триазаспиро [4.5]декан-2,2-диоксид. К раствору 7-(8-хлор-7-фтор-3-
 ((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-
 пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (60 мг, 1,0 экв.) и 2-
 тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (53,2 мг, 3,5 экв.) в DMF (0,6 мл) добавляли
 5 молекулярное сито 4 Å (7 г) и фосфат калия (33,8 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь
 перемешивали при 60 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой
 (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои
 промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом натрия,
 концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 ×
 10 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: АСN, В%: 12% – 42% за 2 мин) с получением указанного
 в заголовке соединения (36,0 мг) в виде желтого твердого вещества (соль FA). ¹H ЯМР
 (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,51 (уш. с, 1H), 8,01–7,90 (м, 1H), 7,78 (ддд, J = 2,0, 5,6,
 9,2 Гц, 1H), 7,37 (дт, J = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,34–7,29 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,60–5,31 (м, 1H),
 4,64–4,47 (м, 2H), 4,47–4,32 (м, 1H), 4,30–4,16 (м, 1H), 3,82–3,50 (м, 5H), 3,43 (д, J =
 15 11,9 Гц, 1H), 3,29–3,19 (м, 2H), 2,64–2,36 (м, 2H), 2,36–2,27 (м, 1H), 2,25–2,13 (м, 2H),
 2,12–1,96 (м, 3H), 1,95–1,81 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 689,1.

[000392]

ПРИМЕР 73



(3-Хлор-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-
 20 фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-
 пирозоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанон



[000393] Стадия А. (5-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанон. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (1,00 г, 1,0 экв.) и (3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанона (1,15 г, 1,2 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли DIEA (1,31 г, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (4 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и суспендировали с ацетонитрилом (30 мл) при 20 °С в течение 20 минут с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 545,0.

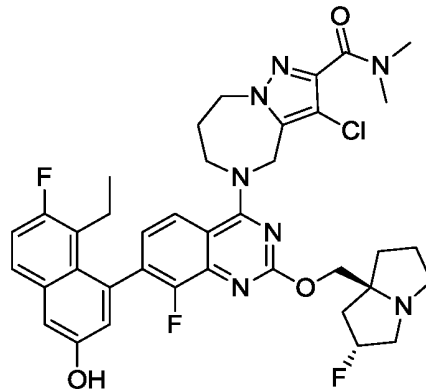
[000394] Стадия В. (5-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанон. Смесь (5-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанона (1,10 г, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метанола (965 мг, 3,0 экв.) перемешивали при 110 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 7,1%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 668,0.

[000395] Стадия С. (3-Хлор-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанон. К смеси (5-(7-

бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино) метанола (100 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (71,1 мг, 1,5 экв.) и K_3PO_4 (95,5 мг, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1,0 мл) и H_2O (0,3 мл) добавляли $Ad_2nBup-Pd-G3$ (10,9 мг, 0,10 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH_4HCO_3), В: АСN, В%: 51% – 81% за 10 мин] и препаративной ВЭЖХ [Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: АСN, В%: 18% – 48% за 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (54,2 мг, выход 46%, соль HSO_3) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7,92 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,68–7,64 (м, 1H), 7,38–7,34 (м, 1H), 7,28–7,19 (м, 2H), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,53–5,33 (м, 1H), 5,21–5,03 (м, 2H), 4,47–4,30 (м, 6H), 3,75 (с, 4H), 3,67 (с, 4H), 3,65–3,40 (м, 3H), 3,26–3,15 (м, 1H), 2,61–2,31 (м, 6H), 2,30–2,22 (м, 1H), 2,19–2,08 (м, 2H), 2,03 (с, 1H), 0,79–0,75 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, $M+1$): m/z = 776,3.

[000396]

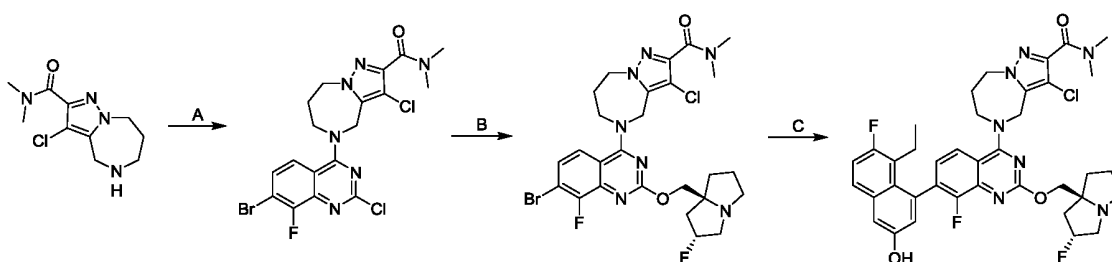
ПРИМЕР 74



20

3-Хлор-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-

тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000397] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (950 мг, 1,0 экв.) и 3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (779 мг, 1,0 экв.) в дихлорметане (9 мл) добавляли DIEA (2,07 г, 5,0 экв.) при -40 °С. Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с ацетонитрилом (10 мл) при 20 °С в течение 20 минут, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,13 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 503,1.

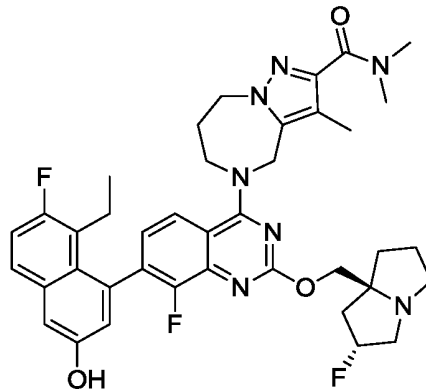
[000398] Стадия В. 5-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. Смесь 5-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (500 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7a-ил)метанола (792 мг, 5,0 экв.) перемешивали при 110 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и разбавляли водой (5 мл). Неочищенный продукт суспендировали с H₂O (6 мл) при 20 °С в течение 20 минут и растирали с ацетонитрилом (4 мл) при 20 °С в течение 20 минут с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 626,1.

[000399] Стадия С. 3-Хлор-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-

диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (150 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (114 мг, 1,5 экв.) и K₃PO₄ (153 мг, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Ad₂nBuP-Pd-G3 (17,5 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] и препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: ACN, В%: 46% – 76% за 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (30,3 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,88 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 6,8, 8,4 Гц, 1H), 7,28–7,17 (м, 2H), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,44–5,24 (м, 1H), 5,22–5,03 (м, 2H), 4,52–4,40 (м, 2H), 4,40–4,29 (м, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,49–3,34 (м, 1H), 3,29–3,17 (м, 2H), 3,11 (д, J = 12,4 Гц, 6H), 3,08–2,99 (м, 1H), 2,56–2,28 (м, 5H), 2,27–2,10 (м, 2H), 2,05–1,89 (м, 3H), 0,77 (дт, J = 3,2, 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 734,2.

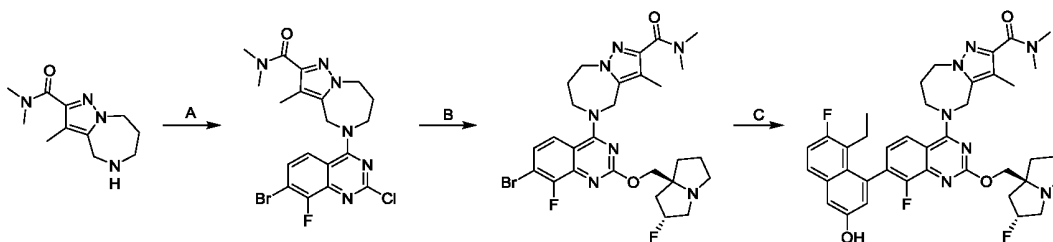
[000400]

ПРИМЕР 75



20

5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000401] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (840 мг, 1,0 экв.) и DIEA (1,10 г, 3,0 экв.) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (214 мг, 2,0 экв.) при -40 °С. Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с ацетонитрилом (15 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 483,1.

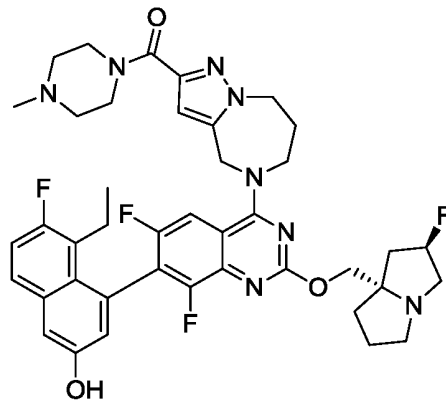
[000402] Стадия В. 5-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. Смесь 5-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (400 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метанола (1,18 г, 10 экв.) перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь суспендировали с водой (15 мл) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 54%) в виде коричневого твердого вещества.

[000403] Стадия С. 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (200 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (125 мг, 1,2 экв.) в метоксициклопентане (2 мл) и воде (0,5 мл)

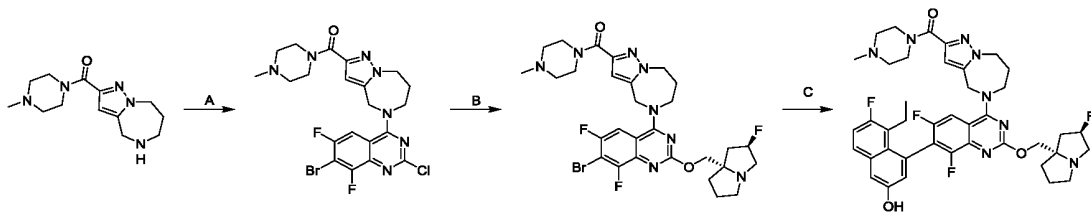
добавляли $\text{Ad}_2\text{nBup-Pd-G3}$ (24,1 мг, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (323 мг, 3,0 экв.) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь гасили H_2O (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150×25 мм \times 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: АСN, В%: 21% – 51% за 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 98%, соль HCOOH) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 8,56\text{--}8,50$ (м, 1H), $7,92\text{--}7,82$ (м, 1H), $7,70\text{--}7,58$ (м, 1H), $7,38\text{--}7,28$ (м, 1H), $7,27\text{--}7,17$ (м, 2H), $6,98\text{--}6,88$ (м, 1H), $5,49\text{--}5,27$ (м, 1H), $5,21\text{--}5,01$ (м, 2H), $4,51\text{--}4,42$ (м, 2H), $4,41\text{--}4,23$ (м, 4H), $3,60\text{--}3,36$ (м, 3H), $3,22\text{--}3,15$ (м, 1H), $3,15\text{--}3,11$ (м, 3H), $3,11\text{--}3,05$ (м, 3H), $2,52\text{--}2,27$ (м, 6H), $2,25\text{--}2,05$ (м, 6H), $2,03\text{--}1,87$ (м, 1H), $0,84\text{--}0,67$ (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 714,2$.

[000404]

ПРИМЕР 76



15 (5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолоин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон



[000405] Стадия А. (5-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (880 мг, 1,0 экв.) и DIEA (1,10 г, 3,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли (4-метилпиперазин-1-ил)(5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-ил)метанон (775 мг, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и суспендировали с ацетонитрилом (15 мл) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 542,2.

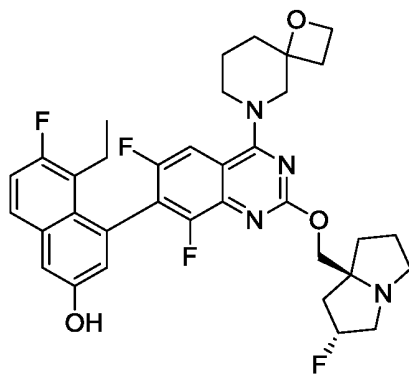
[000406] Стадия В. (5-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон. Смесь (5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанола (400 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метанола (1,18 г, 10 экв.) перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали и суспендировали с водой (15 мл) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 54%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 665,1.

[000407] Стадия С. (5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон. К смеси (5-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанола (250 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (143 мг, 1,2 экв.) в метоксициклопентане (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли Ad₂nBup-Pd-G3 (41,1 мг, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (368 мг, 3,0 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия,

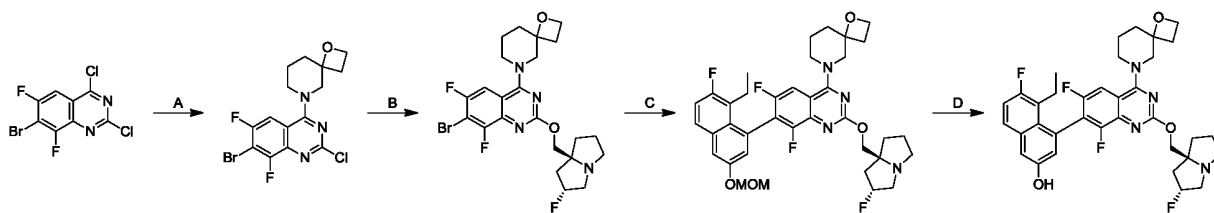
концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 10% – 40% за 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (90,0 мг, выход 96%, соль HCOOH) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,46–8,43 (м, 1H), 7,84–7,76 (м, 1H), 7,72–7,65 (м, 1H), 7,34–7,29 (м, 1H), 7,29–7,22 (м, 1H), 7,28–7,21 (м, 1H), 7,01–6,96 (м, 1H), 6,76–6,70 (м, 1H), 5,65–5,41 (м, 1H), 5,25–5,06 (м, 2H), 4,59–4,31 (м, 6H), 4,22–4,00 (м, 2H), 3,92–3,64 (м, 5H), 3,40–3,33 (м, 1H), 2,70–2,45 (м, 7H), 2,45–2,31 (м, 7H), 2,30–2,20 (м, 2H), 2,18–2,05 (м, 1H), 0,91–0,72 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 773,2.

10 [000408]

ПРИМЕР 77



4-(6,8-Дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



15 [000409] Стадия А. 6-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (1,50 г, 1,0 экв.) и 1-окса-6-азаспиро[3.5]нонана (905 мг, 1,1 экв., 0,5 щавелевой кислоты) в DCM (15 мл) добавляли DIEA (2,47 г, 4,0 экв.) и молекулярное сито 4 Å (1,5 г). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и растирали со

смесью петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1 (10 об.) при 25 °С в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, выход 77,6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,01 (дд, J = 1,6, 9,8 Гц, 1H), 4,39 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 4,29 (уш. д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,12–4,02 (м, 1H), 3,67 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 2,42–2,28 (м, 2H), 2,15–2,05 (м, 1H), 1,88–1,75 (м, 2H), 1,73–1,61 (м, 1H), 1,32–1,20 (м, 1H).

[000410] Стадия В. 6-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан. Смесь 6-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонана (500 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (197 мг, 1,0 экв.) нагревали до 110 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и растирали со смесью петролейный эфир : этилацетат = 1 : 5 (3 мл) при 25 °С в течение 10 мин с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 35%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 527,1.

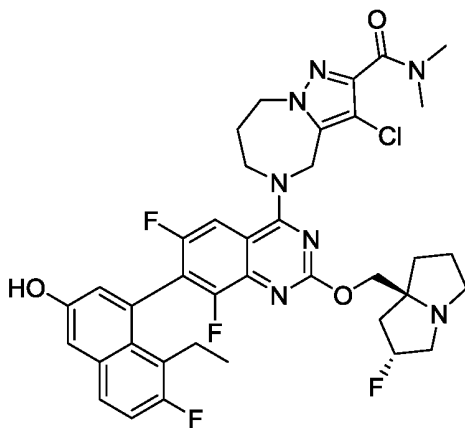
[000411] Стадия С. 6-(7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан. К смеси 6-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонана (80,0 мг, 1,0 экв.), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (60,1 мг, 1,1 экв.) в DMF (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Ad₂nBuP Pd G₃ (cataCXium® A Pd G₃) (11,1 мг, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (96,6 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл × 3), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии [SiO₂, DCM : MeOH = 10 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 681,3.

[000412] Стадия D. 4-(6,8-Дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К смеси 6-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-

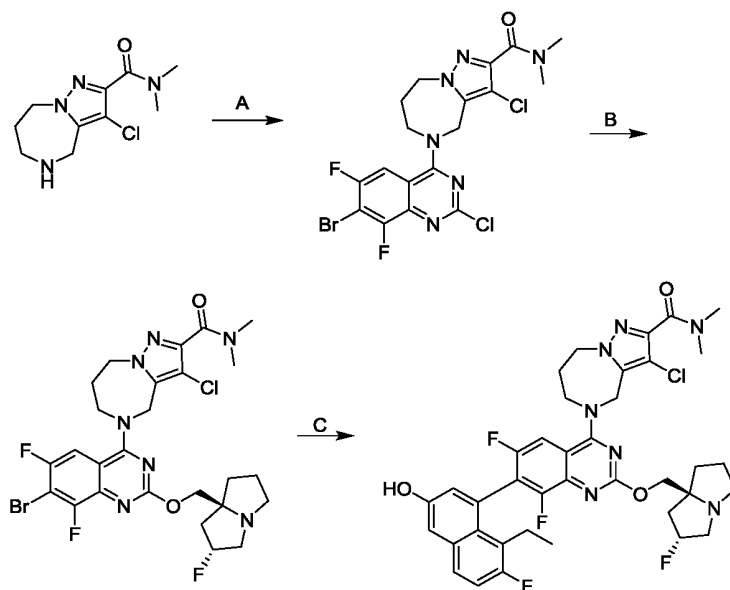
дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонана (20,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (770 мг, 229,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщ. водный раствор NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл × 3), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: (вода (FA)-CAN); В%: 20% – 50%, 7 минут] с получением указанного в заголовке соединения (6,40 мг, выход 30,8%, соль HCOOH) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,54 (с, 1H), 7,84 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 9,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,41–5,21 (м, 1H), 4,66–4,52 (м, 2H), 4,48–4,36 (м, 1H), 4,35–4,21 (м, 2H), 4,21–4,09 (м, 1H), 3,65 (дд, J = 13,8, 19,6 Гц, 1H), 3,36 (уш. д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,29–3,15 (м, 3H), 3,08–2,97 (м, 1H), 2,65–2,52 (м, 1H), 2,48 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,44–2,33 (м, 1H), 2,32–2,21 (м, 2H), 2,20–2,11 (м, 1H), 2,09–1,96 (м, 3H), 1,95–1,85 (м, 2H), 1,85–1,74 (м, 1H), 0,86–0,76 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 637,1.

[000413]

ПРИМЕР 78



3-Хлор-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000414] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (1,20 г, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли N-этил-N-пропан-2-илпропан-2-амин (4,78 мл, 5,0 экв.) и гидрохлорид 3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (1,28 г, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

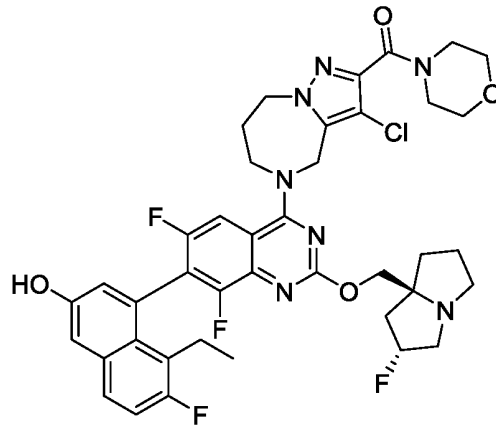
[000415] Стадия В. 5-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (2,00 г, 1,0 экв.) в DMSO (0,5 мл) добавляли [(2R,8S)-2-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-ил]метанол (6,12 г, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 48 часов. Смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия,

концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-очисткой (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (292 мг, выход 9%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+3): m/z = 644,3.

[000416] Стадия С. 3-Хлор-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (100 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (73,8 мг, 1,5 экв.) и фосфата трикалия (1,5 M в воде, 0,25 мл, 3,0 экв.) в СРМЕ (1,5 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (11,3 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали, 3 раза продували N₂ и перемешивали при 90 °C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA), затем препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: АСN; В%: 49% – 79% за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (7,99 мг, выход 7%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,70–7,63 (м, 2H), 7,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,98–6,95 (м, 1H), 5,35 (уш. с, 1H), 5,12–5,06 (м, 2H), 4,50–4,45 (м, 2H), 4,35–4,26 (м, 2H), 4,24–4,19 (м, 2H), 3,22 (уш. с, 1H), 3,18 (уш. д, J = 2,8 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,05–2,98 (м, 2H), 2,63–2,51 (м, 1H), 2,48–2,37 (м, 3H), 2,33–2,05 (м, 3H), 2,03–1,86 (м, 3H), 0,84–0,75 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 752,3.

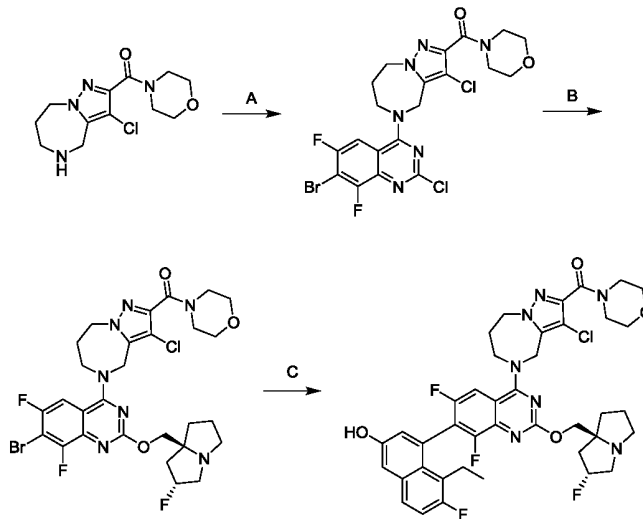
[000417]

ПРИМЕР 79



(3-Хлор-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанон

5



[000418] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанон. К раствору гидрохлорида (3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанона (1,23 г, 1,2 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (2,06 г, 5,0 экв.) и 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолин (1,00 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали DCM (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали

10

насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, неочищенное) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 563,1$.

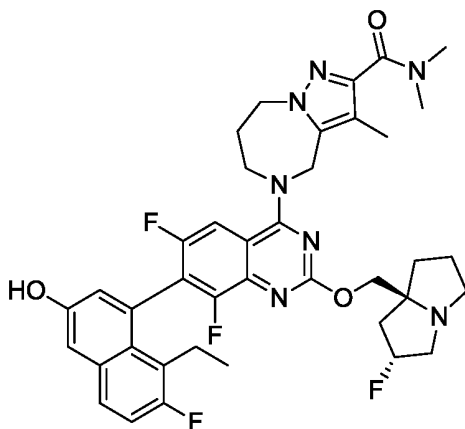
5 [000419] Стадия В. (5-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанон. К раствору [5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-хлор-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил]-морфолинометанона (2,00 г, 1,0 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (5,66 г, 10 экв.). Реакционную смесь 10 перемешивали при 90 °C в течение 2 дней. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (843 мг, 15 выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 686,2$.

[000420] Стадия С. (3-Хлор-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(морфолино)метанон. К смеси 20 (5-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил) (морфолино)метанона (100 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (69,2 мг, 1,5 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M в воде, 292 мкл, 3,0 экв.) в CPME (1,5 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (10,6 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали, 3 раза продували азотом и перемешивали при 90 °C в течение 5 часов 25 в атмосфере N_2 . Смесь экстрагировали с помощью DCM (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA). Требуемые фракции собирали и 30 нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в условиях вакуума для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл). Объединенные

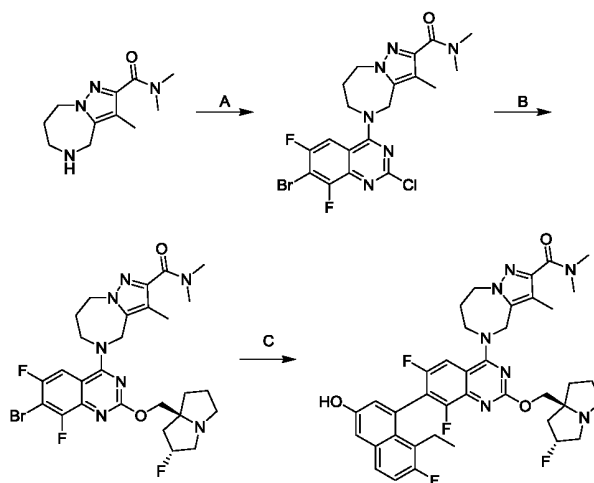
органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: [вода (гидроксид аммония)]; В: АСН, В%: 46% – 76% за 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (8,35 мг, выход 7%, соль НООН) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,71–7,62 (м, 2H), 7,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,99–6,95 (м, 1H), 5,38–5,25 (м, 1H), 5,14–5,07 (м, 2H), 4,54–4,40 (м, 2H), 4,36–4,27 (м, 2H), 4,25–4,18 (м, 2H), 3,74 (с, 4H), 3,67 (с, 4H), 3,63–3,63 (м, 1H), 3,25–3,14 (м, 2H), 3,07–2,98 (м, 1H), 2,64–2,52 (м, 1H), 2,48–2,39 (м, 3H), 2,34–2,20 (м, 1H), 2,18–2,08 (м, 2H), 2,02–1,95 (м, 2H), 1,94–1,85 (м, 1H), 0,80 (дт, J = 2,8, 7,3 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 794,5.

[000421]

ПРИМЕР 80



5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000422] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (1,0 г, 1,0 экв.) и DIEA (617 мг, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) добавляли раствор N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (602 мг, 0,85 экв.) и DIEA (823 мг, 2,0 экв.) в DMF (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали, очищали обращенно-фазовой флеш-очисткой [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 53%, чистота 71%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3, M+5): m/z = 499,1, 501,1, 503,1.

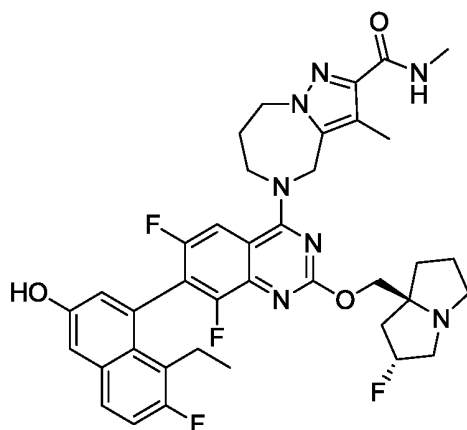
[000423] Стадия В. 5-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (400 мг, чистота 71%, 1,0 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метанол (1,27 г, 14 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 24 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты]

с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 622,2, 624,2.

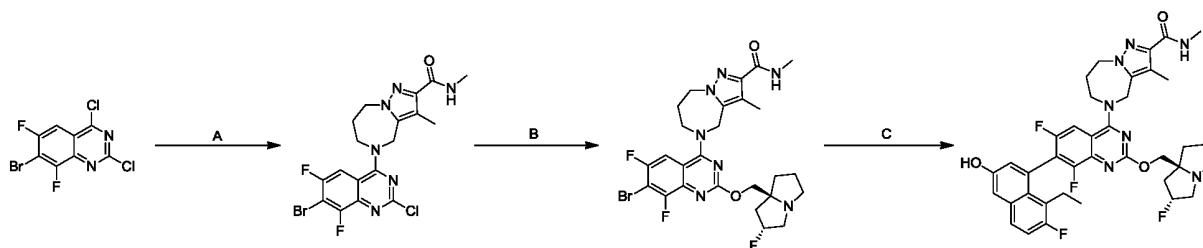
[000424] Стадия С. 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N,3-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (200 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (203 мг, 2,0 экв.) в метоксициклопентане (2 мл) добавляли K₃PO₄ (1,5 M в H₂O, 642 мкл, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (23,4 мг, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 5 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 18% – 48% за 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, выход 42%, соль HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,70–7,63 (м, 2H), 7,29 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 5,50–5,28 (м, 1H), 5,05 (уш. дд, J = 2,8, 8,1 Гц, 2H), 4,47 (уш. д, J = 6,7 Гц, 2H), 4,35 (уш. д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,32 (уш. д, J = 11,1 Гц, 3H), 3,57–3,39 (м, 3H), 3,20–3,12 (м, 4H), 3,08 (с, 3H), 2,62–2,44 (м, 2H), 2,43–2,31 (м, 4H), 2,21 (уш. с, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,15–2,05 (м, 2H), 2,03–1,91 (м, 1H), 0,80 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 732,4.

[000425]

ПРИМЕР 81



5-((7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



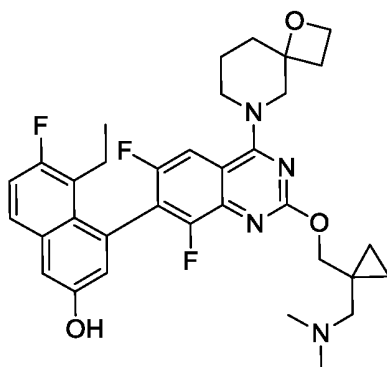
[000426] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (300 мг, 1,0 экв.) и DIEA (247 мг, 2,0 экв.) в дихлорметане (4,5 мл) добавляли раствор N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (298 мг, 1,5 экв.) в дихлорметане (3 мл) при -40 °С. Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (447 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 485,0, 487,0.

[000427] Стадия В. 5-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (250 мг, 1,0 экв.) в DMSO (0,3 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (410 мг, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 8 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (37,0 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 608,0, 610,1.

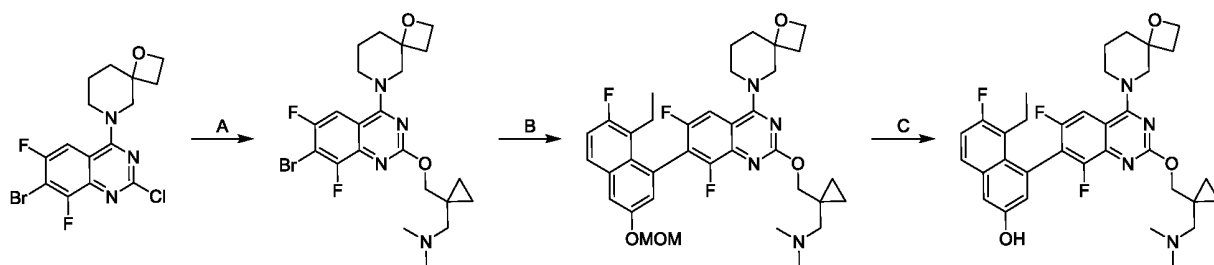
[000428] Стадия С. 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (37,0 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (28,8 мг, 1,5 экв.) и K₃PO₄ (1,5 М в воде, 122 мкл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1 мл) добавляли cataCXium A Pd G3 (4,43 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали, 3 раза продували N₂ и перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А, вода (FA); В, АСN; В%: 17% – 47% за 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (14,4 мг, выход 33%, соль HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,72–7,62 (м, 2H), 7,32–7,22 (м, 2H), 6,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,46–5,25 (м, 1H), 5,11–4,96 (м, 3H), 4,52–4,42 (м, 2H), 4,35–4,22 (м, 4H), 3,51–3,38 (м, 1H), 3,15–3,07 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,63–2,48 (м, 1H), 2,46–2,19 (м, 9H), 2,18–2,10 (м, 1H), 2,09–2,01 (м, 2H), 1,98–1,86 (м, 1H), 0,80 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 718,5.

[000429]

ПРИМЕР 82



4-(2-(((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-дифтор-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



5

[000430] Стадия А. 1-(1-(((7-Бром-6,8-дифтор-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-диметилметанамин. Смесь 6-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонана (300 мг, 1,0 экв.) и (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанола (95,8 мг, 1,0 экв.) нагревали до 110 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 3), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой ЖХСД [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 90,2%) в виде желтой жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 499,0.

15

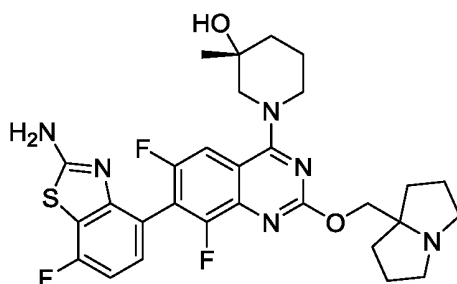
[000431] Стадия В. 1-(1-(((7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-диметилметанамин. К смеси 1-(1-(((7-бром-6,8-дифтор-4-(1-окса-6-

азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-
 диметилметанамина (300 мг, 1,0 экв.) и 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-
 ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (239 мг, 1,1 экв.) в DMF (5 мл) и H₂O (1 мл)
 добавляли Ad₂nBuP Pd G₃ (cataCXium® A Pd G₃) (43,9 мг, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (384 мг,
 5 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом, а затем
 перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл)
 и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои
 промывали насыщенным солевым раствором (30 мл × 3), высушивали над сульфатом
 натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой
 10 ЖХСД [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке
 соединения (160 мг, неочищенное) в виде желтой жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =
 651,5.

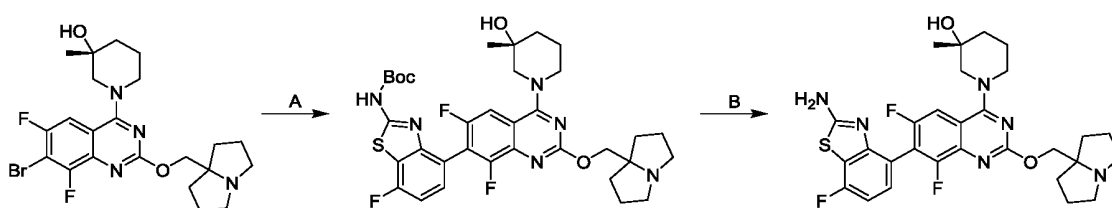
[000432] Стадия С. 4-(2-((1-((Диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-6,8-
дифтор-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-
 15 ол. К смеси 1-(1-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-4-(1-
 окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-
 диметилметанамина (100 мг, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (770 мг, 43,9 экв.).
 Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили
 насыщ. водным раствором NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С и экстрагировали DCM (20 мл × 3).
 20 Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл ×
 3), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с
 помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75 * 30 мм * 3 мкм;
 подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 18% – 48%, 7 мин) с получением указанного в
 заголовке соединения (24,7 мг, выход 23,8%, соль HCOOH) в виде желтого твердого
 25 вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,55 (с, 1H), 7,91–7,79 (м, 1H), 7,67 (дд,
 J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 7,04–6,88 (м, 1H), 4,62–
 4,51 (м, 1H), 4,49–4,32 (м, 3H), 4,14 (уш. т, J = 12,8 Гц, 1H), 4,07–3,92 (м, 1H), 3,76–3,60 (м,
 1H), 3,37 (уш. д, J = 11,8 Гц, 1H), 2,70 (уш. д, J = 2,4 Гц, 2H), 2,61–2,41 (м, 8H), 2,38–2,20
 (м, 2H), 2,16–1,97 (м, 1H), 1,96–1,85 (м, 1H), 1,80 (тд, J = 4,3, 8,8 Гц, 1H), 0,88–0,75 (м, 5H),
 30 0,61 (уш. с, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 607,2.

[000433]

ПРИМЕР 83



[000434] (3R)-1-(7-(2-Амино-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



5

[000435] Стадия А. трет-Бутил-(4-(6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[d]тиазол-2-ил)карбамат. К раствору (R)-1-(7-бром-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (450 мг, 1,0 экв.), (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)бороновой кислоты (423 мг, 1,5 экв.) в циклопентилметиловом эфире (6 мл) добавляли бис(1-адамантил)бутилфосфанметансульфонат [2-(2-аминофенил)фенил]палладия (65,9 мг, 0,1 экв.), фосфат трикалия (576,14 мг) и воду (1,36 мл). Реакционную смесь дегазировали, 3 раза продували N₂ и перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой 15 (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия (500 мг), концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-очисткой (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 70%); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 685,2.

20 [000436] Стадия В. (3R)-1-(7-(2-Амино-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К

раствору трет-бутил-(4-(6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[d]тиазол-2-ил) карбамата (100 мг, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно приливали к

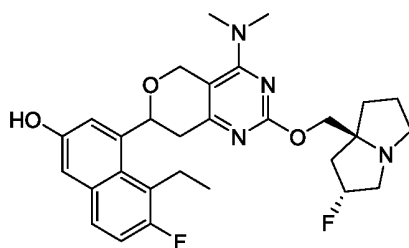
5 ледяному раствору гидрокарбоната натрия при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия (500 мг), концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: АСN; В%: 14% – 44%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного

10 в заголовке соединения (17,8 мг, выход 20%, соль HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,73 (ддд, J = 1,6, 10,4, 18,4 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J = 3,6, 5,2, 8,8 Гц, 1H), 6,99 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,42–4,32 (м, 2H), 4,30–4,18 (м, 1H), 4,06 (уш. д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,47 (дд, J = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 3,42–3,34 (м, 1H), 3,29–3,21 (м, 2H), 2,95–2,82 (м, 2H), 2,15 (тд, J = 6,4, 12,4 Гц, 3H), 2,07–1,92 (м, 4H), 1,90–1,80 (м, 3H),

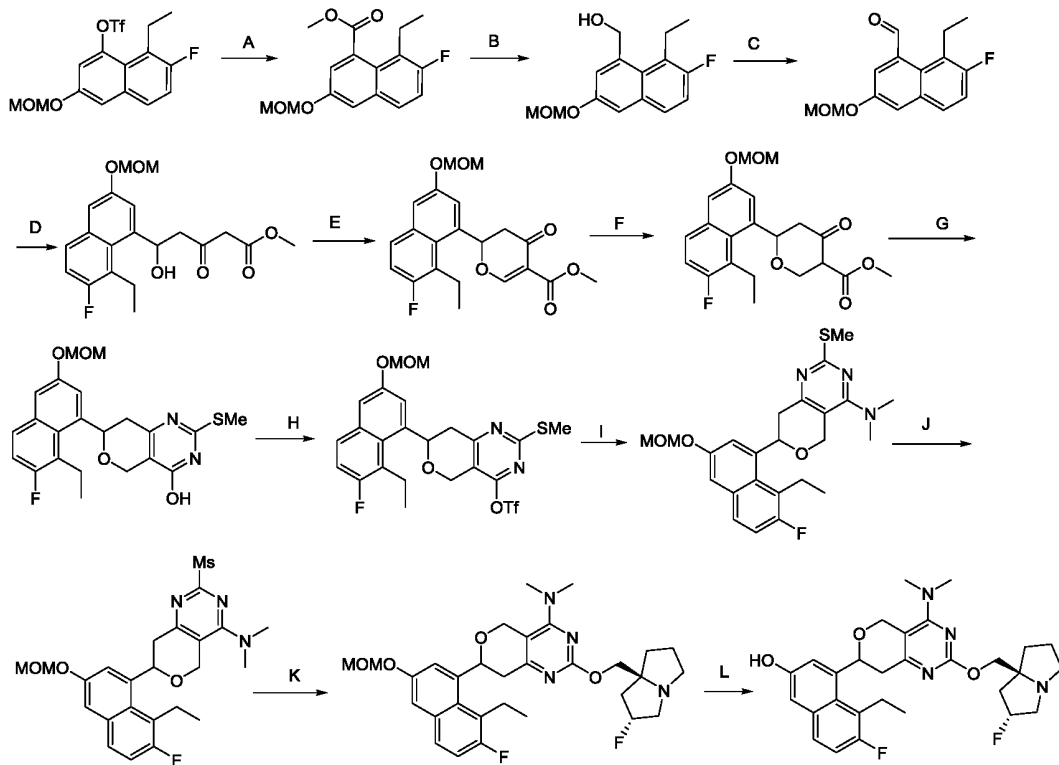
15 1,79–1,70 (м, 2H), 1,26 (д, J = 2,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 585,4.

[000437]

ПРИМЕР 84



4-(4-(Диметиламино)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



[000438] Стадия А. Метил-8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтоат. К смеси 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (20 г, 52,3 ммоль, 1,00 экв.), TEA (15,9 г, 157 ммоль, 21,8 мл, 3,00 экв.) в MeOH (100 мл) и DMSO (100 мл) одной порцией добавляли Pd(dppf)Cl₂ (3,83 г, 5,23 ммоль, 0,1 экв.) при 20 °С в атмосфере CO, затем нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 3 часов. Остаток выливали в ледяную воду (500 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (200 мл × 2), объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагелевой хроматографической колонке (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 30 / 1 до 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, 41,1 ммоль, выход 78,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,53–7,51 (м, 1H), 7,39–7,38 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,26–7,25 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,20–7,15 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 2,81–2,78 (к, 2H), 1,18–1,14 (т, J = 8,0 Гц, 3H).

[000439] Стадия В. (8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)метанол. К смеси метил-8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтоата (12,0 г, 41,1 ммоль, 1,00 экв.) в

ТГФ (120 мл) добавляли LiAlH_4 (1,25 г, 32,8 ммоль, 0,80 экв.) при 0 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли воду (1,25 мл) и перемешивали в течение 10 мин, добавляли 15% NaOH (1,25 мл) и перемешивали в течение 10 мин, затем к реакционному раствору добавляли воду (4,00 мл) и перемешивали в течение 10 мин, смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (9,66 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

[000440] Стадия С. 8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафталальдегид. К смеси (8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)метанола (9,66 г, 36,6 ммоль, 1,00 экв.) и MnO_2 (63,6 г, 731 ммоль, 20,0 экв.) в дихлорметане (100 мл) одной порцией при 20 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (9,00 г, неочищенное) в виде черно-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3). δ 10,6 (с, 1H), 7,65–7,64 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,63–7,59 (м, 1H), 7,51–7,50 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,24–7,18 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,97–2,95 (к, 2H), 1,33–1,29 (т, $J = 8,0$ Гц, 3H).

[000441] Стадия D. Метил-5-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-5-гидрокси-3-оксопентаноат. К смеси NaNH (4,12 г, 103 ммоль, чистота 60%, 3,00 экв.) в ТГФ (50,0 мл) при 20 °С в атмосфере N_2 добавляли метил-3-оксобутаноат (12,0 г, 103 ммоль, 11,1 мл, 3,00 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин, затем по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 41,2 мл, 3,00 экв.) при -10 °С, смесь перемешивали при 10 °С в течение 30 мин, затем по каплям добавляли раствор 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафталальдегида в ТГФ (50,0 мл) при -10 °С, смесь перемешивали при -10 °С в течение 2 ч. Остаток выливали в NH_4Cl (200 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = от 10 / 1 до 4 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, 26,4 ммоль, выход 77,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР: EW34545-10-P1A (400 МГц, CDCl_3). δ

7,72–7,71 (д, $J = 4,0$ Гц, 1 Н), 7,63–7,59 (м, 1 Н), 7,33–7,34 (д, $J = 4,0$ Гц, 1 Н), 7,24–7,19 (м, 1 Н), 6,15–6,12 (м, 1 Н), 5,31–5,27 (м, 2Н), 3,75 (с, 3 Н), 3,54 (с, 2 Н), 3,55 (с, 3 Н), 3,37–3,31 (м, 1 Н), 3,08–2,95 (м, 3 Н), 2,80–2,73 (м, 1 Н), 1,34–1,30 (т, $J = 8,0$ Гц, 3Н)

[000442] Стадия Е. Метил-2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиран-5-карбоксилат. К смеси метил-5-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-5-гидрокси-3-оксопентаноата (5,00 г, 13,2 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50,0 мл) одной порцией добавляли DMF-DMA (1,89 г, 15,7 ммоль, 2,11 мл, 1,20 экв.) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Затем добавляли BF₃·Et₂O (2,44 г, 17,2 ммоль, 2,12 мл, 1,30 экв.) при 20 °С, смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Остаток выливали в ледяную воду (50,0 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20,0 мл × 2), объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 10 / 1 до 5 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (4,30 г, 11,1 ммоль, выход 83,8%) в виде желтого масла. ЖХМС: RT = 0,935 мин, Гц = 389,2 [M+H]⁺.

[000443] Стадия F. Метил-6-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-оксотетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксилат. К смеси метил-2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиран-5-карбоксилата (3,00 г, 7,72 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30,0 мл) при 20 °С в атмосфере N₂, затем по каплям добавляли L-селектрид (1 М, 11,6 мл, 1,50 экв.) при -70 °С. Смесь перемешивали при -70 °С в течение 2 ч. Остаток выливали в NH₄Cl (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, 2,56 ммоль, выход 33,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃), δ 7,56–7,54 (м, 2 Н), 7,30–7,29 (д, $J = 4,0$ Гц, 1 Н), 7,14–7,11 (м, 1 Н), 5,59–5,53 (м, 1 Н), 5,21 (с, 2 Н), 5,46–5,45 (м, 1 Н), 4,42–

4,37 (м, 1 Н), 3,75 (с, 3 Н), 3,44 (с, 3 Н), 3,17–3,24 (м, 1 Н), 2,78–2,71 (м, 1 Н), 2,64–2,60 (м, 2 Н), 2,56–2,32 (м, 2 Н), 1,27–1,25 (м, 3Н).

[000444] Стадия G. 7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(метилтио)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ол. К смеси метил-6-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4-оксотетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксилата (1,10 г, 2,82 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,0 мл) добавляли CH₃ONa (5 М, 2,82 мл, 5,00 экв.) и сульфат метилкарбамимидотиоата (784 мг, 2,82 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Остаток выливали в ледяную воду (20,0 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Значение рН доводили до около 3 путем постепенного добавления 1 М HCl, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10,0 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 10 / 1 до 4 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 1,16 ммоль, выход 31,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: EW34545-18-P1A, RT = 0,965 мин, [M+H]⁺ = 431,2.

[000445] Стадия H. 7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(метилтио)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-илтрифторметансульфонат. К смеси 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(метилтио)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ола (500 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (353 мг, 3,48 ммоль, 3,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли Tf₂O (492 мг, 1,74 ммоль, 1,50 экв.) при -40 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Остаток выливали в ледяную воду (20,0 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20,0 мл × 2), объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10,0 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, метил-трет-бутиловый эфир) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 924 мкмоль) в виде желтого масла. ЖХМС: RT = 1,166 мин, [M+H]⁺ = 563,2.

[000446] Стадия I. 7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-N,N-диметил-2-(метилтио)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин. К смеси Me₂NH (113 мг, 1,39 ммоль, 1,20 экв., HCl) и DIEA (448 мг, 3,47 ммоль, 3,00 экв.) в ТГФ (6,50 мл) одной порцией добавляли 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(метилтио)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-илтрифторметансульфонат (650 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Остаток выливали в ледяную воду (20,0 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5,00 мл × 2), объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (5,00 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 10 / 1 до 4 / 1) с получением соединения **16** (350 мг, 765 мкмоль, выход 66,2%) в виде желтого масла. ЖХМС: RT = 0,876 мин, [M+H]⁺ = 458,2.

[000447] Стадия J. 7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-N,N-диметил-2-(метилсульфонил)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин. К смеси 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-N,N-диметил-2-(метилтио)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин (350 мг, 765 мкмоль, 1 экв.) и этилацетата (5,00 мл) одной порцией добавляли m-CPBA (388 мг, 1,91 ммоль, чистота 85%, 2,50 экв.) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Остаток выливали в Na₂SO₃ (20,0 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5,00 мл × 2), объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (5,00 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 10 / 1 до 1 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 674 мкмоль, выход 88,1%) в виде белого твердого вещества.

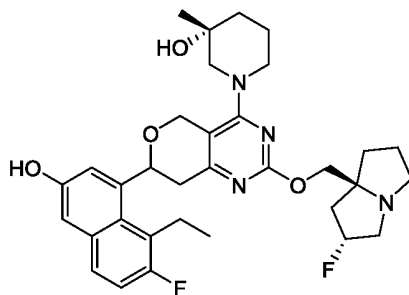
[000448] Стадия K. 7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-N,N-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин. К смеси ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метанола (52,0 мг, 327 мкмоль, 1,60 экв.) и t-BuONa (39,3 мг, 409 мкмоль,

2,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) по каплям добавляли раствор 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-N,N-диметил-2-(метилсульфонил)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 204 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Остаток выливали в воду (20,0 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5,00 мл × 2), объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5,00 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, DCM : MeOH = 8 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, 123 мкмоль, выход 60,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: RT = 0,824 мин, [M+H]⁺ = 569,4.

[000449] Стадия L. 7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-N,N-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин. К смеси 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-N,N-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин (70,0 мг, 123 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (500 мкл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 500 мкл, 16,3 экв.) при 20 °С в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Остаток выливали в воду (20,0 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Значение pH доводили до около 9 водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали смесь дихлорметаном (5,00 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5,00 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, 28,6 мкмоль, выход 23,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆). δ 9,82 (с, 1 H), 7,44–7,43 (д, J = 4,0 Гц, 1 H), 7,30–7,26 (т, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,16–7,15 (д, J = 4,0 Гц, 1 H), 5,49–5,46 (м, 1 H), 5,31–5,17 (м, 1 H), 5,01–4,98 (д, J = 12,0 Гц, 1 H), 4,84–4,81 (д, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,98–3,94 (м, 1 H), 3,86–3,83 (м, 1 H), 3,10–3,04 (м, 3 H), 3,02 (с, 6 H), 2,98 (с, 1 H), 2,83–2,76 (м, 3 H), 2,08–1,93 (м, 3 H), 1,82–1,71 (м, 3 H), 1,27–1,23 (т, J = 8,0 Гц, 3 H); ЖХМС: RT = 0,791 мин, m/z = 525,3 (M+H)⁺.

[000450]

ПРИМЕР 85

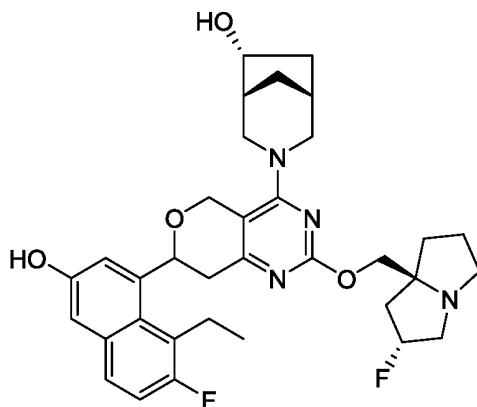


(3R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

- 5 [000451] Синтезировали в соответствии с примером 84. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР: (400 МГц, MeDN-*d*6). δ 7,63–7,59 (м, 1 H), 7,52–7,51 (д, $J = 4,0$ Гц, 1 H), 7,24–7,19 (т, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,14 (с, 1 H), 5,74–5,64 (м, 1 H), 5,36–5,22 (м, 1 H), 4,61 (с, 3 H), 4,22–4,06 (м, 2 H), 3,60–3,51 (м, 1 H), 3,48–3,41 (м, 2 H), 3,42–3,15 (м, 6 H), 3,03–2,99 (м, 1 H), 2,98–2,83 (м, 2 H), 2,43–2,21 (м, 2 H), 2,01–1,95 (м, 4 H), 1,94–1,60 (м, 5 H), 1,35–1,32 (т, $J = 8,0$ Гц, 3 H), 1,25–1,23 (д, $J = 8,0$ Гц, 3 H); ЖХМС: RT = 0,799 мин, m/z = 595,3 (M+H).

[000452]

ПРИМЕР 86

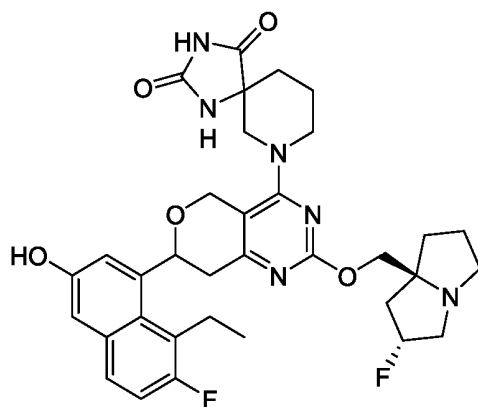


- 15 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[000453] Синтезировали в соответствии с примером 84. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР: (400 МГц, MeOD): δ 7,51–7,48 (м, 1 H), 7,39–7,42 (дд, $J = 4,0$ Гц, 1 H), 7,12–7,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,03–7,03 (д, $J = 4,0$ Гц, 1 H), 5,57–5,54 (м, 1 H), 5,26–5,12 (м, 1 H), 5,05–4,93 (м, 2 H), 4,49 (с, 3 H), 4,36–4,17 (м, 2 H), 4,10–3,89 (м, 3 H), 3,16–3,02 (м, 4 H), 2,98–2,88 (м, 2 H), 2,81–2,74 (м, 2 H), 2,23–2,00 (м, 6 H), 1,98–1,76 (м, 4 H), 1,66–1,59 (м, 2 H), 1,23–1,20 (т, $J = 6,0$ Гц, 3 H); ЖХМС: EW35153-25-P1H, RT = 0,790 мин, $m/z = 607,4$ (M+H).

[000454]

ПРИМЕР 87

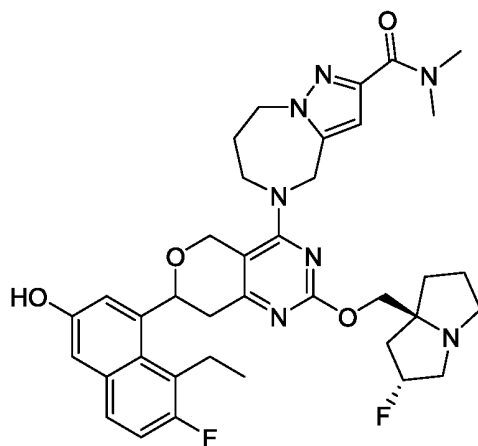


10 7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

[000455] Синтезировали в соответствии с примером 84. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР: (400 МГц, MeOD): δ 7,52–7,48 (м, 1 H), 7,42–7,39 (дд, $J = 4,0$ Гц, 1 H), 7,12–7,08 (т, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,03–7,02 (т, $J = 4,0$ Гц, 1 H), 5,61–5,57 (м, 1 H), 5,27–5,14 (м, 1 H), 4,90–4,86 (м, 2 H), 4,49 (с, 4 H), 4,15–3,96 (м, 3 H), 3,69–3,65 (м, 1 H), 3,34–3,30 (м, 1 H), 3,18–2,92 (м, 5 H), 2,85–2,75 (м, 2 H), 2,24–2,09 (м, 2 H), 2,04–1,97 (м, 2 H), 1,90–1,71 (м, 6 H), 1,24–1,19 (м, 3 H); ЖХМС: RT = 0,804 мин, $m/z = 649,4$ (M+H).

20 [000456]

ПРИМЕР 88

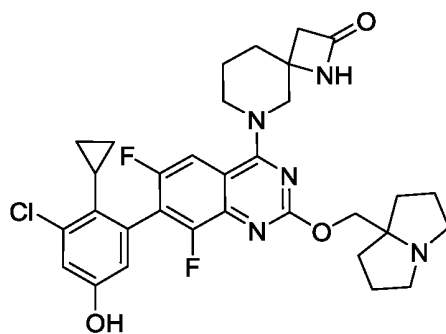


5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид

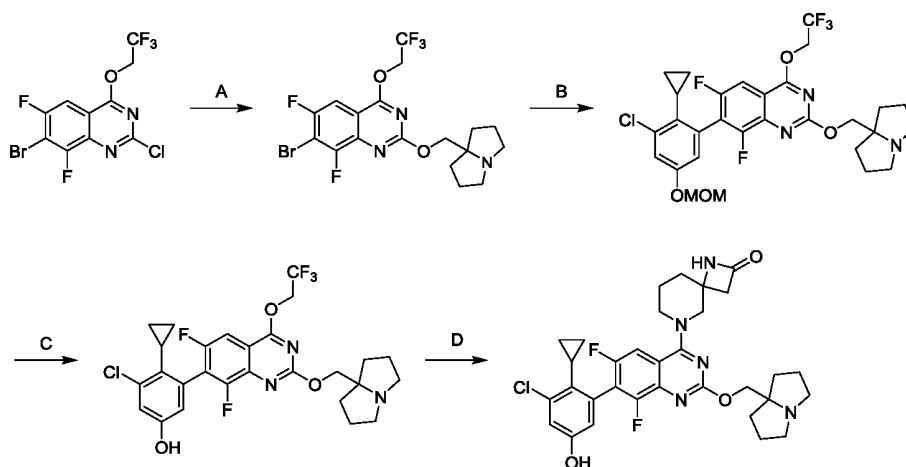
- 5 [000457] Синтезировали в соответствии с примером 84. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР: (400 МГц, MeOD). δ 7,50–7,46 (м, 1 H), 7,36–7,35 (дд, $J = 4,0$ Гц, 1 H), 7,11–7,06 (т, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,02–7,01 (д, $J = 4,0$ Гц, 1 H), 6,48 (с, 1 H), 5,58–5,55 (м, 1 H), 5,24–5,10 (м, 1 H), 4,94–4,91 (д, $J = 12,0$ Гц, 1 H), 4,68–4,66 (м, 3 H), 4,40–3,37 (м, 2 H), 3,69–3,65 (м, 1 H), 4,04–3,89 (м, 3 H), 10 3,81–3,79 (м, 1 H), 3,21 (с, 6 H), 3,17–3,14 (м, 2 H), 3,08–3,02 (м, 2 H), 2,97 (с, 2 H), 2,91–2,87 (м, 1 H), 2,85–2,75 (м, 2 H), 2,17–2,05 (м, 3 H), 2,01–1,94 (м, 2 H), 1,88–1,84 (м, 2 H), 1,79–1,74 (м, 2 H), 1,23–1,19 (т, $J = 8,0$ Гц, 3 H); ЖХМС: RT = 0,825 мин, m/z = 688,4 (M+H).

[000458]

ПРИМЕР 89



6-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-он



[000459] Стадия А. 7-Бром-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин. К раствору 7-бром-2-хлор-6,8-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (3,50 г, 1,0 экв.) в АСN (50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (9,10 г, 3,0 экв.) и 1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-илметанол (1,3 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные слои очищали с помощью колоночной хроматографии [SiO₂, PE/EtOAc = от 10 / 1 до 1/1] с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 482,0, 484,0.

[000460] Стадия В. 7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолин. К смеси 7-бром-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (1,40 г, 1,0 экв.), 2-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (983 мг, 1,0 экв.) и К₃РО₄ (1,85 г, 3,0 экв.) в ТГФ (30 мл) и Н₂О (6,0 мл) добавляли CataCXium А Pd G3 (211 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные слои промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и

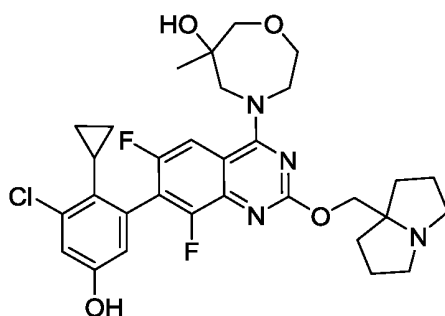
очищали с помощью колоночной хроматографии [SiO_2 , PE/EtOAc = от 1 / 1 до 0 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 48%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 614,1$.

5 [000461] Стадия С. 3-Хлор-4-циклопропил-5-(6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)фенол. К раствору 7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолина (50,0 мг, 1,0 экв.) в ACN (2,0 мл) добавляли HCl•диоксан (2 М, 2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток
10 разбавляли водой (0,1 мл). Смесь доводили до pH = 7 насыщенным NaHCO_3 (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 2 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (43,0 мг, выход 92%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 570,1$.

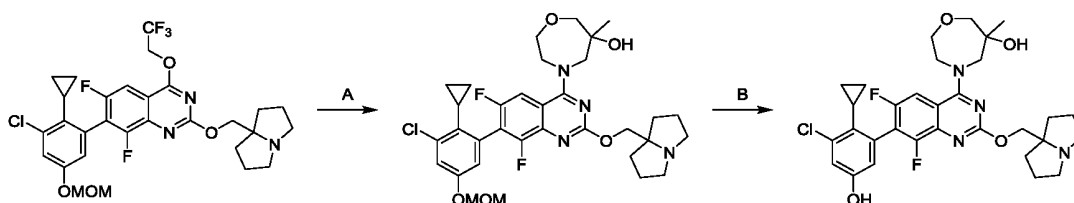
15 [000462] Стадия D. 6-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-он. К раствору 3-хлор-4-циклопропил-5-(6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)фенола (33,0 мг, 1,0 экв.) в DMF (2,0 мл) добавляли K_3PO_4 (24,5 мг, 2,0 экв.) и 1,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-он (20,2 мг, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN; В%: 22% – 52%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, выход 22%) в виде белого
20 твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 7,60$ (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,14 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,99 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,84–3,68 (м, 1H), 2,70–2,53 (м, 2H), 2,44–2,24 (м, 6H), 2,06–1,90 (м, 3H), 1,75–1,41 (м, 11H), 0,71–0,51 (м, 2H), 0,11 (уш. д, $J = 4,4$ Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 610,1$.

[000463]

ПРИМЕР 90



4-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол



5

[000464] Стадия А. 4-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К смеси 7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолина (60,0 мг, 1,0 экв.) и 6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (25,6 мг, 2,0 экв.) в DMF (1,0 мл) добавляли молекулярное сито 4 Å (10,0 мг, 1,0 экв.) и K₃PO₄ (31,1 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ТСХ [SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (35,4 мг, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 645,2.

15

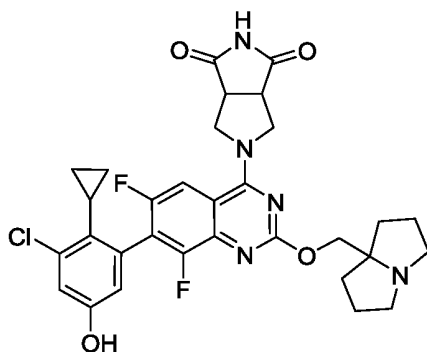
[000465] Стадия В. 4-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К раствору 4-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (35,4 мг, 1,0 экв.) в MeCN (1,0 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1,0 мл).

20

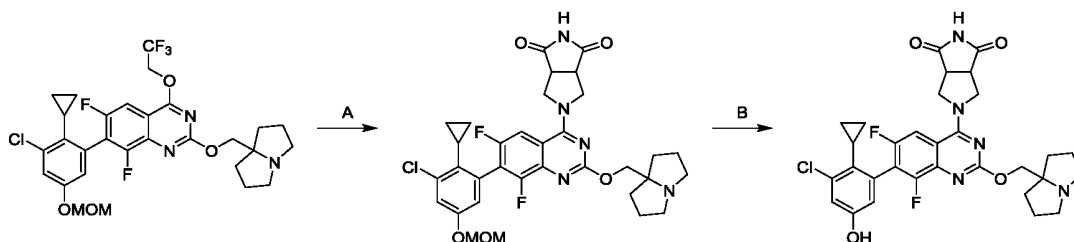
Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (0,5 мл). Смесь доводили до pH = 7 насыщенным NaHCO₃ (1 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 2 мл). Органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью 5 препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN; В%: 43% – 73%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (2,80 мг, выход 9,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,63 (уш. д, J = 9,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,63 (дд, J = 2,4, 6,0 Гц, 1H), 4,68–4,54 (м, 2H), 4,24–4,09 (м, 2H), 3,93–3,77 (м, 2H), 3,70–3,56 (м, 2H), 3,50 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,47–3,39 (м, 1H), 2,87–2,77 (м, 1H), 2,72–2,56 (м, 5H), 2,19–2,06 (м, 3H), 1,82–1,67 (м, 4H), 1,66–1,55 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 0,62 (уш. т, J = 6,8 Гц, 2H), 0,17 (уш. с, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 601,3.

[000466]

ПРИМЕР 91



15 5-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

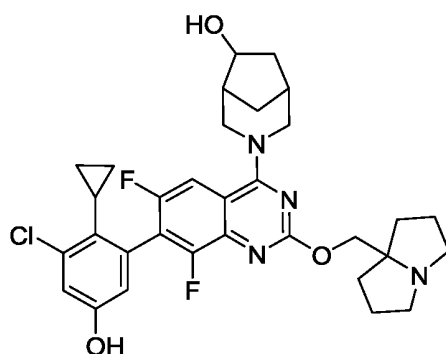


[000467] Стадия А. 5-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2Н,3аН)-дион. К смеси 7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (60,0 мг, 1,0 экв.) и тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2Н,3аН)-диона (50,0 мг, 3,2 экв.) в DMF (1,0 мл) добавляли молекулярное сито 4 Å (10,0 мг) и K₃PO₄ (31,1 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ТСХ [SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (30,2 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 654,2.

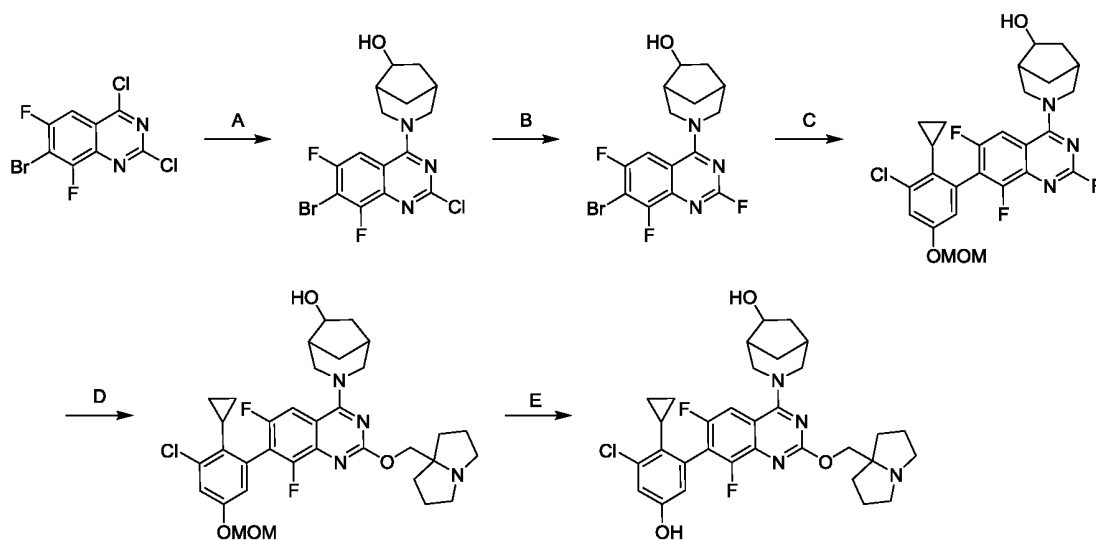
[000468] Стадия В. 5-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2Н,3аН)-дион. К раствору 5-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-1,3(2Н,3аН)-диона (30,2 мг, 1,0 экв.) в MeCN (1,0 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли NaHCO₃ (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 2 мл). Органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 18% – 48%, 7 мин; В%: 43% – 73%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, выход 15,2%, 0,2 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,62 (дд, J = 1,2, 8,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,67–6,59 (м, 1H), 4,19–4,06 (м, 2H), 3,85 (кд, J = 7,6, 11,2 Гц, 1H), 3,54 (уш. т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,51–3,45 (м, 4H), 3,21 (уш. дд, J = 7,2, 11,2 Гц, 2H), 2,22–2,01 (м, 3H), 1,84–1,63 (м, 6H), 1,37–1,26 (м, 1H), 0,61 (уш. т, J = 6,8 Гц, 2H), 0,16 (уш. д, J = 4,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 610,3.

[000469]

ПРИМЕР 92



3-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол



5

[000470] Стадия А. 3-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (800 мг, 1,2 экв.) и молекулярного сита 4 Å (1,50 г) в DCM (15 мл) добавляли DIEA (1,54 г, 3,0 экв.) и 3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол (320 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали перекристаллизацией из EtOAc (20 мл) при 25 °С с получением указанного в заголовке

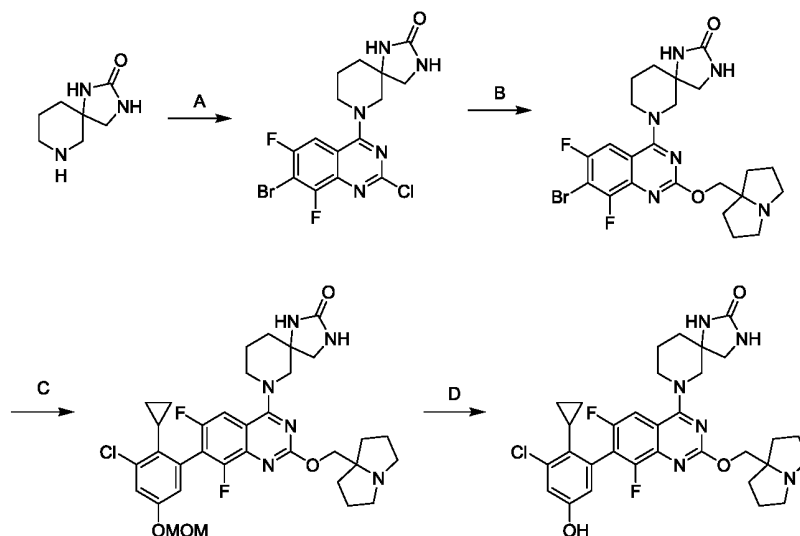
соединения (600 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 404,1, 406,1.

[000471] Стадия В. 3-(7-Бром-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К раствору 3-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (600 мг, 1,0 экв.) в DMSO (5,0 мл) добавляли KF (1,77 г, 21 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли EtOAc (50 мл). Смесь промывали насыщенным соевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (570 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 387,9, 389,9.

[000472] Стадия С. 3-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К смеси 3-(7-бром-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (570 мг, 1,0 экв.) и 2-[3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (746 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (15 мл) и H₂O (3,0 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (214 мг, 0,2 экв.) и K₃PO₄ (1,5 M, 2,94 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2,5 часа. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [SiO₂, PE/EtOAc = от 10 / 1 до 0 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 79%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 520,2.

[000473] Стадия D. 3-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К раствору (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (32,6 мг, 1,2 экв.) в ТГФ (1,0 мл) добавляли NaNH (15,4 мг, чистота 60%, 2,0 экв.) при 0 °С, а затем в смесь добавляли 3-[7-[3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил]-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил]-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол (100 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь гасили водой (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали

7-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он



[000476] Стадия А. 7-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро
 5 [4.5]декан-2-он. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (1,25 г, 1,0 экв.) и 1,3,9-
 триазаспиро[4.5]декан-2-она (742 мг, 1,2 экв.) в DCM (15 мл) добавляли DIEA (1,54 г,
 3,0 экв.) и молекулярное сито 4 Å (1,50 г). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в
 течение 0,5 часа. Смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 ×
 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором
 10 (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали
 перекристаллизацией из EtOAc (10 мл) при 25 °С с получением указанного в заголовке
 соединения (1,60 г, выход 62% за две стадии) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС
 (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 432,1, 434,1.

[000477] Стадия В. 7-(7-Бром-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)
 15 метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он. Смесь 7-(7-бром-2-хлор-6,8-
 дифторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (500 мг, 1,0 экв.) и 1,2,3,5,6,7-
 гексагидропирролизин-8-илметанола (2,45 г, 15,0 экв.) перемешивали при 80 °С в течение
 12 часов. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 ×
 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 13% – 33% за 8 минут] с получением

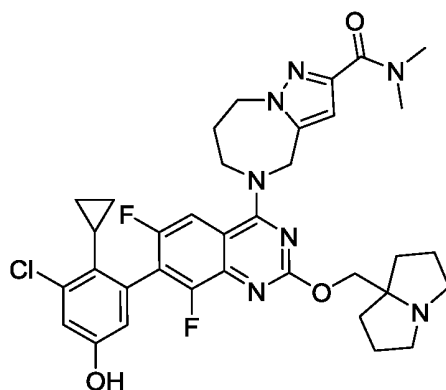
указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 537,2, 539,2$.

[000478] Стадия С. 7-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он. К смеси 7-(7-бром-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (100 мг, 1,0 экв.) и 2-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (75,6 мг, 1,2 экв.) в DMF (1 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли K₃PO₄ (119 мг, 3,0 экв.) и CataCXium Pd G3 (13,6 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли ледяной водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 21% – 51% за 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 669,4$.

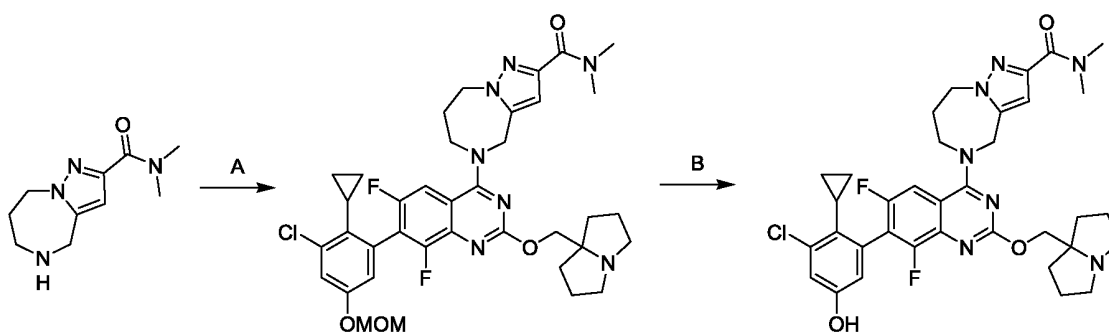
[000479] Стадия D. 7-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он. К раствору 7-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (20,0 мг, 1,0 экв.) в MeCN (1,0 мл) добавляли HCl•MeOH (4 М, 1,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (NH₄НСO₃)-ACN; В%: 44% – 74% за 8 минут] с получением указанного в заголовке соединения (4,81 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,39–7,54 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,36–4,48 (м, 1H), 4,14 (к, J = 10,8 Гц, 2H), 3,52–3,79 (м, 4H), 3,26 (дд, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 2,94–3,06 (м, 2H), 2,55–2,68 (м, 2H), 1,89–2,02 (м, 2H), 1,68–1,89 (м, 8H), 1,51–1,68 (м, 3H), 0,37–0,50 (м, 2H), 0,00 (уш. т, J = 4,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 625,4$.

30 [000480]

ПРИМЕР 94



5-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



5

[000481] Стадия А. 5-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси гидрохлорида N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид

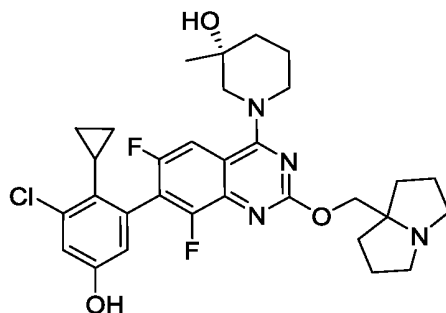
10 (90,0 мг, 7,5 экв.) и 7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолина (30,0 мг, 1,0 экв.) в DMF (2,00 мл) добавляли K_3PO_4 (41,5 мг, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 24 часов. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; подвижная

15 фаза: вода (FA)-ACN; В%: 26% – 56% за 7 минут] с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 722,4$.

[000482] Стадия В. 5-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (10,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли HCl•MeOH (4 М, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (0,5 мл). Смесь доводили до pH = 7 насыщенным NaHCO₃ (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 2 мл). Органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (FA)-ACN; В%: 17% – 47% за 7 минут] с получением указанного в заголовке соединения (5,00 мг, выход 51%, HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,49–6,43 (м, 1H), 4,35–4,28 (м, 2H), 4,13 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,03–3,96 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,79–3,72 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,05–3,00 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,37–2,27 (м, 3H), 2,01–1,90 (м, 3H), 1,85–1,30 (м, 9H), 0,64–0,56 (м, 2H), 0,16–0,06 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 678,3.

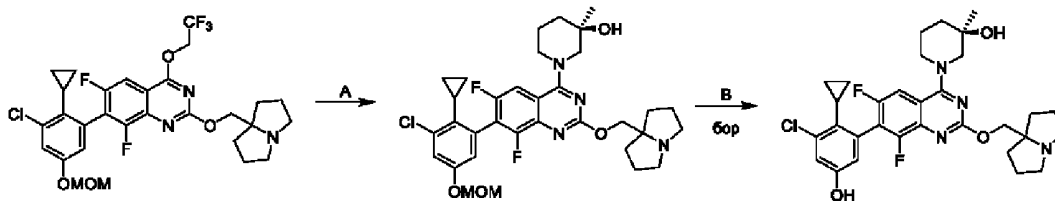
[000483]

ПРИМЕР 95



20

(3R)-1-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

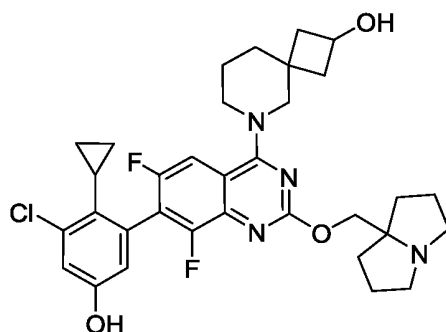


- [000484] Стадия А. (3R)-1-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси 7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолина (60,0 мг, 1,0 экв.) и (3R)-3-метилпиперидин-3-ола (20,3 мг, 1,8 экв.) в DMF (1,50 мл) добавляли K_3PO_4 (41,5 мг, 2,0 экв.) и молекулярное сито 4 Å (30,0 мг). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [в условиях FA: колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 21% – 51%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (45,0 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 629,5$.
- 15 [000485] Стадия В. (3R)-1-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси (3R)-1-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (40,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (2,0 мл) добавляли HCl·MeOH (4 M, 2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (1 мл). Смесь доводили до pH = 7 насыщенным $NaHCO_3$ (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 2 мл). Органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [в условиях FA: колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 11% – 41%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (7,50 мг, чистота 96%, HCOOH) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 7,60$ (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J =$

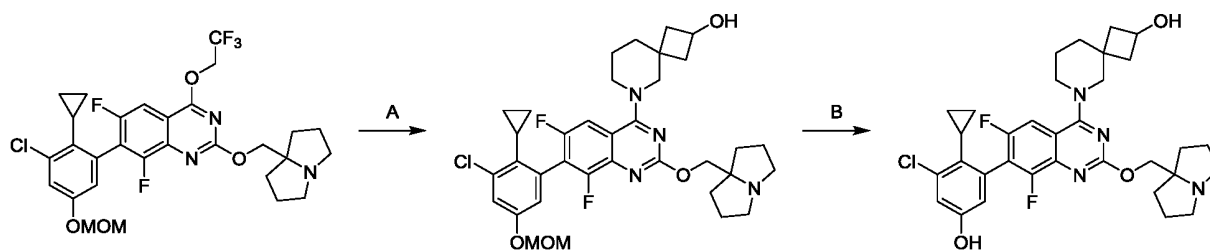
2,4 Гц, 1H), 6,63 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,14 (уш. д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,80–3,70 (м, 1H), 3,32–3,25 (м, 2H), 2,38–2,28 (м, 3H), 2,27–2,16 (м, 2H), 2,11–1,90 (м, 4H), 1,89–1,72 (м, 1H), 1,70–1,57 (м, 4H), 1,52–1,38 (м, 3H), 1,38–1,15 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 0,60 (уш. д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 0,10 (уш. д, $J = 4,0$ Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 585,4$.

5 [000486]

ПРИМЕР 96



6-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

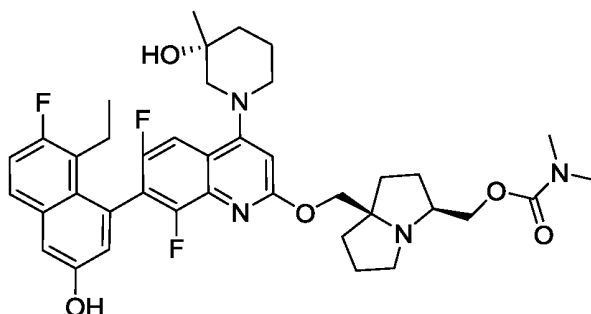


10 [000487] Стадия А. 6-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол. К раствору 7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)хиназолина (33,0 мг, 1,0 экв.) в DMF (2,00 мл) добавляли K_3PO_4 (34,5 мг, 2,0 экв.) и 6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол (23,0 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2×3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии

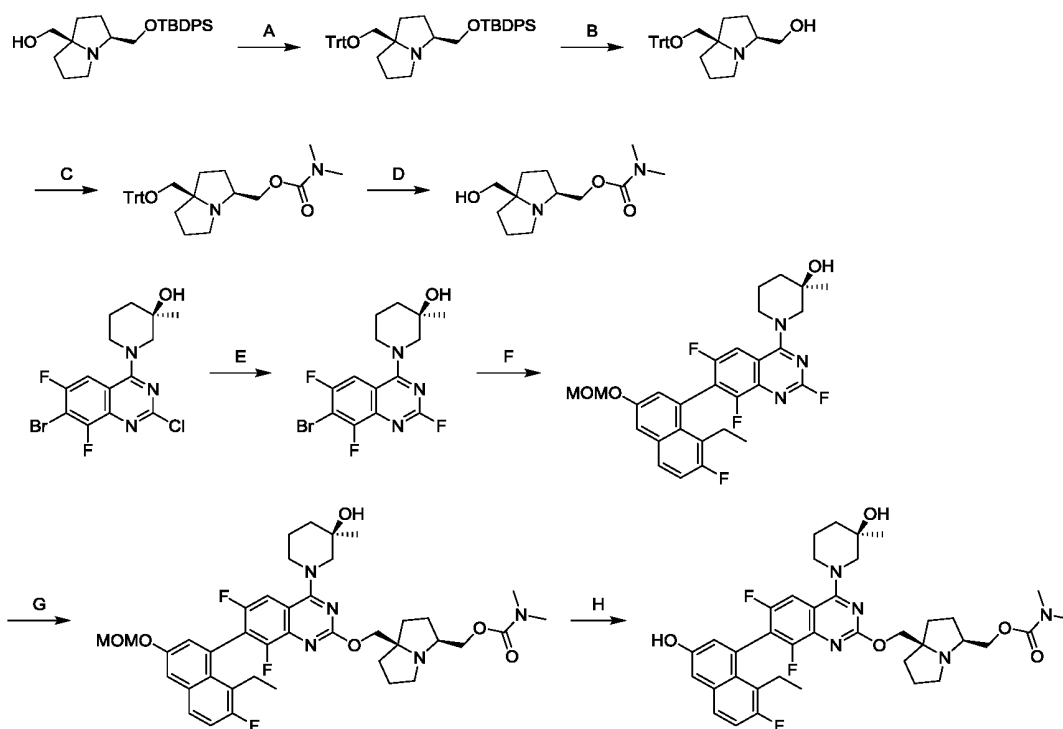
[SiO₂, PE/EtOAc = от 1 / 1 до 0 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 655,2.

- 5 [000488] Стадия В. 6-(7-(3-Хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол. К раствору 6-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола (30,0 мг, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: 10 [вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 27% – 57%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (6,00 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,59 (уш. д, J = 9,2 Гц, 1H), 6,91 (уш. с, 1H), 6,58 (уш. с, 1H), 4,17–3,96 (м, 3H), 3,82–3,72 (м, 1H), 2,31–1,88 (м, 12H), 1,75–1,26 (м, 13H), 0,59 (уш. д, J = 7,6 Гц, 2H), 0,12 (уш. с, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 611,4.

- 15 [000489] ПРИМЕР 97



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1Н-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат



[000490] Стадия А. (3S,7aR)-3-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-7a-((тритилокси)метил)гексагидро-1H-пирролизин. К смеси ((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (6,44 г, 1,0 экв.) и TEA (3,98 г, 2,5 экв.) в DCM (64,4 мл) добавляли TtCl (8,77 г, 2,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (10,3 г, неочищенное) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 652,8.

[000491] Стадия В. ((3S,7aR)-7a-((Тритилокси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метанол. К раствору (3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-7a-((тритилокси)метил)гексагидро-1H-пирролизина (10,3 г, 1,0 экв.) в DMF (20,3 мл) добавляли CsF (23,9 г, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (60,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с

помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [в условиях 0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (4,15 г, выход 57% за две стадии) в виде желтого масла; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,49\text{--}7,38$ (м, 6H), $7,29\text{--}7,17$ (м, 9H), $3,44$ (дд, $J = 4,4, 10,4$ Гц, 1H), $3,27$ (уш. дд, $J = 3,6, 10,8$ Гц, 1H), $2,95\text{--}2,83$ (м, 3H), $2,82\text{--}2,73$ (м, 1H), $2,62$ (тд, $J = 6,0, 11,2$ Гц, 1H), $2,02$ (с, 1H), $1,89\text{--}1,81$ (м, 1H), $1,78\text{--}1,48$ (м, 6H).

[000492] Стадия С. ((3S,7aR)-7a-((Тритилокси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К смеси ((3S,7aR)-7a-((тритилокси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метанола (4,15 г, 1,0 экв.) и ТЕА (3,05 г, 3,0 экв.) в DCM (42 мл) добавляли (4-нитрофенил)карбонхлоридат (3,03 г, 1,5 экв.) при 0–5 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Затем к полученной смеси при 0 °С в атмосфере азота добавляли N-метилметанамин (2,0 М, 7,50 мл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение еще 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [в условиях 0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (2,03 г, выход 41%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 485,7$.

[000493] Стадия D. ((3S,7aR)-7a-(Гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К раствору ((3S,7aR)-7a-((тритилокси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (2,03 г, 1,0 экв.) в DCM (20,0 мл) добавляли TFA (4,78 г, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (10 мл). Затем смесь нейтрализовали твердым NaHCO_3 и очищали с помощью колоночной хроматографии [Al_2O_3 , DCM/MeOH = 15 : 1] с получением указанного в заголовке соединения (834 мг, выход 82%) в виде желтого масла; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 4,03\text{--}3,93$ (м, 2H), $3,41\text{--}3,18$ (м, 3H), $3,04\text{--}2,97$ (м, 1H), $2,97\text{--}2,84$ (м, 6H), $2,80$ (тд, $J = 4,8, 10,4$ Гц, 1H), $2,09\text{--}1,93$ (м, 2H), $1,91\text{--}1,82$ (м, 1H), $1,82\text{--}1,71$ (м, 2H), $1,69\text{--}1,47$ (м, 3H).

[000494] Стадия E. (R)-1-(7-Бром-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору KF (160 мг, 6,0 экв.) в DMSO (1,80 мл) добавляли (R)-1-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (180 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при 120 °С в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой (6,00 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 3,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 × 5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [в условиях 0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 375,7, 377,7.

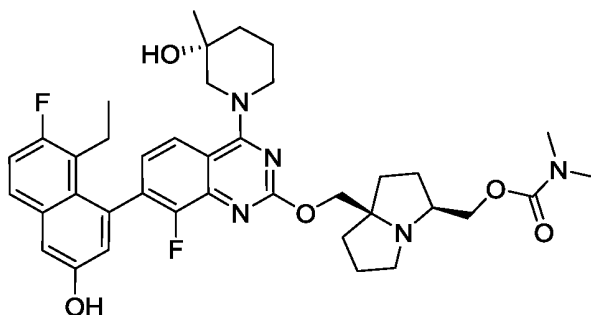
[000495] Стадия F. (3R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси (R)-1-(7-бром-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (40,0 мг, 1,0 экв.) и 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (42,1 мг, 1,1 экв.) в циклопентилметиловом эфире (2,00 мл) добавляли K₃PO₄ (1,5 M, 0,40 мл, 5,6 экв.) и CataCXium A Pd G3 (7,74 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (3,00 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии [Al₂O₃, PE/EtOAc = от 10 / 1 до 4 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (45,0 мг, выход 52%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 530,2.

[000496] Стадия G. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К смеси (3R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50,0 мг, 1,0 экв.) и ((3S,7aR)-7a-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (22,9 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (0,6 мл) добавляли t-BuONa (2,0 M, 0,19 мл, 4,0 экв.) при 0–5 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0–5 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (2,00 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 2,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, неочищенное) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 751,8.

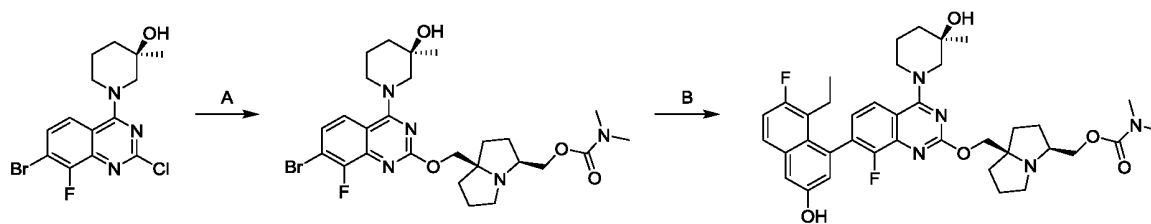
[000497] Стадия Н. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К смеси ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (30,0 мг, 1,0 экв.) в MeCN (0,30 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 0,30 мл) при 0–5 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ [колонка: Waters xbridge 150 × 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50% – 80%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (2,00 мг, выход 6,9%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,79 (уш. д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,27 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,35–4,19 (м, 3H), 4,16–4,03 (м, 2H), 3,99 (уш. дд, J = 6,8, 11,2 Гц, 1H), 3,58–3,49 (м, 1H), 3,47–3,37 (м, 2H), 3,20–3,02 (м, 2H), 2,92 (уш. д, 6H), 2,63–2,53 (м, 1H), 2,50–2,41 (м, 1H), 2,30–2,15 (м, 2H), 2,10–2,02 (м, 1H), 2,01–1,91 (м, 3H), 1,89–1,66 (м, 6H), 1,29 (с, 3H), 0,83 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 708,2.

[000498]

ПРИМЕР 98



20 ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат



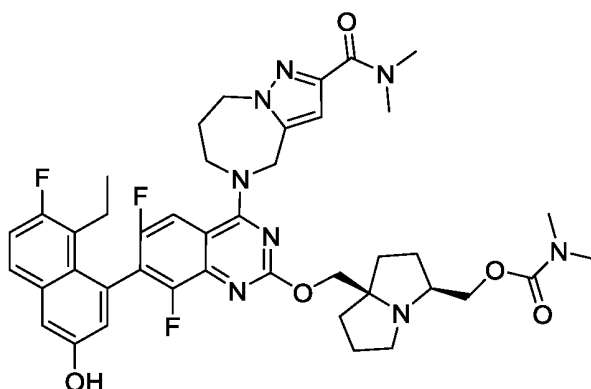
[000499] Стадия А. ((3S,7aR)-7a-(((7-Бром-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К раствору ((3S,7aR)-7a-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (97,0 мг, 1,0 экв.) в DMAc (3,00 мл) добавляли NaH (64,1 мг, чистота 60%, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли (R)-1-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (150 мг, 1,0 экв.) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение еще 1 часа. Смесь разбавляли водой (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [[вода (NH₃H₂O)-ACN];B%: 45% – 75%, 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 580,3, 582,3.

[000500] Стадия В. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К смеси ((3S,7aR)-7a-(((7-бром-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (27,0 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (14,7 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (0,5 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (6,77 мг, 0,2 экв.) и K₃PO₄ (1,5 M, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN];B%: 30% –

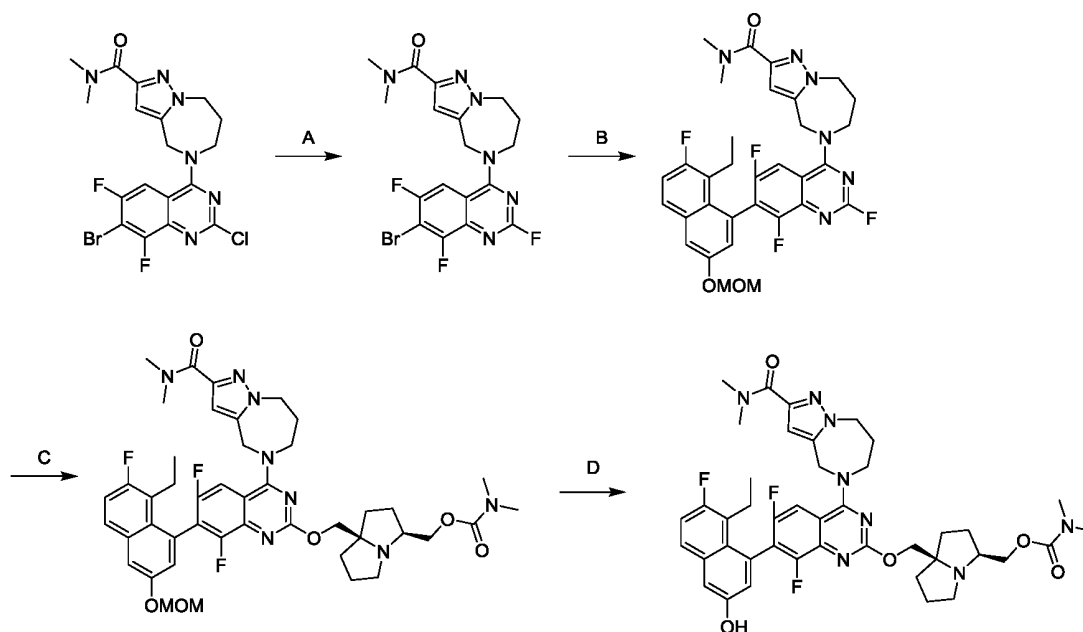
50%, 58 мин] с получением указанного в заголовке соединения (4,46 мг, выход 14%, НСООН) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,65 (дд, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,34–7,27 (м, 1H), 7,27 (уш. с, 2H), 7,00–6,92 (м, 1H), 4,45–4,20 (м, 3H), 4,20–4,05 (м, 2H), 4,04–3,95 (м, 1H), 3,66–3,45 (м, 3H), 3,26–3,05 (м, 2H), 2,95–2,84 (м, 6H), 2,53–2,39 (м, 2H), 2,36–2,24 (м, 1H), 2,19–1,93 (м, 5H), 1,90–1,70 (м, 6H), 1,28 (д, J = 14,4 Гц, 3H), 0,79 (дт, J = 3,6, 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, $M+1$): m/z = 690,7.

[000501]

ПРИМЕР 99



10 ((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(Диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4H-пирозоло[1,5-a][1,4]дiazепин-5(6H)-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат



[000502] Стадия А. 5-(7-Бром-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (750 мг, 1,0 экв.) в DMSO (8,0 мл) добавляли KF (538 мг, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (520 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 469,1, 471,1.

[000503] Стадия В. 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (500 мг, 1,0 экв.) и 2-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,15 г, 3,0 экв.) в ТГФ (12,5 мл) и H₂O (2,5 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (77,6 мг, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (1,5 М, 2,5 мл, 3,5 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 6 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым

раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 623,3.

5 [000504] Стадия С. ((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(Диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1Н-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К смеси 5-[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил]-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксиамида (550 мг, 1,0 экв.) и ((3S,7aR)-7a-(гидроксиметил)гексагидро-1Н-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (278 мг, 1,3 экв.) в ТГФ (3,4 мл) добавляли t-BuONa (2 М, 1,5 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл).
 10 Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (570 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР
 20 (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,89–7,74 (м, 2Н), 7,64–7,61 (м, 1Н), 7,32 (т, J = 9,2 Гц, 1Н), 7,19–7,11 (м, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 5,35–5,31 (м, 2Н), 5,20 (уш. с, 2Н), 4,53–4,49 (м, 3Н), 4,44–4,36 (м, 3Н), 4,33–4,22 (м, 3Н), 3,86–3,77 (м, 1Н), 3,69–3,57 (м, 2Н), 3,56–3,43 (м, 5Н), 3,36–3,34 (м, 3Н), 3,08 (с, 3Н), 2,84 (уш. д, J = 17,2 Гц, 3Н), 2,63–2,54 (м, 1Н), 2,51–2,43 (м, 2Н), 2,43–2,35 (м, 2Н), 2,29–2,17 (м, 4Н), 2,17–2,06 (м, 3Н), 0,87–0,76 (м, 3Н); ЖХМС (ИЭР,
 25 M+1): m/z = 845,7.

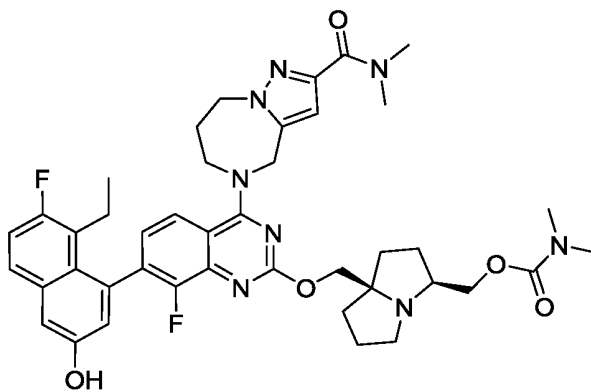
[000505] Стадия D. ((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(Диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1Н-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К раствору ((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)

30 4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)

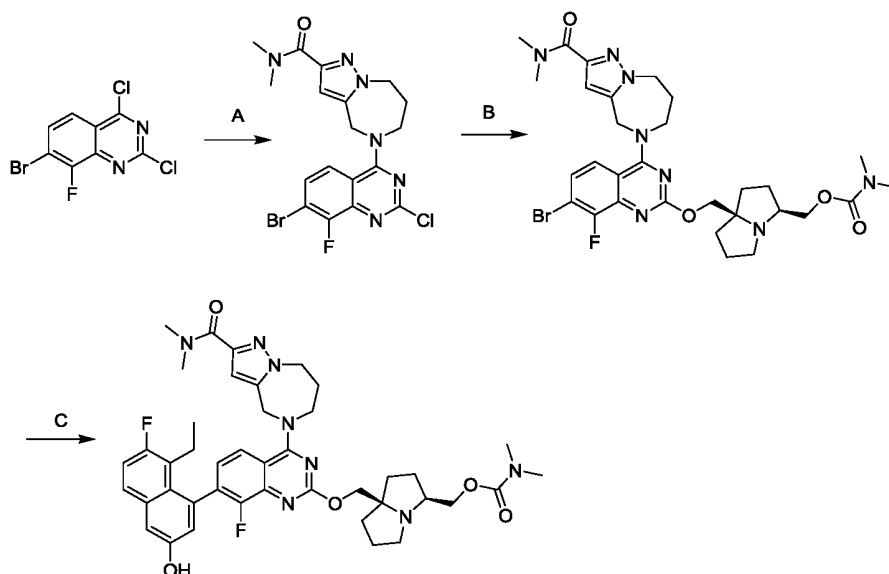
нафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1Н-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (430 мг, 1,0 экв.) в MeCN (4,3 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 8,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (1 мл). Смесь доводили до pH = 7 насыщенным NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 22% – 52% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (27,2 мг, выход 6,6%, 0,35 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,79–7,72 (м, 1H), 7,71–7,65 (м, 1H), 7,30 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,24–5,16 (м, 1H), 5,14–5,07 (м, 1H), 4,55 (уш. д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,39–4,26 (м, 4H), 4,23–4,15 (м, 1H), 4,10–4,02 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,27–3,15 (м, 3H), 3,08 (с, 3H), 2,94–2,88 (м, 3H), 2,85 (уш. с, 3H), 2,62–2,51 (м, 1H), 2,44–2,36 (м, 3H), 2,33–2,23 (м, 1H), 2,14–2,02 (м, 2H), 2,01–1,96 (м, 2H), 1,93–1,75 (м, 3H), 0,80 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 801,5.

[000506]

ПРИМЕР 100



20 ((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(Диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-5(6H)-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат



[000507] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (500 мг, 1,0 экв.) и N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (352 мг, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли DIEA (655 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Смесь фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (0,70 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,63–7,52 (м, 2Н), 6,72 (с, 1Н), 4,59–4,49 (м, 2Н), 4,18 (уш. т, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,36 (с, 3Н), 3,10 (с, 3Н), 2,40–2,28 (м, 2Н), 1,60–1,49 (м, 1Н), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 1Н); ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 467,0, 469,0.

[000508] Стадия В. ((3S,7aR)-7a-(((7-Бром-4-(2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1Н-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К смеси 5-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (60,0 мг, 1,0 экв) и ((3S,7aR)-7a-(гидроксиметил)гексагидро-1Н-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (40,4 мг, 1,3 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли t-BuONa (1 М, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 6 часов. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (13,0 мг, выход

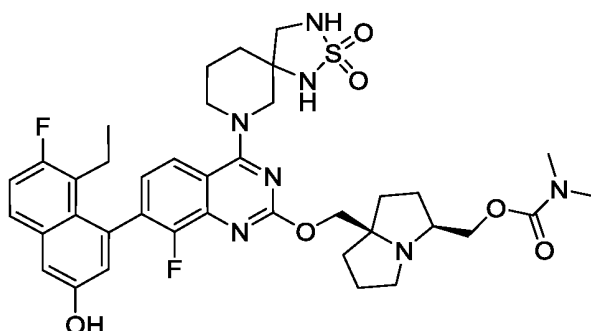
14%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta = 7,58-7,46$ (м, 1H), 7,45-7,32 (м, 1H), 6,72-6,65 (м, 1H), 4,91-4,79 (м, 2H), 4,57-4,49 (м, 2H), 4,11-4,05 (м, 2H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,13-3,09 (м, 3H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,95-2,88 (м, 6H), 2,79-2,71 (м, 1H), 2,36-2,22 (м, 3H), 2,05-1,85 (м, 5H), 1,84-1,66 (м, 3H), 1,65-1,48 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 673,4, 675,4.

[000509] Стадия С. ((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(Диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-5(6H)-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат.

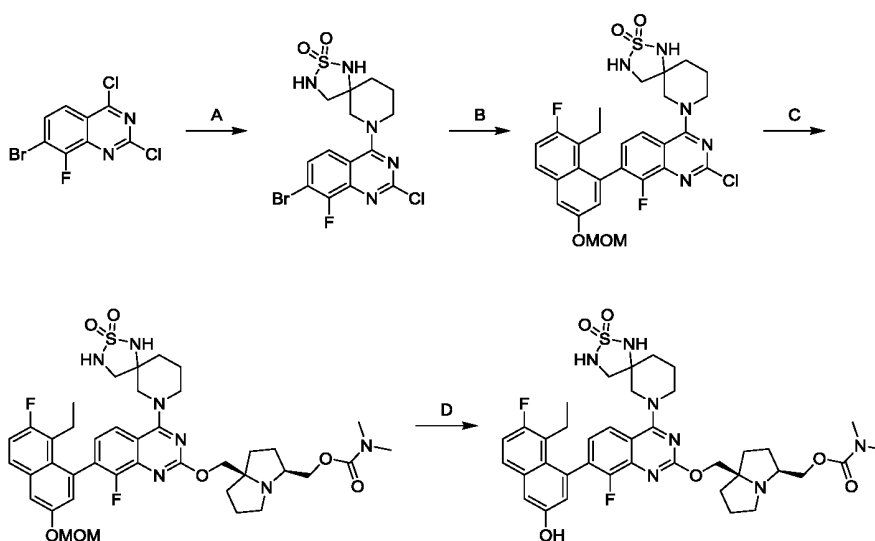
К смеси ((3S,7aR)-7a-(((7-бром-4-(2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-5(6H)-ил)-8-фторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (13,0 мг, 1,0 экв.), K_3PO_4 (1,5 М, 3,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (6,10 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (1,0 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (1,41 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой (3,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge 150 \times 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 38% – 68%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,84 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) $\delta = 7,91$ (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J = 6,0, 9,2$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J = 6,8, 8,8$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 6,95 (т, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,71-6,69 (м, 1H), 5,20 (уш. д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,14 (уш. д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,60 (уш. с, 2H), 4,41-4,25 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,10-4,03 (м, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,11-2,99 (м, 5H), 2,91 (уш. д, $J = 17,2$ Гц, 6H), 2,85-2,76 (м, 1H), 2,56-2,45 (м, 1H), 2,43-2,35 (м, 3H), 2,25 (с, 1H), 2,05-1,99 (м, 1H), 1,87 (уш. с, 3H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 1H), 0,77 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 783,6.

[000510]

ПРИМЕР 101



((3S,7aR)-7a-(((4-(2,2-Диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат



5

[000511] Стадия А. 7-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро

[4.5]декан-2,2-диоксид. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (1,00 г, 1,0 экв.) и 2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (646 мг, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (1,31 г, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов.

10 Смесь фильтровали и собирали осадок на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (1,33 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,83 (уш. д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,76–7,66 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,18 (уш. т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,10–3,94 (м, 2H), 3,63 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,48–3,38 (м, 1H), 3,22 (уш. дд, J = 6,8, 12,0 Гц, 1H), 3,05 (уш. дд, J = 8,0, 12,0 Гц, 1H), 1,99–1,86 (м, 2H), 1,86–1,72 (м, 2H);

15 ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 449,7, 451,7.

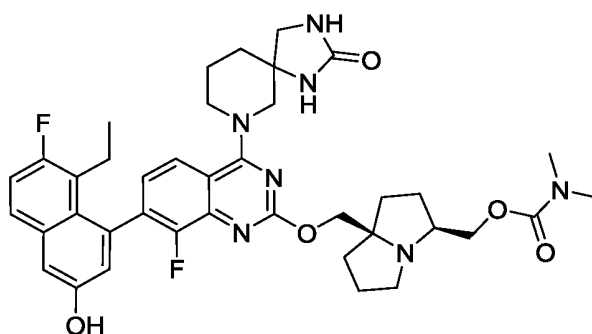
[000512] Стадия В. 7-(2-Хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид. К смеси 7-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (1,28 г, 1,0 экв.) и 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,02 г, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (207 мг, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 43% – 73%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 64%) в виде светло-желтого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 7,96 (дд, J = 3,6, 8,8 Гц, 1H), 7,90 (ддд, J = 3,2, 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,66 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61–7,54 (м, 1H), 7,44 (дт, J = 2,0, 9,2 Гц, 1H), 7,33–7,25 (м, 1H), 7,24–7,14 (м, 1H), 7,14–7,10 (м, 1H), 5,38–5,27 (м, 2H), 4,24–3,97 (м, 2H), 3,75–3,57 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,40–3,37 (м, 2H), 3,28 (уш. д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,02–1,90 (м, 2H), 1,89–1,72 (м, 2H), 0,83–0,65 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 604,0.

[000513] Стадия С. ((3S,7aR)-7a-(((4-(2,2-Диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К раствору ((3S,7aR)-7a-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (104 мг, 1,3 экв.) в DMAc (2 мл) добавляли NaN (53,0 мг, чистота 60%, 4,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа, а затем к реакционной смеси добавляли 7-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид (200 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 3,5 часа. Смесь гасили с помощью H_2O (3 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50% – 80%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 810,6.

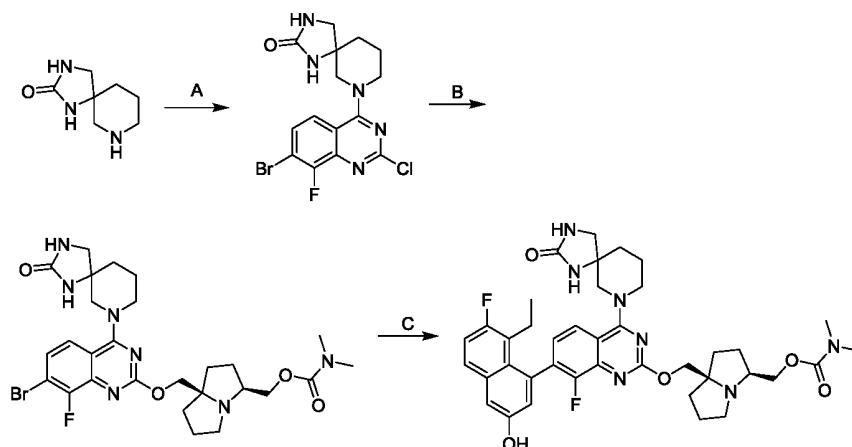
[000514] Стадия D. ((3S,7aR)-7a-(((4-(2,2-Диоксидо-2-гиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат.

К смеси ((3S,7aR)-7a-(((4-(2,2-диоксидо-2-гиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторхиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (50,0 мг, 1,0 экв.) в MeCN (0,3 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (0,5 мл). Смесь доводили до pH = 7 насыщенным NaHCO₃ (1 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 3 мл). Органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40% – 70%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,51 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,00–7,91 (м, 1H), 7,70–7,61 (м, 1H), 7,36–7,28 (м, 1H), 7,26–7,20 (м, 2H), 6,99–6,92 (м, 1H), 4,51–4,30 (м, 3H), 4,27–4,15 (м, 2H), 4,13–4,00 (м, 1H), 3,75–3,54 (м, 3H), 3,45–3,41 (м, 1H), 3,25–3,20 (м, 1H), 3,18–3,03 (м, 1H), 2,95–2,74 (м, 6H), 2,53–2,40 (м, 2H), 2,37–2,28 (м, 1H), 2,14–1,79 (м, 12H), 0,78 (дт, J = 3,2, 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 766,5.

20 [000515] ПРИМЕР 102



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-4-(2-оксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат



[000516] Стадия А. 7-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (500 мг, 1,0 экв.) и DIEA (655 мг, 3,0 экв.) в DCM (5,0 мл) добавляли 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он (262 мг, 1,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь фильтровали и промывали осадок на фильтре DCM (5,0 мл) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 413,9, 415,9.

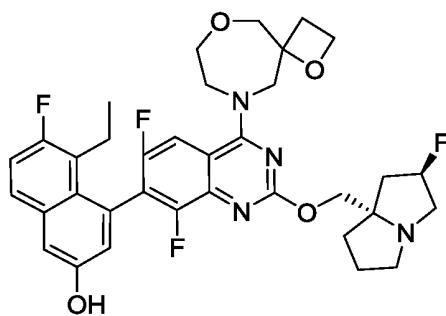
[000517] Стадия В. ((3S,7aR)-7a-(((7-Бром-8-фтор-4-(2-оксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К смеси 7-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (300 мг, 1,0 экв.) и ((3S,7aR)-7a-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (263 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (5,0 мл) добавляли t-BuONa (2,0 M, 1,5 мл, 4,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 3,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 19%) в виде бесцветного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 619,8, 621,8.

[000518] Стадия С. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-4-(2-оксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-

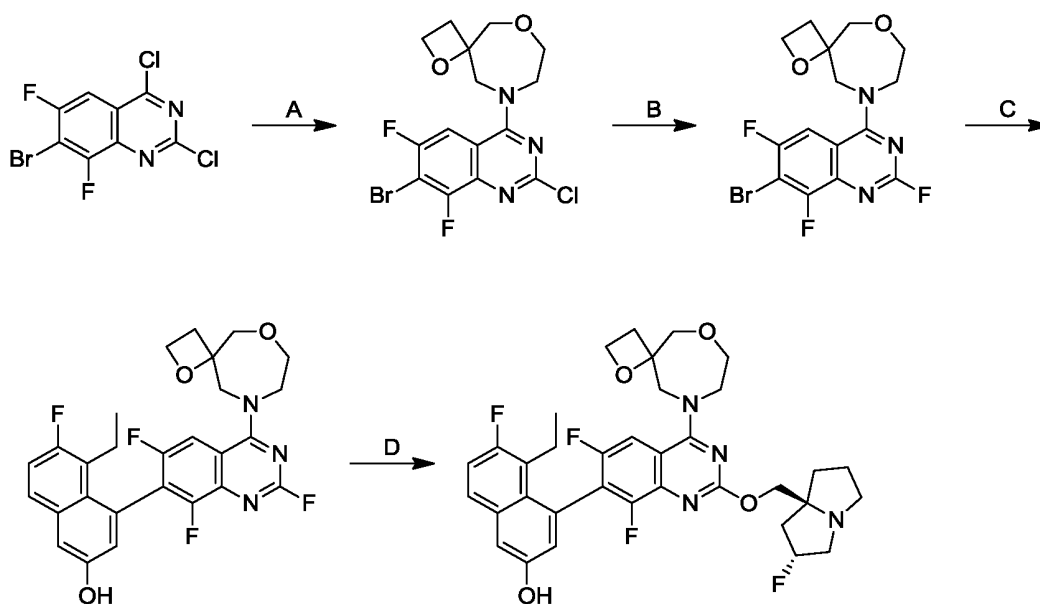
1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат. К смеси ((3S,7aR)-7a-(((7-бром-8-фтор-4-(2-оксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамата (80,0 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (122 мг, 3,0 экв.) в СРМЕ (1,0 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 0,20 мл, 2,3 экв.) и cataCXium® A Pd G3 (9,39 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (2,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 2,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (4,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали, очищали колоночной хроматографией (Al_2O_3 , PE/EtOAc = от 50 / 1 до 20 / 1, DCM/MeOH = 10 / 1) и дополнительно очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 16% – 46%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,5 мг, выход 5,4%, 0,95 НСООН) в виде твердого вещества почти белого цвета; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7,94–7,83 (м, 1H), 7,66 (дд, J = 6,4, 9,2 Гц, 1H), 7,41–7,30 (м, 1H), 7,25 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,24–7,20 (м, 1H), 6,96 (дд, J = 2,4, 6,0 Гц, 1H), 4,50–4,09 (м, 4H), 4,07–3,93 (м, 2H), 3,92–3,79 (м, 3H), 3,54–3,34 (м, 2H), 3,22–2,96 (м, 2H), 2,93–2,76 (м, 6H), 2,49–2,39 (м, 2H), 2,38–2,29 (м, 1H), 2,15–2,08 (м, 1H), 2,08–1,99 (м, 4H), 1,99–1,94 (м, 3H), 1,93–1,81 (м, 3H), 0,81–0,70 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 730,6.

20 [000519]

ПРИМЕР 103



4-(6,8-Дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1,6-диокса-9-азаспиро[3.6]декан-9-ил)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



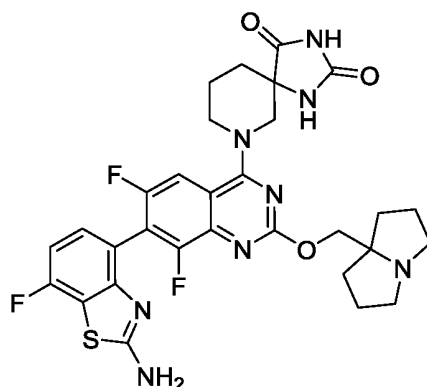
- [000520] Стадия А. 9-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1,6-диокса-9-азаспиро[3.6]декан. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (100 мг, 1,0 экв.) в DMF (1,0 мл) добавляли DIEA (123 мг, 3,0 экв.) и 1,6-диокса-9-азаспиро[3.6]декан (44,7 мг, 0,98 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные слои концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии [SiO_2 , PE/EtOAc = от 2 / 1 до 0 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 81%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 420,0, 422,0$.
- 10 [000521] Стадия В. 9-(7-Бром-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-1,6-диокса-9-азаспиро[3.6]декан. К реакционной смеси 9-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-1,6-диокса-9-азаспиро[3.6]декана (110 мг, 1,0 экв.) в DMSO (5,0 мл) добавляли KF (152 мг, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 404,1, 406,1$.
- 15

[000522] Стадия С. 5-Этил-6-фтор-4-(2,6,8-трифтор-4-(1,6-диокса-9-азаспиро[3.6]декан-9-ил)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол. К смеси 9-(7-бром-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)-1,6-диокса-9-азаспиро[3.6]декана (90,0 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (84,5 мг, 1,2 экв.) в метоксициклопентане (2,0 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (217 мг, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (16,2 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ [SiO₂, PE/EtOAc = 1 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 47%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 514,3.

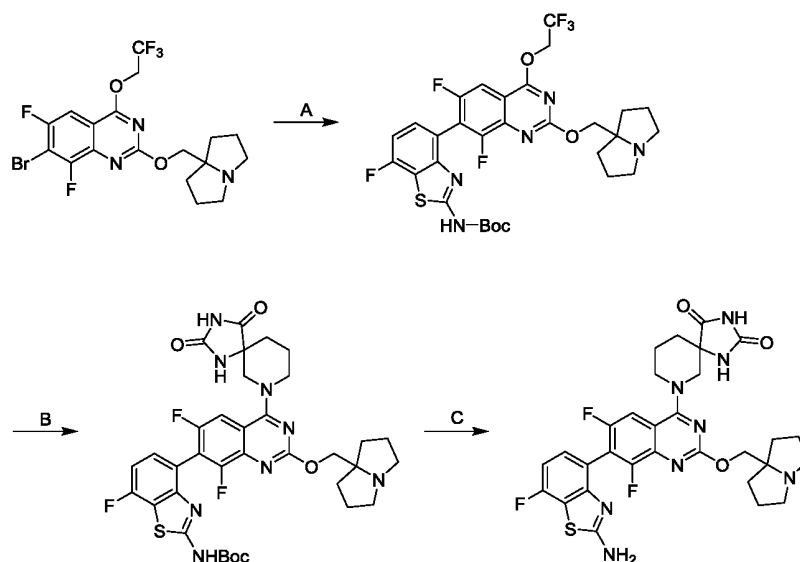
[000523] Стадия D. 4-(6,8-Дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(1,6-диокса-9-азаспиро[3.6]декан-9-ил)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К смеси ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метанола (25,6 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (2,0 мл) по каплям добавляли t-BuOK (2 M, 0,16 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа, а затем по каплям добавляли 5-этил-6-фтор-4-(2,6,8-трифтор-4-(1,6-диокса-9-азаспиро[3.6]декан-9-ил)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол (55,0 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (2,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 51% – 81%, 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (5,9 мг, выход 8,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,20 (уш. т, J = 10,4 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,35–7,22 (м, 2H), 7,00 (дд, J = 2,4, 5,6 Гц, 1H), 5,42–5,21 (м, 1H), 4,83–4,43 (м, 6H), 4,33–4,19 (м, 2H), 4,17–3,95 (м, 5H), 3,84 (уш. дд, J = 3,2, 17,6 Гц, 1H), 3,26–3,19 (м, 2H), 3,03 (уш. дд, J = 3,6, 8,8 Гц, 1H), 2,76–2,51 (м, 3H), 2,49–2,13 (м, 4H), 2,08–1,83 (м, 3H), 0,89–0,77 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 653,4.

[000524]

ПРИМЕР 104



7-(7-(2-Амино-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-6,8-дифтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



5

[000525] Стадия А. трет-Бутил-(4-(6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[d]тиазол-2-ил)карбамат. К смеси 7-бром-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокс)хиназолина (130 мг, 1,0 экв.), 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)бороновой кислоты (109 мг, 1,3 экв.) и RuPhos (12,6 мг, 0,1 экв.) в диоксане (5,00 мл) и H₂O (1,00 мл) добавляли RuPhos Pd G3 (22,5 мг, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (263 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой

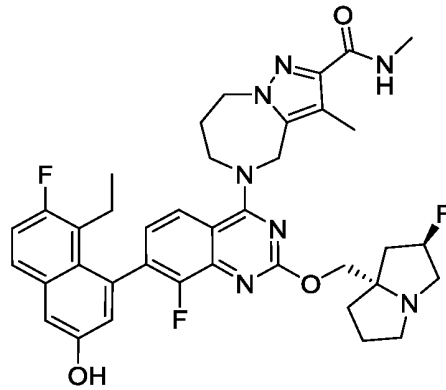
(40 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; А: вода (FA), В: ACN; В%: 35% – 65% за 7 мин] с получением 5 указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 670,1.

[000526] Стадия В. трет-Бутил-(4-(4-(2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[d]тиазол-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (45,0 мг, 1,0 экв.) в DMF (0,50 мл) и ацетонитриле (0,50 мл) добавляли 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (22,7 мг, 2,0 экв.) и K₃PO₄ (42,8 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 48 часов. Смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в 15 условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 55%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 739,3.

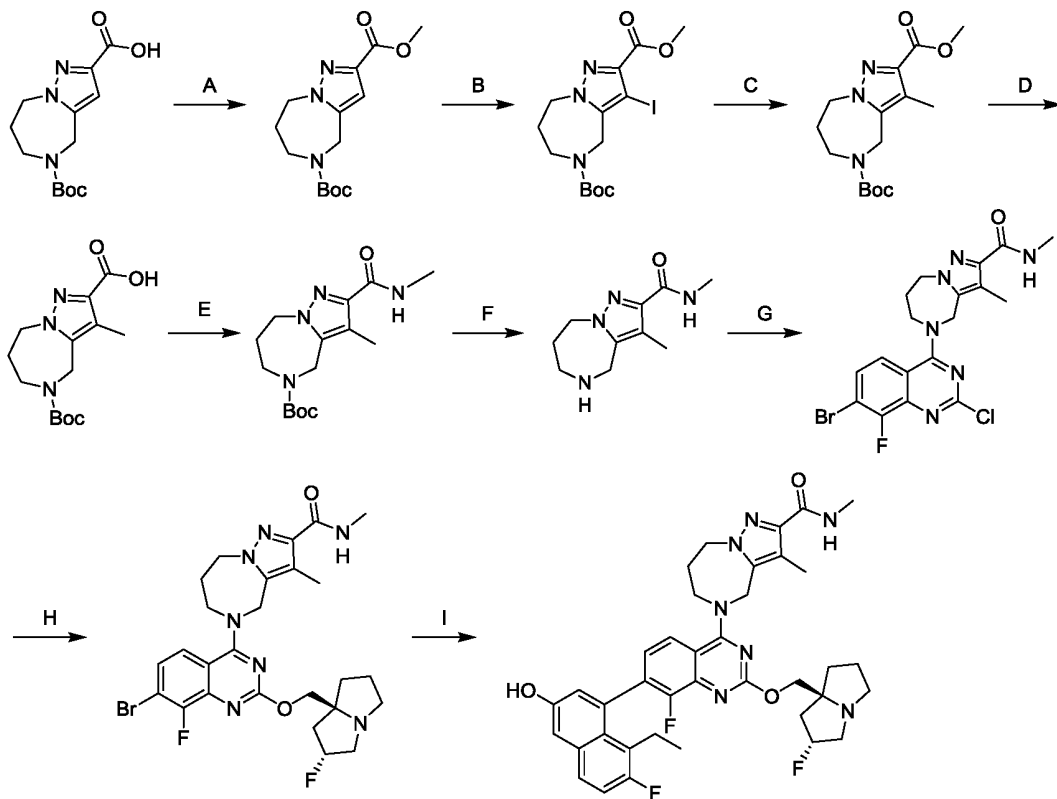
[000527] Стадия С. 7-(7-(2-Амино-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. Смесь трет-бутил-(4-(4-(2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-6,8-дифтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (40,0 мг, 1,0 экв.) и HCl•MeOH (4 М, 1,0 мл) перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; А: вода (FA), В: ACN, В%: 15% – 45% за 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения 25 (5,04 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,66 (уш. д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,36–7,27 (м, 1H), 7,05–6,96 (м, 1H), 4,61 (уш. с, 2H), 4,45–4,24 (м, 2H), 3,73–3,63 (м, 3H), 3,63–3,51 (м, 1H), 3,29–3,22 (м, 2H), 2,38–2,27 (м, 2H), 2,14 (уш. с, 9H), 1,95 (уш. д, J = 12,8 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 639,1.

[000528]

ПРИМЕР 105



5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000529] Стадия А. 5-трет-Бутил-2-метил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2,5(6H)-дикарбоксилат. К раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-

тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоновой кислоты (5,00 г, 1,0 экв.) в MeOH (25 мл) добавляли diaзометил(триметил)силан (2 М, 18 мл, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,40 г, выход 81%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 296,2$.

[000530] Стадия В. 5-трет-Бутил-2-метил-3-йод-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2,5(6Н)-дикарбоксилат. К раствору 5-трет-бутил-2-метил-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2,5(6Н)-дикарбоксилата (2,40 г, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (25 мл) добавляли NIS (3,70 г, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 0,5 часа. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (80 мл) при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 × 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (2,05 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 422,1$.

[000531] Стадия С. 5-трет-Бутил-2-метил-3-метил-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2,5(6Н)-дикарбоксилат. К смеси 5-трет-бутил-2-метил-3-йод-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2,5(6Н)-дикарбоксилата (2,00 г, 1,0 экв.) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (4,80 г, чистота 50%, 4,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (347 мг, 0,10 экв.) и K₂CO₃ (2,0 г, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували N₂, а затем перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 5 часов. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 310,2$.

[000532] Стадия D. 5-(трет-Бутоксикарбонил)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоновая кислота. К раствору 5-трет-бутил-2-метил-3-метил-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2,5(6Н)-дикарбоксилата (3,0 г, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл), метиловом спирте (7,5 мл) и H₂O (15 мл) добавляли LiOH•H₂O (1,20 г, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа.

Смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в воде (10 мл). Смесь доводили до pH = 8 с помощью HCl (2,5 мл, 2 М) при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,50 г, 5 неочищенное) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 296,2.

[000533] Стадия Е. трет-Бутил-3-метил-2-(метилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-карбоксилат. К смеси 5-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 1,0 экв.) и DIEA (3,51 г, 8,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли NATU (1,93 г, 1,5 экв.) и метанамин (1,14 г, 5,0 экв., HCl). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 11 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 309,1.

[000534] Стадия F. N,3-Диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил-3-метил-2-(метилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-карбоксилата (800 мг, 1,0 экв.) в ацетонитриле (4 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в воде (5 мл). Смесь доводили до pH = 10 с помощью раствора NaOH (10% масс./масс.) при 0 °С и экстрагировали дихлорметаном (4 × 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

[000535] Стадия G. 5-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (700 мг, 1,0 экв.) и DIEA (917 мг, 3,0 экв.) в дихлорметане (7 мл) медленно добавляли раствор N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-

a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (591 мг, 1,2 экв.) в дихлорметане (5 мл) при -40 °С. Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (4 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с ацетонитрилом (80 мл) при 20 °С в течение 20 минут с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 466,9, 468,9.

[000536] Стадия Н. 5-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-

10 a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. Смесь 5-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,3-
 диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (800 мг,
 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (1,36 г, 5,0 экв.)
 перемешивали при 90 °С в течение 24 часов в атмосфере азота. Смесь растирали с H₂O
 (30 мл) при 20 °С в течение 20 минут с получением указанного в заголовке соединения
 15 (800 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z =
 592,0, 594,0.

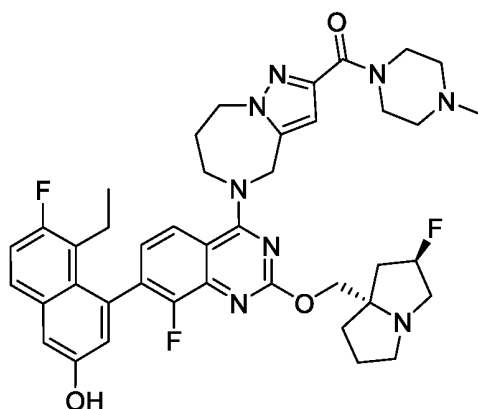
[000537] Стадия I. 5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-

20 (((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-
 ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-
 бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-
 ил)-N,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид
 (200 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-
 2-ола (128 мг, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (216 мг, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (2 мл) и H₂O
 (677 мкл) добавляли CataCium A Pd G3 (24,6 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь
 25 дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в
 течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 5 мл).
 Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл),
 высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью
 обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] и
 30 препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная

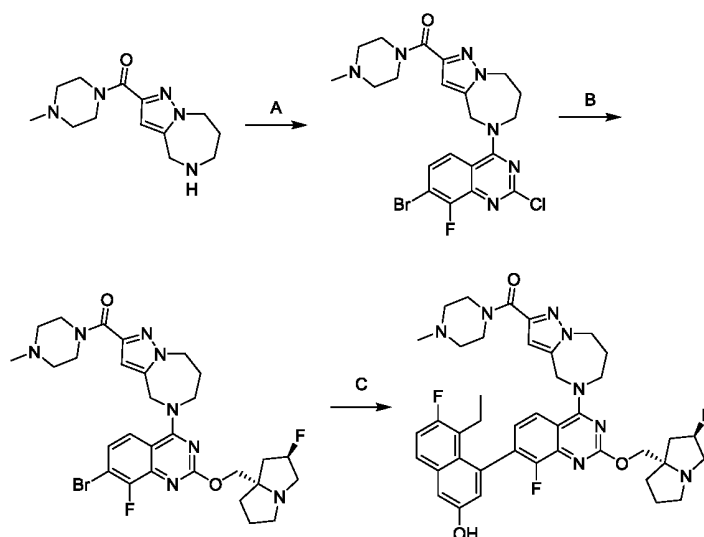
кислота (FA)), В: АСN; В%: 16% – 46% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (22,6 мг, выход 9,3%, 0,3 НСООН) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,67–7,63 (м, 1H), 7,35–7,30 (м, 1H), 7,25–7,19 (м, 2H), 6,93 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,44–5,25 (м, 1H), 5,16–5,08 (м, 1H), 5,05–4,99 (м, 1H), 4,51–4,42 (м, 2H), 4,39–4,21 (м, 4H), 3,50–3,32 (м, 3H), 3,12–3,06 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,53–2,41 (м, 2H), 2,41–2,30 (м, 6H), 2,20 (уш. с, 1H), 2,18–2,11 (м, 1H), 2,10–2,00 (м, 2H), 1,98–1,86 (м, 1H), 0,76 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 700,3.

[000538]

ПРИМЕР 106



10 (5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон



[000539] Стадия А. (5-(7-Бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (280 мг, 1,0 экв.) и (4-метилпиперазин-1-ил)(5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)метанона (250 мг, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли DIEA (367 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 0,5 часа. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 524,0, 526,0$.

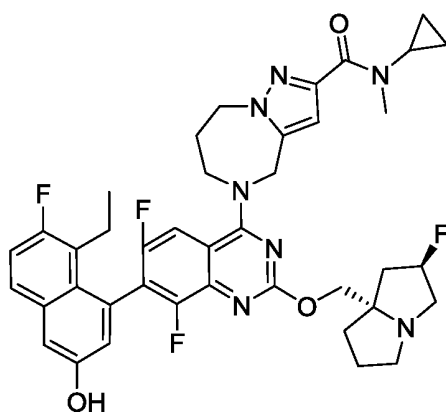
[000540] Стадия В. (5-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон. Смесь (5-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (380 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7a-ил)метанола (1,18 г, 10 экв.) перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 7,2%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 645,1, 647,1$.

[000541] Стадия С. (5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон. К смеси (5-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (50,0 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (50,0 мг, 2,0 экв.) в метоксициклопентане (2 мл)

и воде (0,5 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (8,46 мг, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (75,7 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Смесь гасили с помощью H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 10% – 40% за 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (15,4 мг, выход 25%, 0,7 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,57–8,44 (м, 1H), 8,07–7,91 (м, 1H), 7,73–7,58 (м, 1H), 7,45–7,31 (м, 1H), 7,30–7,17 (м, 2H), 7,01–6,89 (м, 1H), 6,78–6,66 (м, 1H), 5,52–5,37 (м, 1H), 5,24–5,10 (м, 2H), 4,55–4,30 (м, 6H), 3,77 (уш. с, 2H), 3,72–3,37 (м, 3H), 3,27–3,21 (м, 1H), 2,60–2,35 (м, 3H), 2,35–2,32 (м, 3H), 2,32–2,26 (м, 1H), 2,22–2,13 (м, 2H), 2,09–1,98 (м, 1H), 0,84–0,69 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 755,2.

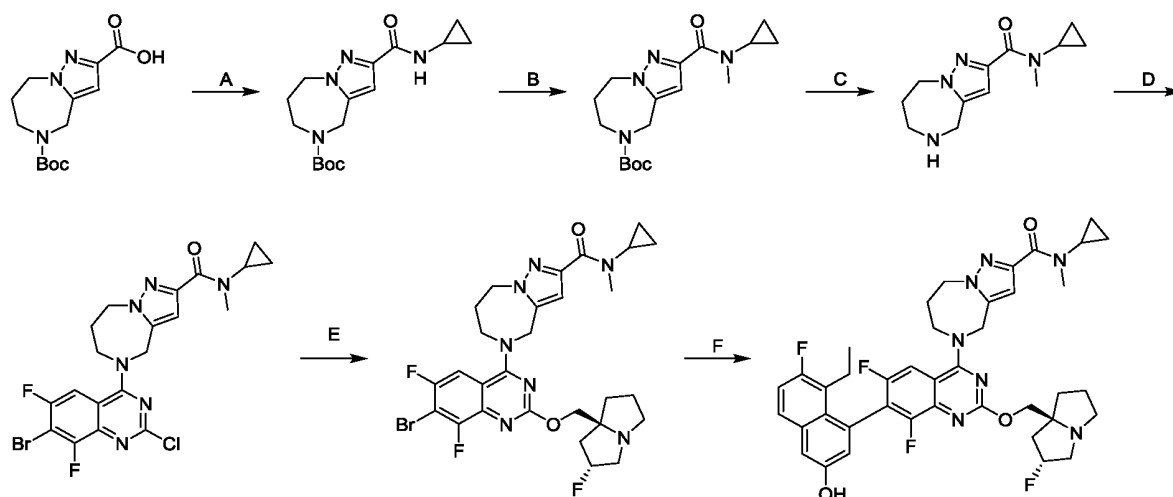
[000542]

ПРИМЕР 107



15

N-Циклопропил-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000543] Стадия А. трет-Бутил-2-(циклопропилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-карбоксилат. К смеси 5-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоновой кислоты (2,00 г, 1,0 экв.) и 5 DIPEA (2,76 г, 3,0 экв.) в DMF (25 мл) добавляли НАТУ (4,05 г, 1,5 экв.) и циклопропанамин (2,03 г, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил = 1 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (2,16 г, выход 94%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 321,3.

[000544] Стадия В. трет-Бутил-2-(циклопропил(метил)карбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-карбоксилат. К раствору трет-бутил-2-(циклопропилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-карбоксилата (2,1 г, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл) по частям добавляли NaH (524 мг, чистота 60%, 2,0 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0–10 °С в течение 0,25 часа. Затем по каплям добавляли CH₃I (7,44 г, 8,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 15,75 часа. Смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (5 мл) при 0 °С. Смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали

насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, неочищенное) в виде светло-желтого масла; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 335,1$.

5 [000545] Стадия С. N-Циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил-2-(циклопропил(метил)карбамоил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-5(6H)-карбоксилата (2,6 г, 1,0 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 12 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,13 г, неочищенное, соль HCl) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, М+1):
10 $m/z = 235,1$.

[000546] Стадия D. 5-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (2,50 г, 1,0 экв.) и DIPEA (5,15 г, 5,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли гидрохлорид N-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (2,13 г, 0,9 экв.) при 0 °С.
15 Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 14 часов. Смесь разбавляли H₂O (200 мл) и экстрагировали DCM (3 × 120 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток диспергировали в ацетонитриле (30 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (3,40 г, выход 81% за три стадии) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 511,0, 513,0$.
20

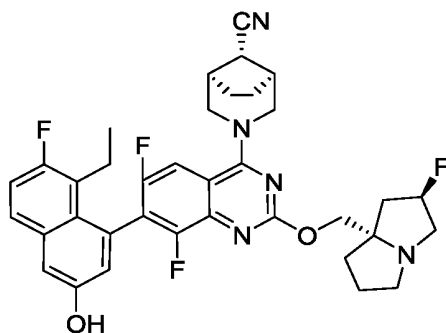
[000547] Стадия E. 5-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (0,60 г, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метанола (1,68 г, 9,0 экв.) в DMSO (0,5 мл) добавляли DIPEA (223 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 37 часов. Смесь разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические
25
30

слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил = 2 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (453 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 634,0, 636,0$.

[000548] Стадия F. N-Циклопропил-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N-циклопропил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (200 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (110 мг, 1,1 экв.) в метоксициклопентане (3,5 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 M в H_2O , 630 мкл, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (23,0 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил = 2 / 1] и препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 75 x 30 мм x 3 мкм; подвижная фаза: вода (муравьиная кислота) — ацетонитрил; В%: 20% – 50% за 7 минут] с получением указанного в заголовке соединения (75,4 мг, выход 32%, 0,3 HCOOH) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 7,76$ (уш. д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 6,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,48–5,25 (м, 1H), 5,21–5,04 (м, 2H), 4,52 (уш. д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,39–4,21 (м, 4H), 3,57–3,32 (м, 4H), 3,20–3,02 (м, 4H), 2,64–2,50 (м, 1H), 2,44–2,16 (м, 6H), 2,13–1,91 (м, 3H), 0,78 (уш. т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,71 (уш. с, 2H), 0,54 (уш. с, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) $\delta = -118,8, -121,0, -124,2, -173,8$; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 744,1$.

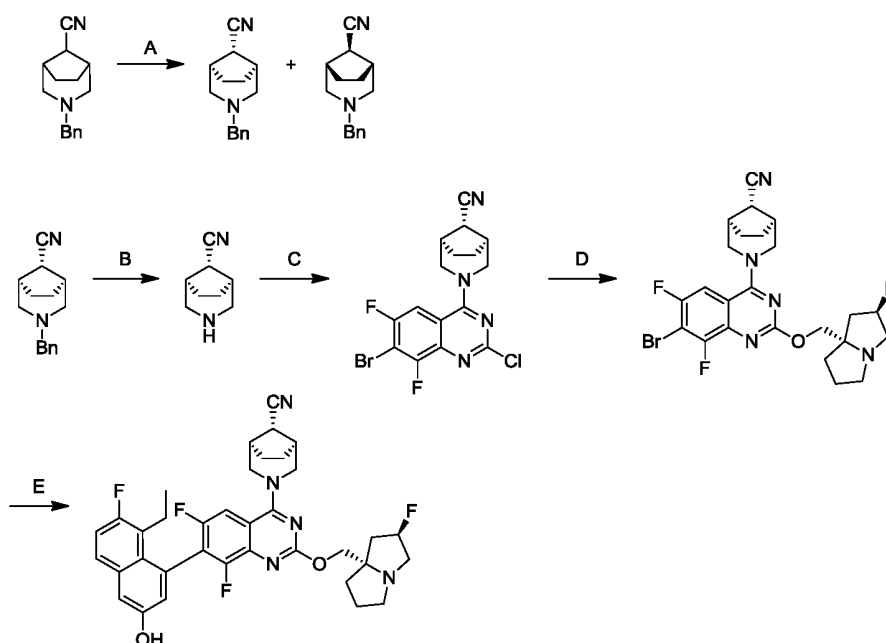
[000549]

ПРИМЕР 108



(1R,5S,8R)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил

5



[000550] Стадия А. 3-Бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил (4,00 г) очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат от 20 / 1 до 10 / 1) и СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG [250 мм × 50 мм, 10 мкм; А: CO_2 ; В: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ в EtOH; В': 10% – 10% за 4,5 мин) с получением двух изомеров.

[000551] (1R,5S,8s)-3-Бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил (1,70 г, выход 42%) в виде белого масла; ^1H ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta = 7,23\text{--}7,08$ (м, 5H), 3,36 (с,

2H), 2,59 (дд, $J = 4,2, 11,6$ Гц, 2H), 2,52 (с, 1H), 2,32 (уш. с, 2H), 2,01 (с, 1H), 1,99 (с, 1H), 1,82–1,73 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, $M+1$): $m/z = 227,1$; СФХ: э. и. $> 97\%$, колонка: Chiralpak IG-3 внутр. диам. $50 \times 4,6$ мм, 3 мкм; подвижная фаза: от 5% до 40% EtOH (0,05% DEA) в CO_2 , скорость потока: 3 мл/мин; детектор: 220 нм, t_R : 0,797 мин.

- 5 [000552] (1R,5S,8r)-3-Бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил (1,05 г, выход 26%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 7,35-7,18$ (м, 5H), 3,52 (с, 2H), 2,76–2,71 (м, 1H), 2,67–2,59 (м, 2H), 2,47 (д, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,35 (уш. д, $J = 1,6$ Гц, 2H), 1,91–1,81 (м, 2H), 1,75–1,64 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, $M+1$): $m/z = 227,1$; СФХ: э. и. $> 99\%$, колонка: Chiralpak IG-3 внутр. диам. $50 \times 4,6$ мм, 3 мкм; подвижная фаза: от 5% до 40% EtOH (0,05% DEA) в CO_2 ; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: 220 нм, t_R : 0,906 мин.

- [000553] Стадия В. (1R,5S,8s)-3-Азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил. К раствору (1R,5S,8r)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрила (500 мг, 1,0 экв.) в MeOH (10,0 мл) добавляли Pd/C (50 мг, чистота 10%) и AcOH (265 мг, 2,0 экв.) в атмосфере N_2 .
15 Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували H_2 . Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 25 °C в течение 3 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (670 мг, неочищенное, AcOH) в виде бесцветного масла; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 3,20-3,07$ (м, 4H), 2,84 (уш. д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,71–2,65 (м, 1H), 2,48–2,27 (м, 1H),
20 2,19 (уш. д, $J = 3,2$ Гц, 2H), 1,92–1,69 (м, 2H).

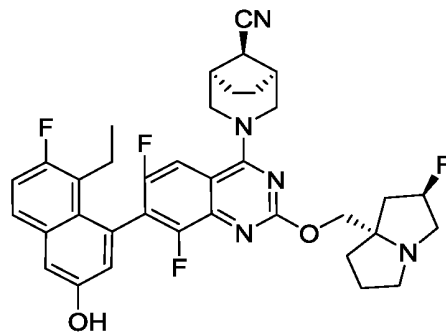
- [000554] Стадия С. (1R,5S,8s)-3-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (800 мг, 1,0 экв.) и TEA (774 мг, 3 экв.) в DCM (10,0 мл) медленно добавляли (1R,5S,8s)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил (950 мг, 0,98 экв., AcOH)
25 при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, выход 48%) в виде желтого
30 твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, $M+1, M+3$): $m/z = 413,1, 415,1$.

- [000555] Стадия D. (1R,5S,8R)-3-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил. К раствору (1R,5S,8s)-3-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрила (200 мг, 1,0 экв.) в DMSO (0,10 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (1,15 г, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (213 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,31 (уш. д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,36–5,18 (м, 1H), 4,36 (уш. д, J = 12,8 Гц, 2H), 4,27–4,20 (м, 1H), 3,43–3,14 (м, 5H), 3,02–2,92 (м, 1H), 2,88–2,66 (м, 3H), 2,33–2,20 (м, 2H), 2,19–2,07 (м, 4H), 2,02–1,85 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 536,0, 538,0.
- 15 [000556] Стадия E. (1R,5S,8R)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил. К смеси (1R,5S,8R)-3-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрила (75 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (53,0 мг, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (3,0 экв., 1,5 M в воде) в метоксициклопентане (2 мл) добавляли CataCXium-A-Pd-G3 (10,2 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты], затем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 мм × 7 мкм; А: вода (FA), В: ACN; В%: 28% – 58% за 10 мин] и препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 мм × 7 мкм; А: вода (FA), В: ACN; В%: 28% – 58% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (4,66 мг, выход 4,8%, HCOOH) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,54 (уш. с, 1H), 7,67 (дд, J =
- 20
- 25
- 30

6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,61 (уш. д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,44–5,24 (м, 1H), 4,64–4,48 (м, 2H), 4,37–4,31 (м, 1H), 4,30–4,24 (м, 1H), 3,62–3,46 (м, 2H), 3,45–3,33 (м, 2H), 3,30–3,24 (м, 1H), 3,17 (с, 1H), 3,12–3,03 (м, 1H), 2,73 (уш. с, 2H), 2,62–2,50 (м, 1H), 2,46–2,24 (м, 3H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,11–1,99 (м, 4H), 1,98–1,87 (м, 1H), 1,87–1,74 (м, 2H), 0,80 (дт, $J = 2,4, 7,3$ Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 646,4$; СФХ: э. и. $> 97\%$, колонка: Chiralpak AD-3 внутр. диам. $50 \times 4,6$ мм, 3 мкм; подвижная фаза: 25% IPA (0,05% DEA) в CO_2 , скорость потока: 3 мл/мин; детектор: 220 нм, 4 нм, t_{R1} : 1,612 мин, t_{R2} : 2,294 мин.

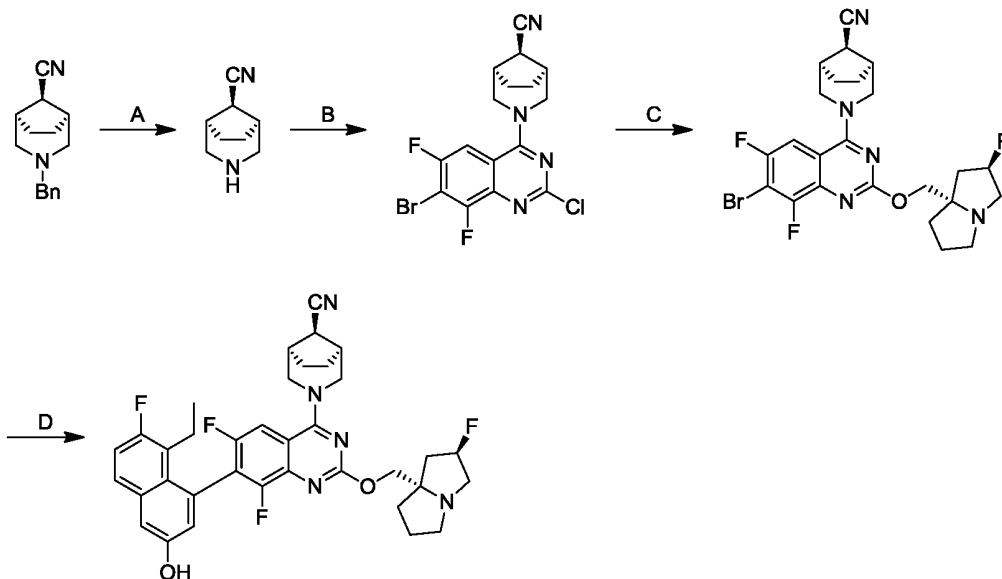
[000557]

ПРИМЕР 109



10

(1R,5S,8S)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил



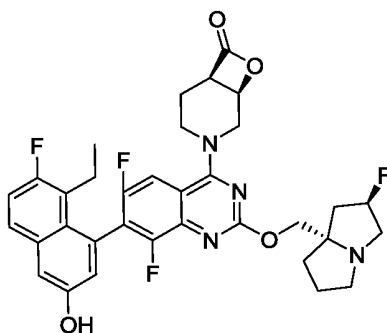
- [000558] Стадия А. (1R,5S,8r)-3-Азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил. К раствору (1R,5S,8r)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрила (800 мг, 1,0 экв.) в MeOH (10,0 мл) добавляли Pd/C (80 мг, чистота 10%) и AcOH (425 мг, 2,0 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 25 °С в течение 3 часов. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, неочищенное, AcOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 3,20–3,05 (м, 4H), 2,87–2,74 (м, 1H), 2,65 (уш. с, 1H), 2,49–2,30 (м, 1H), 2,20–2,05 (м, 2H), 1,90–1,68 (м, 2H).
- 10 [000559] Стадия В. (1R,5S,8r)-3-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (530 мг, 1,0 экв.) и TEA (513 мг, 3,0 экв.) в DCM (10,0 мл) медленно добавляли (1R,5S,8r)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил (514 мг, 0,8 экв., AcOH) при -40 °С. Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 413,1, 415,1.
- 15 [000560] Стадия С. (1R,5S,8S)-3-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил. К раствору (1R,5S,8r)-3-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрила (700 мг, 1,0 экв.) в DMSO (2,00 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (2,69 г, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-очистки [вода (0,1% FA) / ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 536,1, 538,1.
- 20
- 25

[000561] Стадия D. (1R,5S,8S)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрил. К смеси (1R,5S,8S)-3-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонитрила (340 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола и K_3PO_4 (1,5 М, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (5,00 мл) добавляли *cataCXium-A-Pd-G3* (46,2 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл).

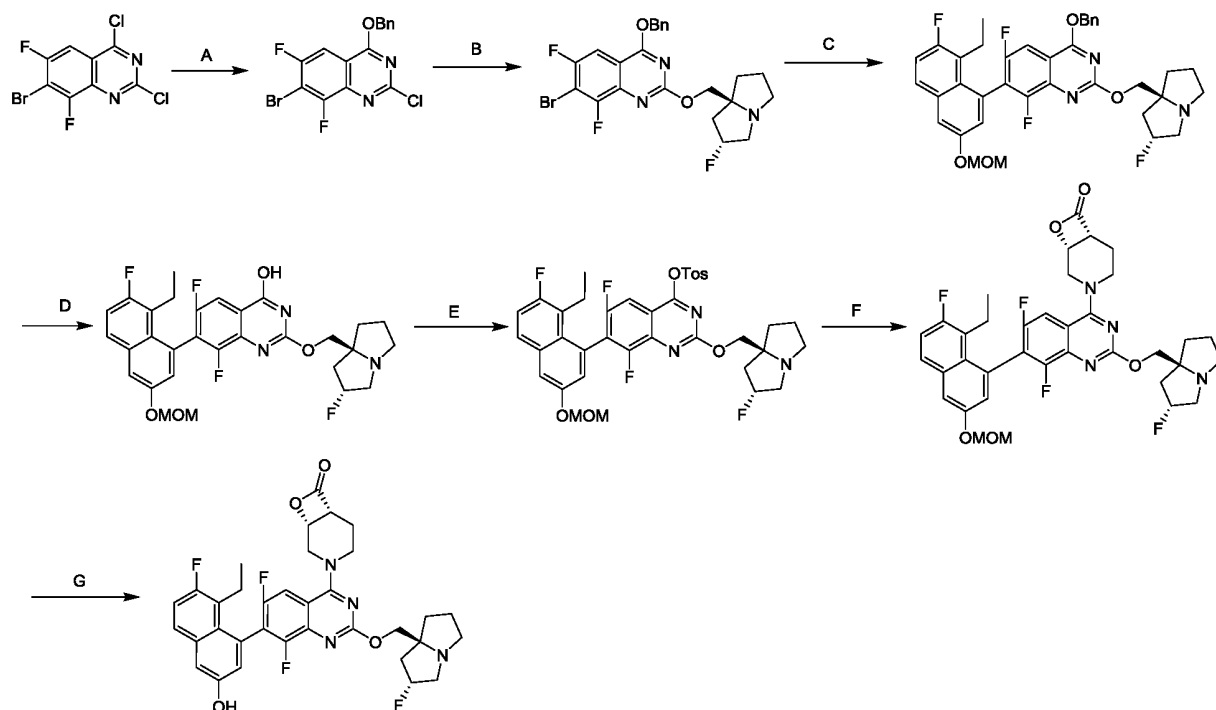
10 Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 \times 25 мм \times 10 мкм; А: вода (FA), В: ACN; В%: 28% – 58% за 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (28,1 мг, выход 6,7%, HCOOH) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 7,76–7,62 (м, 2H), 7,30 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,51–5,30 (м, 1H), 4,63–4,47 (м, 2H), 4,47–4,41 (м, 1H), 4,41–4,34 (м, 1H), 3,90–3,75 (м, 2H), 3,64–3,40 (м, 3H), 3,24–3,12 (м, 1H), 3,01 (т, J = 4,4 Гц, 1H), 2,66 (уш. с, 2H), 2,61–2,52 (м, 1H), 2,51–2,30 (м, 3H), 2,29–2,21 (м, 1H), 2,18–2,07 (м, 2H), 2,06–1,93 (м, 1H), 1,92–1,75 (м, 4H), 0,80 (дт, J = 2,0, 7,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 646,4; СФХ: колонка: Chiralpak AD-3 внутр. диам. 20 50 \times 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 25% IPA (0,05% DEA) в CO_2 ; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: 220 нм, 4 нм, t_{R1} : 1,126 мин, t_{R2} : 1,461 мин.

[000562]

ПРИМЕР 110



цис-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-7-он



- 5 [000563] Стадия А. 4-(Бензилокси)-7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин. К раствору NaH (700 мг, 17,5 ммоль, чистота 60%, 1,10 экв.) в ТГФ (150 мл) добавляли VnOH (2,07 г, 19,1 ммоль, 1,98 мл, 1,20 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. По частям добавляли твердый 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолин (5,00 г, 15,9 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили NH₄Cl
- 10 (300 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали EtOAc (200 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл x 3), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Неочищенный продукт растирали со смесью PE : МТВЕ = 2 : 1 (5 об.) при 25 °С в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения (4,10 г, 10,33 ммоль, выход 65,0%, чистота 97,4%) в виде серого твердого
- 15 вещества. ЖХМС: Rt = 0,682 мин, m/z = 387,0, M+H⁺. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃): δ 6,77 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,53–7,41 (м, 5H), 5,66 (с, 2H).

[000564] Стадия В. 4-(Бензилокси)-7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин. К раствору 4-(бензилокси)-7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолина (3,00 г, 7,78 моль, 1,00 экв.) и ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (1,49 г, 9,34 ммоль, 1,20 экв.), (1,49 г, 9,34 ммоль, 1,20 экв.) в ACN (30 мл) добавляли DABCO (87,2 мг, 778 мкмоль, 85,5 мкл, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (7,60 г, 23,3 ммоль, 3,00 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 35 °С в течение 4 ч. Остаток выливали в воду (10,0 мл) и перемешивали в течение 2 мин. Водную фазу экстрагировали DCM (20,0 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (SiO₂, колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250 * 50 * 10 мкм; подвижная фаза: [гексан–EtOH]; градиент: 1% – 10% В за 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (640 мг, 1,20 ммоль, выход 15,4%, чистота 95,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 508,2, M+H⁺; ЖХМС: ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃): δ 7,58–7,37 (м, 6H), 5,61–5,54 (д, J = 27 Гц, 2H), 5,38–5,24 (м, 1H), 4,39–4,27 (м, 2H), 3,35–3,25 (м, 3 H), 3,02 (с, 1H), 2,32–1,97 (м, 6 H).

[000565] Стадия С. 4-(Бензилокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин. Смесь 4-(бензилокси)-7-бром-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолина (450 мг, 745 мкмоль, 1,00 экв.), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (295 мг, 819 мкмоль, 1,10 экв.), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана;дихлорпалладия;железа (48,58 мг, 74,5 мкмоль, 0,10 экв.) и K₃PO₄ (1,5 М, 1,49 мл, 3,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂. Смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N₂ в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили H₂O (5,00 мл) при 0 °С и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5,00 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия, колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN];градиент: 68% – 98% В за 15 мин). Элюент разбавляли раствором NaHCO₃ (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл). Объединенные органические

слои промывали насыщенным соевым раствором (5,00 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 321 мкмоль, выход 43,2%, чистота 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $R_t = 0,590$ мин, $m/z = 662,4$, $\text{M}+\text{H}^+$.

- 5 [000566] Стадия D. 7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ол. К раствору 4-(бензилокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолина (190 мг, 287 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляли Pd/C (20,0 мг, 18,7 мкмоль, чистота 10%) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (45 фунтов/кв. дюйм) при 20 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 238 мкмоль, выход 83,1%, чистота 75,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $R_t = 0,508$ мин, $m/z = 572,4$, $\text{M}+\text{H}^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,92–7,88 (м, 1H), 7,71–7,67 (м, 2H), 7,44 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,17–4,09 (м, 2H), 3,39 (с, 4H), 3,25–2,91 (м, 4H), 2,85–2,75 (м, 1H), 2,50–2,48 (м, 2H), 1,90–1,73 (м, 7H), 1,34 (с, 3H), 1,40–1,25 (м, 2H), 0,86–0,74 (м, 4H).

- [000567] Стадия E. 7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил-4-метилбензолсульфонат. К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ола (150 мг, 262 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (3,00 мл) добавляли TEA (106 мг, 1,05 ммоль, 146 мкл, 4,00 экв.) и TosCl (125 мг, 656 мкмоль, 2,50 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили раствором NaHCO_3 (3,00 мл) при 0 °C и экстрагировали DCM мл (3,00 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3,00 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХМС: $R_t = 0,585$ мин, $m/z = 726,3$, $\text{M}+\text{H}^+$.

- [000568] Стадия F. цис-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-

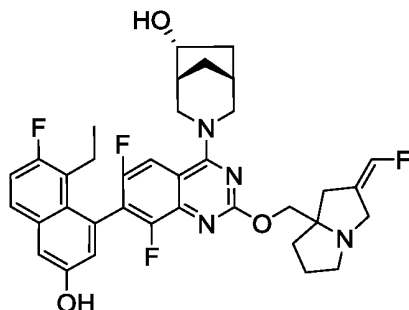
ил)-8-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-7-он. К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил-4-метилбензолсульфоната (191 мг, 263,18 мкмоль, 1,00 экв.) и цис-8-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-7-она (126 мг, 526,35 мкмоль, 2,00 экв., TFA) в DMF (2 мл) добавляли TEA (106 мг, 1,05 ммоль, 146 мкл, 4,00 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в условиях TFA, колонка: Phenomenex Luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (TFA)-ACN];градиент: 33% – 63% В за 9 мин). Элюент подщелачивали насыщ. NaHCO₃ (3 мл) при 0 °С и экстрагировали DCM (10 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (82 мг, 105,53 мкмоль, выход 40,10%, чистота 87,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 0,516 мин, m/z = 681,4, M+H⁺.

[000569] Стадия G. цис-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-7-он. К раствору цис-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-7-она (62 мг, 91,08 мкмоль, 1 экв.) в ACN (0,6 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 M, 159,40 мкл, 7 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщ. NaHCO₃ (1 мл) при 0 °С и экстрагировали с помощью DCM (5 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (1 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия). Элюент экстрагировали с помощью DCM (5 мл x 2). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 19,91 мкмоль, выход 21,86%, чистота 97,5%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС: Rt = 0,497 мин, m/z = 637,3, M+H⁺. ¹H ЯМР: EW41052-48-PIB (400 МГц, CDCl₃): δ 7,53–7,49 (м, 2H), 7,20–7,17 (м, 2H), 7,06 (с, 0,5H), 6,87 (с, 0,5H), 5,35–5,17 (м, 2 H), 4,93–4,88 (м, 1H), 4,55–4,02 (м, 1H), 4,25–4,15 (м, 2H), 4,02–3,95 (м, 2H),

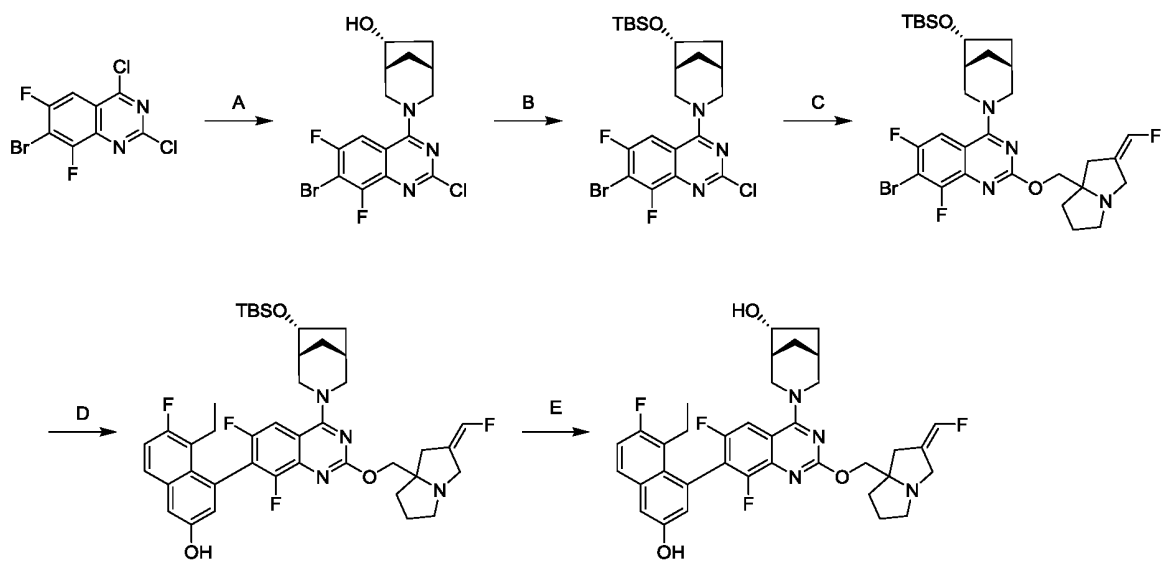
3,84–3,73 (м, 2H), 3,50–3,10 (м, 3H), 3,02 (с, 1H), 2,32–2,26 (м, 1H), 2,36–2,01 (м, 6H), 1,98–1,94 (м, 1H), 0,88–0,77 (м, 5H).

[000570]

ПРИМЕР 111



- 5 (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол



- 10 [000571] Стадия А. (1R,5R,6R)-3-(7-Бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (450 мг, 1,0 экв.) и DIEA (556 мг, 3,0 экв.) в DCM (5,0 мл) добавляли (1R,5R,6R)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол (188 мг, 0,80 экв., соль HCl). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь гасили водой (5,0 мл) при 25 °С и экстрагировали DCM (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над

безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с ацетонитрилом при 25 °С с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 82%) в виде желтого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,63 (дд, J = 2,0, 9,2 Гц, 1H), 4,81 (уш. д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,38 (тд, J = 5,2, 10,8 Гц, 1H), 4,15 (уш. д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,66 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,50–3,34 (м, 1H), 2,34 (уш. д, J = 10,8 Гц, 2H), 2,30–2,19 (м, 1H), 1,86–1,79 (м, 2H), 1,17 (ддд, J = 2,0, 4,4, 14,2 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 404,0.

[000572] Стадия В. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-6,8-дифторхиназолин. К раствору (1R,5R,6R)-3-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (530 мг, 1,0 экв.) и имидазола (268 мг, 3,0 экв.) в DMF (6 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (592 мг, 3,0 экв.) и DMAP (80,0 мг, 0,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 1 / 0 до 20 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,65 (дд, J = 2,0, 9,2 Гц, 1H), 4,92 (тд, J = 2,0, 12,8 Гц, 1H), 4,48 (уш. д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,32–4,20 (м, 1H), 3,57 (дд, J = 1,6, 11,6 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 2,37 (уш. с, 1H), 2,17–2,07 (м, 2H), 1,83–1,70 (м, 2H), 1,52 (тд, J = 3,2, 13,6 Гц, 1H), 0,57 (с, 9H), 0,16 (д, J = 2,4 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 518,11.

[000573] Стадия С. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин. К раствору 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-6,8-дифторхиназолина (100 мг, 1,0 экв.) и (Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (49,5 мг, 1,5 экв.) в DMF (1,0 мл) и ТГФ (1,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (188 мг, 3,0 экв.) и DABCO (21,6 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл),

высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир / этилацетат = 1 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (55,0 мг, выход 42%) в виде бесцветного смолистого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 653,3.

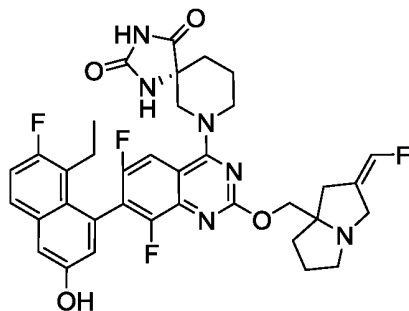
- 5 [000574] Стадия D. 4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К смеси 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолина (55,0 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (79,8 мг, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (2,0 мл) добавляли K₃PO₄ (0,4 мл, 1,5 M, 3,0 экв.) и метансульфонато([4-(N,N-диметиламино)фенил]ди-трет-бутилфосфино)(2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладий (II) (5,34 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 часа. Смесь
- 10 разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением
- 15 указанного в заголовке соединения (25,0 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,77 (уш. д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,63–7,54 (м, 1H), 7,36 (уш. с, 1H), 7,19 (уш. д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,15 (уш. с, 1H), 6,75–6,43 (м, 1H), 4,95–4,85 (м, 1H), 4,76–4,62 (м, 2H), 4,61–4,47 (м, 1H), 4,34–4,24 (м, 1H), 4,07–3,94 (м, 1H), 3,79 (уш. д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,48 (уш. д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,32 (уш. д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,12–2,88 (м, 3H), 2,65–2,55 (м, 2H), 2,51–2,33 (м, 4H), 2,31–2,21 (м, 2H), 2,20–2,11 (м, 3H),
- 20 2,03–1,95 (м, 2H), 0,82 (уш. с, 3H), 0,64–0,57 (м, 9H), 0,05–0,18 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 763,4.

- [000575] Стадия E. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К раствору 4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-
- 30

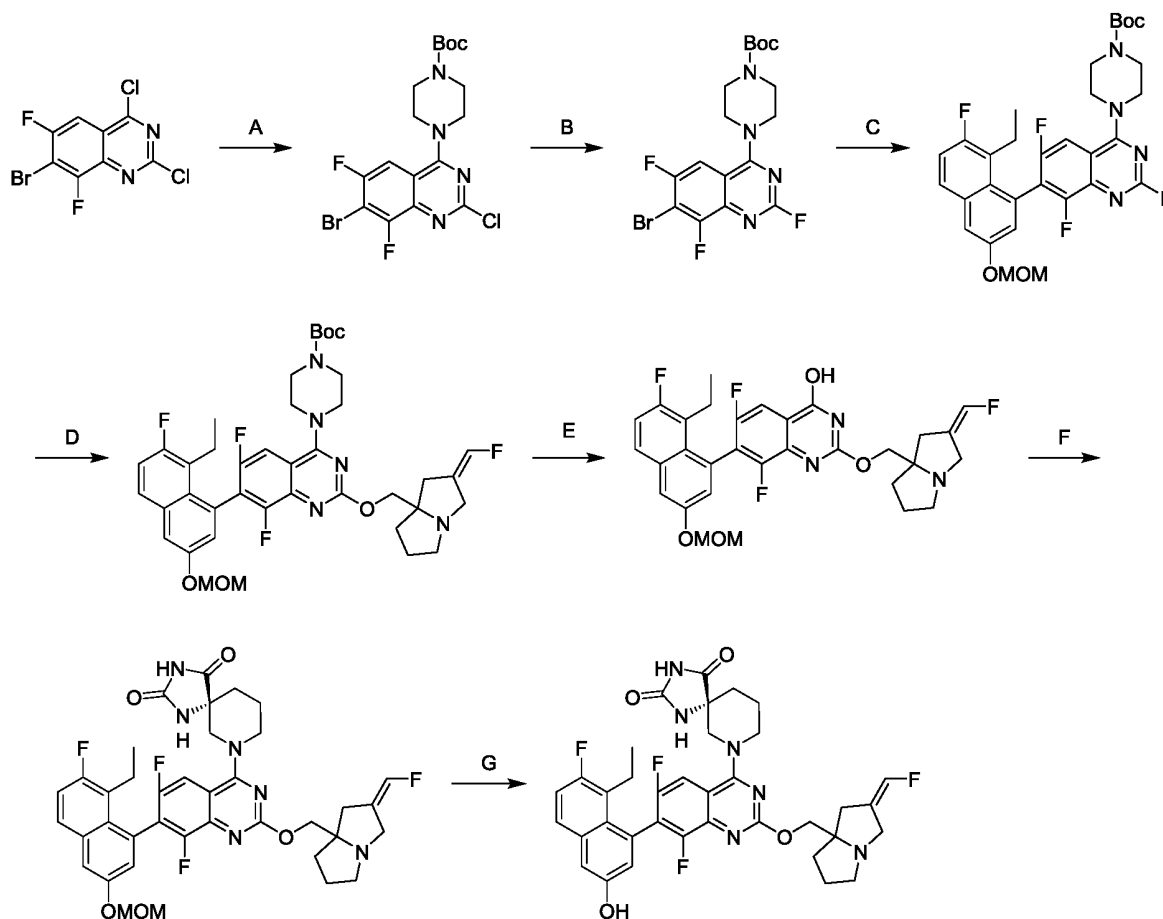
(фторметил)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (18,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (1,0 мл) добавляли HCl•MeOH (4 M, 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 5 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN; 25% – 55% за 15 мин] с получением указанного в заголовке соединения (5,78 мг, выход 36%, 0,46 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,02 (уш. д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,71–7,61 (м, 1H), 7,31–7,18 (м, 2H), 6,97 (уш. с, 1H), 6,82–6,57 (м, 1H), 4,81–4,66 (м, 2H), 4,65–4,55 (м, 1H), 4,43–4,28 (м, 3H), 4,06–3,92 (м, 1H), 3,67–3,53 (м, 2H), 3,44 (уш. д, J = 12,8 Гц, 1H), 2,90–2,76 (м, 2H), 2,61–2,31 (м, 4H), 2,30–2,13 (м, 3H), 2,11–1,76 (м, 5H), 1,56–1,43 (м, 1H), 0,80 (уш. т, J = 7,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 649,4.

[000576]

ПРИМЕР 112



(5R)-7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



[000577] Стадия А. трет-Бутил-4-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-6,8-дифторхиназолина (0,90 г, 1,0 экв.) в DCM (18 мл) добавляли TEA (870 мг, 3,0 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (572 мг, 1,1 экв.) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 часа. Смесь гасили водой (20 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и растирали с DCM (3 мл) при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, выход 98%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 463,0, 465,0$.

[000578] Стадия В. трет-Бутил-4-(7-бром-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,30 г, 1,0 экв.) в DMSO (15 мл) добавляли KF (1,67 г, 10 экв.) и 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (75,8 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при 120 °С в течение 2 часов. Смесь гасили водой (100 мл) при 0 °С и экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 10 : 1 до 2 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 69%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 447,0, 449,0.

[000579] Стадия С. трет-Бутил-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-(7-бром-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,70 г, 1,0 экв.) и 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (812 мг, 1,5 экв.) в диоксане (14 мл) добавляли Ruphos Pd G₃ (131 мг, 0,1 экв.), Ruphos (219 мг, 0,3 экв.) и Cs₂CO₃ (1,5 M, 3,13 мл, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов в атмосфере азота. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 10 : 1 до 5 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 601,3.

[000580] Стадия D. трет-Бутил-(Z)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси (Z)-2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (103 мг, 1,2 экв.) и ТГФ (5 мл) по частям добавляли гидрид натрия (59,9 мг, 3,0 экв., чистота 60%) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 минут, а затем по каплям добавляли трет-бутил-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2,6,8-трифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,30 г, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Смесь гасили водой (20 мл) при 0 °С и экстрагировали DCM (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ

(SiO₂, DCM : MeOH = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 23%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 752,4.

5 [000581] Стадия Е. (Z)-7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ол. К смеси трет-бутил-(Z)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,10 г, 1,0 экв.) и EtOH (10 мл) добавляли NaOH (26,6 мг, 5,0 экв.) и воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 5 часов. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (в условиях 0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (68,0 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 584,3.

15 [000582] Стадия F. (5R)-7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору (Z)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ола (68,0 мг, 1,0 экв.) в DMSO (1 мл) добавляли RuBOP (182 мг, 3,0 экв.) и TEA (70,7 мг, 6,0 экв.) при 25 °С. После добавления реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 минут, а затем по частям добавляли (R)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (118 мг, 6,0 экв.) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 16 часов. Смесь гасили водой (10 мл) при 25 °С и экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, DCM : MeOH = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 735,4.

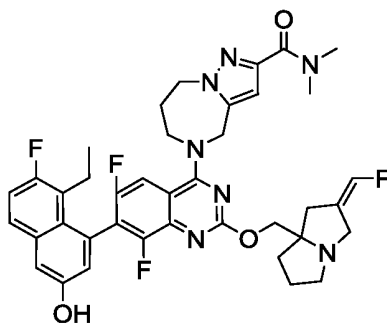
30 [000583] Стадия G. (5R)-7-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-

1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион. К раствору (5R)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((Z)-2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (30,0 мг, 1,0 экв.) в ACN (1,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,5 мл, 147 экв.).

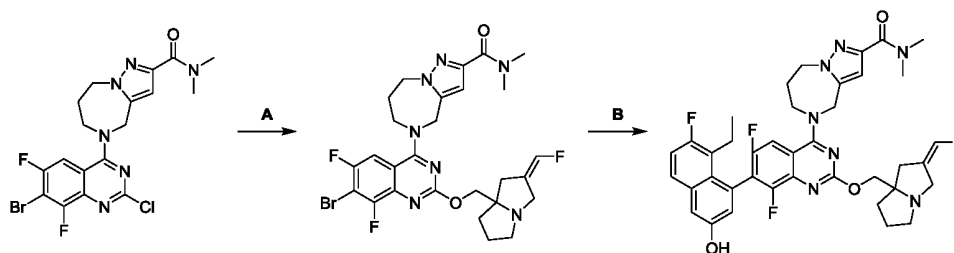
5 Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при 25 °C для удаления растворителя. Остаток растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия; колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; градиент: 44% – 74% B за 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (8,54 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,71–7,62 (м, 2H), 7,32–7,21 (м, 2H), 6,99 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 6,77–6,50 (м, 1H), 4,39–4,20 (м, 4H), 3,84 (уш. д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,65 (ддд, J = 4,0, 10,0, 13,6 Гц, 1H), 3,55–3,42 (м, 2H), 3,15 (тд, J = 5,2, 10,4 Гц, 1H), 2,80–2,65 (м, 2H), 2,63–2,50 (м, 1H), 2,44 (уш. д, J = 14,8 Гц, 2H), 2,25–2,04 (м, 4H), 2,00–1,80 (м, 4H), 0,80 (т, J = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 691,4.

[000584]

ПРИМЕР 113



20 (Z)-5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид

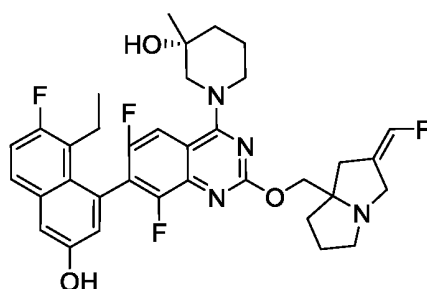


- [000585] Стадия А. (Z)-5-(7-Бром-6,8-дифтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (150 мг, 1,0 экв.) и (Z)-(2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанола (63,5 мг, 1,2 экв.) в DMF (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (302 мг, 3,0 экв.) и DABCO (34,6 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (83,0 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 620,1, 622,0.
- [000586] Стадия В. (Z)-5-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси (Z)-5-(7-бром-6,8-дифтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (30,0 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (22,9 мг, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (1,5 М, 3,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) добавляли RuPhos (4,51 мг, 0,2 экв.) и RuPhos Pd G3 (4,04 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18

150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 24% – 54% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,74 (уш. д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,70–7,65 (м, 1H), 7,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,83–6,54 (м, 2H), 5,24–5,05 (м, 2H), 4,58–4,48 (м, 2H), 4,41–4,24 (м, 4H), 3,98 (уш. д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,61 (уш. д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,30–3,26 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,88–2,81 (м, 1H), 2,78 (уш. д, J = 16,0 Гц, 1H), 2,62–2,46 (м, 2H), 2,39 (уш. с, 3H), 2,21–2,12 (м, 1H), 2,09–1,84 (м, 3H), 0,80 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 730,3.

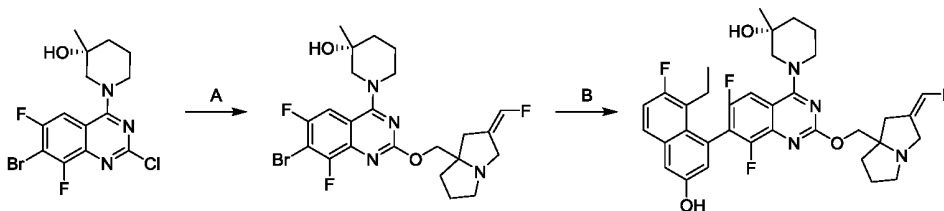
[000587]

ПРИМЕР 114



10

(3R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



15 [000588] Стадия А. (3R)-1-(7-Бром-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору (R)-1-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (80,0 мг, 1,0 экв.) и (Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (38,4 мг, 1,1 экв.) в DMF (0,5 мл) и ТГФ (0,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (199 мг, 3,0 экв.) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (22,9 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 6 часов. Смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-

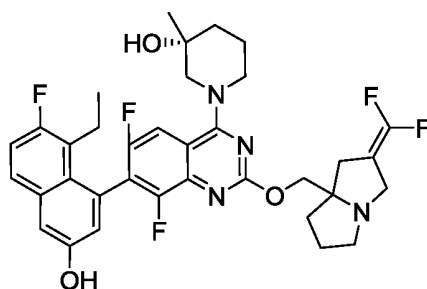
20

хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 71%) в виде белого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 527,1, 529,0.

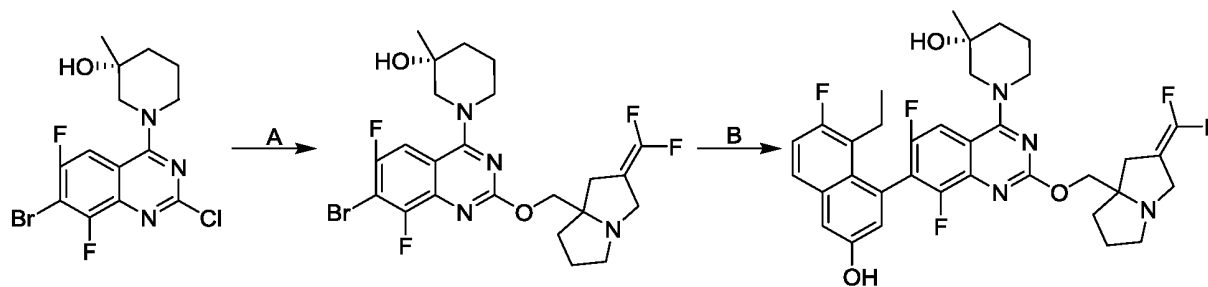
[000589] Стадия В. (3R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси (3R)-1-(7-бром-6,8-дифтор-2-(((Z)-2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (70,0 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (50,4 мг, 1,2 экв.) и Cs₂CO₃ (1,5 М, 265 мкл, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,0 мл) добавляли RuPhos Pd G3 (11,1 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (2,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: АСN, V%: 26% – 56% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (20,5 мг, выход 22%, 0,38 НСООН) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,15–9,83 (м, 1Н), 7,93–7,83 (м, 1Н), 7,79 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1Н), 7,50–7,25 (м, 2Н), 7,02 (с, 1Н), 6,90–6,62 (м, 1Н), 4,89–4,62 (м, 1Н), 4,16–3,96 (м, 3Н), 3,86 (уш. т, J = 12,8 Гц, 1Н), 3,72 (уш. д, J = 15,2 Гц, 1Н), 3,52–3,34 (м, 2Н), 3,25 (уш. д, J = 2,4 Гц, 1Н), 3,07–2,97 (м, 1Н), 2,67 (уш. с, 2Н), 2,39–2,28 (м, 2Н), 2,09–1,92 (м, 2Н), 1,81 (уш. с, 2Н), 1,76–1,58 (м, 4Н), 1,16 (д, J = 10,4 Гц, 3Н), 0,75 (дт, J = 3,2, 7,2 Гц, 3Н); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 637,3.

[000590]

ПРИМЕР 115



(3R)-1-(2-((2-(Дифторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[000591] Стадия А. (3R)-1-(7-Бром-2-((2-(дифторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору (R)-1-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 1,0 экв.) и (2-(дифторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метанола (72,3 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (0,5 мл) и DMF (0,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (249 мг, 3,0 экв.) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (28,6 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 55%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 545,3, 547,2.

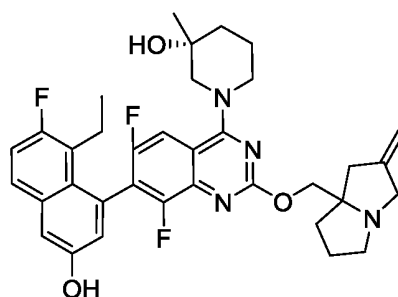
[000592] Стадия В. (3R)-1-(2-((2-(Дифторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол.

[000593] К раствору (3R)-1-(7-бром-2-((2-(дифторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50,0 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (145 мг, 5,0 экв.) в CPME (1,0 мл) добавляли водный K₃PO₄ (0,4 мл, 1,5 М, 3,0 экв.) и APhos Pd G3 (11,7 мг, 0,20 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 8,0 мл). Объединенные

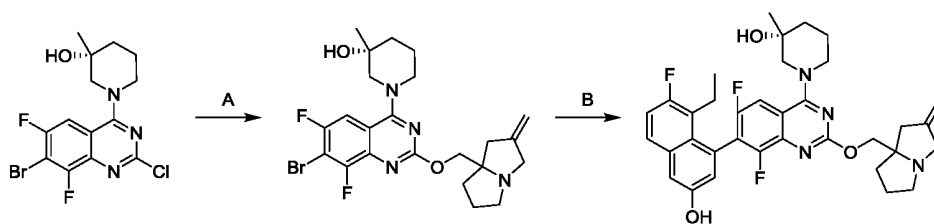
органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (FA); В: АСN; В%: 20% – 50% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (11,3 мг, выход 18%, 0,43 НСООН) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 10,88–9,31 (м, 1Н), 7,89 (уш. т, *J* = 12,0 Гц, 1Н), 7,79 (уш. дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1Н), 7,43–7,29 (м, 2Н), 7,02 (уш. с, 1Н), 4,88–4,60 (м, 1Н), 4,21–4,01 (м, 3Н), 3,86 (уш. т, *J* = 12,8 Гц, 1Н), 3,64 (уш. д, *J* = 14,0 Гц, 1Н), 3,49–3,39 (м, 3Н), 2,98 (уш. д, *J* = 4,8 Гц, 1Н), 2,73–2,52 (м, 2Н), 2,41–2,26 (м, 2Н), 2,09–1,93 (м, 2Н), 1,90–1,73 (м, 3Н), 1,65 (уш. дд, *J* = 10,4, 17,2 Гц, 3Н), 1,16 (уш. д, *J* = 10,4 Гц, 3Н), 0,75 (уш. д, *J* = 2,4 Гц, 3Н); ЖХМС (ИЭР, М+1): *m/z* = 655,4.

[000594]

ПРИМЕР 116



(3R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



15

[000595] Стадия А. (3R)-1-(7-Бром-6,8-дифтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору (R)-1-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (180 мг, 1,0 экв.), DABCO (51,4 мг, 1,0 экв.) и (2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанола (140 мг, 2,0 экв.) в ТГФ (2 мл) и DMF (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (448 мг, 3,0 экв.) и

20

молекулярное сито 4 Å (200 мг). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (111 мг, выход 44%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 509,0, 511,0.

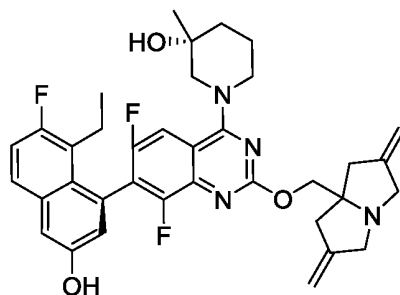
[000596] Стадия В. (3R)-1-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-

10 метилпиперидин-3-ол.

[000597] К раствору (3R)-1-(7-бром-6,8-дифтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (10,0 мг, 1,0 экв.) и 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (9,31 мг, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (1,0 мл) добавляли K₃PO₄ (1,5 М, 0,04 мл, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (1,43 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN; В%: 18% – 48% за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (11,0 мг, выход 14%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ = 7,79–7,65 (м, 1H), 7,61–7,53 (м, 1H), 7,23–7,18 (м, 1H), 7,17–7,10 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,38–4,87 (м, 2H), 4,52–4,33 (м, 2H), 4,30–4,11 (м, 2H), 4,10–3,89 (м, 2H), 3,64–3,48 (м, 1H), 3,46–3,37 (м, 1H), 2,99–2,83 (м, 2H), 2,65–2,54 (м, 1H), 2,49–2,41 (м, 1H), 2,37–2,29 (м, 1H), 2,24–2,15 (м, 1H), 2,00 (уш. с, 2H), 1,78–1,71 (м, 2H), 1,69–1,61 (м, 2H), 1,60–1,54 (м, 1H), 1,18 (уш. д, J = 11,6 Гц, 3H), 1,06–0,92 (м, 1H), 0,77–0,65 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 619,5.

[000598]

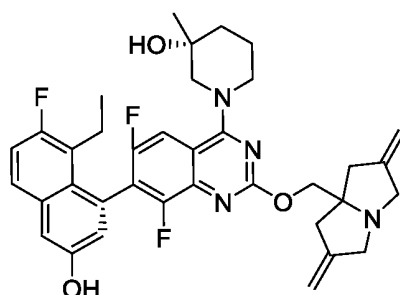
ПРИМЕР 117А



(3R)-1-(2-((2,6-Диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

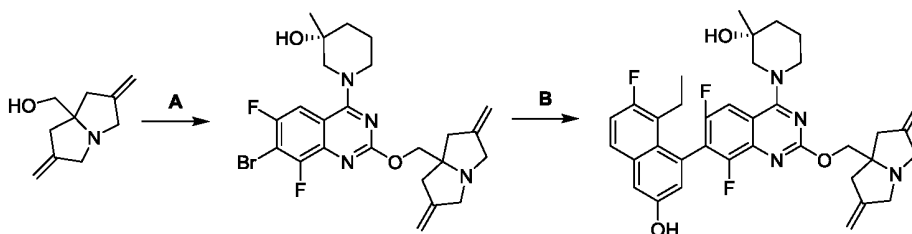
[000599]

ПРИМЕР 117B



5

(3R)-1-(2-((2,6-Диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[000600] Стадия А. (R)-1-(7-Бром-2-((2,6-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-

10 7a(5H)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси (R)-1-(7-бром-2-хлор-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (120 мг, 1,0 экв.), (2,6-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (75,7 мг, 1,5 экв.) и DABCO (34,3 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (2,0 мл) и DMF (2,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (299 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой
15 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические слои

высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии (C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 521,2, 523,2$.

- 5 [000601] Стадия В. (3R)-1-(2-((2,6-Диметилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси (R)-1-(7-бром-2-((2,6-диметилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (55,0 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (50,0 мг, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 M, 211 мкл, 3,0 экв.) в диоксане (2,2 мл) добавляли RuPhos (14,8 мг, 0,3 экв.) и RuPhos Pd G3 (8,82 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2,5 часа. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA), В: ACN; 26% – 56% за 10 мин], а затем дополнительно очищали посредством СФХ {условие: колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм × 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂-MeOH (0,1% NH₃H₂O)]; В%: 45%, изократический режим элюирования} с получением двух пиков в качестве указанного в заголовке соединения.

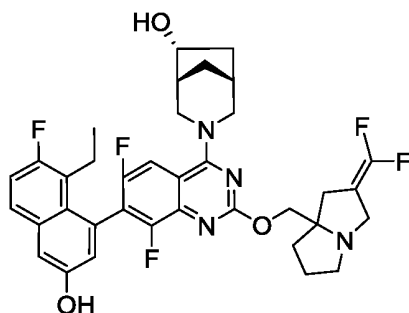
- 25 [000602] Пример 117А (21,2 мг, выход 24,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) $\delta = 7,80$ (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 6,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 9,4$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,01 (уш. д, $J = 6,6$ Гц, 4H), 4,32 (с, 2H), 4,26–4,15 (м, 1H), 4,05 (уш. д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,76 (уш. д, $J = 14,6$ Гц, 2H), 3,46–3,37 (м, 2H), 3,35 (уш. с, 2H), 2,80 (уш. д, $J = 16,4$ Гц, 2H), 2,58 (уш. д, $J = 16,4$ Гц, 3H), 2,50–2,36 (м, 1H), 2,14 (уш. д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 1,90–1,67 (м, 3H), 1,29 (с, 3H), 0,82 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 631,3$; СФХ: $t_R = 1,584$, диастереомерный избыток (д. и.) > 99,9%, колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: фаза А для CO₂ и фаза В для MeOH (0,05% DEA);

изократическое элюирование: 30% В в А; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С;противодавление: 100 бар.

[000603] Пример 117В (18,9 мг, выход 21,3%) в виде желтого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ = 7,77 (уш. д, *J* = 9,6 Гц, 1Н), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1Н), 7,29 (д, *J* = 2,4 Гц, 1Н), 7,24 (т, *J* = 9,6 Гц, 1Н), 6,98 (д, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 5,01 (уш. д, *J* = 7,6 Гц, 4Н), 4,32 (с, 2Н), 4,28–4,20 (м, 1Н), 4,05 (уш. д, *J* = 13,2 Гц, 1Н), 3,76 (уш. д, *J* = 14,8 Гц, 2Н), 3,50 (д, *J* = 13,2 Гц, 1Н), 3,44–3,38 (м, 1Н), 3,35 (уш. с, 2Н), 2,80 (уш. дд, *J* = 3,2, 16,4 Гц, 2Н), 2,58 (уш. д, *J* = 16,4 Гц, 3Н), 2,48–2,33 (м, 1Н), 2,20–2,05 (м, 1Н), 1,87–1,81 (м, 1Н), 1,79–1,70 (м, 2Н), 1,28–1,23 (м, 3Н), 0,81 (т, *J* = 7,6 Гц, 3Н); ЖХМС (ИЭР, М+1): *m/z* = 631,3; СФХ: *t_R* = 2,215, д. и. = 95,1%, колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: фаза А для СО₂ и фаза В для МеОН (0,05% DEA); изократическое элюирование: 30% В в А; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар.

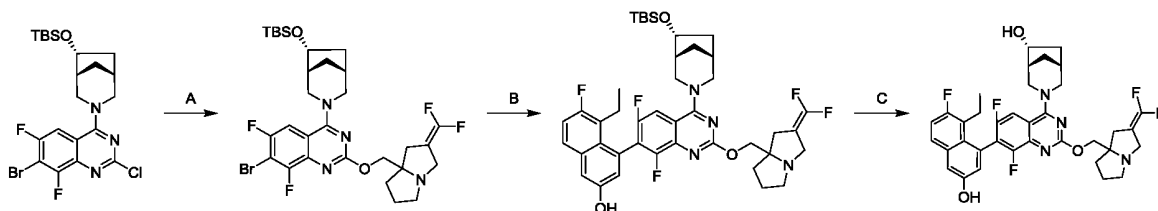
[000604]

ПРИМЕР 118



15

(1R,5R,6R)-3-(2-(((2-(Дифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифторхинозолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол



[000605] Стадия А. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолин. К раствору 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-6,8-дифторхиназолина (100 мг, 1,0 экв.) и (2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (43,8 мг, 1,2 экв.) в DMF (1,0 мл) и ТГФ (1,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (188 мг, 3,0 экв.) и DABCO (21,6 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир / этилацетат = 2 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (73,0 мг, выход 54%) в виде бесцветного смолистого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 671,3, 673,2.

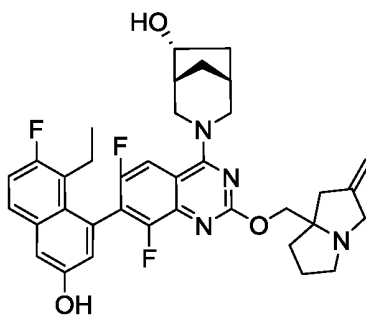
[000606] Стадия В. 4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К смеси 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолина (58,0 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (81,9 мг, 3,0 экв.) и водного K₃PO₄ (0,2 мл, 1,5 М, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1,0 мл) добавляли APHos Pd G3 (5,48 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии (C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (27,0 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 781,4.

[000607] Стадия С. (1R,5R,6R)-3-(2-((2-(Дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-

ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К раствору 4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-
 бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((2-(дифторметилен)
 тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-7-ил)-5-этил-6-
 фторнафталин-2-ола (24,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (1,0 мл) добавляли HCl•MeOH (4 M,
 5 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь
 концентрировали для удаления органического растворителя. Остаток растворяли в воде
 (1 мл) и доводили pH до 7 насыщенным NaHCO₃ (1,0 мл). Смесь экстрагировали EtOAc
 (2 × 3 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом
 натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna
 10 C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA), В: ACN; 26% – 56% за 15 мин] с получением
 указанного в заголовке соединения (7,03 мг, выход 33%, 0,42 HCOOH) в виде белого
 твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,06–7,97 (м, 1H), 7,71–7,61 (м,
 1H), 7,31–7,18 (м, 2H), 7,00–6,91 (м, 1H), 4,75–4,67 (м, 2H), 4,65–4,55 (м, 1H), 4,45–4,30 (м,
 3H), 4,01–3,86 (м, 1H), 3,63–3,52 (м, 2H), 3,49–3,40 (м, 1H), 2,95–2,75 (м, 2H), 2,63–2,50 (м,
 15 2H), 2,48–2,34 (м, 2H), 2,2–2,13 (м, 3H), 2,08–1,91 (м, 3H), 1,89–1,77 (м, 2H), 1,58–1,42 (м,
 1H), 0,87–0,69 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 667,5.

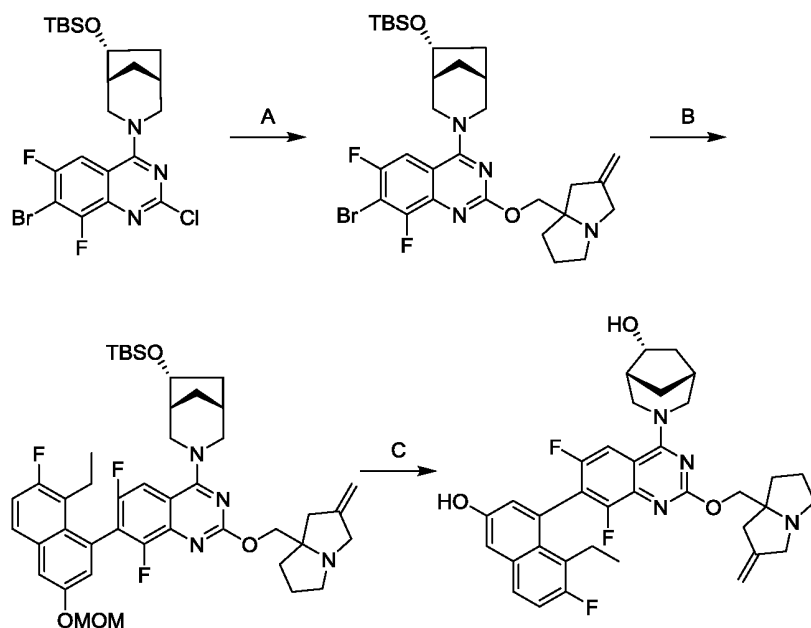
[000608]

ПРИМЕР 119



20

(1R,5R,6R)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-
 метилентетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-
 азабицикло[3.2.1]октан-6-ол



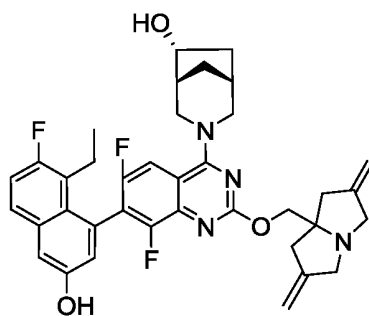
- [000609] Стадия А. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6,8-дифтор-2-((2-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин. К смеси 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-6,8-дифторхиназолина (214 мг, 1,0 экв.), (2-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (94,8 мг, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (403 мг, 3,0 экв.) в ТГФ (2,0 мл) и DMF (2,0 мл) добавляли молекулярное сито 4 Å (214 мг) и DABCO (46,3 мг, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ТСХ (петролейный эфир / этилацетат = 0 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 29%) в виде светло-желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 635,2, 637,1.
- 15 [000610] Стадия В. 4-((1R,5R,6R)-6-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин. К смеси 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6,8-дифтор-2-((2-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолина (50,0 мг,

1,0 экв.), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (34,0 мг, 1,2 экв.) и Cs₂CO₃ (168 мкл, 1,5 М, 2,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл) добавляли XPhos (3,8 мг, 0,10 экв.) и Xphos Pd G4 (6,8 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 3,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 61%) в виде коричневого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 789,7.

[000611] Стадия С. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-Этил-7-фтор-3-гидрокси-нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К раствору 4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-6,8-дифтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолина (40,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (0,30 мл) добавляли HCl•MeOH (342 мкл, 4 М, 27 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (0,1% FA), В: ACN; 26% – 56% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (9,35 мг, выход 28%, 0,57 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,06–7,97 (м, 1H), 7,71–7,64 (м, 1H), 7,29 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,15 (уш. с, 2H), 4,74–4,62 (м, 2H), 4,52–4,42 (м, 2H), 4,39–4,32 (м, 1H), 4,12–4,03 (м, 1H), 3,67–3,58 (м, 2H), 3,45 (уш. д, J = 12,8 Гц, 2H), 3,05–2,89 (м, 2H), 2,69–2,50 (м, 2H), 2,49–2,36 (м, 2H), 2,34–2,18 (м, 3H), 2,16–1,94 (м, 3H), 1,91–1,77 (м, 2H), 1,48 (уш. д, J = 14,8 Гц, 1H), 0,84–0,77 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 631,6.

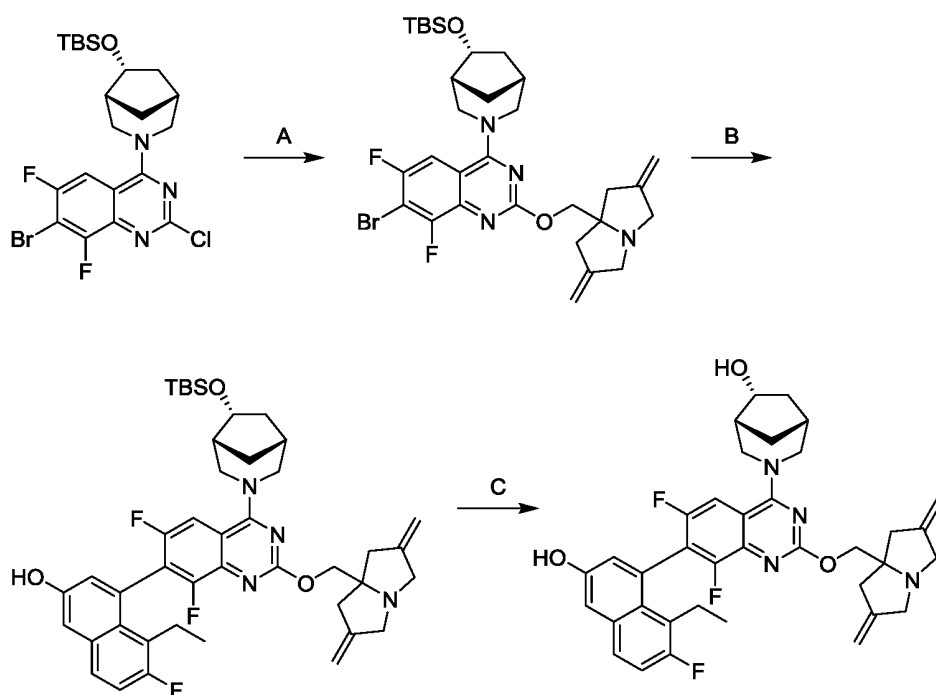
[000612]

ПРИМЕР 120



(1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-Диметилентетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-

ол



5

[000613] Стадия А. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((2,6-диметилентетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолин. К раствору

7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-6,8-дифторхиназолина (100 мг, 1,0 экв.) и (2,6-диметилентетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанола (47,8 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (0,5 мл) и DMF (0,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (188 мг, 3,0 экв.) и DABCO (21,6 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Смесь

разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (82,0 мг, выход 65%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 647,2, 649,2.

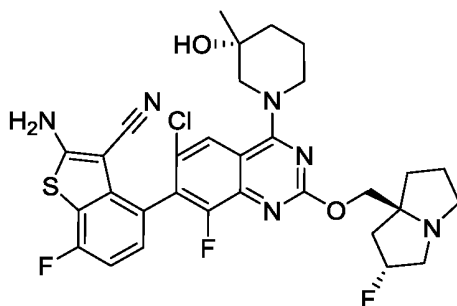
[000614] Стадия В. 4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((2,6-диметилентетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. К смеси 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((2,6-диметилентетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолина (67,0 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (49,1 мг, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (1,5 М, 3,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) добавляли RuPhos (14,5 мг, 0,3 экв.) и RuPhos Pd G3 (8,65 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 8,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 757,4.

[000615] Стадия С. (1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-Диметилентетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксиафталин-1-ил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К раствору 4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-((2,6-диметилентетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6,8-дифторхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (25,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (0,25 мл) добавляли HCl•MeOH (4 М, 30 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли MeOH (1,0 мл). В смесь добавляли NaHCO₃ (0,3 г). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: ACN; В%: 22% – 52% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (4,33 мг,

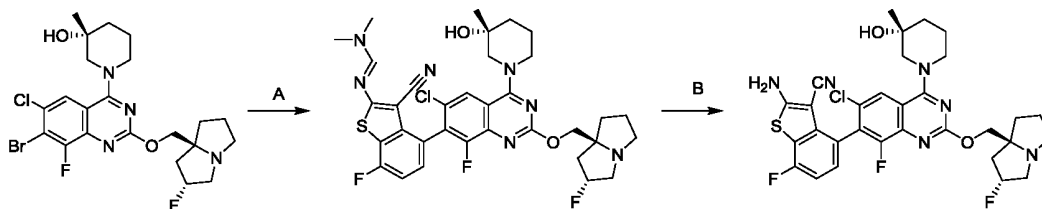
выход 19%, 0,45 НСООН) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 8,29$ (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,80–7,73 (м, 1H), 7,39–7,31 (м, 2H), 7,03–6,98 (м, 1H), 4,98–4,88 (м, 4H), 4,50–4,39 (м, 1H), 4,36–4,27 (м, 1H), 4,24–4,14 (м, 1H), 4,13–3,99 (м, 2H), 3,62 (уш. с, 2H), 3,45 (уш. д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,30–3,23 (м, 1H), 3,22–3,12 (м, 2H), 2,71–2,59 (м, 2H), 2,47–2,39 (м, 3H), 2,38–2,27 (м, 2H), 2,17–2,03 (м, 2H), 1,72–1,61 (м, 2H), 1,39–1,30 (м, 1H), 0,79–0,68 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, $M+1$): $m/z = 643,3$.

[000616]

ПРИМЕР 121



2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



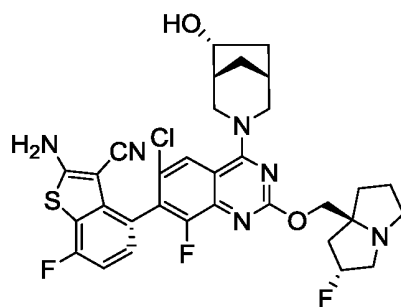
[000617] Стадия А. (E)-N'-(4-(6-Хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидаид. К смеси (R)-1-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (160 мг, 1,0 экв.), (E)-N'-(3-циано-7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидаида (202 мг, 1,8 экв.) и водного K_3PO_4 (0,8 мл, 1,5 М) в метоксициклопентане добавляли Aphos Pd G3 (20,0 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь

дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов. Смесь гасили с помощью H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством 5 обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 9,0%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 698,2.

[000618] Стадия В. 2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К смеси (E)-N'-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (50,0 мг, 1,0 экв.) и DMAc (1 мл) добавляли водный K₃PO₄ (0,20 мл, 1,5 M). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 0,5 часа. Смесь 15 гасили с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters xbridge 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: ACN, В%: 44% – 74% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (12,8 мг, выход 20 28%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,05 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,20 (дт, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 5,41–5,23 (м, 1H), 4,39–4,30 (м, 1H), 4,24 (уш. дд, J = 3,2, 10,4 Гц, 2H), 4,04 (уш. д, J = 13,4 Гц, 1H), 3,53 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,47–3,33 (м, 2H), 3,29–3,19 (м, 2H), 3,04 (дт, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 2,44–2,08 (м, 4H), 2,06–1,96 (м, 2H), 1,95–1,67 (м, 4H), 1,31–1,22 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 25 643,2.

[000619]

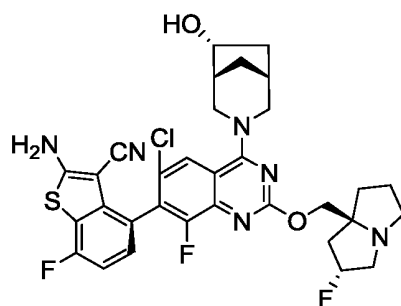
ПРИМЕР 122А



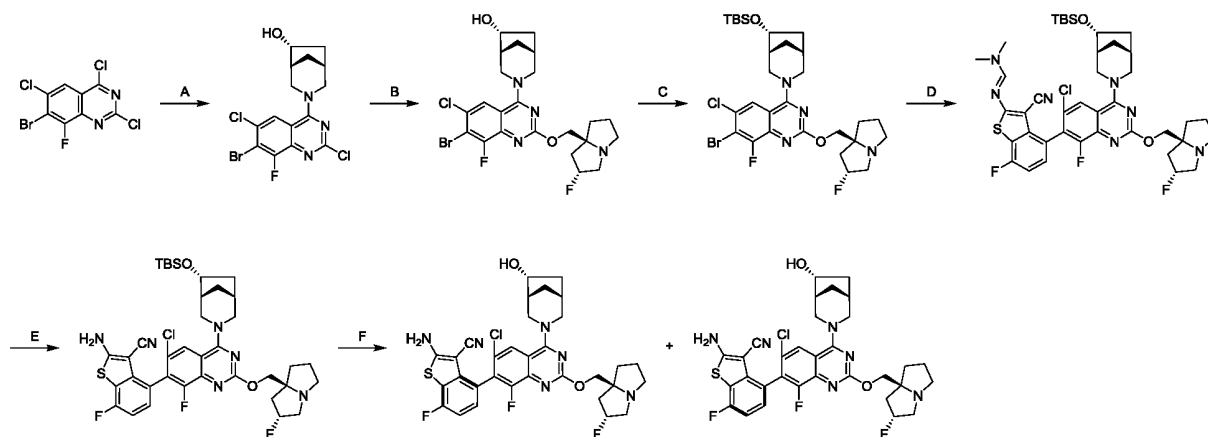
2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(((1R,5R,6R)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил

5 [000620]

ПРИМЕР 122В



2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(((1R,5R,6R)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



- [000621] Стадия А. (1R,5R,6R)-3-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К смеси 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (2,00 г, 1,0 экв.) и DIEA (2,35 г, 3,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли (1R,5R,6R)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол (731 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,90 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.
- [000622] Стадия В. (1R,5R,6R)-3-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К смеси (1R,5R,6R)-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (700 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанола (2,65 г, 10 экв.) добавляли TEA (505 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 543,1, 545,1.
- [000623] Стадия С. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин. К раствору (1R,5R,6R)-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (300 мг, 1,0 экв.), TBSCl (166 мг, 2,0 экв.) и имидазола (113 мг, 3,0 экв.) в DMF (6,00 мл) добавляли DMAP (33,7 мг, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением

указанного в заголовке соединения (360 мг, выход 96%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 656,9, 658,9.

[000624] Стадия D. (E)-N'-(4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидаид. К раствору 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолина (205 мг, 1,0 экв.) и (E)-N'-(3-циано-7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидаида (140 мг, 1,2 экв.) в CPME (2 мл) добавляли водный K₃PO₄ (0,4 мл, 1,5 M) и cataCXium-A-Pd-G3 (22,7 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували N₂. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и дважды очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 824,5.

[000625] Стадия E. 2-Амино-4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору (E)-N'-(4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидаида (155 мг, 1,0 экв.) в DMAc (2,00 мл) добавляли водный K₃PO₄ (2,0 мл, 2 M). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1%

муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества.

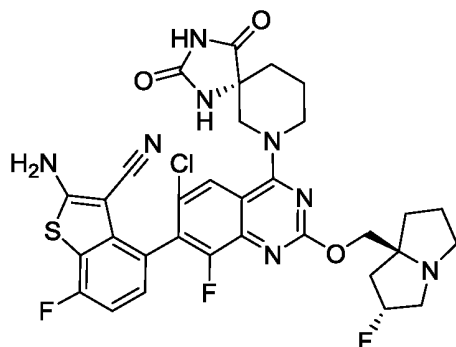
[000626] Стадия F. 2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-4-((1R,5R,6R)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. Раствор 2-амино-4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрила (120 мг, 1,0 экв.) в HCl•MeOH (2,00 мл) перемешивали при 10 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали, подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты], затем препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA), В: ACN; В%: 18% – 48% за 10 мин] с получением двух пиков указанных в заголовке соединений.

[000627] Пример 122А (19,1 мг, выход 17%, 0,38 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 5,49–5,30 (м, 1H), 4,75–4,61 (м, 2H), 4,48–4,41 (м, 1H), 4,37–4,26 (м, 2H), 3,68–3,54 (м, 2H), 3,51–3,39 (м, 3H), 3,16 (дт, J = 5,2, 9,6 Гц, 1H), 2,52–2,31 (м, 3H), 2,30–2,15 (м, 3H), 2,15–2,05 (м, 2H), 2,01–1,91 (м, 1H), 1,90–1,76 (м, 2H), 1,49–1,40 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 655,2; СФХ: t_R: 2,143 мин, д. и. 98,2%, колонка Chiralpak AD-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, А: EtOH (0,05% DEA), В: CO₂, 3 мл/мин, 220 нм.

[000628] Пример 122В (7,72 мг, выход 6%, 0,26 HCOOH) в виде розового твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,29 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,07–6,99 (м, 1H), 5,47–5,27 (м, 1H), 4,75 (уш. д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,51–4,41 (м, 1H), 4,40–4,27 (м, 3H), 3,57–3,33 (м, 5H), 3,17–3,06 (м, 1H), 2,51–2,32 (м, 2H), 2,32–2,15 (м, 4H), 2,14–2,01 (м, 2H), 2,01–1,89 (м, 1H), 1,87–1,77 (м, 2H), 1,42 (уш. дд, J = 2,4, 13,2 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 655,2. СФХ: t_R = 1,990 мин, д. и. 92,0%, колонка Chiralpak AD-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, А: EtOH (0,05% DEA), В: CO₂, 3 мл/мин, 220 нм.

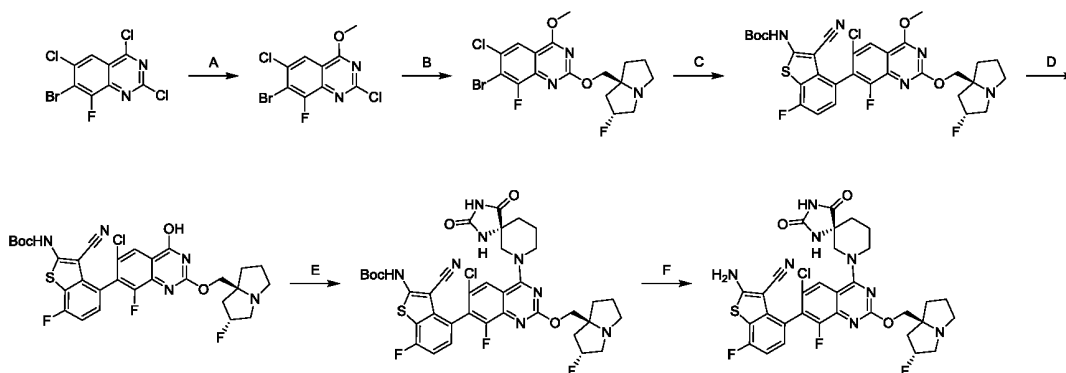
[000629]

ПРИМЕР 123



2-Амино-4-(6-хлор-4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил

5



[000630] Стадия А. 7-Бром-2,6-дихлор-8-фтор-4-метоксихиназолин. К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (60,0 г, 1,0 экв.) в MeOH (600 мл) добавляли NaOMe (32,7 г, 1,0 экв., чистота 30%) при -40 °С. Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 4 часов. Смесь гасили водой (3,0 л) и экстрагировали EtOAc (3 × 2,0 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3,0 л), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (53,0 г, выход 89%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H).

10

15 [000631] Стадия В. 7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-метоксихиназолин. К смеси 7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-4-метоксихиназолина (53,0 г, 1,0 экв.), DABCO (9,12 г, 0,5 экв.) и Cs₂CO₃ (159 г, 3,0 экв.) в

DMF (500 мл) и ТГФ (500 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (31,1 г, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Смесь гасили водой (2,50 л) при 25 °С и фильтровали. Осадок на фильтре растирали с EtOAc (100 мл) при 25 °С с получением указанного в заголовке соединения (30 г, выход 31%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 448,2, 450,2.

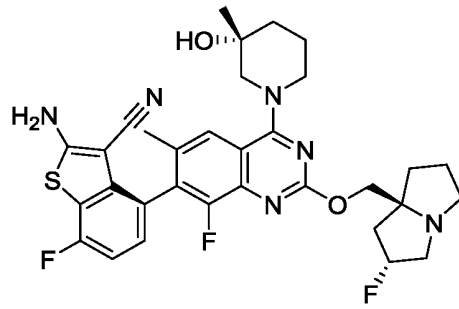
[000632] Стадия С. трет-Бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-метоксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору 7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-метоксихиназолина (10,0 г, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (22,5 г, 2,5 экв.) в толуоле (500 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (2,30 г, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (21,8 г, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь гасили водой (500 мл) при 25 °С и экстрагировали EtOAc (2 × 250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 40% – 70% за 13 мин] с получением указанного в заголовке соединения (2,70 г, выход 17%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 660,3.

[000633] Стадия D. трет-Бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-метоксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата в DMAc (30 мл) добавляли NaSEt (1,72 г, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Смесь гасили водой (80 мл) при 0 °С и экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, выход 46%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 646,2.

- [000634] Стадия Е. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (80 мг, 1,0 экв.) в DMSO (0,8 мл) добавляли TEA (37,6 мг, 3,0 экв.) и PyBOP (96,7 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли (5R)-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (41,9 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 9,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 39%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 797,2.
- 15 [000635] Стадия F. 2-Амино-4-(6-хлор-4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. Раствор трет-бутил-(4-(6-хлор-4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (30 мг, 1,0 экв.) в HCl•MeOH (0,5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 8 часов. Смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA), В: ACN; В%: 22% – 52% В за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (3,73 мг, выход 14%, 0,18 HCOOH) в виде твердого вещества почти белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,88 (уш. с, 1H), 7,16–7,06 (м, 1H), 6,94 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 5,39–5,18 (м, 1H), 4,38–4,17 (м, 4H), 3,65–3,26 (м, 5H), 3,11–2,97 (м, 1H), 2,43–1,72 (м, 10H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 697,2.
- 25

[000636]

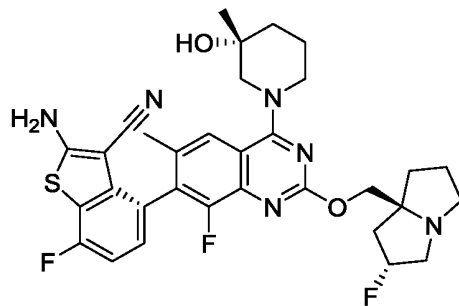
ПРИМЕР 124А



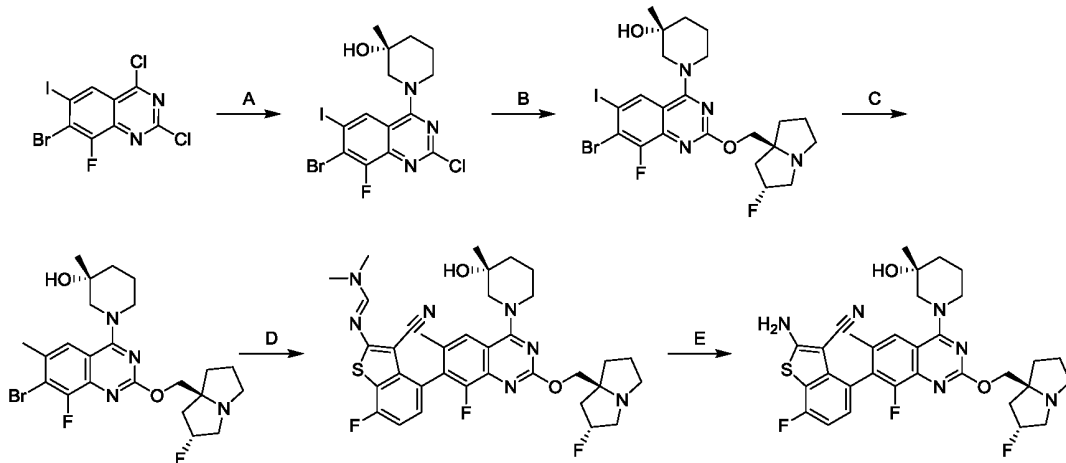
2-Амино-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил

5 [000637]

ПРИМЕР 124В



2-Амино-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил



- [000638] Стадия А. (R)-1-(7-Бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодхиназолина (1,10 г, 1,0 экв.) и DIEA (1,0 г, 3,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли гидрохлорид (R)-3-метилпиперидин-3-ола (0,40 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 20 / 1 до 3 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 499,9, 501,9.
- [000639] Стадия В. (R)-1-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. Смесь (R)-1-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (1,00 г, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (3,18 г, 10,0 экв.) перемешивали при 100 °С в течение 24 часов. Смесь растирали с водой при 20 °С в течение 2 ч. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; А: вода (0,1% FA), В: ACN, В%: 0% – 61% за 15 мин] с получением указанного в заголовке соединения (282 мг, выход 18%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 623,0, 625,0.
- [000640] Стадия С. (R)-1-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси (R)-1-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (282 мг, 1,0 экв.), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (50%, 190 мкл, 1,5 экв.) и водного K₃PO₄ (0,1 мл, 1,5 M, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (33,1 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 24 часов. Смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [SW80, сферические, C18 20–45 мкм, 100 Å; А: вода (муравьиная

кислота (FA)), В: ACN; В%: 0% – 100% за 30 мин] с получением указанного в заголовке соединения (119 мг, выход 45%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 511,2, 513,2.

[000641] Стадия D. (E)-N'-(3-Циано-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидамид. К раствору (R)-1-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (80 мг, 1,0 экв.), (E)-N'-(3-циано-7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (117 мг, 2,0 экв.) и водного K₃PO₄ (0,3 мл, 1,5 M, 3,0 экв.) в ТГФ (0,5 мл) добавляли Aphos-Pd-G3 (10 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [SW80, сферические, C18 20–45 мкм, 100 Å; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN; В%: 0% – 100% за 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (83,0 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 678,3.

[000642] Стадия E. 2-Амино-7-фтор-4-((S)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К смеси (E)-N'-(3-циано-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (50,0 мг, 1,0 экв.) и DMAc (5,0 мл) добавляли водный K₃PO₄ (5,02 мл, 1,5 M, 102 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. Смесь гасили H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN; В%: 24% – 48% за 8 мин], СФХ [DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм); А: CO₂-ACN, В: i-PrOH (0,1% NH₃•H₂O); В%: 40%, изократический режим элюирования] и

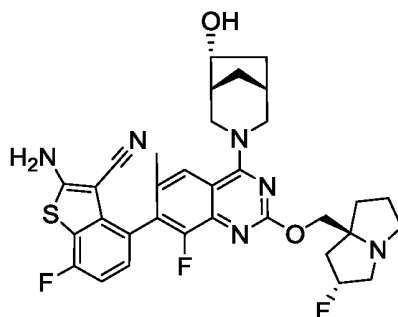
препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA), В: АСN; В%: 18% – 48% за 10 мин] с получением двух пиков указанных в заголовке соединений.

[000643] WX-95970А (6,60 мг, выход 33%), твердое вещество почти белого цвета; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,78 (с, 1Н), 7,14 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1Н), 7,08–6,99 (м, 1Н), 5,43–5,26 (м, 1Н), 4,39 (д, J = 11,2 Гц, 1Н), 4,27 (д, J = 11,2 Гц, 1Н), 4,17 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1Н), 4,03 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1Н), 3,56 (д, J = 13,2 Гц, 1Н), 3,51–3,41 (м, 2Н), 3,39–3,34 (м, 2Н), 3,15–3,04 (м, 1Н), 2,45–2,32 (м, 1Н), 2,32–2,25 (м, 1Н), 2,22 (уш. д, J = 8,8 Гц, 1Н), 2,16 (с, 3Н), 2,14–1,98 (м, 3Н), 1,97–1,87 (м, 1Н), 1,86–1,69 (м, 3Н), 1,25 (с, 3Н); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 623,3; СФХ: t_R: 0,761 мин, д. и. 95%, колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: фаза А для СО₂ и фаза В для EtOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: 40% EtOH (0,05% DEA) в СО₂, скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С; противодействие: 100 бар.

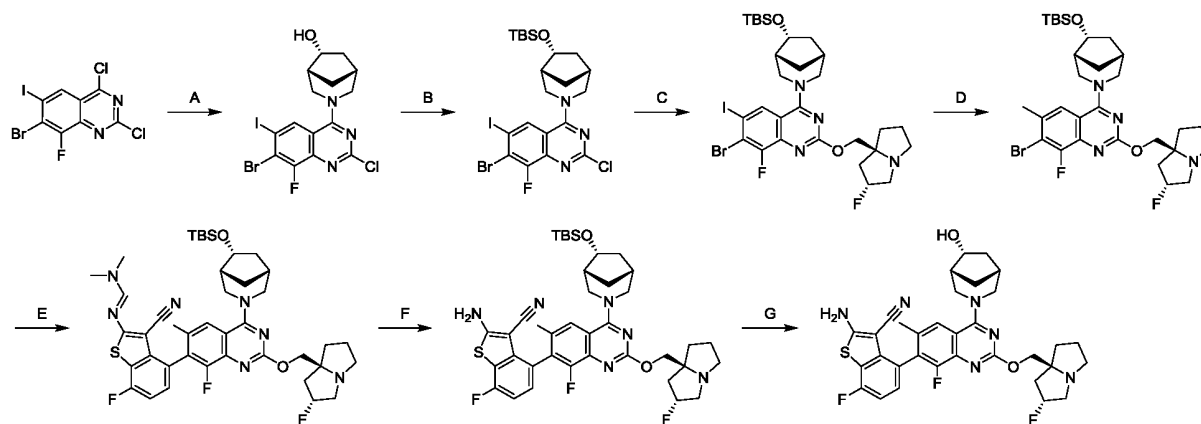
[000644] WX-95970В (5,03 мг, выход 25%), твердое вещество почти белого цвета; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,77 (с, 1Н), 7,17 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1Н), 7,04 (дд, J = 8,4, 9,6 Гц, 1Н), 5,45–5,27 (м, 1Н), 4,43–4,36 (м, 1Н), 4,35–4,28 (м, 1Н), 4,20 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1Н), 4,05 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1Н), 3,55 (д, J = 13,2 Гц, 1Н), 3,51–3,35 (м, 4Н), 3,12 (дт, J = 5,6, 10,0 Гц, 1Н), 2,48–2,34 (м, 1Н), 2,25 (уш. с, 1Н), 2,23–2,18 (м, 1Н), 2,16 (с, 3Н), 2,14–2,02 (м, 3Н), 2,00–1,89 (м, 1Н), 1,87–1,68 (м, 3Н), 1,26 (с, 3Н); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 623,3; СФХ: t_R: 1,196 мин, д. и. 98%, колонка: Chiralpak IC-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: фаза А для СО₂ и фаза В для EtOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: 40% EtOH (0,05% DEA) в СО₂; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; темп. колонки: 35 °С; противодействие: 100 бар.

[000645]

ПРИМЕР 125



2-Амино-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((1R,5R,6R)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил



- 5 [000646] Стадия А. (1R,5R,6R)-3-(7-Бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодхиназолина (1,0 г, 1,0 экв.) и DIEA (1,53 г, 5,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли (1R,5R,6R)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол (271 мг, 0,90 экв.) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 511,9, 513,9$.
- 15 [000647] Стадия В. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин. К раствору (1R,5R,6R)-3-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (1,0 г, 1,0 экв.), имидазола (398 мг, 3,0 экв.) и DMAP (119 мг, 0,50 экв.) в DMF (10 мл) добавляли TBSCl (588 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $0\text{--}20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 12 часов. Смесь гасили H_2O (50 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии [SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат =

от 100 / 1 до 10 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 76%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 626,0, 628,0$.

[000648] Стадия С. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин. Смесь 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолина (800 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (4,06 г, 20 экв.) перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 749,2, 751,2$.

[000649] Стадия D. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин. К смеси 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолина (350 мг, 1,0 экв.), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (87,9 мг, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (1,5 М, 934 мкл, 3,0 экв.) в диоксане (4,0 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (34,2 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 637,3, 639,3$.

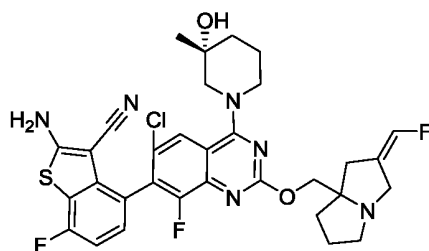
[000650] Стадия E. (E)-N'-(4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-

- 7а(5Н)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[*b*]тиофен-2-ил)-*N,N*-диметилформимидамид. К смеси 7-бром-4-((1*R*,5*R*,6*R*)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6-метилхиназолина (200 мг, 1,0 экв.),
- 5 (Е)-*N*'-(3-циано-7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)-*N,N*-диметилформимидамида (351 мг, 3,0 экв.) и Cs₂CO₃ (1,5 М, 627 мкл, 3 экв.) в метоксициклопентане (3,0 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (22,8 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и
- 10 экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ [SiO₂, дихлорметан : метанол = 10 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): *m/z* = 804,5.
- 15 [000651] Стадия F. 2-Амино-4-(4-((1*R*,5*R*,6*R*)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил. К раствору (Е)-*N*'-(4-(4-((1*R*,5*R*,6*R*)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6-
- 20 метилхиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[*b*]тиофен-2-ил)-*N,N*-диметилформимидамида (120 мг, 1,0 экв.) в DMAС (0,5 мл) добавляли водный K₃PO₄ (0,5 мл, 1,5 М). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (3,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 3,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и
- 25 концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): *m/z* = 749,5.
- [000652] Стадия G. 2-Амино-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-((1*R*,5*R*,6*R*)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил. К раствору 2-амино-4-(4-
- 30 ((1*R*,5*R*,6*R*)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-

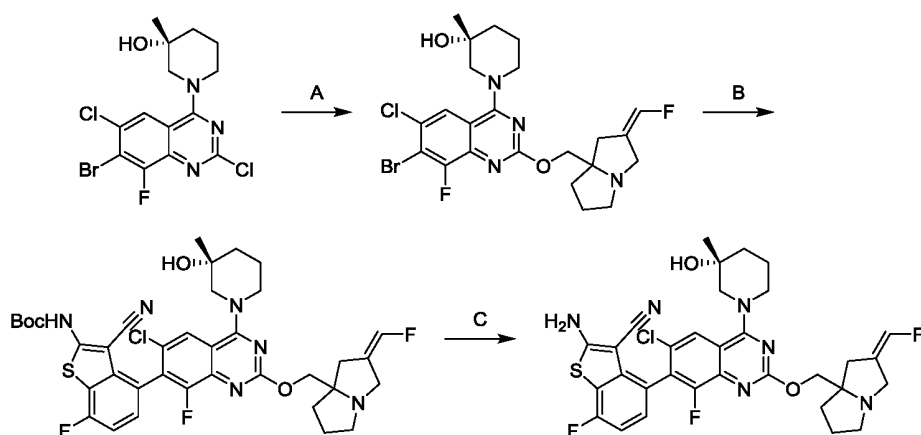
(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-
 7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрила (50,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли
 HCl•MeOH (4 M, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа.
 Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным
 5 водным NaHCO₃ (5 мл) при 0 °C. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 3,0 мл). Объединенные
 органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над
 безводным сульфатом натрия, концентрировали, очищали с помощью препаративной
 ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: ACN; В%:
 20% – 40% за 10 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке
 10 соединения (25,7 мг, выход 61%, 0,59 HCOOH) в виде твердого вещества почти белого
 цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,93 (с, 1H), 7,16–7,13 (м, 1H), 7,08–6,99 (м,
 1H), 5,56–5,32 (м, 1H), 4,79–4,67 (м, 2H), 4,59–4,54 (м, 1H), 4,41–4,36 (м, 1H), 4,35–4,28 (м,
 1H), 3,74 (уш. с, 4H), 3,51–3,42 (м, 1H), 3,28–3,22 (м, 1H), 2,58–2,39 (м, 2H), 2,39–2,29 (м,
 2H), 2,15 (с, 7H), 2,06–1,92 (м, 1H), 1,92–1,77 (м, 2H), 1,51–1,37 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР,
 15 M+1): m/z = 635,3.

[000653]

ПРИМЕР 126



2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-
 ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-7-
 20 фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000654] Стадия А. (3R)-1-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К раствору (R)-1-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (250 мг, 1,0 экв.) и (Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (157 мг, 1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) и ТГФ (2,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (597 мг, 3,0 экв.) и DABCO (68,5 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (153 мг, выход 45%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 543,1, 545,1.

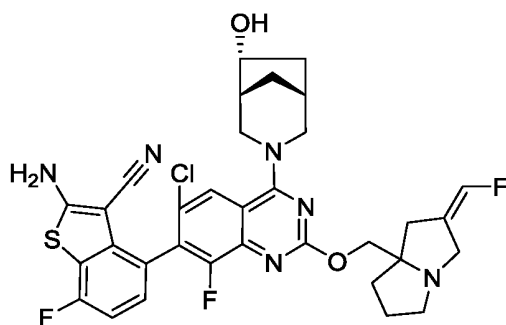
[000655] Стадия В. трет-Бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси (3R)-1-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (153 мг, 1,0 экв.), трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (200 мг, 1,8 экв.) и Cs₂CO₃ (275 мг, 3,0 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (38,7 мг, 0,2 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным

солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 46%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 755,2$.

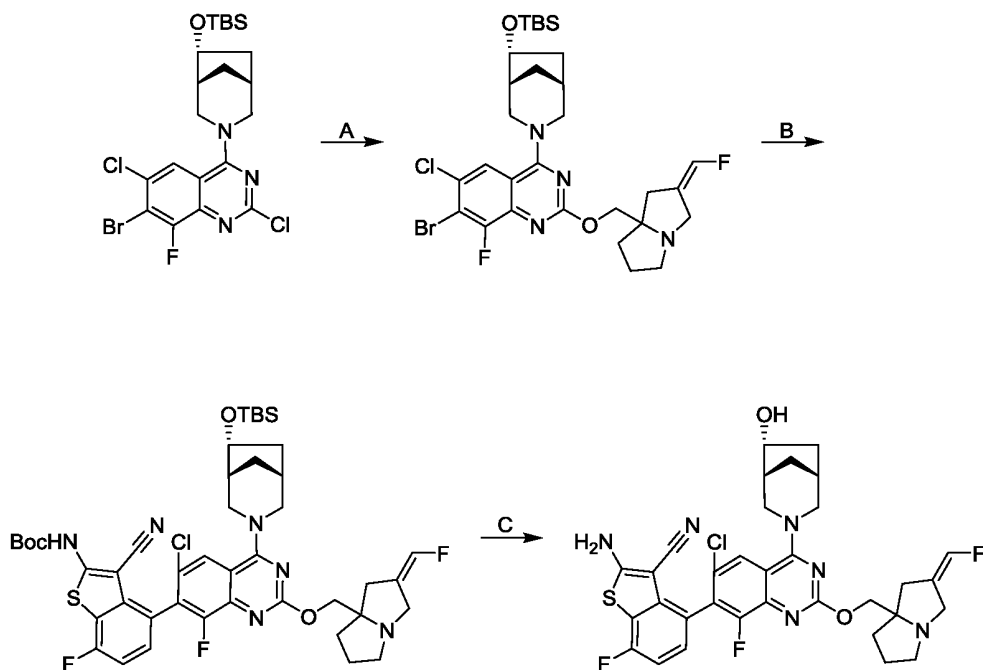
- 5 [000656] Стадия С. 2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата
- 10 (100 мг, 1,0 экв.) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (3,84 г, 254 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (0,1% FA); В: ACN, В%: 25% – 55% за 9 мин] с получением
- 15 указанного в заголовке соединения (41,1 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,12 (уш. с, 1Н), 7,28–7,14 (м, 1Н), 7,10–6,98 (м, 1Н), 6,97–6,67 (м, 1Н), 4,75–4,51 (м, 2Н), 4,46–4,26 (м, 2Н), 4,17–3,98 (м, 2Н), 3,79–3,64 (м, 1Н), 3,55 (уш. дд, J = 8,0, 13,2 Гц, 1Н), 3,46–3,34 (м, 1Н), 3,27–3,16 (м, 1Н), 2,98 (уш. д, J = 15,6 Гц, 1Н), 2,74 (уш. д, J = 15,6 Гц, 1Н), 2,46–2,28 (м, 1Н), 2,27–2,03 (м, 4Н), 1,90–1,67 (м, 3Н), 1,38–1,18 (м, 3Н); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 655,3$.

20 [000657]

ПРИМЕР 127



2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-((1R,5R,6R)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000658] Стадия А. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин. К смеси 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2,6-дихлор-8-фторхиназолина (300 мг, 1,0 экв.), (Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (125 мг, 1,3 экв.) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (62,9 мг, 1,0 экв.) в DMF (1,0 мл) и ТГФ (1,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (548 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 669,2, 671,2.

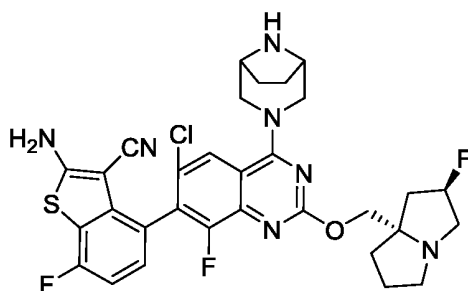
[000659] Стадия В. трет-Бутил-(4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолина (60,0 мг, 1,0 экв.), трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-

диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (90,5 мг, 2,5 экв.) и Cs₂CO₃ (175 мг, 6,0 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (12,3 мг, 0,2 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 881,3.

[000660] Стадия С. 2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((1R,5R,6R)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. Раствор трет-бутил-(4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (60,0 мг, 1,0 экв.) в HCl•MeOH (4 M, 2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 6 часов. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (2 мл) и доводили его pH до 7 с помощью NaHCO₃. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 × 2 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [YMC-Actus Triart C18 150 × 30 мм × 7 мкм; А: вода (FA); В: ACN, В: 25% – 55% за 10 мин], затем препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (10 mM гидроксид аммония), В: ACN, В%: 52% – 82% за 15 мин] с получением указанного в заголовке соединения (2,23 мг, выход 4,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,81–7,77 (м, 1H), 7,25–7,19 (м, 1H), 7,07–6,99 (м, 1H), 6,62–6,36 (м, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,85 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,54–4,29 (м, 2H), 4,28–4,12 (м, 2H), 4,09–4,00 (м, 1H), 3,92–3,83 (м, 1H), 3,83–3,76 (м, 1H), 3,48–3,35 (м, 2H), 3,26–3,14 (м, 1H), 2,80–2,58 (м, 2H), 2,39–2,30 (м, 2H), 2,29–2,24 (м, 1H), 2,24–2,11 (м, 2H), 1,97–1,87 (м, 2H), 1,84–1,78 (м, 2H), 1,78–1,73 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 667,0.

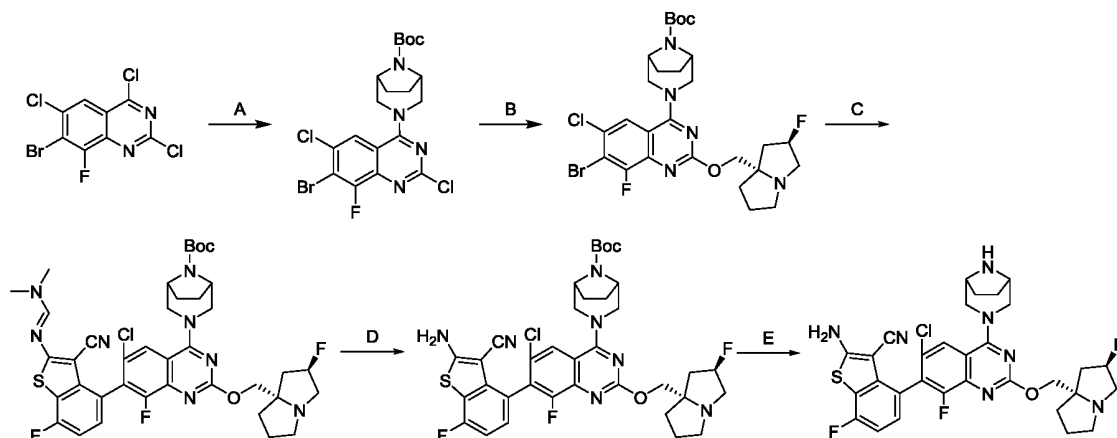
[000661]

ПРИМЕР 128



4-(4-(((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил

5



[000662] Стадия А. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (2,00 г, 6,05 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (1,17 г, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,41 г, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,00 г, выход 97%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 505,1, 507,1.

10

15

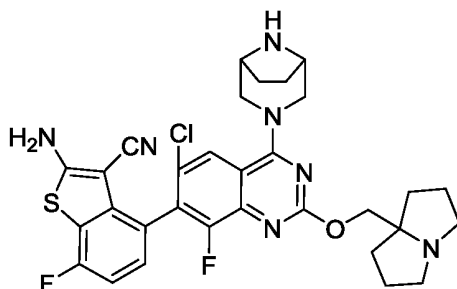
- [000663] Стадия В. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,0 г, 1,98 ммоль, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (6,29 г, 39,5 ммоль, 20 экв.) перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; А: вода (0,1% FA), В: ACN, В%: 22% – 52% за 11 мин] с получением указанного в заголовке соединения (715 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 628,4, 630,4.
- 10 [000664] Стадия С. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(6-хлор-7-(3-циано-2-((E)-((диметиламино)метиленамино)-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 1,0 экв.), (E)-N⁷-(3-циано-7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (534 мг, 3,0 экв.) и водного K₃PO₄ (1,3 мл, 1,5 М) в метоксициклопентане (5 мл) добавляли APhos Pd G3 (30,3 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Смесь гасили H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 × 5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (753 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.
- 15
- 20
- [000665] Стадия D. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(6-хлор-7-(3-циано-2-((E)-((диметиламино)метиленамино)-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (700 мг, 1,0 экв.) в DMAc (10 мл) добавляли водный K₃PO₄ (2 мл, 1,5 М). Реакционную смесь перемешивали при
- 25
- 30

80 °С в течение 10 часов. Смесь гасили с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; А: вода (0,1% FA), В: ACN, В%: 25% – 55% за 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (72,0 мг, выход 23%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 740,2.

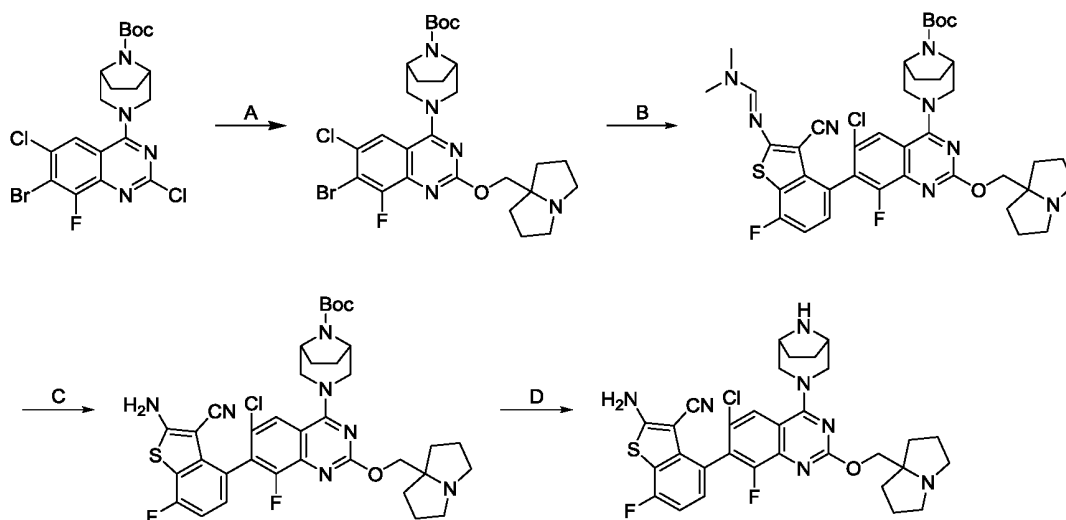
[000666] Стадия Е. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (72,0 мг, 1,0 экв.) и HCl•диоксана (4 M, 3,60 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (0,1% FA), В: ACN, В%: 10% – 40% за 11 мин] с получением указанного в заголовке соединения (4,30 мг, выход 6,7%, HCOOH) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,16 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,28–7,22 (м, 1H), 7,18–7,11 (м, 1H), 5,35–5,18 (м, 1H), 4,37–4,21 (м, 2H), 4,10–4,05 (м, 1H), 4,01–3,95 (м, 1H), 3,61–3,56 (м, 3H), 3,51 (уш. д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,11–3,05 (м, 2H), 3,00 (уш. д, J = 1,2 Гц, 1H), 2,86–2,77 (м, 1H), 2,16–2,10 (м, 1H), 2,09–1,95 (м, 2H), 1,86–1,73 (м, 3H), 1,70–1,56 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 640,3.

[000667]

ПРИМЕР 129



4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



- 5 [000668] Стадия А. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло [3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,00 г, 1,0 экв.) и (гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метанола (5,58 г, 20 экв.) перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; А: вода (0,1% FA); В: АСN, В%: 22% – 52% за 11 мин] с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 610,4, 612,4.

- 15 [000669] Стадия В. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(6-хлор-7-(3-циано-2-((Е)-((диметиламино)метиленамино)-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (630 мг, 1,0 экв.), (Е)-N'-3-циано-7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (550 мг, 3,0 экв.) и водного K₃PO₄ (0,5 мл, 1,5 М) в метоксициклопентане (5 мл) добавляли APhos Pd G3 (31,2 мг, 0,10 экв.). Реакционную
- 20

смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Смесь гасили H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5 указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества.

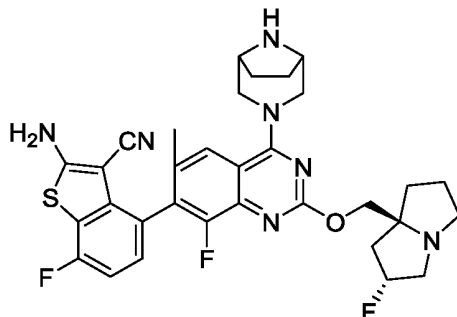
[000670] Стадия С. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(7-(2-амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору (1R,5S)-трет-бутил-3-(6-хлор-7-(3-циано-2-((Е)-((диметиламино)метил)амино)-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (800 мг, 1,0 экв.) в DMAc (10 мл) добавляли водный K₃PO₄ (0,1 мл, 1,5 М). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 10 часов. Смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои 15 промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna 150 × 40 мм × 15 мкм; А: вода (0,1% FA); В: ACN, В%: 25% – 55% за 11 мин] с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (55,0 мг, выход 15%); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 722,2.

20 [000671] Стадия D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. Раствор (1R,5S)-трет-бутил-3-(7-(2-амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (55,0 мг, 1,0 экв.) в HCl•диоксане (4 М, 2,75 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (0,1% FA); В: ACN, В%: 10% – 40% за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (10,4 мг, выход 21%, 1,2 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,26 (дд, J = 8,4 Гц, 1H), 30 7,18–7,11 (м, 1H), 4,36–4,21 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,58 (уш. с, 3H), 3,04–2,97 (м, 2H), 2,66–

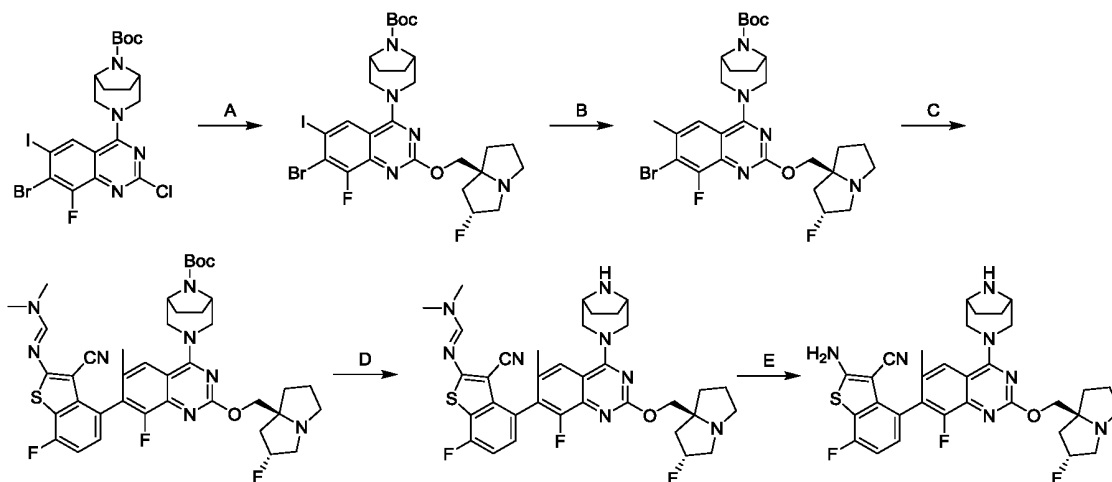
2,60 (м, 3H), 1,93 (тд, $J = 6,0, 12,0$ Гц, 2H), 1,87–1,74 (м, 4H), 1,69–1,58 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 622,4$.

[000672]

ПРИМЕР 130



- 5 4-(4-(((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000673] Стадия А. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-

- 10 фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин-4-ил)-3,8-
дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-2-хлор-8-
- 15 фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (968 мг, 1,0 экв., синтезированного в соответствии с примером 124, стадия А) и ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (2,58 г, 10 экв.) перемешивали при 100 °С в течение 30 часов. Смесь гасили с помощью H₂O (150 мл) и экстрагировали EtOAc

(3 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 720,1, 722,1.

[000674] Стадия В. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (370 мг, 1 экв.), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (3,5 М, 3 экв.), водного K₂CO₃ (1,5 М, 1,03 мл, 3 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (37,6 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 44,79%) в виде желтого твердого вещества.

[000675] Стадия С. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(3-циано-2-((E)-(диметиламино)метил)амино)-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 1.0 экв.), (E)-N'-(3-циано-7-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (92,0 мг, 1,5 экв.), водного K₃PO₄ (1,5 М, 438 мкл, 4,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли RuPhos Pd G3 (13,74 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-

хроматографией [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 86%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 775,4.

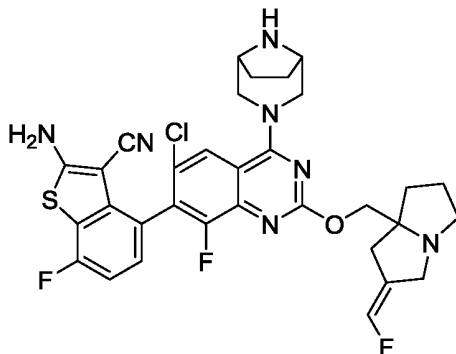
5 [000676] Стадия D. (E)-N'-(4-(4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидамид. Смесь трет-бутил- (1R,5S)-3-(7-(3-циано-2-(((E)-(диметиламино)метиленамино)-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (220 мг, 1,0 экв.) и 10 HCl·MeOH (4 M, 2 мл, 28 экв.) перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали, подщелачивали водным NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 15 указанного в заголовке соединения (130 мг, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 675,3.

[000677] Стадия E. 4-(4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К смеси (E)-N'-(4-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)-N,N-диметилформимидамида 20 (120 мг, 1,0 экв.) в DMAc (2 мл) добавляли водный K₃PO₄ (1,5 M, 2,37 мл, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, 25 концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 5% – 35% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (73,4 мг, выход 59%, 1,23 HCOOH) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,67 (с, 1H), 7,17–7,14 (м, 1H), 7,06–7,02 (м, 1H), 5,44 (д, J = 52,8 Гц, 1H), 4,60–4,55 (м, 2H), 4,52–

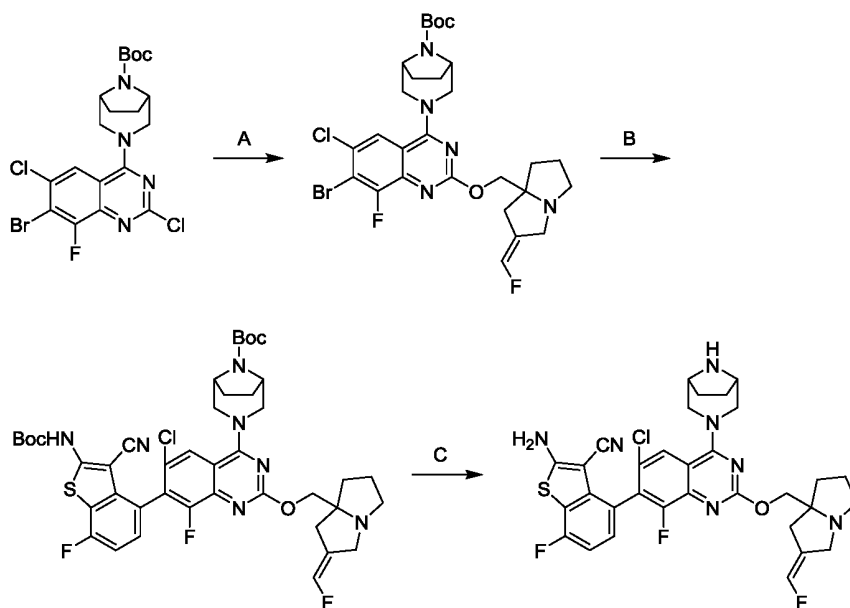
4,41 (м, 2H), 3,98 (уш. с, 2H), 3,77–3,59 (м, 5H), 3,31–2,26 (м, 1H), 2,62–2,41 (м, 2H), 2,40–2,25 (м, 1H), 2,20–2,18 (м, 5H), 2,03–1,85 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,3.

[000678]

ПРИМЕР 131



- 5 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[в]тиофен-3-карбонитрил



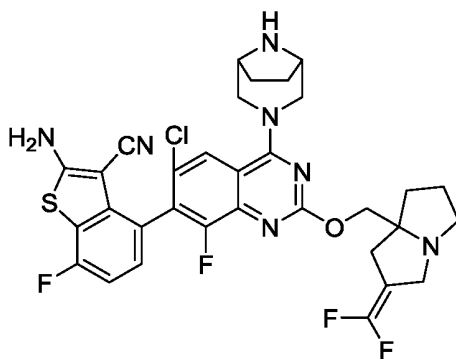
- [000679] Стадия А. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-
 10 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (400 мг,

- 1,0 экв.), 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (88,6 мг, 1,0 экв.) и (Z)-(2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (203 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (3 мл) и DMF (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (772 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 640,2, 642,2.
- 10 [000680] Стадия В. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-
- 15 дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (110 мг, 1,0 экв.), трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (173 мг, 2,5 экв.), Cs₂CO₃ (356 мг, 6,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (23,6 мг, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли водой (2 мл) и
- 20 экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 852,3.
- 25 [000681] Стадия С. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-
- 30 дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (110 мг, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA

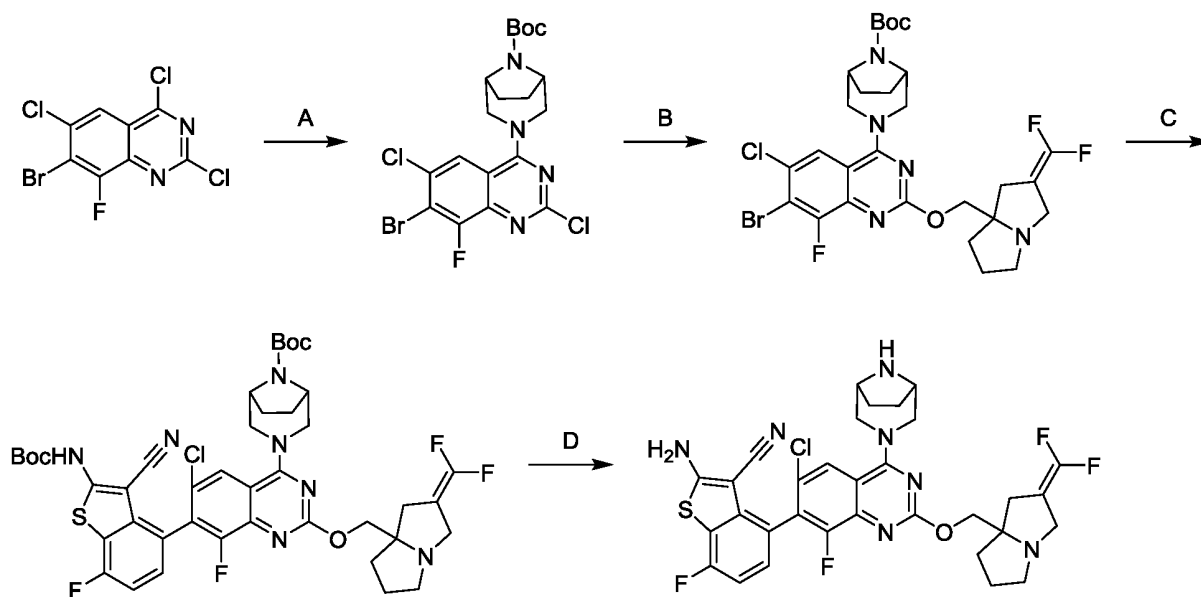
(3,07 г, 208 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (2 мл) и нейтрализовали с помощью NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 × 2 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [УМС Triart C18 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (10 мМ муравьиная кислота); В: АСН, В%: 10% – 40% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (19,5 мг, выход 22%, 0,50 НСООН) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,93–7,85 (м, 1Н), 7,25–7,17 (м, 1Н), 7,04 (т, J = 8,8 Гц, 1Н), 6,85–6,57 (м, 1Н), 4,64–4,50 (м, 2Н), 4,49–4,34 (м, 2Н), 4,11–4,00 (м, 1Н), 3,97–3,84 (м, 2Н), 3,79–3,65 (м, 3Н), 3,42–3,34 (м, 1Н), 2,97–2,87 (м, 1Н), 2,86–2,78 (м, 1Н), 2,60–2,52 (м, 1Н), 2,27–2,17 (м, 1Н), 2,13–2,05 (м, 1Н), 2,03–1,91 (м, 6Н); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 652,3.

[000682]

ПРИМЕР 132



15 4-(4-((1R,5S)-3,8-Дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-((2-
(дифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-
2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000683] Стадия А. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (2,50 г, 1,0 экв.) и ТЕА (2,30 г, 3,0 экв.) в DCM (80,0 мл) медленно добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,69 г, 1,05 экв.) при -40 °С. Смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,90 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 504,8. 506,8.

[000684] Стадия В. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-2-((2-(дифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (230 мг, 1,0 экв.), (2-(дифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (103 мг, 1,2 экв.) и Cs₂CO₃ (444 мг, 3,0 экв.) в DMF (5,00 мл) и ТГФ (5,00 мл) добавляли DABCO (51,0 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1%

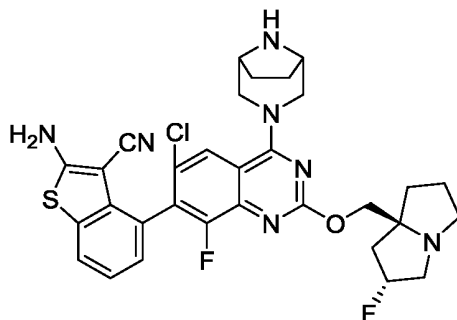
муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, выход 20,7%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 657,9, 659,9.

[000685] Стадия С. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60,0 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (73,6 мг, 2,0 экв.) в толуоле (2,00 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (9,39 мг, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (89,0 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували N₂. Смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 870,2.

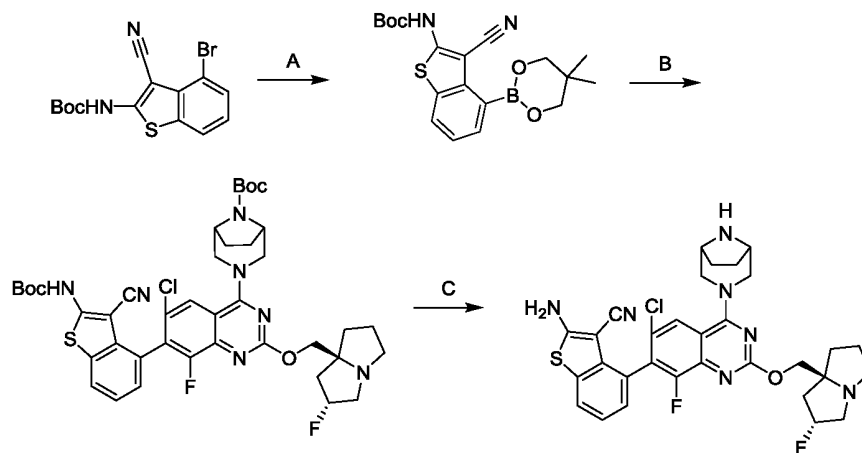
[000686] Стадия D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (35,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (2,00 мл) добавляли TFA (3,07 г, 669 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: ACN; В%: 37% – 67% за 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (5,91 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,86 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,23–7,18 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 8,5, 9,4 Гц, 1H), 4,58–4,48 (м, 1H), 4,42 (уш. д, J = 11,9 Гц,

1H), 4,34–4,30 (м, 1H), 4,27–4,20 (м, 1H), 3,79 (уш. д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 3,68–3,56 (м, 4H), 3,45–3,37 (м, 1H), 3,18–3,10 (м, 1H), 2,85–2,76 (м, 1H), 2,73–2,64 (м, 1H), 2,50 (уш. д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 2,21–2,07 (м, 1H), 2,04–1,96 (м, 1H), 1,96–1,87 (м, 2H), 1,86–1,78 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 670,2.

5 [000687] ПРИМЕР 133



4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабисцикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-2-аминобензо[b]тиофен-3-карбонитрил



10

[000688] Стадия А. трет-Бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси трет-бутил-N-(4-бром-3-цианобензотиофен-2-ил)карбамата (0,10 г, 1,0 экв.) и 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинана (160 мг, 2,5 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (19,5 мг, 0,1 экв.) и ацетат калия (83,4 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и

15

3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. Смесь гасили водой (20 мл) при 20 °С и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, PE : EA = 3 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 46%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,26 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 0,8, 6,8 Гц, 1H), 7,35–7,24 (м, 1H), 3,77 (с, 4H), 1,52 (с, 9H), 1,03 (с, 6H).

[000689] Стадия В. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-цианобензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (325 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-N-[3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)бензотиофен-2-ил]карбамата (499 мг, 2,5 экв.) в толуоле (17 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (53,3 мг, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (505 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 часов в атмосфере азота. Смесь гасили водой (60 мл) при 20 °С и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex luna C18 150 * 40 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; градиент: 30% – 60% В за 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (31,0 мг, выход 6,3%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 822,3.

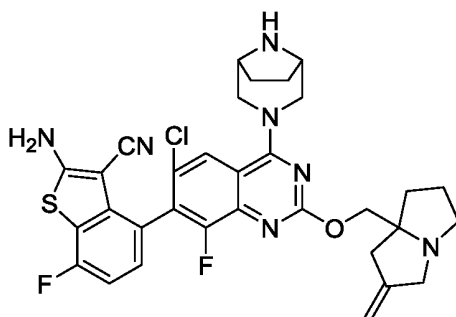
[000690] Стадия С. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-2-аминобензо[b]тиофен-3-карбонитрил.

[000691] К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-цианобензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата

(28,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли TFA (3,07 г, 790 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN];градиент: 10% – 40% В за 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (8,69 мг, выход 37%, HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,20 (с, 1H), 7,86–7,75 (м, 4H), 7,27–7,21 (м, 1H), 7,19–7,15 (м, 1H), 5,27 (уш. д, J = 54,0 Гц, 1H), 4,41–4,23 (м, 2H), 4,13–4,05 (м, 1H), 4,02–3,97 (м, 1H), 3,71–3,61 (м, 3H), 3,55 (уш. д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,15–3,05 (м, 2H), 2,87–2,78 (м, 1H), 2,15–1,97 (м, 3H), 1,91–1,56 (м, 8H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 622,1.

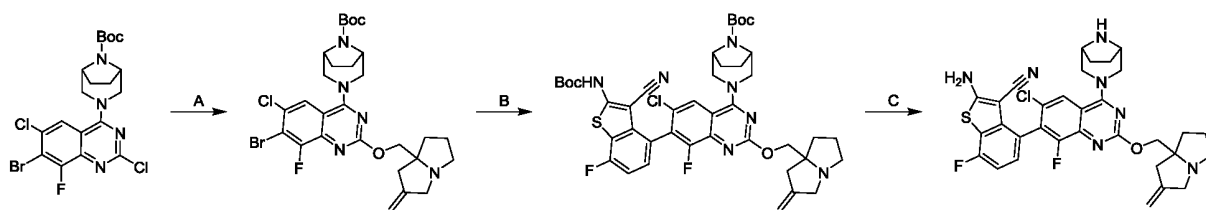
10 [000692]

ПРИМЕР 134



4-(4-((1R,5S)-3,8-Дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил

15



[000693] Стадия А. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-

дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-хиназолин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (500 мг, 1,0 экв.) и (2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (227 мг, 1,5 экв.) в DMF (2,5 мл) и

20

ТГФ (2,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (965 мг, 3,0 экв.) и DABCO (111 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 622,2, 624,2.

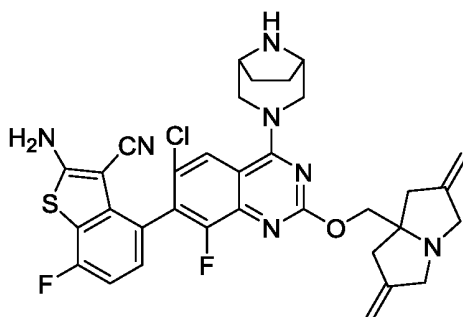
[000694] Стадия В. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (280 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-N-[3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фтор-бензотиофен-2-ил]карбамата (363 мг, 2,0 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (439 мг, 3,0 экв.) и Pd(DPEphos)Cl₂ (61,8 мг, 0,2 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 1,5 часа. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (159 мг, выход 32%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 834,2.

[000695] Стадия С. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (130 мг, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (2,30 г, 130 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (1 мл), нейтрализовали твердым NaHCO₃ и

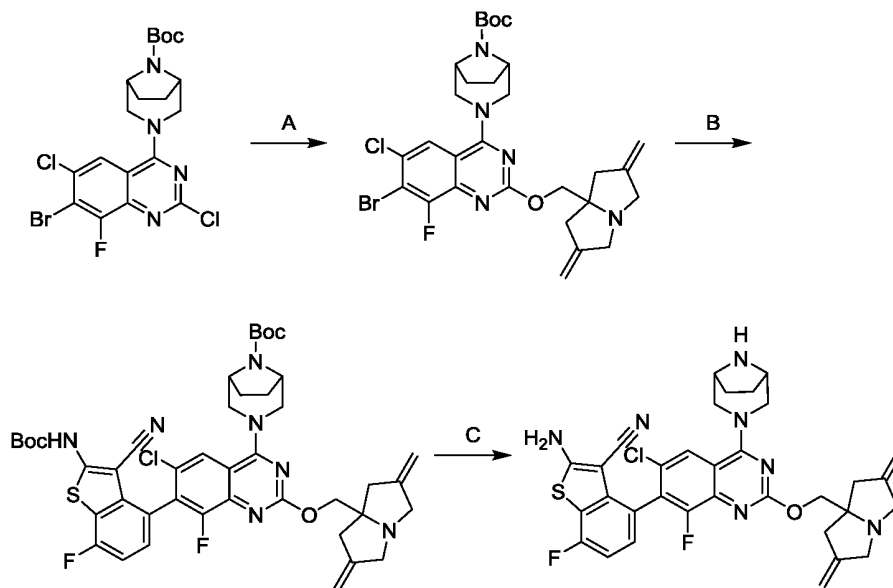
экстрагировали EtOAc (2×2 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150×25 мм \times 10 мкм; А: вода (FA); В: ACN; В%: 5% – 35% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (25,3 мг, выход 25%, 0,79 НСООН) в виде твердого вещества почти белого цвета; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7,95 (с, 1H), 7,24 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,15–6,99 (м, 1H), 5,32–5,15 (м, 2H), 4,74–4,58 (м, 4H), 4,36–4,19 (м, 1H), 3,95–3,88 (м, 2H), 3,87–3,72 (м, 3H), 3,72–3,63 (м, 1H), 3,25–3,12 (м, 1H), 3,09–2,97 (м, 1H), 2,76 (уш. д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,42–2,29 (м, 1H), 2,28–2,04 (м, 3H), 2,03–1,90 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 634,2.

10 [000696]

ПРИМЕР 135



4-(4-(((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-((2,6-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000697] Стадия А. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-2-((2,6-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 1,0 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли (2,6-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанол (131 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли DMF (2 мл), очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии (в условиях 0,1% FA) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 634,2, 636,2.

[000698] Стадия В. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-2-((2,6-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

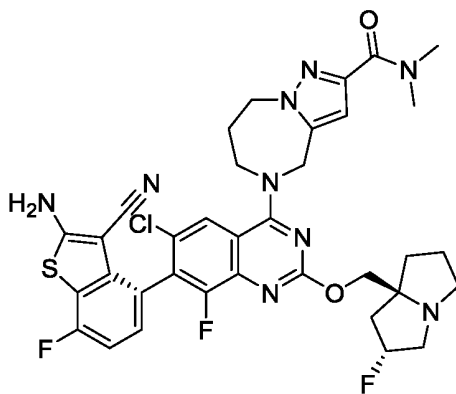
К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-2-((2,6-диметилтетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70,0 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (53,5 мг, 1,2 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (7,58 мг, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (71,8 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь

перемешивали при 110 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (91,0 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 846,3$.

[000699] Стадия С. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-((2,6-диметилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-2-((2,6-диметилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (25,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли HCl•MeOH (4 M, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN];градиент: 12% – 42% В за 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15,2 мг, выход 72,7%, HCOOH) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) $\delta = 7,89$ (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J = 5,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,09 (уш. д, $J = 2,4$ Гц, 4H), 4,66–4,50 (м, 2H), 4,49–4,39 (м, 2H), 4,02–3,93 (м, 4H), 3,82–3,69 (м, 2H), 3,52 (уш. дд, $J = 1,6, 14,8$ Гц, 2H), 2,92–2,62 (м, 4H), 2,02 (уш. с, 4H); ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 646,3$.

[000700]

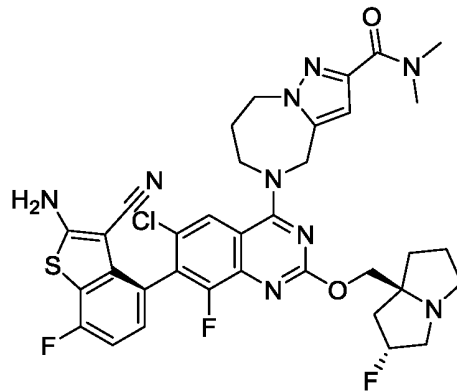
ПРИМЕР 136А



20 5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид

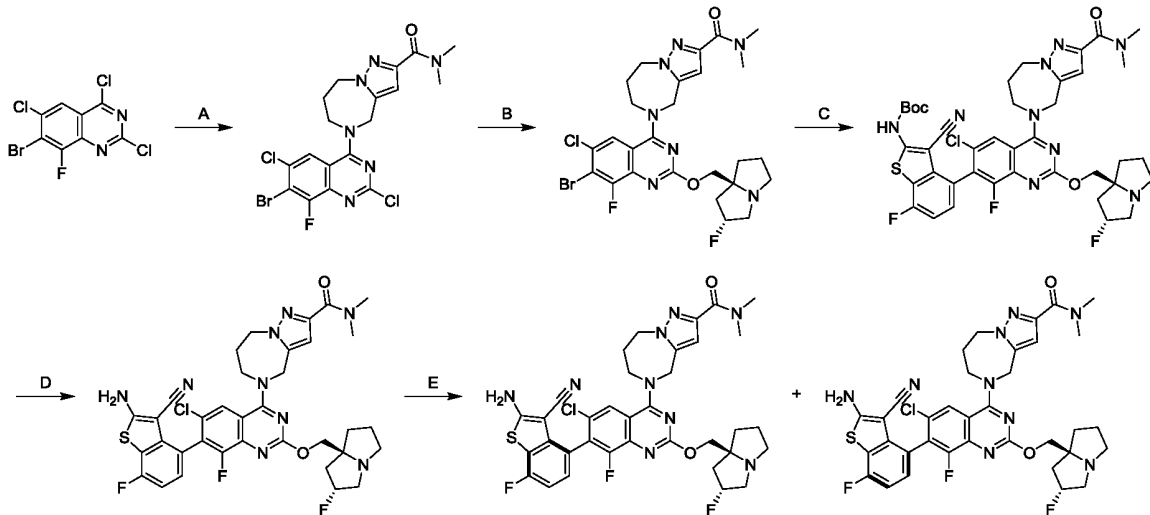
[000701]

ПРИМЕР 136В



5-((7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид

[000702]



[000703] Стадия А. 5-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фтор-хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 7-бром-2,4,6-

10 трихлор-8-фторхиназолина (2,0 г, 1,0 экв.) и DIEA (1,96 г, 2,5 экв.) в DCM (25 мл) добавляли

N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (1,26 г, 1,0 экв.) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM

(3 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с ACN (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (2,85 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 501,1, 503,1.

5 [000704] Стадия В. 5-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-2,6-дихлор-8-фтор-хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (2,65 г, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (5,16 г, 3,0 экв.) в DMF (25 мл) и ТГФ (25 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (1,26 г, 1,5 экв.) и DABCO (651 мг, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 × 30 мл). Органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 624,1, 626,1.

[000705] Стадия С. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-5(6H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси 5-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (1,85 г, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (2,39 г, 2,0 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,90 г, 3,0 экв.) и PdCl₂(DPEPhos) (105 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали и дважды очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в

заголовке соединения (1,20 г, выход 50%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 836,3$.

5 [000706] Стадия D. 5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-5(6H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (1,10 г, 1,0 экв.) в DCM (5,5 мл) добавляли TFA (6 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 3 ч. Смесь концентрировали, подщелачивали водным NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали DCM (4 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, выход 75%) в виде желтого смолистого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 736,1$.

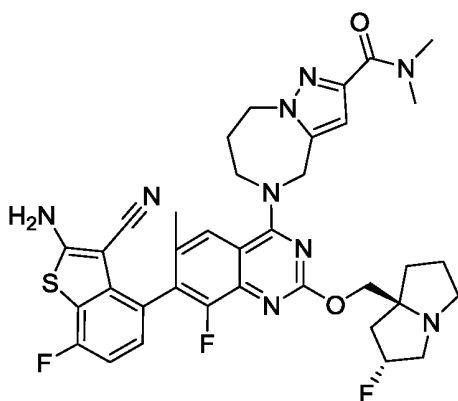
15 [000707] Стадия E. 5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. 5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (790 мг, 1 экв.) очищали 20 посредством СФХ [колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: CO₂-ACN/i-PrOH (0,1% NH₃H₂O); В%: 50%, изократический режим элюирования] с получением двух пиков указанных в заголовке соединений.

25 [000708] Пример 136А (213 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,05 (с, 1H), 7,21 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,06–7,02 (м, 1H), 6,74 (с, 1H) 5,45 (д, J = 66,8 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,52–4,32 (м, 6H), 3,61–3,59 (м, 2H), 3,34 (уш. с, 3H), 3,30–3,00 (м, 5H), 2,65–1,80 (м, 8H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 736,2$; СФХ: д. и. > 99%, колонка Chiralpak AD-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, А: 40% (IPA + ACN) (0,05% DEA), В: CO₂, 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 1,148 мин.

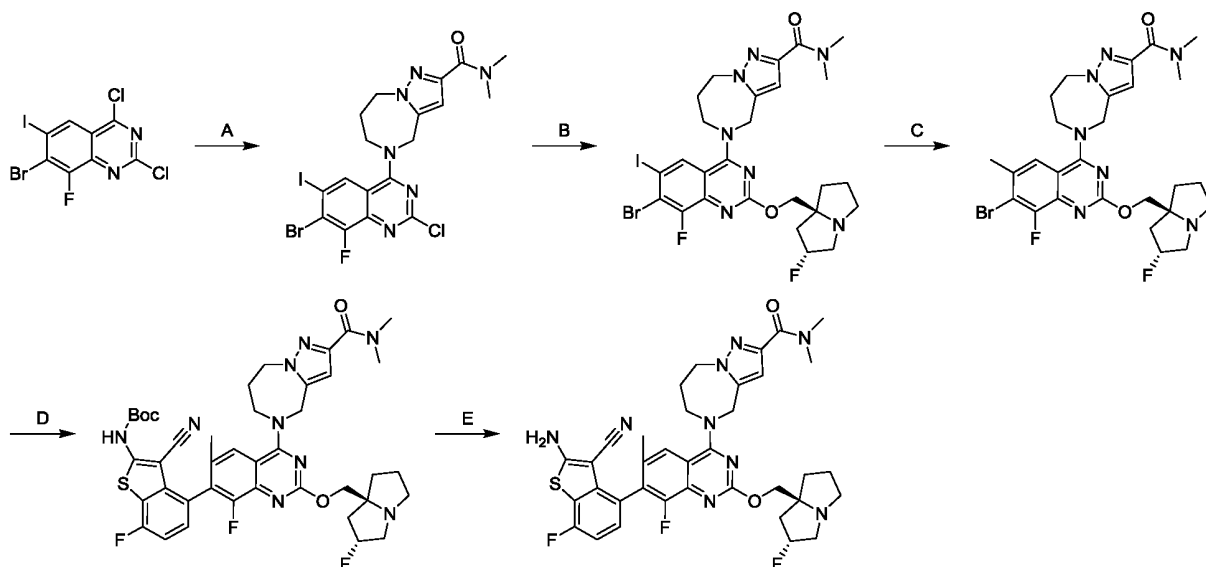
[000709] Пример 136В (205 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 8,05 (с, 1H), 7,21 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,07–7,02 (м, 1H), 6,74 (с, 1H) 5,45 (д, J = 52,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,52–4,33 (м, 6H), 3,67–3,54 (м, 2H), 3,34 (уш. с, 3H), 3,30–3,00 (м, 5H), 2,65–1,90 (м, 8H); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 736,2; СФХ: 5 д. и. > 99%, колонка Chiralpak AD-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, А: 40% (IPA + ACN) (0,05% DEA), В: CO_2 , 3 мл/мин, 220 нм, t_R : 1,991 мин.

[000710]

ПРИМЕР 137



10 5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[*b*]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-*N,N*-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-*a*][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000711] Стадия А. 5-(7-Бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-карбоксамид. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодхиназолина (1,80 г, 1,0 экв.) и DIPEA (1,38 г, 2,5 экв.) в DCM (40 мл) добавляли N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-карбоксамид (844 мг, 0,95 экв.) при -40 °С. Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с ацетонитрилом (30 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,70 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 593,0, 595,0.

[000712] Стадия В. 5-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-карбоксамид (1,60 г, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (644 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (10 мл) и DMF (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,63 г, 3,0 экв.) и DABCO (302 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (4 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил = 3 / 2] с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, выход 92%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 716,0, 718,0.

[000713] Стадия С. 5-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepin-2-карбоксамид (700 мг, 1,0 экв.) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинана (3,5 М, 0,42 мл, 1,5 экв.) в диоксане (9 мл)

добавляли K_2CO_3 (1,5 М, 1,95 мл, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (71,5 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил = 3 / 2] с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, выход 47%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 604,2$.

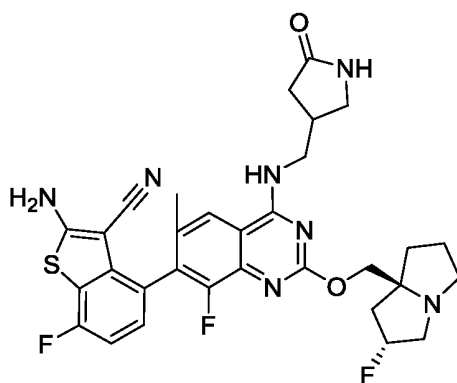
[000714] Стадия D. трет-Бутил-(3-циано-4-(4-(2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси 5-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (290 мг, 1,0 экв.) и Cs_2CO_3 (469 мг, 3,0 экв.) в толуоле (5,0 мл) добавляли трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамат (291 мг, 1,5 экв.) и $Pd(DPEphos)Cl_2$ (33,0 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (4 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил = 1 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (187 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 816,3$.

[000715] Стадия E. 5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[б]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(3-циано-4-(4-(2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамата (95,0 мг,

1,0 экв.) в DCM (1,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С и экстрагировали DCM (4 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (муравьиная кислота) — ацетонитрил; градиент: 16% – 46% за 10 минут] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (42,7 мг, выход 49%, соль HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,53 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,16 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,08–7,00 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,52–5,29 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,56–4,47 (м, 2H), 4,47–4,28 (м, 4H), 3,72–3,42 (м, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,27–3,15 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,55–2,22 (м, 5H), 2,22–2,07 (м, 5H), 2,06–1,94 (м, 1H) ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 716,4.

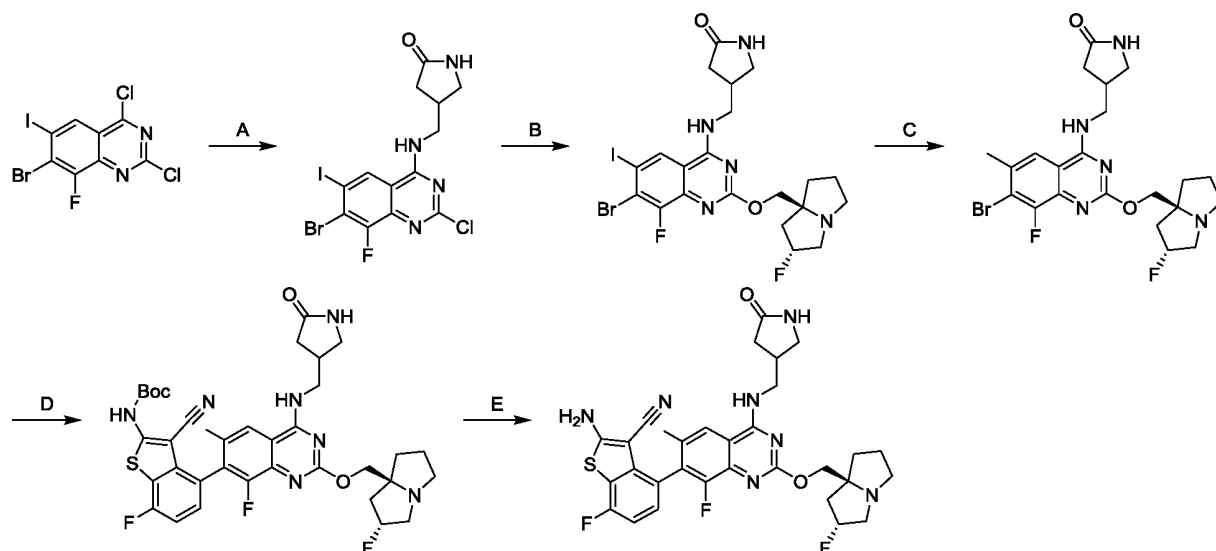
[000716]

ПРИМЕР 138



15

2-Амино-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метил-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000717] Стадия А. 4-(((7-Бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодхиназолина (1,80 г, 1,0 экв.) и DIEA (2,48 г, 4,5 экв.) в DCM (50 мл) добавляли гидрохлорид 4-(аминометил)пирролидин-2-она (610 мг, 0,9 экв.) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Смесь гасили H_2O (50 мл) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и экстрагировали DCM (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с ацетонитрилом (30 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,64 г, выход 49%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, $M+1$, $M+3$): $m/z = 498,9, 500,9$.

[000718] Стадия В. 4-(((7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он. К раствору 4-(((7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (870 мг, 1,0 экв.) и DIPEA (450 мг, 2,0 экв.) в DMSO (0,6 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанол (2,22 г, 8,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 14 часов. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил = 2 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 81%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, $M+1$, $M+3$): $m/z = 622,0, 624,0$.

[000719] Стадия С. 4-(((7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он. К смеси 4-(((7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (310 мг, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (207 мг, 3,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (3,5 М, 285 мкл, 2,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (36,4 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение 20 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (4 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил = 2 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (107 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 510,1, 512,1.

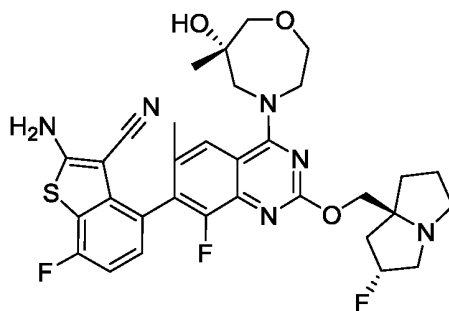
[000720] Стадия D. трет-Бутил-(3-циано-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метил-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси 4-(((7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (40 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (63,4 мг, 2,0 экв.) в диоксане (0,8 мл) добавляли Cs_2CO_3 (63,8 мг, 2,5 экв.) и $PdCl_2(DPEPhos)$ (5,39 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил = 3 / 2] с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 44%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 722,2.

[000721] Стадия E. 2-Амино-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метил-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)

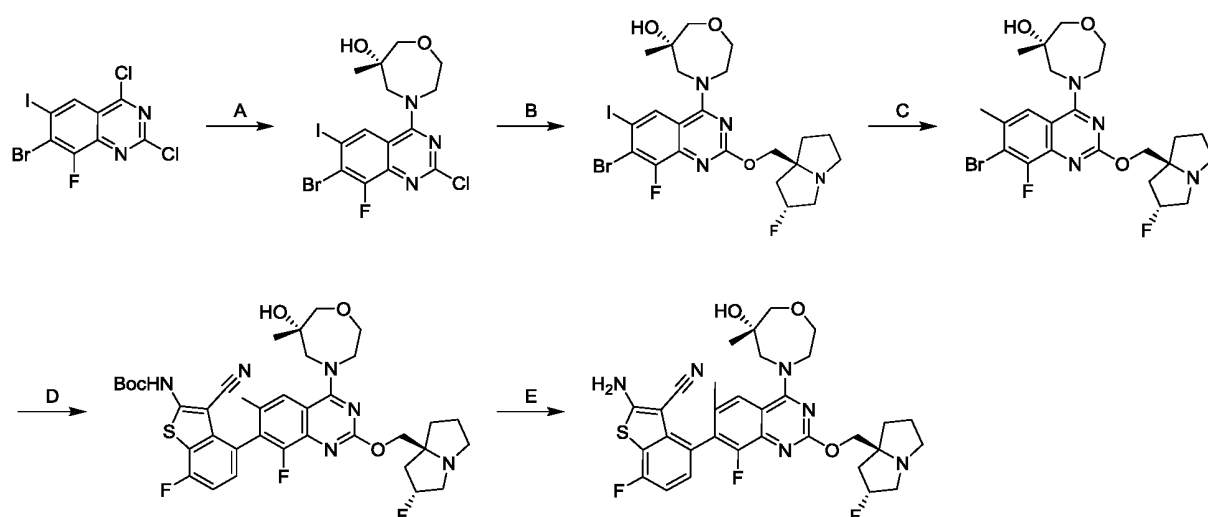
хиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(3-циано-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метил-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (40,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл) и DCM (5 мл) при 0 °С и экстрагировали DCM (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (муравьиная кислота) — ацетонитрил; градиент: 19% – 49% за 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (27,0 мг, выход 78%, соль HCOOH) в виде твердого вещества почти белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,84 (с, 1H), 7,17 (ддд, J = 1,6, 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,08–7,02 (м, 1H), 5,58–5,37 (м, 1H), 4,68–4,45 (м, 2H), 3,94–3,63 (м, 5H), 3,62–3,54 (м, 1H), 3,41–3,33 (м, 1H), 3,27 (дд, J = 4,8, 10,4 Гц, 1H), 3,05–2,95 (м, 1H), 2,66–2,46 (м, 3H), 2,45–2,30 (м, 1H), 2,25 (ддд, J = 3,6, 5,2, 16,8 Гц, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,14–2,00 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 622,3.

[000722]

ПРИМЕР 139



2-Амино-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)-6-метилхиназолин-7-

ил)бензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил

[000723] Стадия А. (S)-4-(7-Бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодхиназолина (1,50 г, 1,0 экв.) и DIEA (1,38 г, 3,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли (S)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол (466 мг, 1,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь гасили с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали DCM (2 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали со смесью PE : EA = 3 : 1 (30 мл) при 20 °С в течение 15 минут с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, выход 76%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 515,9, 517,9.

[000724] Стадия В. (S)-4-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К смеси (S)-4-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (1,30 г, 1,0 экв.), ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (601 мг, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (2,40 г, 3,0 экв.) в ТГФ (15 мл) и DMF (15 мл) добавляли DABCO (282 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным

сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,80 г, неочищенное) в виде желтого масла.

[000725] Стадия С. (S)-4-(7-Бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К смеси (S)-4-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (1,00 г, 1,0 экв.), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (510 мг, 1,3 экв.) и водного K₂CO₃ (1 мл, 1,5 М) в диоксане (8 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (114 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 часов. Смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 27%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 527,2, 529,2.

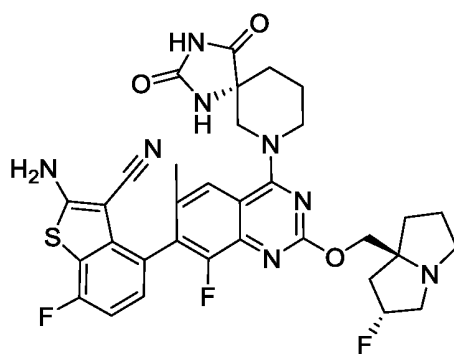
[000726] Стадия D. трет-Бутил-(3-циано-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси (S)-4-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (200 мг, 1,0 экв.), трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (230 мг, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (370 мг, 1,5 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (26,1 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (75,0 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 739,3.

[000727] Стадия Е. 2-Амино-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил.

[000728] К раствору трет-бутил-(3-циано-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (70,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (1,54 г, 114 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь гасили насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 16% – 46% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (36,8 мг, выход 59%, соль HCOOH) в виде розового твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,02 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,08–7,00 (м, 1H), 5,52–5,31 (м, 1H), 4,55–4,26 (м, 4H), 4,06–3,98 (м, 2H), 3,96–3,84 (м, 2H), 3,72–3,65 (м, 1H), 3,65–3,43 (м, 4H), 3,23 (уш. д, J = 2,4 Гц, 1H), 2,57–2,35 (м, 2H), 2,35–2,22 (м, 1H), 2,21–2,08 (м, 5H), 2,07–1,92 (м, 1H), 1,26 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 639,2.

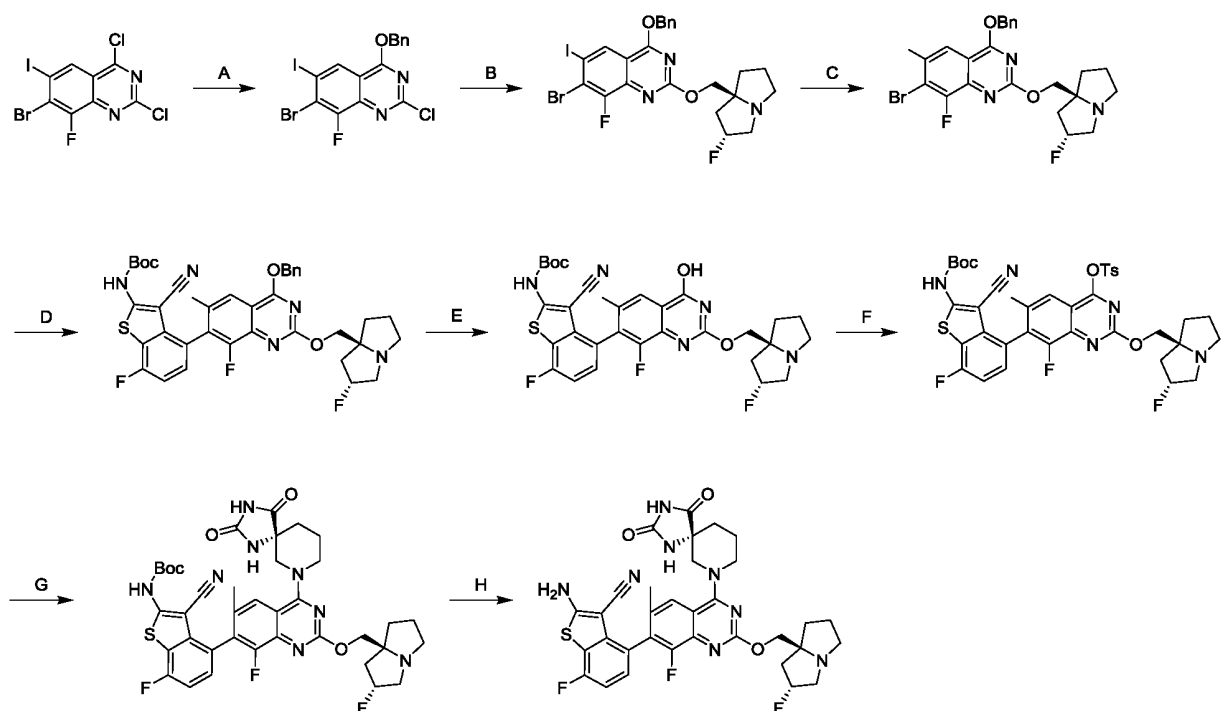
[000729]

ПРИМЕР 140



20

2-Амино-4-(4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000730] Стадия А. 4-(Бензилокси)-7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодхиназолина (2,0 г, 1,0 экв.) и ВпОН (564 мг, 1,1 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли t-BuOK (1 М, 5,69 мл, 1,2 экв.) при -40 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 492,9, 494,9.

[000731] Стадия В. 4-(Бензилокси)-7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолин. К смеси 4-(бензилокси)-7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолина (1,7 г, 1,0 экв.) и DIEA (13,4 г, 30,0 экв.) добавляли ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (1,1 г, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (6 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [в условиях

0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 616,0, 618,0.

5 [000732] Стадия С. 4-(Бензилокси)-7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин. К раствору 4-(бензилокси)-7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-йодхиназолина (500 мг, 1,0 экв.) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (3,5 М, 348 мкл, 1,5 экв.) в диоксане (6,0 мл) добавляли K₂CO₃ (1,5 М в H₂O, 1,62 мл, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (59 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували N₂. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [в условиях 0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 31%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 504,2, 506,2.

15 [000733] Стадия D. трет-Бутил-(4-(4-(бензилокси)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси 4-(бензилокси)-7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолина (280 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (359 мг, 2,0 экв.) в толуоле (6 мл) добавляли Cs₂CO₃ (434 мг, 3,0 экв.) и Pd(DPEphos)Cl₂ (31,7 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували N₂. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 × 5 мл). Органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [в условиях 0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 33%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 716,3.

30 [000734] Стадия E. трет-Бутил-(3-циано-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидрокси-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(4-(бензилокси)-8-фтор-2-

(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (110 мг, 1,0 экв.) в метаноле (2,0 мл) добавляли Pd/C (200 мг, чистота 10%) в атмосфере N₂. Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували H₂. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 626,2.

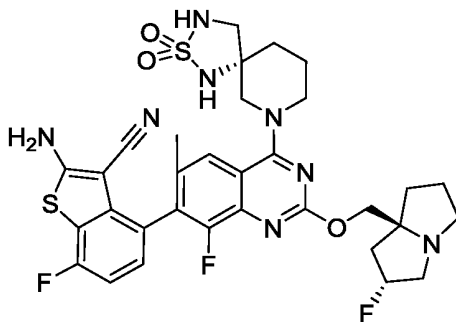
[000735] Стадия F. 7-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил-4-метилбензолсульфонат. К раствору трет-бутил-(3-циано-7-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидрокси-6-метилхиназолин-7-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (90,0 мг, 1,0 экв.) и DIEA (56,0 мг, 3,0 экв.) в DCM (2,0 мл) добавляли TsCl (41,0 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 48 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (5 × 5 мл). Органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (138 мг, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 780,2.

[000736] Стадия G. трет-Бутил-(3-циано-4-(4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору 7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил-4-метилбензолсульфоната (61,0 мг, 1,0 экв.) и DIEA (31,0 мг, 3,0 экв.) в DMF (1,0 мл) добавляли (R)-1,3,7-триазаспиро[4,5]декан-2,4-дион (93,0 мг, 7,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [в условиях 0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 777,3.

[000737] Стадия Н. 2-Амино-4-(4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(3-циано-4-(4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (15,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (1,5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (5,0 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали EtOAc (4 × 4,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN; градиент: 30% – 60% за 9 минут] с получением указанного в заголовке соединения (4,6 мг, выход 35%) в виде розового твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,75 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,16 (ddd, J = 2,8, 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,07–6,97 (м, 1H), 5,39–5,21 (м, 1H), 4,46–4,31 (м, 2H), 4,30–4,13 (м, 2H), 3,60–3,40 (м, 2H), 3,28–3,08 (м, 3H), 3,08–2,90 (м, 1H), 2,39–2,17 (м, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,13 (уш. с, 1H), 2,06–1,82 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 677,2.

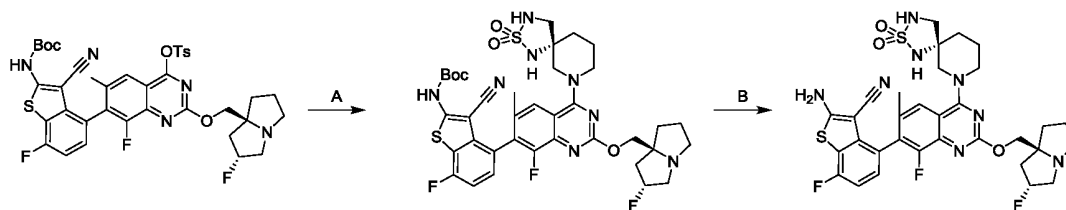
[000738]

ПРИМЕР 141



20

2-Амино-4-(4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000739] Стадия А. трет-Бутил-(3-циано-4-(4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К

5 раствору 7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-4-ил-4-метилбензолсульфоната (61,5 мг, 1,0 экв.) и DIEA (41,2 мкл, 3,0 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли (R)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4,5]декан-2,2-диоксид (90,5 мг, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Смесь
10 фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [вода (0,1% FA) / ацетонитрил = 3 / 2] с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 799,2.

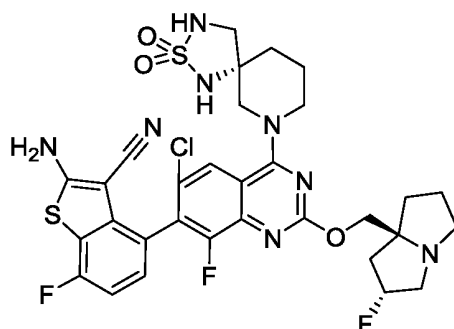
[000740] Стадия В. 2-Амино-4-(4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро [4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-

15 ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(3-циано-4-(4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-метилхиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (25 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,2 мл) добавляли TFA (0,3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в
20 течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (5 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (5,0 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонок: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (гидроксид
25 аммония об./об.)-ACN; градиент: 40% – 70% за 9 минут] с получением указанного в заголовке соединения (4,34 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,79 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 7,18 (дт, J = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,09–7,00 (м,

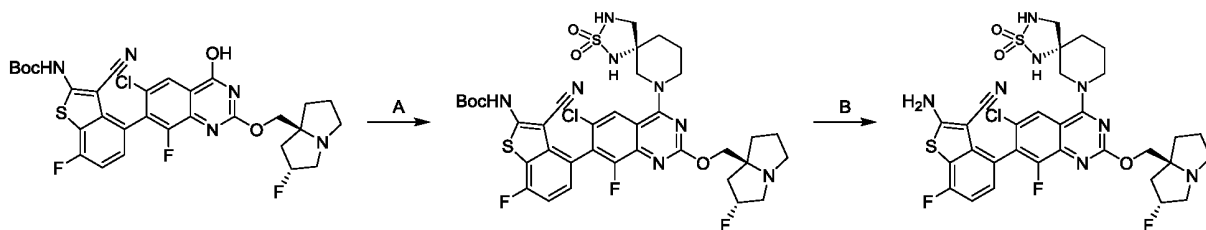
1H), 5,40–5,21 (м, 1H), 4,31–4,24 (м, 2H), 4,17 (уш. дд, $J = 9,2, 13,2$ Гц, 1H), 4,08–3,92 (м, 1H), 3,83–3,64 (м, 2H), 3,52–3,43 (м, 1H), 3,39–3,35 (м, 1H), 3,29–3,15 (м, 3H), 3,08–2,98 (м, 1H), 2,43–2,14 (м, 6H), 2,11–2,06 (м, 1H), 2,04–1,83 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 699,2$.

5 [000741]

ПРИМЕР 142



2-Амино-4-(6-хлор-4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



10

[000742] Стадия А. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К

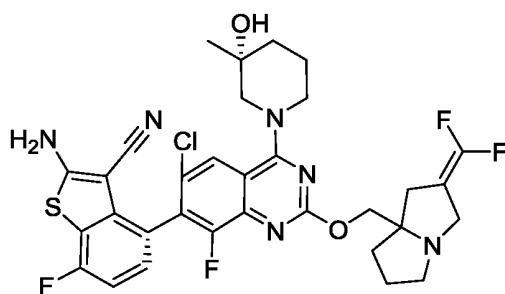
15 раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (100 мг, 1,0 экв.) и TEA (47,0 мг, 3,0 экв.) в DMSO (1,00 мл) добавляли РУВОР (121 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли (R)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид (88,8 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 часов. Смесь

разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (35,0 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 819,3.

[000743] Стадия В. 2-Амино-4-(6-хлор-4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (15,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,50 мл) добавляли TFA (1,54 г, 735 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали, подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонок: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: ACN, В%: 38% – 68% В за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (5,91 мг, выход 22%) в виде твердого вещества почти белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,99–7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28–7,17 (м, 1H), 7,04 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 5,44–5,17 (д, J = 54,8 Гц, 1H), 4,37–4,25 (м, 2H), 4,25–4,10 (м, 1H), 4,07–3,94 (м, 1H), 3,84–3,69 (м, 2H), 3,47 (уш. д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,35 (уш. д, J = 12,4 Гц, 2H), 3,26–3,21 (м, 1H), 3,21–3,15 (м, 1H), 3,11–2,95 (м, 1H), 2,4–2,15 (м, 3H), 2,10–1,85 (м, 7H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 719,2.

[000744]

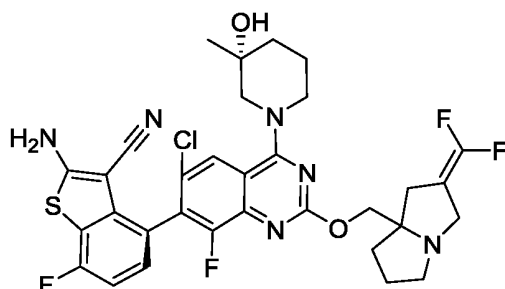
ПРИМЕР 143А



2-Амино-4-(6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил

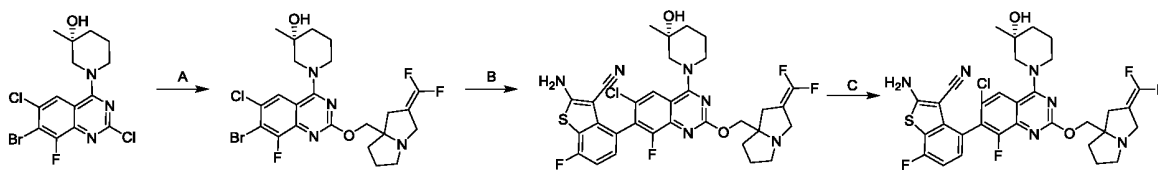
[000745]

ПРИМЕР 143В



5

2-Амино-4-(6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



- 10 [000746] Стадия А. (3R)-1-(7-Бром-6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол. К смеси (R)-1-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (250 мг, 1,0 экв.), (2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (150 мг, 1,3 экв.) и Cs_2CO_3 (597 мг, 3,0 экв.) в DMF (2,5 мл) и ТГФ (2,5 мл) добавляли DABCO
- 15 (68,5 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением
- 20 указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 43%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 561,1, 563,1$.

[000747] Стадия В. трет-Бутил-(4-(6-хлор-2-((2-(дифторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси (3R)-1-(7-бром-6-хлор-2-((2-(дифторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (140 мг, 1,0 экв.), трет-бутил-N-[3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензотиофен-2-ил]карбамата (201 мг, 2,0 экв.) и Cs₂CO₃ (243 мг, 3,0 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (34,3 мг, 0,20 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували N₂. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа. Смесь гасили водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 4 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 50 / 1 до 0 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

[000748] Стадия С. 2-Амино-4-(6-хлор-2-((2-(дифторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-2-((2-(дифторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (80,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,3 мл) добавляли TFA (767 мг, 65 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃ (2,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (гидроксид аммония об./об.), В: ACN, В%: 53% – 83% В за 10 мин] с получением двух пиков указанных в заголовке соединений.

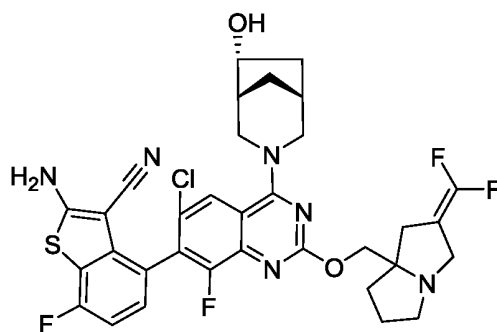
[000749] WX-96019A (8,52 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,07 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 8,8, 9,6 Гц, 1H), 4,39–4,32 (м, 1H), 4,32–4,18 (м, 2H), 4,04 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,83 (уш. д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,49–3,38 (м, 2H), 3,23–3,10 (м, 1H), 2,87–2,79 (м, 1H), 2,78–2,68 (м, 1H), 2,57–2,48 (м, 1H), 2,21–2,08 (м, 2H), 2,05–1,88 (м, 3H), 1,87–1,69 (м,

3H), 1,25 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 673,1; СФХ: колонка Chiralpak AD-3 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, А: 5% – 40% IPA (0,05% DEA), В: CO₂, 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 2,127 и 2,162 мин;

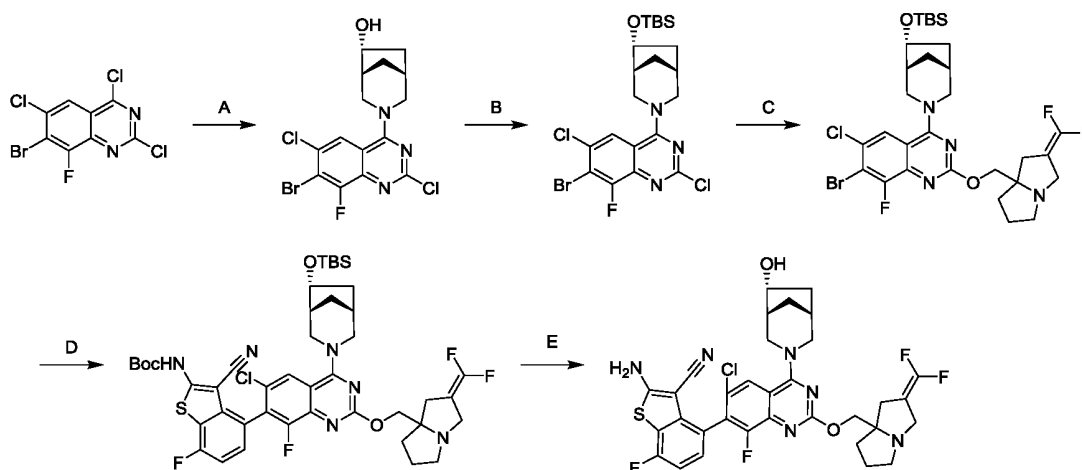
[000750] WX-96019В (8,26 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,04 (с, 1H), 7,21 (дд, J = 4,8, 8,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,4, 9,6 Гц, 1H), 4,38–4,32 (м, 1H), 4,31–4,18 (м, 2H), 4,04 (уш. д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,82 (уш. д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,52 (дд, J = 2,4, 13,8 Гц, 1H), 3,49–3,37 (м, 2H), 3,21–3,11 (м, 1H), 2,87–2,78 (м, 1H), 2,77–2,68 (м, 1H), 2,56–2,48 (м, 1H), 2,21–2,08 (м, 2H), 2,05–1,87 (м, 3H), 1,84–1,67 (м, 3H), 1,27 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 673,1; СФХ: колонка Chiralpak AD-3
5
10 внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм, А: 5% – 40% IPA (0,05% DEA), В: CO₂, 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 1,913 мин.

[000751]

ПРИМЕР 144



2-Амино-4-(6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-
15 8-фтор-4-((1R,5R,6R)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хиназолин-7-ил)-7-
фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



- [000752] Стадия А. (1R,5R,6R)-3-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол. К смеси 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (1,00 г, 1,0 экв.) и DIEA (1,17 г, 3,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли (1R,5R,6R)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол (366 мг, 0,95 экв.) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, выход 98%) в виде желтого твердого вещества.
- 10 [000753] Стадия В. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2,6-дихлор-8-фторхиназолин. К смеси (1R,5R,6R)-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (1,50 г, 1,0 экв.) и TBDMSCl (1,07 г, 2,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли имидазол (727 мг, 3,0 экв.) и DMAP (217 мг, 0,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3×40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат = от 50 / 1 до 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, выход 93%) в виде желтого
- 20 твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 533,8, 535,8$.
- [000754] Стадия С. 7-Бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-((2-(дифторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-

7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин. К смеси 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2,6-дихлор-8-фторхиназолина (500 мг, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (913 мг, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли DABCO (105 мг, 1,0 экв.) и (2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (265 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (8 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 8 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 687,1, 689,1.

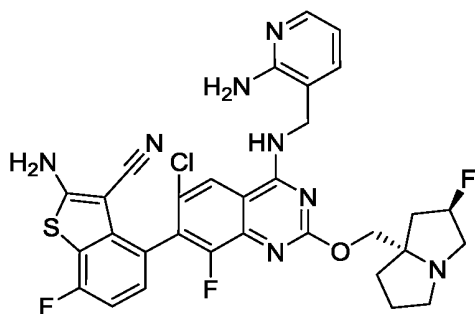
[000755] Стадия D. трет-Бутил-(4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси 7-бром-4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолина (270 мг, 1,0 экв.), трет-бутил-N-[3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фтор-бензотиофен-2-ил]карбамата (254 мг, 1,6 экв.) и Cs₂CO₃ (383 мг, 3,0 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (54,0 мг, 0,20 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

[000756] Стадия E. 2-Амино-4-(6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-4-((1R,5R,6R)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. Раствор трет-бутил-(4-(4-((1R,5R,6R)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-((2-(дифторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-

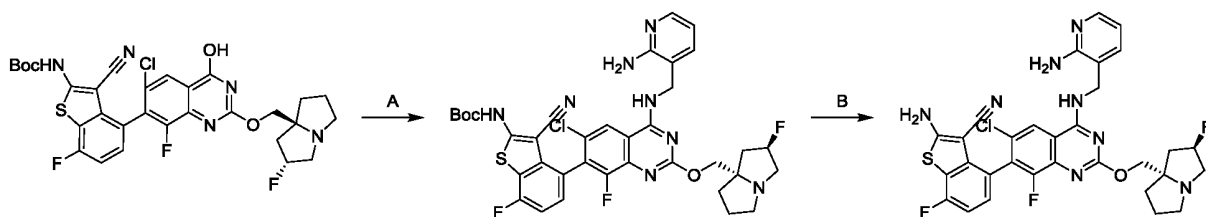
ил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (160 мг, 1,0 экв.) в HCl•MeOH (4 М, 2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: ACN; В%: 25% – 45% за 10 мин] с получением 5 указанного в заголовке соединения (13,3 мг, выход 10%, 0,29 НСООН) в виде твердого вещества почти белого цвета; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,27 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,21 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1Н), 7,09–7,00 (м, 1Н), 4,73 (уш. д, J = 12 Гц, 1Н), 4,69–4,60 (м, 1Н), 4,48–4,30 (м, 3Н), 4,04–3,93 (м, 1Н), 3,66–3,57 (м, 2Н), 3,52–3,43 (м, 1Н), 2,93–2,83 (м, 2Н), 2,61 (уш. д, J = 16,0 Гц, 1Н), 2,37 (уш. д, J = 6,0 Гц, 1Н), 2,30–2,17 (м, 3Н), 2,14–10 1,91 (м, 4Н), 1,90–1,77 (м, 2Н), 1,48 (уш. дд, J = 2,0, 14,0 Гц, 1Н); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 685,1.

[000757]

ПРИМЕР 145



15 2-Амино-4-(4-(((2-аминопиридин-3-ил)метил)амино)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000758] Стадия А. трет-Бутил-(4-(4-(((2-аминопиридин-3-ил)метил)амино)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-

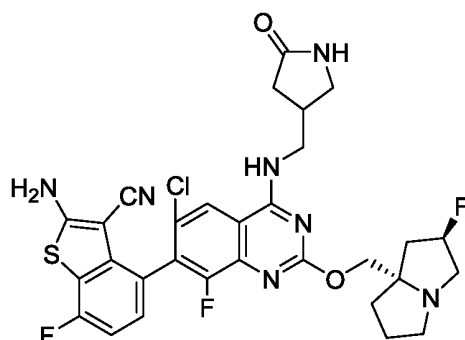
20

(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (100 мг, 1,0 экв.) и TEA (47,0 мг, 3,0 экв.) в DMSO (1 мл) добавляли PyBOP (161 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа, а затем добавляли 3-(аминометил)пиридин-2-амин (57,2 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: АСN; В%: 35% – 65% за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (34,0 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 751,3.

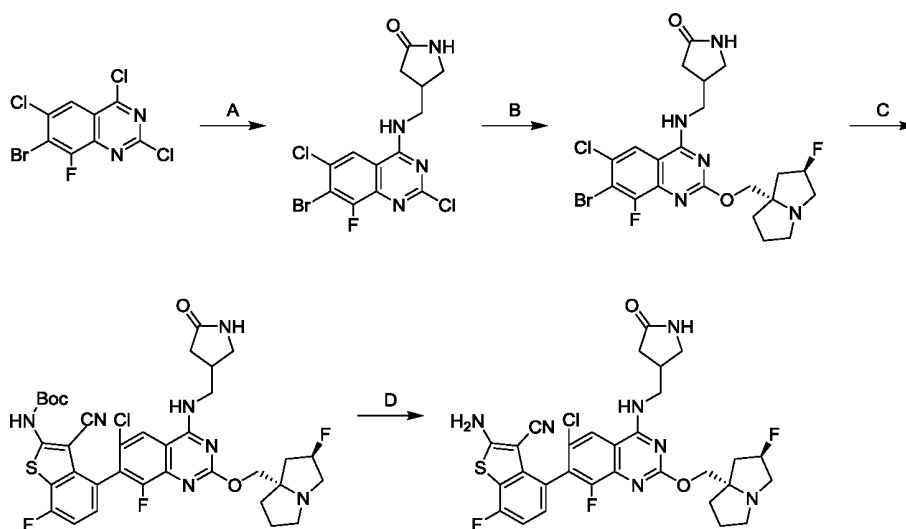
[000759] Стадия В. 2-Амино-4-(4-(((2-аминопиридин-3-ил)метил)амино)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(4-(((2-аминопиридин-3-ил)метил)амино)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (130 мг) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (2,30 г). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (1 мл), нейтрализовали твердым NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2 × 2 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: АСN; В%: 5% – 35% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (25,3 мг, 0,32 НСООН) в виде твердого вещества почти белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,25–8,17 (м, 1H), 7,97–7,87 (м, 1H), 7,67–7,56 (м, 1H), 7,29–7,19 (м, 1H), 7,12–7,00 (м, 1H), 6,71 (дд, J = 5,6, 7,6 Гц, 1H), 5,66–5,36 (м, 1H), 4,77–4,71 (м, 2H), 4,64–4,49 (м, 2H), 3,95–3,73 (м, 3H), 3,46–3,39 (м, 1H), 2,68–2,47 (м, 2H), 2,43–2,23 (м, 3H), 2,18–1,99 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 651,3.

[000760]

ПРИМЕР 146



2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



5

[000761] Стадия А. 4-(((7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он. К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (980 мг, 1,0 экв.) и DIEA (1,15 г, 3,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли гидрохлорид 4-(аминометил)пирролидин-2-она (450 мг, 1,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и растирали с петролейным эфиром (30 мл) при 20 °С в течение 1 часа с получением указанного в заголовке соединения (1,19 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): m/z = 406,9, 408,9.

[000762] Стадия В. 4-(((7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он. Смесь 4-

(((7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (600 мг, 1,0 экв.) в ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метаноле (1,87 г, 8,0 экв.) перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. Смесь растирали с EtOAc (20 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (520 мг, выход 56%) в виде
5 твердого вещества почти белого цвета; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 530,1, 532,1.

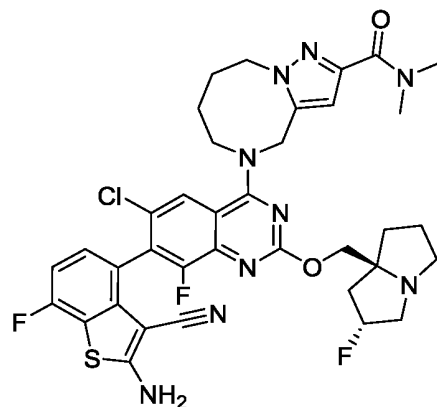
[000763] Стадия С. трет-Бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси 4-(((7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)амино)
10 метил)пирролидин-2-она (350 мг, 1,0 экв.), трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (400 мг, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (645 мг, 3,0 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (45,3 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2 ×
15 30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (205 мг, выход 28%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 742,2.

[000764] Стадия D. 2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата
20 (200 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (1,54 г, 50 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли DCM (5,0 мл) и добавляли насыщ. NaHCO₃ (5,0 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 12% – 42% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения
25 (8,08 мг, выход 5%, соль HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц,
30

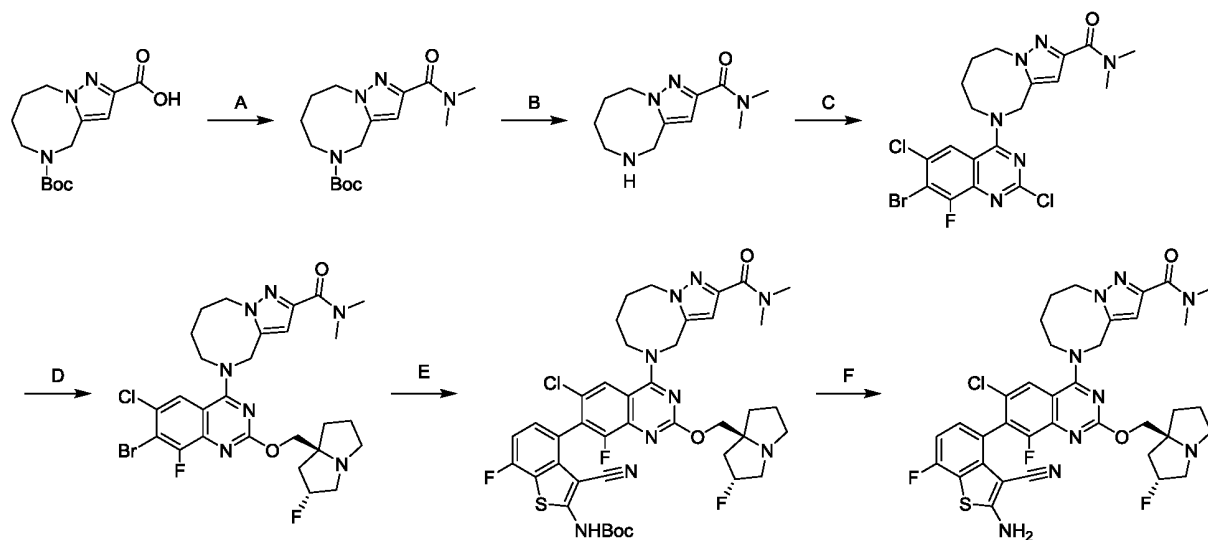
МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,14 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,11–6,95 (м, 1H), 5,52–5,34 (м, 1H), 4,57–4,35 (м, 2H), 3,85–3,69 (м, 2H), 3,69–3,42 (м, 4H), 3,30–3,18 (м, 3H), 3,07–2,92 (м, 1H), 2,57–2,49 (м, 1H), 2,48–2,37 (м, 1H), 2,37–2,10 (м, 4H), 2,09–1,94 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 642,2.

5 [000765]

ПРИМЕР 147



5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R, 7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазоцин-2-карбоксамид



10

[000766] Стадия А. трет-Бутил-2-(диметилкарбамоил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазоцин-5(4H)-карбоксилат. К раствору 5-(трет-

- бутоксикарбонил)-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazоцин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 1,0 экв.), DIEA (788 мг, 6,0 экв.) и HATU (1,16 г, 3,0 экв.) в DMF (3,0 мл) добавляли диметиламин (2 М, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (4,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл).
- 5 Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 5,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (285 мг, выход 87%) в виде оранжевого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 323,2.
- 10 [000767] Стадия В. N,N-Диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид. Смесь трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло [1,5-а][1,4]дiazоцин-5(4Н)-карбоксилата (200 мг, 1,0 экв.) в HCl•диоксане (4 М, 2,00 мл, 13 экв.) перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли MeOH (2,0 мл). В смесь добавляли NaHCO₃ (0,3 г). Смесь перемешивали при
- 15 20 °С в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 223,2.
- [000768] Стадия С. 5-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид. К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (168 мг, 1,0 экв.) и DIEA (395 мг, 6,0 экв.) в DCM (2,0 мл) добавляли
- 20 N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид (170 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 0,5 часа. Смесь гасили водой (2,0 мл) при 0 °С и экстрагировали DCM (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 ×
- 25 5,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 514,9, 516,9.
- [000769] Стадия D. 5-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-
- 30 гексагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2,6-дихлор-

8-фторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид (200 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (56,2 мг, 1,0 экв.) в DMF (2,0 мл) и ТГФ (2,0 мл) добавляли DABCO (43,5 мг, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (379 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (2,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 5,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 638,0, 640,1.

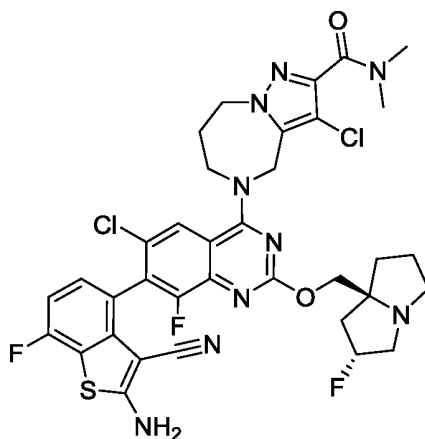
[000770] Стадия Е. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazоцин-5(4H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси 5-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид (100 мг, 1,0 экв.), трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (94,9 мг, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (153 мг, 3,0 экв.) в толуоле (1,0 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (10,8 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (2,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 3,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 850,7.

[000771] Стадия F. 5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-

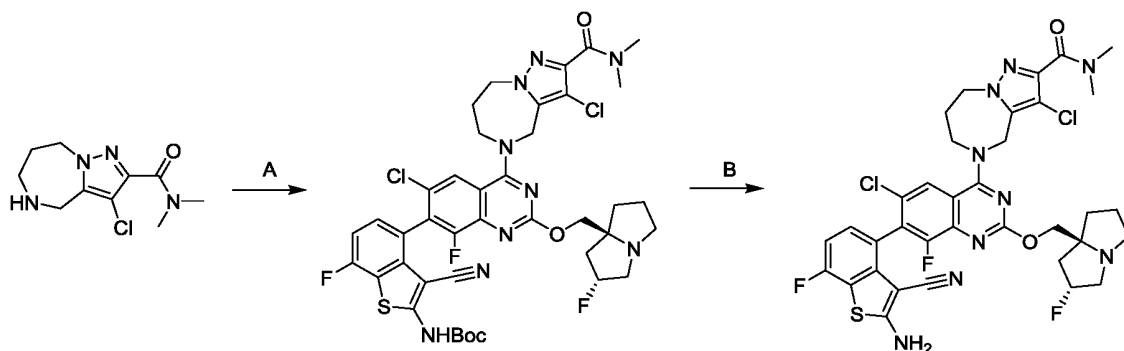
а][1,4]дiazоцин-5(4H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (70,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (2,0 мл) добавляли TFA (1,54 г, 163 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2,0 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 18% – 38% за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (23,2 мг, выход 35%, 0,33 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,88 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,48–5,29 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,45 (уш. с, 2H), 4,40–4,23 (м, 2H), 4,07 (уш. с, 2H), 3,58–3,38 (м, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,16 (уш. д, J = 4,8 Гц, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,50–2,27 (м, 2H), 2,25–2,15 (м, 1H), 2,10 (уш. д, J = 5,6 Гц, 2H), 1,99 (уш. с, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 750,2.

15 [000772]

ПРИМЕР 148



5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид

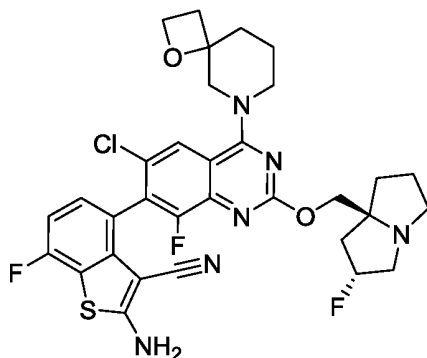


- [000773] Стадия А. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-(3-хлор-2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. Смесь трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (60 мг, 1,0 экв.), ТЕА (28,2 мг, 3,0 экв.) и РУВОР (72,5 мг, 1,5 экв.) в DMSO (1 мл) перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли 3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (63,1 мг, 2,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь гасили водой (2,0 мл) и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 870,4.
- 15 [000774] Стадия В. 5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-4-(3-хлор-2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (50,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (3,0 мл) добавляли TFA (2,30 г) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA), В: ACN; 20% – 50% за 10 мин] с получением указанного в заголовке

соединения (14,6 мг, выход 32%, 0,338 НСООН) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 7,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,24–7,17 (м, 1H), 7,08–7,00 (м, 1H), 5,48–5,26 (м, 1H), 5,13–4,98 (м, 2H), 4,41 (уш. д, J = 9,6 Гц, 2H), 4,36–4,24 (м, 4H), 3,59–3,33 (м, 4H), 3,14 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 2,50–2,33 (м, 3H), 2,33–2,16 (м, 2H), 2,12–1,92 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 770,4.

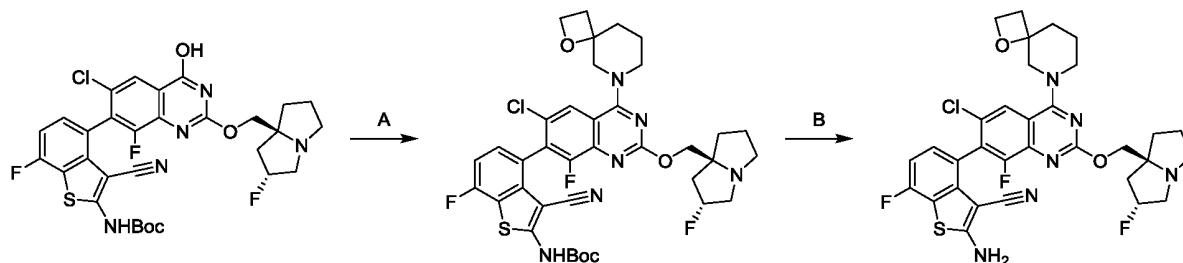
[000775]

ПРИМЕР 149



2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил

10



[000776] Стадия А. трет-Бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (50,0 мг, 1,0 экв.) и ТЕА (23,5 мг, 3,0 экв.) в DMSO (0,5 мл) добавляли РУВОР (60,4 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа, а затем добавляли 1-окса-8-

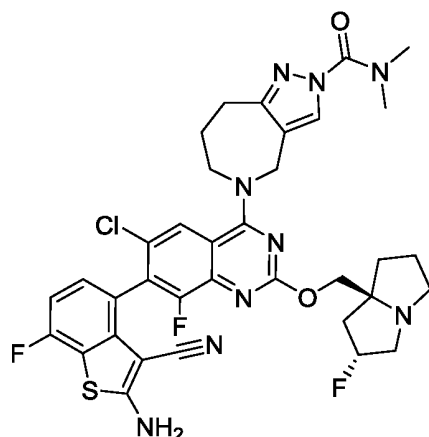
15

азаспиро[3.5]нонан (19,7 мг, 2,0 экв., щавелевая кислота). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 3,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 755,5.

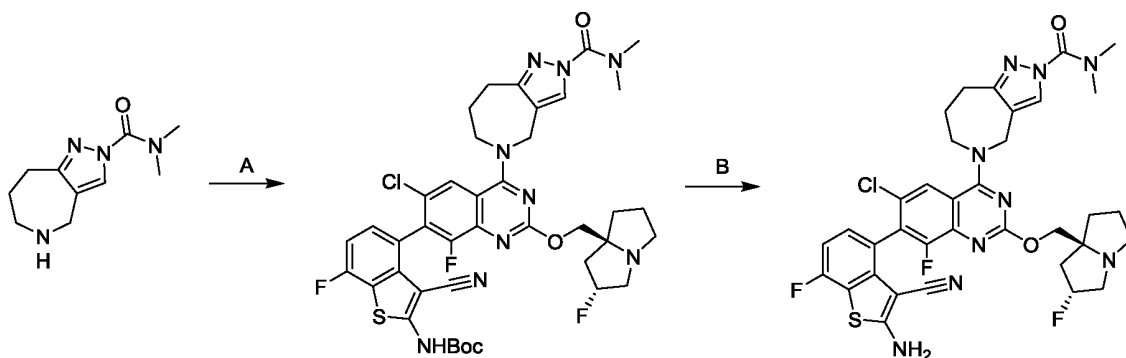
[000777] Стадия В. 2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (88,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,67 мл) добавляли TFA (507 мг, 38,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли насыщенным TEA (2,0 мл) при -40 °С. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [waters xbridge C18 150 × 50 мм × 10 мкм; А: вода (NH₄HCO₃); В: ACN; В%: 48% – 78% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (16,0 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,24–7,93 (м, 3H), 7,32–7,21 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,38–5,14 (м, 1H), 4,53–4,35 (м, 2H), 4,23–3,86 (м, 4H), 3,73–3,45 (м, 1H), 3,18–2,96 (м, 4H), 2,86–2,77 (м, 1H), 2,35–2,25 (м, 2H), 2,17–1,98 (м, 4H), 1,89–1,68 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 655,3.

[000778]

ПРИМЕР 150



5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R, 7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4H)-карбоксамид



5

[000779] Стадия А. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-2,6,7,8-

10 тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-5(4H)-ил)-8-фтор-2-(((2R, 7aS)-2-фтортетрагидро-1H-
пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-
ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R, 7aS)-2-фтортетрагидро-1H-

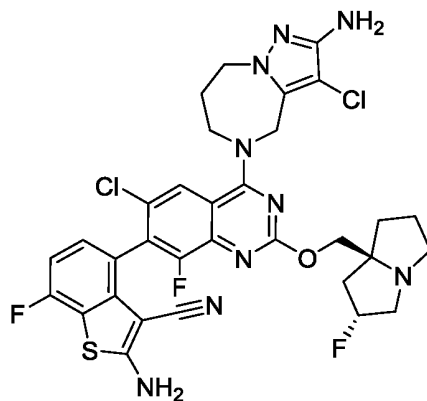
15 пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-
фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (60,0 мг, 1,0 экв.) и ТЕА (28,2 мг, 3 экв.) в DMSO
(1 мл) добавляли РУВОР (72,5 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в
течение 0,5 часа и добавляли N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4H)-
карбоксамид (38,7 мг, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1,5
часа. Смесь разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10,0 мл).
Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия,

концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (58,0 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 836,5.

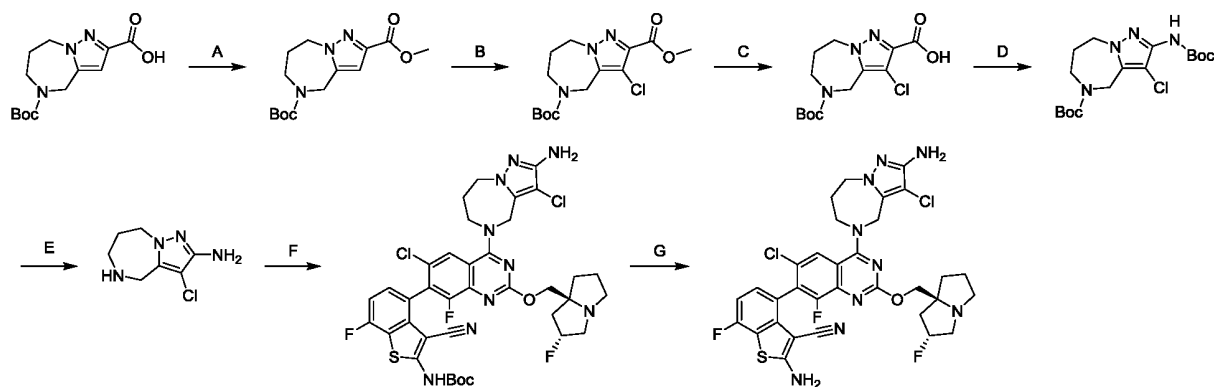
[000780] Стадия В. 5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4H)-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-2,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-5(4H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (53,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (0,80 мл, 169 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (FA), В: ACN; В%: 25% – 55% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (17,1 мг, выход 35%, 0,096 FA) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ = 8,16 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,24–7,14 (м, 1H), 7,03 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 5,45–5,25 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,38–4,21 (м, 4H), 3,52–3,35 (м, 2H), 3,24–3,15 (м, 6H), 3,14–3,03 (м, 2H), 3,01–2,92 (м, 2H), 2,29 (уш. д, J = 3,6 Гц, 5H), 2,11–1,99 (м, 2H), 1,97–1,83 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 736,5.

[000781]

ПРИМЕР 151



20 2-Амино-4-(4-(2-амино-3-хлор-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-5(6H)-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000782] Стадия А. 5-(трет-Бутил)-2-метил-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2,5(6Н)-дикарбоксилат. К раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоновой кислоты (5,00 г, 1,0 экв.) в дихлорметане (100 мл) в метаноле (50,0 мл) по каплям добавляли TMSClN_2 (2 М, 26,7 мл, 3,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2,5 часа. Реакционную смесь гасили с помощью AcOH (4 мл, добавляли по каплям). Смесь концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане (50,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,36 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 296,1$.

[000783] Стадия В. 5-(трет-Бутил)-2-метил-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2,5(6Н)-дикарбоксилат. К раствору 5-(трет-бутил)-2-метил-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2,5(6Н)-дикарбоксилата (5,60 г, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (26,0 мл) добавляли NCS (3,04 г, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (100 мл), нейтрализовали с помощью NaHCO_3 (5,0 г) и экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (3 × 400 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,24 г, неочищенное) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 330,2$.

[000784] Стадия С. 5-(трет-Бутоксикарбонил)-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоновая кислота. К раствору 5-(трет-бутил)-2-метил-3-

хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepин-2,5(6Н)-дикарбоксилата (7,14 г, 1,0 экв.) в метаноле (35,0 мл) добавляли раствор LiOH•H₂O (2,73 г, 3,0 экв.) в воде (35,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10,0 мл) для удаления примесей. Водную фазу охлаждали до 0 °С, подкисляли соляной кислотой (1 М) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (3 × 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, выход 70%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 12,95 (с, 1Н), 4,53 (уш. с, 2Н), 4,49–4,43 (м, 2Н), 3,66 (уш. с, 2Н), 1,81 (уш. с, 2Н), 1,36 (с, 9Н); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 316,2.

[000785] Стадия D. трет-Бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepин-5(6Н)-карбоксилат. Смесь 5-(трет-бутоксикарбонил)-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 1,0 экв.), DPPA (1,31 г, 1,5 экв.), TEA (961 мг, 3,0 экв.) и молекулярного сита 4 Å (100 мг, 1,0 экв.) в *t*-BuOH (20,0 мл) перемешивали при 100 °С в течение 5 часов в атмосфере азота. Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 1 / 0 до 1 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,27 (уш. с, 1Н), 4,45 (уш. с, 2Н), 4,40–4,30 (м, 2Н), 3,71 (уш. с, 2Н), 1,94 (уш. с, 2Н), 1,52 (с, 9Н), 1,44 (с, 9Н); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 387,2.

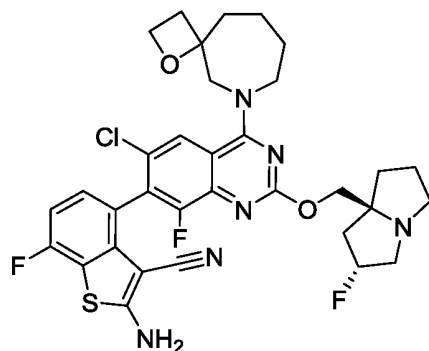
[000786] Стадия E. 3-Хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepин-2-амин. К раствору трет-бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4] diazepин-5(6Н)-карбоксилата (341 мг, 1,0 экв.) в MeOH (3,41 мл) добавляли HCl•MeOH (4 М, 10,2 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (5,0 мл) и нейтрализовали с помощью NaHCO₃ (0,2 г). Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 187,4.

[000787] Стадия F. трет-Бутил-(4-(4-(2-амино-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)-5-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (50 мг, 1,0 экв.) в DMSO (0,2 мл) добавляли TEA (23,5 мг, 3,0 экв.) и PyBOP (60,4 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа и добавляли 3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-амин (40,4 мг, 2,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Смесь гасили водой (2,0 мл) при 20 °С и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 98%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 814,2.

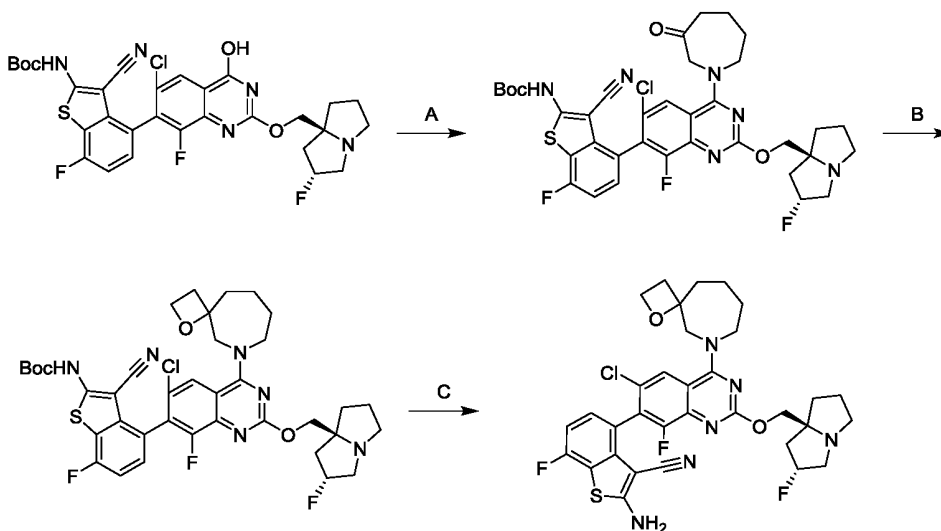
[000788] Стадия G. 2-Амино-4-(4-(2-амино-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(4-(2-амино-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (50 мг, 1,0 экв.) в DCM (3,0 мл) добавляли TFA (2,30 г, 329 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (14,8 мг, выход 33%, 0,28 НСООН) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ = 7,92 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,4, 9,6 Гц, 1H), 5,49–5,26 (м, 1H), 5,01–4,91 (м, 2H), 4,35–4,21 (м, 4H), 4,16–4,10 (м, 2H), 3,57–3,34 (м, 3H), 3,18–3,06 (м, 1H), 2,49–2,18 (м, 5H), 2,14–1,91 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 714,2.

[000789]

ПРИМЕР 152



2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.6]декан-6-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



5

[000790] Стадия А. трет-Бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(3-оксаазепан-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (150 мг, 1,0 экв.) в DMSO (1,0 мл) добавляли TEA (70 мг, 3,0 экв.) и RuBOP (181 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 0,5 часа, а затем добавляли азапан-3-он (105 мг, 2,0 экв, соль TFA). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 часов. Смесь гасили водой (30 мл) при 20 °С и экстрагировали EtOAc (2 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным

15

сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 10 / 1$) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, выход 22%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, $M+1$): $m/z = 741,4$.

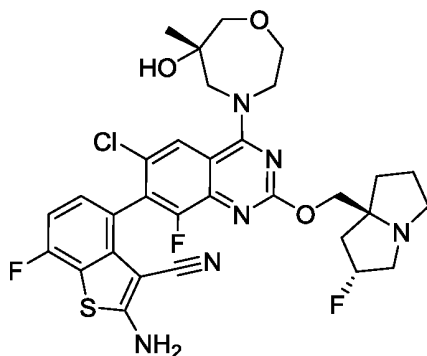
[000791] Стадия В. трет-Бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.6]декан-6-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору йодида триметилсульфоксония (44,5 мг, 3,0 экв.) в *t*-BuOH (1,0 мл) добавляли *t*-BuOK (0,2 мл, 1 М, 3,0 экв.) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1,5 часа. Затем добавляли раствор трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(3-оксоазепан-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (50,0 мг, 1,0 экв.) в *t*-BuOH (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 часов. Смесь гасили водой (10 мл) при 20 °С и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 10 / 1$) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, выход 9,6%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, $M+1$): $m/z = 769,2$.

[000792] Стадия С. 2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.6]декан-6-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.6]декан-6-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (8,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TFA (767 мг, 517 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 6 часов. Смесь гасили с помощью TEA (1,5 мл) при -40 °С, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN];градиент: 62% – 92% В за 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta =$

8,50 (с, 1H), 8,11 (с, 2H), 7,22 (дд, $J = 5,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,17–7,12 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,39–5,25 (м, 1H), 4,65–4,35 (м, 1H), 4,35–3,97 (м, 4H), 3,63–3,59 (м, 2H), 2,75–3,10 (м, 4H), 2,50–2,26 (м, 8H), 1,9–1,69 (м, 7H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 669,2$.

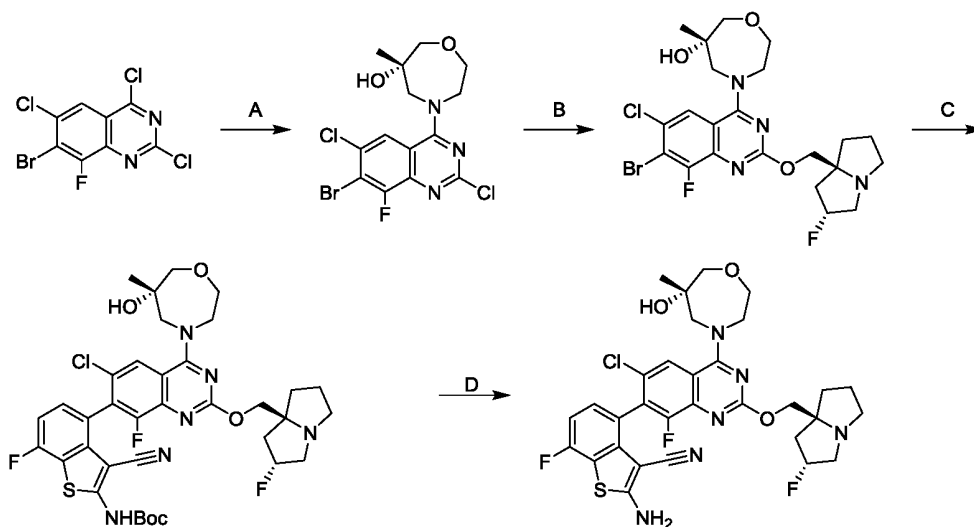
[000793]

ПРИМЕР 153



5

2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



10 [000794] Стадия А. (S)-4-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (500 мг, 1,0 экв.) и DIEA (587 мг, 3,0 экв.) в DCM (5,0 мл) добавляли (S)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол (254 мг, 1,0 экв., HCl). Реакционную смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Смесь

разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 15,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (657 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 424,1, 426,1.

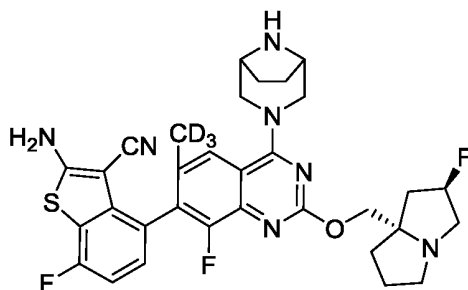
[000795] Стадия В. (S)-4-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К раствору (S)-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (900 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (506 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (5,0 мл) и DMF (5,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,07 г, 3,0 экв.) и DABCO (238 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 100 / 0 до 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 547,1, 549,0.

[000796] Стадия С. трет-Бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси (S)-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (150 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (111 мг, 1,0 экв.) в толуоле (1,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (268 мг, 3,0 экв.) и Pd(DPEPhos)Cl₂ (18,8 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (78,0 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 759,5.

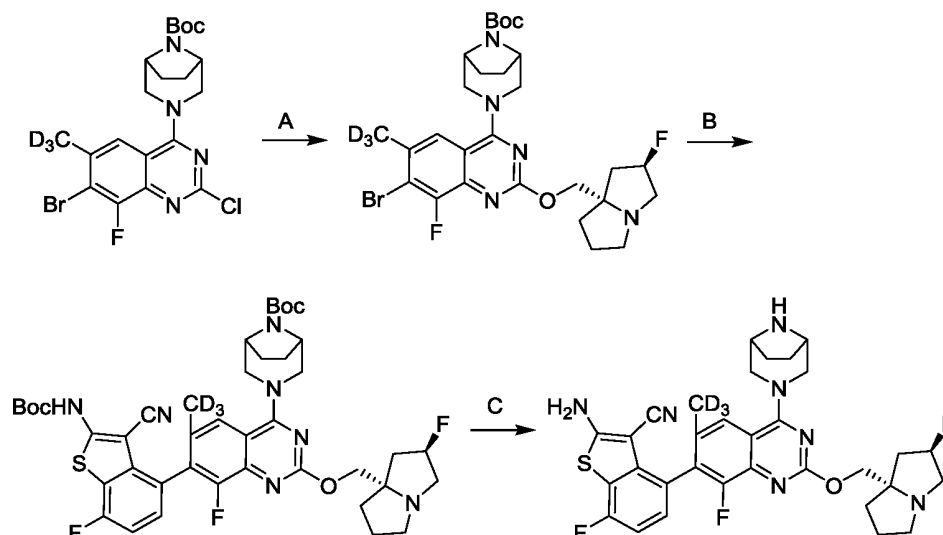
[000797] Стадия D. 2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (60,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,8 мл) добавляли TFA (614 мг, 68,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли водным раствором NaHCO₃ (1,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA); В: ACN; В%: 18% – 48% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (34,3 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8,62–8,46 (м, 1H), 8,19–8,08 (м, 2H), 7,31–7,09 (м, 2H), 5,42–5,14 (м, 2H), 4,32–4,17 (м, 1H), 4,15–4,05 (м, 2H), 4,03–3,91 (м, 3H), 3,89–3,67 (м, 2H), 3,55 (уш. д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,09 (уш. д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 3,01 (уш. с, 1H), 2,88–2,78 (м, 1H), 2,15–1,98 (м, 3H), 1,89–1,73 (м, 3H), 1,14 (уш. д, *J* = 8,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 659,3.

[000798]

ПРИМЕР 154



4-(4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000799] Стадия А. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (85,0 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (41,5 мг, 1,5 экв.) в DMF (0,5 мл) и ТГФ (0,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (170 мг, 3,0 экв.) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (19,5 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 611,5, 613,5.

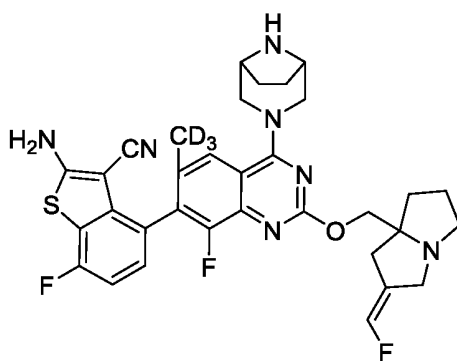
[000800] Стадия В. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (75,0 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (64,4 мг, 1,3 экв.) в толуоле (0,5 мл) добавляли Pd(DPEPhos)Cl₂ (8,43 мг, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (120 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь

перемешивали при 110 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 823,6.

- 5 [000801] Стадия С. 4-(4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-
- 10 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (45,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,4 мл) добавляли TFA (0,2 мл, 49 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (0,1% FA), В: ACN, В%: 4% – 34% В за 10 мин] с
- 15 получением указанного в заголовке соединения (27,4 мг, выход 74%, 0,44 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,02 (уш. с, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,25–7,16 (м, 1H), 7,14–7,06 (м, 1H), 5,44–5,20 (м, 1H), 4,41 (уш. д, J = 12,4 Гц, 2H), 4,21–4,04 (м, 2H), 4,00 (уш. с, 2H), 3,60 (уш. д, J = 12,4 Гц, 2H), 3,20–3,05 (м, 4H), 2,95–2,82 (м, 1H), 2,22–1,99 (м, 3H), 1,93–1,71 (м, 7H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 623,5.

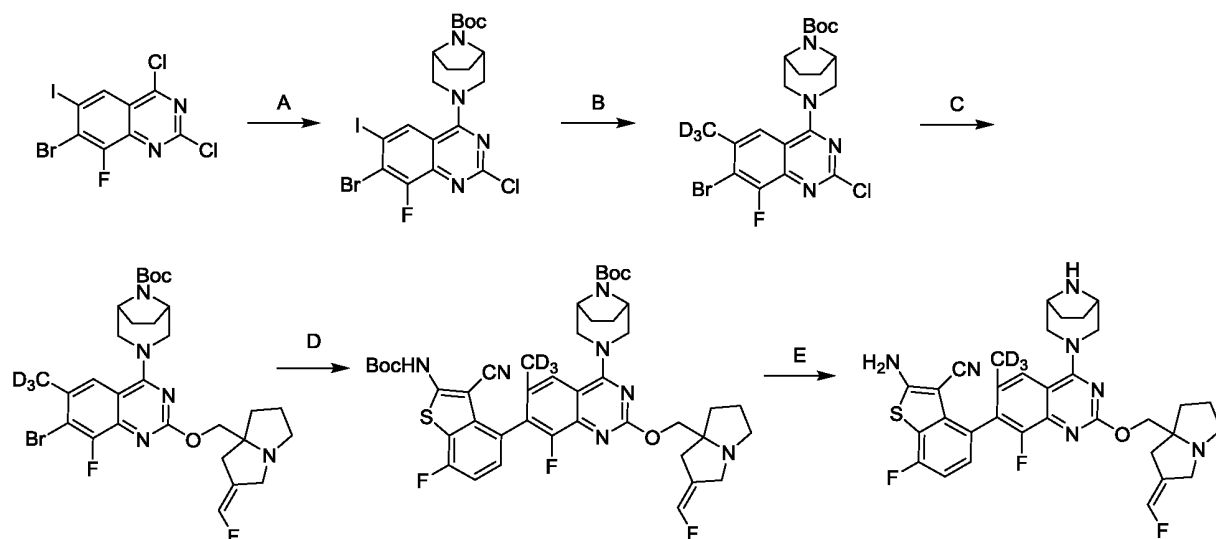
[000802]

ПРИМЕР 155



20

4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000803] Стадия А. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодхиназолина (4,40 г, 1,0 экв.) и DIEA (14,8 г, 22 экв.) в DCM (45 мл) добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,66 г, 1,5 экв.) при -40 °С. Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (80,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 100 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 100 / 1 до 4 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 597,0, 598,9.

[000804] Стадия В. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (6,0 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М, 241 мкл, 1,2 экв.) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 часа и добавляли йодметан-d₃ (109 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (8,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 4,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1%

муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (90,0 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 488,2, 490,2$.

[000805] Стадия С. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((S,Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (140 мг, 1,0 экв.) и (S,Z)-(2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (54,0 мг, 1,1 экв.) в DMF (0,5 мл) и ТГФ (0,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (280 мг, 3,0 экв.) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (32,1 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (35,0 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 623,4, 625,4$.

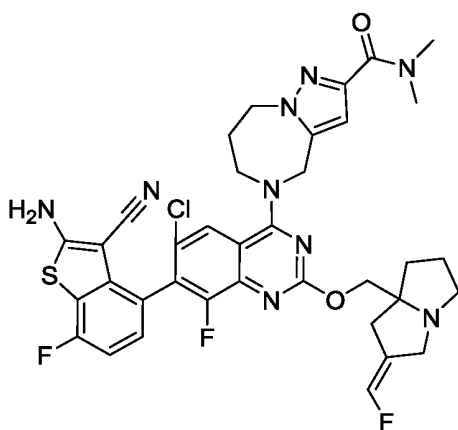
[000806] Стадия D. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((S,Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((S,Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60,0 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (43,0 мг, 1,3 экв.) в толуоле (0,5 мл) добавляли Pd(DPEPhos)Cl₂ (5,63 мг, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (80,0 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 835,5$.

[000807] Стадия E. 4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-8-фтор-2-(((S,Z)-2-

(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-6-(метил-d₃)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (45,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,4 мл) добавляли TFA (307 мг, 49 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали, а затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1,0 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 2,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 × 2,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (0,1% FA), В: ACN, В%: 9% – 39% В за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (21,9 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,21–7,97 (м, 2Н), 7,50 (с, 1Н), 7,24–7,14 (м, 1Н), 7,13–7,02 (м, 1Н), 6,89–6,58 (м, 1Н), 4,42–4,25 (м, 2Н), 4,14–3,98 (м, 2Н), 3,80–3,66 (м, 3Н), 3,53–3,43 (м, 3Н), 3,06–2,96 (м, 1Н), 2,70–2,56 (м, 2Н), 2,34 (уш. д, J = 9,6 Гц, 2Н), 2,03–1,59 (м, 8Н); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 635,4.

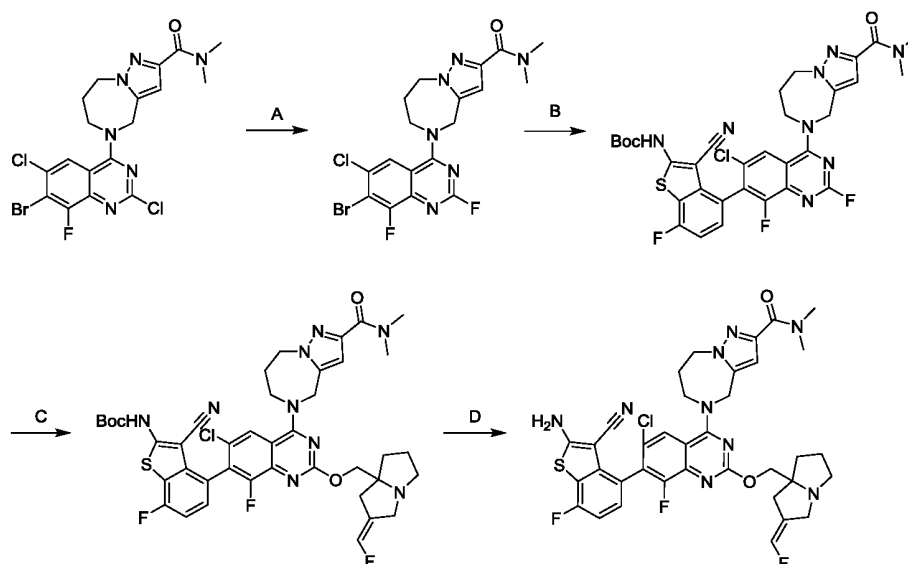
[000808]

ПРИМЕР 156



15

(Z)-5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000809] Стадия А. 5-(7-Бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-
 5 а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (600 мг, 1,0 экв.) в DMSO (6 мл) добавляли KF (2,08 г, 30 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением
 10 указанного в заголовке соединения (580 мг, выход 93%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 485,2, 487,2$.

[000810] Стадия В. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-2,8-дифторхиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору 5-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-
 15 ил)-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (300 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамата (624 мг, 2,5 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли дихлор[бис(дифенилфосфинофенил)эфир]палладий (II) (84,9 мг, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (604 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Смесь
 20 разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные

органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 70%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 697,1$.

[000811] Стадия С. трет-Бутил-(Z)-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору (Z)-(2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метанола (73,7 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (1,5 мл) добавляли NaH (51,6 мг, чистота 60%, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа и по каплям добавляли раствор трет-бутил-N-[4-[6-хлор-4-[2-(диметилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5-ил]-2,8-дифторхиназолин-7-ил]-3-циано-7-фторбензотиофен-2-ил]карбамата (300 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (1,5 мл) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 9,6%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 848,2$.

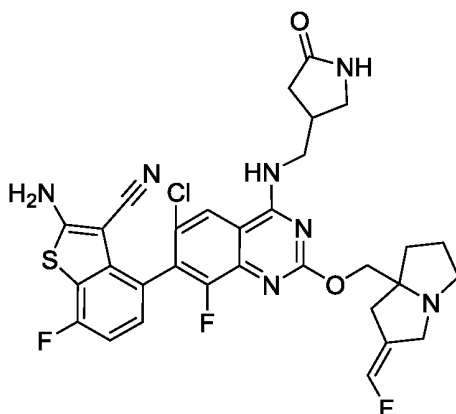
[000812] Стадия D. (Z)-5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (30 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (4,61 г, 1142 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в воде (1 мл), нейтрализовали твердым NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (2×2 мл).

Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA), В: АСN; В%: 25% – 55% за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (13,8 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества;

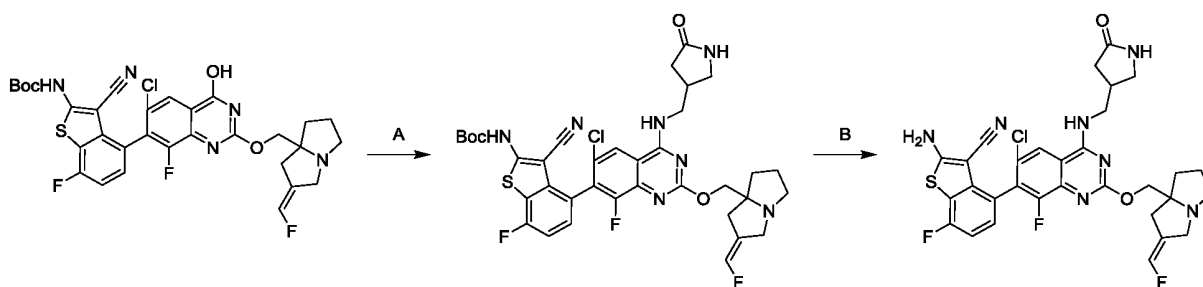
5 ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 8,01 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J = 0,8, 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 8,4, 9,2 Гц, 1H), 6,84–6,56 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,55–4,47 (м, 2H), 4,43–4,27 (м, 4H), 4,11–3,99 (м, 1H), 3,77–3,64 (м, 1H), 3,38 (уш. с, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,96–2,75 (м, 2H), 2,59–2,50 (м, 1H), 2,43–2,32 (м, 2H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,11–1,89 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 748,4.

10 [000813]

ПРИМЕР 157



(Z)-5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



15

[000814] Стадия А. трет-Бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-

7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (100 мг, 1,0 экв.) и ТЕА (46,1 мг, 3,0 экв.) в DMSO (1,0 мл) добавляли PyBOP (119 мг, 1,5 экв.).

5 Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 минут и добавляли 4-(аминометил)пирролидин-2-он (34,3 мг, 1,5 экв, HCl). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (42,0 мг, выход 32%) в виде желтого твердого

10 вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 754,2.

[000815] Стадия В. (Z)-2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(((5-оксопирролидин-3-ил)метил)амино)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата

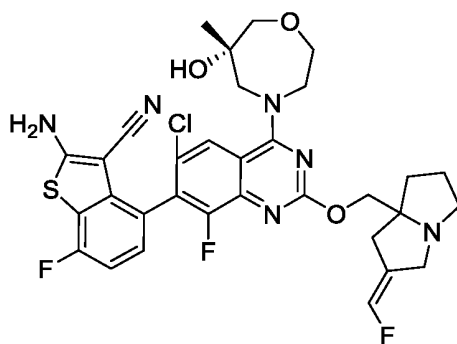
15 (50,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (2,30 г, 305 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали, нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃ (1,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 1 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и

20 очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (FA)-ACN, В: ACN, В%: 20% – 50% за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (24,6 мг, выход 56%, 0,1 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,12 (с, 1H), 7,24–7,16 (м, 1H), 7,04 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,86–6,59 (м, 1H), 4,53–4,34 (м, 2H), 4,18–4,02 (м, 1H), 3,80–3,67 (м, 3H), 3,58 (дд, J = 7,6, 10,0 Гц, 1H), 3,47–3,37 (м, 1H), 3,27 (дд, J = 5,2, 10,4 Гц, 1H), 3,07–

25 2,90 (м, 2H), 2,85 (уш. д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,48–2,62 (м, 2H), 2,29–2,18 (м, 2H), 2,15–1,91 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 654,2.

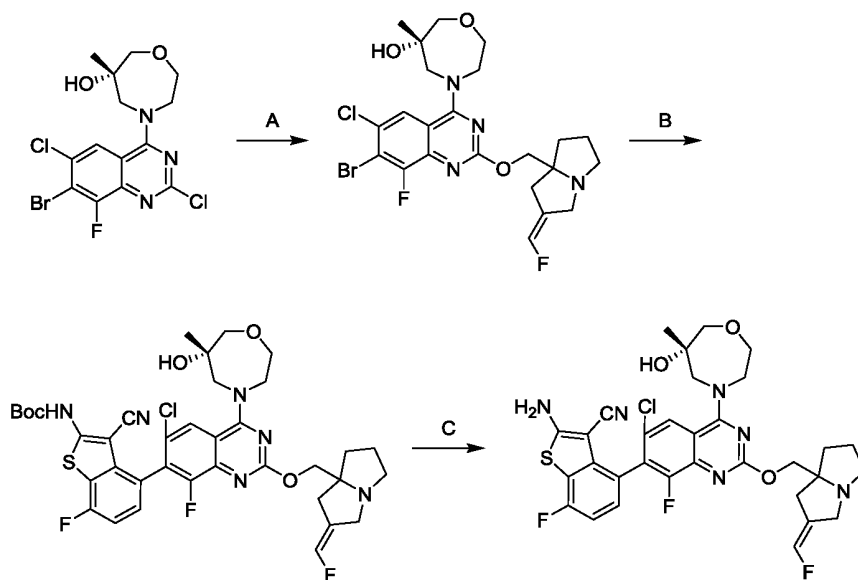
[000816]

ПРИМЕР 158



2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил

5



[000817] Стадия А. (6S)-4-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол. К смеси (S)-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (200 мг, 1,0 экв.), Cs₂CO₃ (460 мг, 3,0 экв.) и DABCO (52,8 мг, 1,0 экв.) в DMF (2,5 мл) и ТГФ (2,5 мл) добавляли (Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метанол (96,7 мг, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные

10

органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат 30 / 1 — этилацетат / метанол 20 / 1), затем обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): $m/z = 558,9, 560,9$.

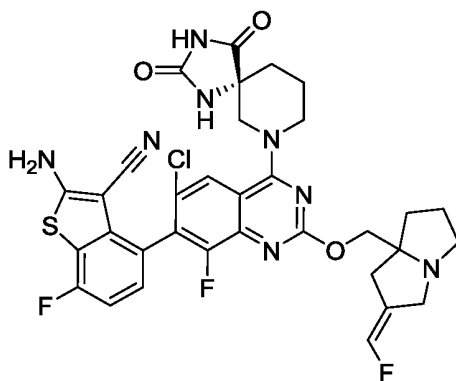
[000818] Стадия В. трет-Бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси (6S)-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (10 мг, 1,0 экв.), трет-бутил-N-[3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фтор-бензотиофен-2-ил]карбамата (10,9 мг, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (17,5 мг, 3,0 экв.) в толуоле (0,4 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{DPEPhos})$ (2,46 мг, 0,2 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (3,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 3,0 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

[000819] Стадия С. 2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-((S)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (20 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (767 мг, 259 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали, подщелачивали насыщенным водным NaHCO_3 (1,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 1 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали, очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 18% – 48% В за 10 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (2,73 мг, выход 15%,

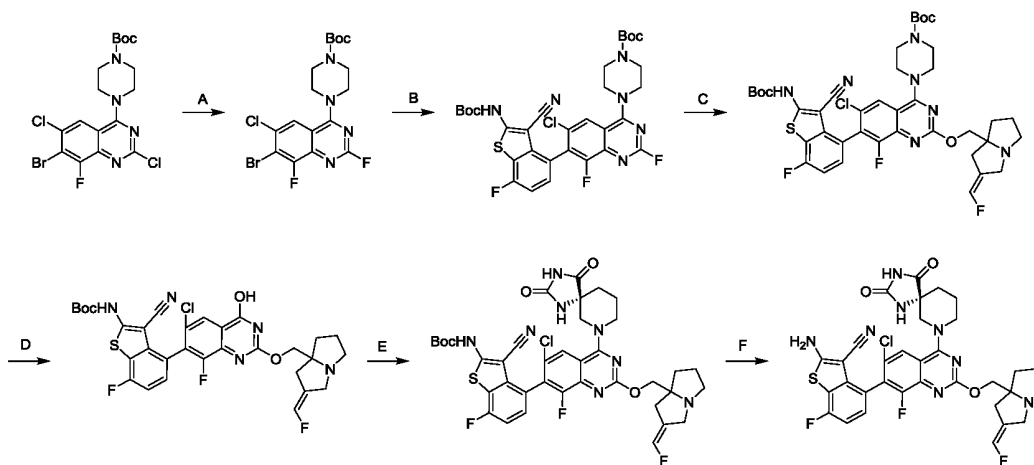
0,13 НСООН) в виде твердого вещества почти белого цвета; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 8,46–8,36 (м, 1H), 7,26–7,17 (м, 1H), 7,04 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,81–6,52 (м, 1H), 4,48–4,27 (м, 4H), 4,11–3,97 (м, 2H), 3,96–3,80 (м, 3H), 3,71–3,62 (м, 2H), 3,62–3,52 (м, 1H), 3,28–3,18 (м, 1H), 2,85–2,70 (м, 2H), 2,54–2,43 (м, 1H), 2,20–2,11 (м, 1H), 2,07–1,84 (м, 3H), 1,26 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 671,2.

[000820]

ПРИМЕР 159



2-Амино-4-(6-хлор-4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000821] Стадия А. трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3,00 г, 1,0 экв.) в DMSO (20,0 мл) добавляли KF (3,63 г,

10 экв.) и 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (165 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 3 часов и при 120 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с
5 получением указанного в заголовке соединения (2,89 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

[000822] Стадия В. трет-Бутил-4-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата
10 (1,00 г, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (1,31 г, 1,5 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,11 г, 3,0 экв.) и PdCl₂(DPEPhos) (222 мг, 0,15 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3
15 раза продували N₂. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г, выход 81%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 675,2.

[000823] Стадия С. трет-Бутил-(Z)-4-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору (Z)-(2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метанола (304 мг, 1,0 экв.) в ТГФ
20 (10 мл) добавляли NaN (213 мг, чистота 60%, 3,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа и по каплям добавляли раствор трет-бутил-4-(7-
25 (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,20 г, 1,0 экв.) в ТГФ (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 0,5 часа. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органические слои
30 высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с

получением указанного в заголовке соединения (1,54 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 826,4$.

[000824] Стадия D. трет-Бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(Z)-4-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,54 г, 1,0 экв.) в EtOH (50 мл) и H₂O (5 мл) добавляли NaOH (373 мг, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и концентрировали для удаления EtOH. Значение рН смеси доводили до 6 с помощью насыщенного раствора лимонной кислоты (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 658,1$.

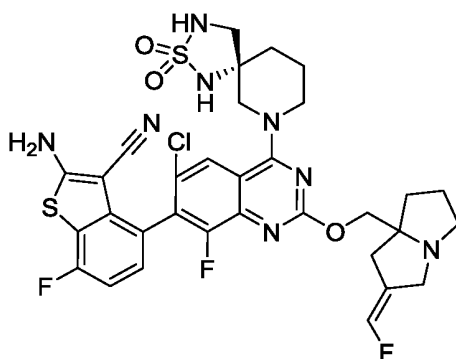
[000825] Стадия E. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (20 мг, 1,0 экв.) и TEA (9,23 мг, 3,0 экв.) в DMSO (0,20 мл) добавляли RuBOP (23,7 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа и добавляли (R)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (10,3 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 831,2$.

[000826] Стадия F. 2-Амино-4-(6-хлор-4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-

ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-
 бутил-(4-(6-хлор-4-((R)-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((Z)-2-
 (фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-
 фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (60,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (1,00 мл) добавляли TFA
 5 (1,54 г, 1,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 20 мин. Смесь
 концентрировали, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и
 экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали
 над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством
 препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃),
 10 В: ACN; В%: 42% – 72% за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения
 (4,44 мг, выход 80%) в виде оранжевого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц,
 МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,97 (с, 1H), 7,25–7,18 (м, 1H), 7,04 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,77–6,49 (д, J =
 8,8 Гц, 1H), 4,42–4,19 (м, 4H), 3,85 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,62–3,54 (м, 1H), 3,52–3,41 (д, J =
 14,4 Гц, 2H), 3,12 (м, 1H), 2,78–2,66 (м, 2H), 2,43 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 2,22–1,82 (м, 8H)
 15 ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 709,2.

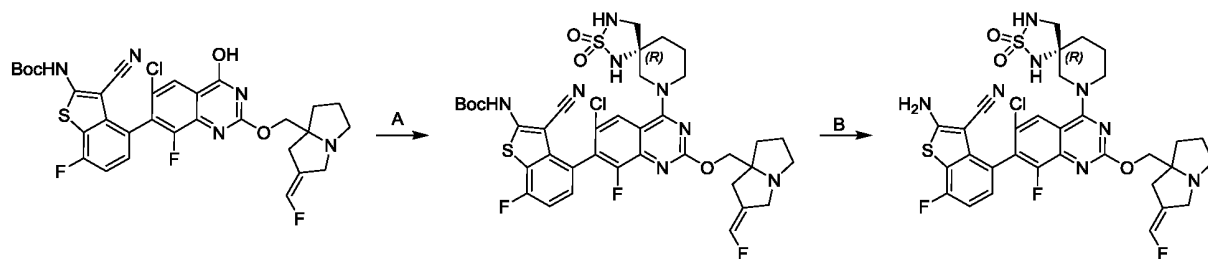
[000827]

ПРИМЕР 160



20

2-Амино-4-(6-хлор-4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-
 (((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-
 фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



[000828] Стадия А. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К

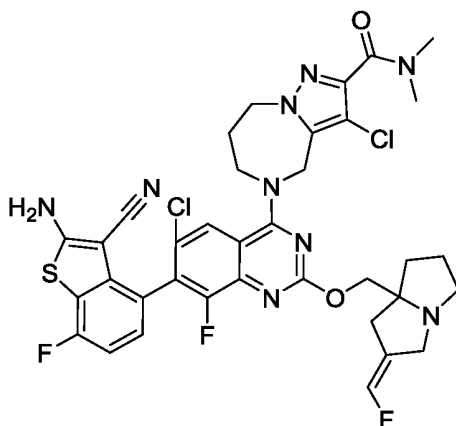
5 раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (20,0 мг, 1,0 экв.) и TEA (9,23 мг, 3,0 экв.) в DMSO (0,20 мл) добавляли RuBOP (23,7 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа и добавляли (R)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид
10 (11,6 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1).

15 [000829] Стадия В. 2-Амино-4-(6-хлор-4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-4-((R)-2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((Z)-2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (60 мг, 1,0 экв.) в DCM (1,00 мл)
20 добавляли TFA (1,54 г, 1,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 20 минут. Смесь концентрировали в условиях вакуума, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и
25 очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: ACN; В%: 42% – 72% за 9 мин] с получением указанного в

заголовке соединения (6,74 мг, выход 80%) в виде твердого вещества почти белого цвета; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 8,00–7,90 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,27–7,17 (м, 1H), 7,10–7,00 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,79–6,50 (д, J = 84 Гц, 1H), 4,40–4,21 (м, 2H), 4,18–4,02 (м, 1H), 4,01–3,91 (м, 1H), 3,90–3,68 (м, 3H), 3,47 (м, 2H), 3,27–3,11 (м, 2H), 2,80–2,66 (м, 2H), 2,49–2,38 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 2,20–1,82 (м, 8H); ЖХМС (ИЭР, $M+1$): m/z = 731,2.

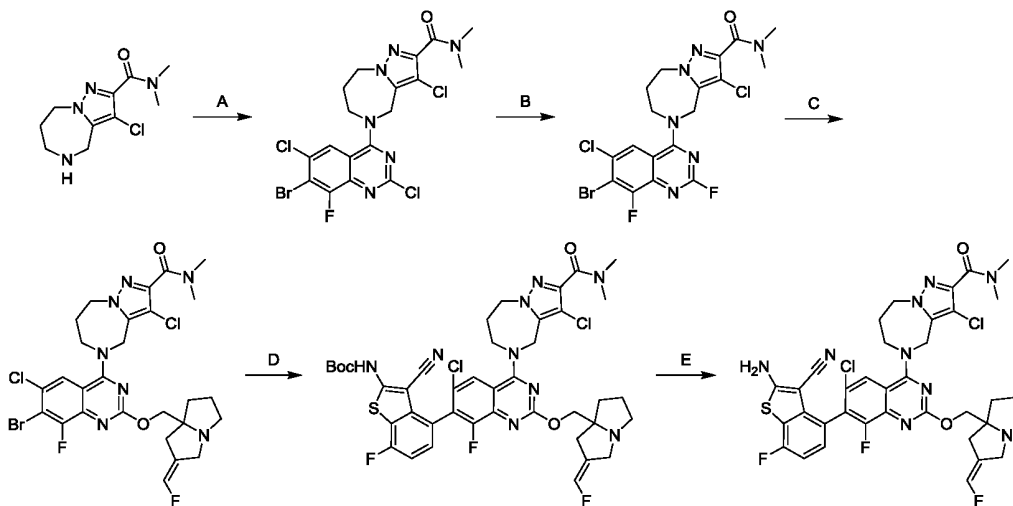
[000830]

ПРИМЕР 161



10

(*Z*)-5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[*b*]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-*a*][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000831] Стадия А. 5-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-*a*][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору

3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (1,10 г, 1,0 экв.) и 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (1,50 г, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли DIEA (2,93 г, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл).

5 Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с DCM (10 мл) при 25 °С с получением указанного в заголовке соединения (760 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 535,0, 537,0.

[000832] Стадия В. 5-(7-Бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-

10 диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (400 мг, 1,0 экв.) в DMSO (4 мл) добавляли KF (866 мг, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 20 мл).

15 Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с DCM (5 мл) при 25 °С с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 519,0, 521,0.

[000833] Стадия С. (Z)-5-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1H-

20 пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (100 мг, 1,0 экв.) в DMSO (0,6 мл) добавляли (Z)-(2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (98,8 мг, 3,0 экв.).

25 Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 669,9, 671,9.

30

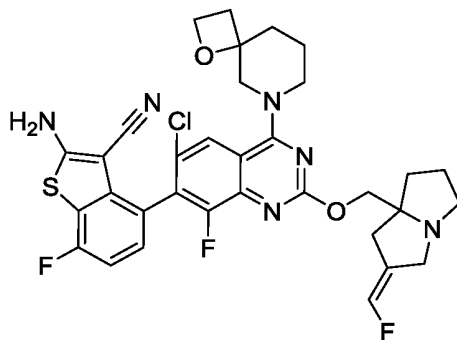
[000834] Стадия D. трет-Бутил-(Z)-(4-(6-хлор-4-(3-хлор-2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору (Z)-5-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (40,0 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-N-[3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фтор-бензотиофен-2-ил]карбамата (36,1 мг, 1,5 экв.) в DMF (1,5 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (4,10 мг, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (58,2 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и три раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 66%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 882,3.

[000835] Стадия E. (Z)-5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[б]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-4-(3-хлор-2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамата (50,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; градиент: 48% – 78% В за 9 минут] с получением указанного в заголовке соединения (4,42 мг, выход 9,5%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,96 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,09–7,03 (м, 1H), 6,90–6,65 (м, 1H), 5,16–5,01 (м, 2H), 4,48–

4,32 (м, 6H), 4,18 (уш. д, $J = 14,8$ Гц, 1H), 3,83 (уш. д, $J = 14,8$ Гц, 1H), 3,55–3,47 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,05–2,97 (м, 1H), 2,88 (уш. д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,67–2,58 (м, 1H), 2,52–2,43 (м, 2H), 2,31–2,24 (м, 1H), 2,16–1,98 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): $m/z = 782,3$.

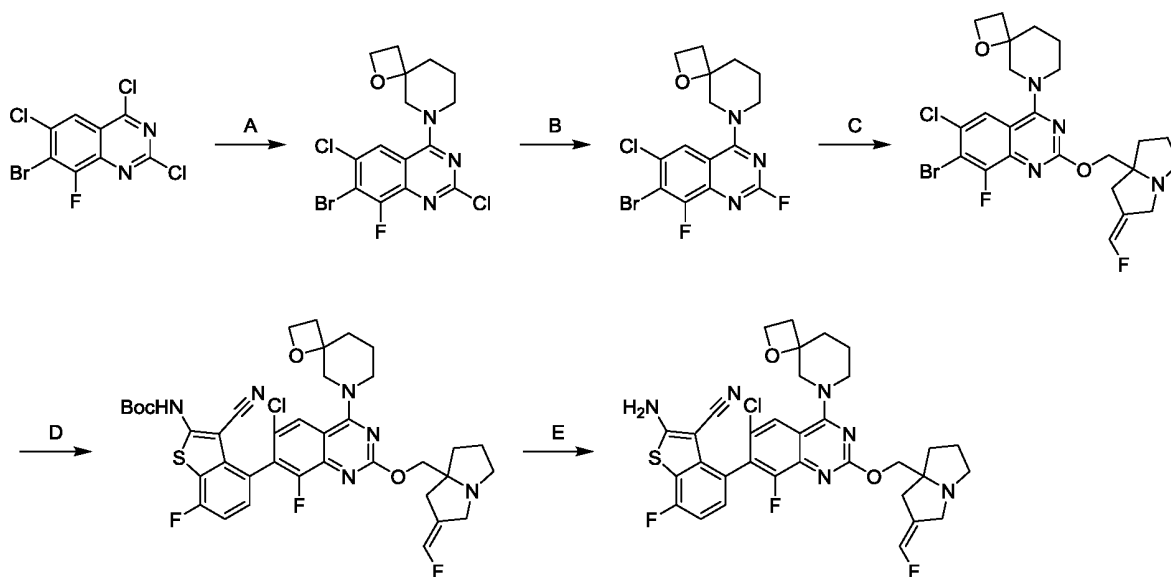
[000836]

ПРИМЕР 162



5

(Z)-2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



10 [000837] Стадия А. 6-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан. К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (457 мг, 1,0 экв.) и DIEA (715 мг, 4,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли 1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан (300 мг, 1,0 экв., щавелевая кислота) при -40 °С. Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1

5 часа. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 10 / 1 до 5 / 1) с получением
 5 указанного в заголовке соединения (277 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 420,0, 422,0.

[000838] Стадия В. 6-(7-Бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро [3.5]нонан. К раствору 6-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро [3.5]нонана (277 мг, 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли KF (764 мг, 20 экв.) и 18-краун-6-эфир (17,4 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 45 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 5 / 1 до 3 / 1) с получением
 10 указанного в заголовке соединения (226 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 404,1, 406,1.
 15

[000839] Стадия С. (Z)-6-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан. К смеси 6-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонана (100 мг, 1,0 экв.)
 20 в DMSO (0,5 мл) добавляли (Z)-(2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (113 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью
 25 препаративной ТСХ (SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (56,0 мг, выход 43%) в виде белого смолистого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 555,1, 557,1.

[000840] Стадия D. трет-Бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору (Z)-6-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-
 30

((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.5]нонана (46,0 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (50,2 мг, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (5,69 мг, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (80,9 мг, 3,0 экв.).

5 Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 5 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1) и обращенно-фазовой флеш-хроматографии (в условиях 0,1% FA) с

10 получением указанного в заголовке соединения (18,0 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 767,4.

[000841] Стадия E. (Z)-2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-7-

15 фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро

[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (20,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,6 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 часов. Значение pH смеси довели до 7 с помощью TEA при -40 °С и

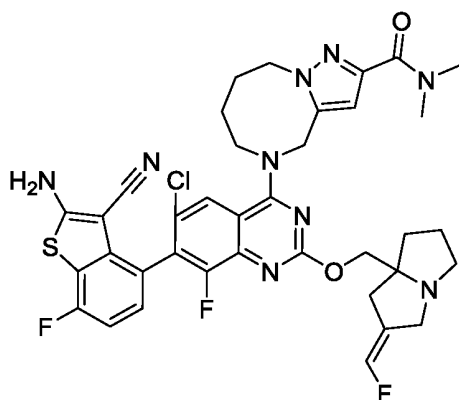
20 концентрировали. Остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (NH₄HCO₃), В: ACN, В%: 54% – 84% за 9 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке

25 соединения (3,92 мг, выход 22%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,26–8,13 (м, 1H), 7,26–7,18 (м, 1H), 7,07–7,01 (м, 1H), 6,76–6,52 (м, 1H), 4,69–4,51 (м, 3H), 4,48–4,35 (м, 1H), 4,34–4,23 (м, 2H), 4,17–4,16 (м, 1H), 4,21–4,06 (м, 1H), 3,85 (уш. д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,72–3,59 (м, 1H), 3,50–3,36 (м, 2H), 3,19–3,11 (м, 1H), 2,80–2,66 (м, 2H), 2,54–2,41 (м, 3H), 2,26–2,10 (м, 2H), 2,01–1,81 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР,

30 M+1): m/z = 667,3.

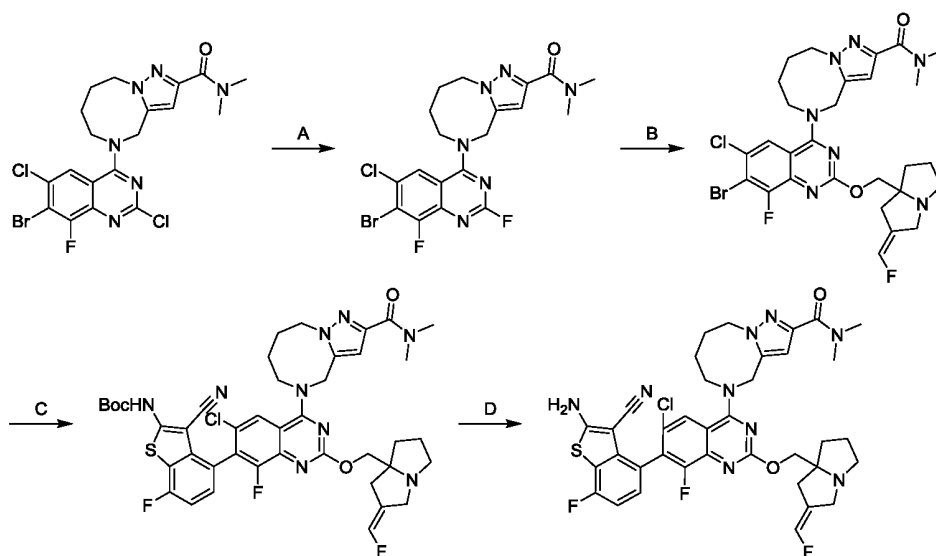
[000842]

ПРИМЕР 163



(Z)-5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид

5



[000843] Стадия А. 5-(7-Бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-5-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-5-ил)-N,N-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид (500 мг, 1,0 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли KF (1,13 г, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над

10

безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с DCM (5 мл) при 25 °С с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 499,2, 501,2$.

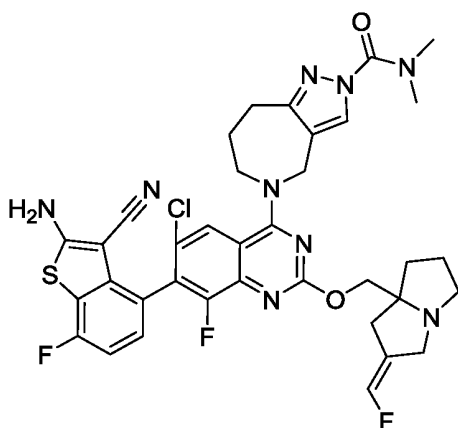
- [000844] Стадия В. (Z)-5-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-а][1,4]диазоцин-2-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-5-ил)-N,N-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазоцин-2-карбоксамид (150 мг, 1,0 экв.) в DMSO (1 мл) добавляли (Z)-(2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метанол (154 мг, 3,0 экв.).
- 5
- 10 Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 8 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 0 / 1) с получением указанного в заголовке соединения
- 15 (80,0 мг, выход 37%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, М+1, М+3): $m/z = 650,3, 652,2$.

- [000845] Стадия С. трет-Бутил-(Z)-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]диазоцин-5(4Н)-ил)-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору (Z)-5-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-а][1,4]диазоцин-2-карбоксамид (80,0 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-N-[3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензотиофен-2-ил]карбамата (59,6 мг, 1,2 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (8,45 мг, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (80,1 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом.
- 20
- 25 Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения
- 30 (55,0 мг, выход 39%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 862,4$.

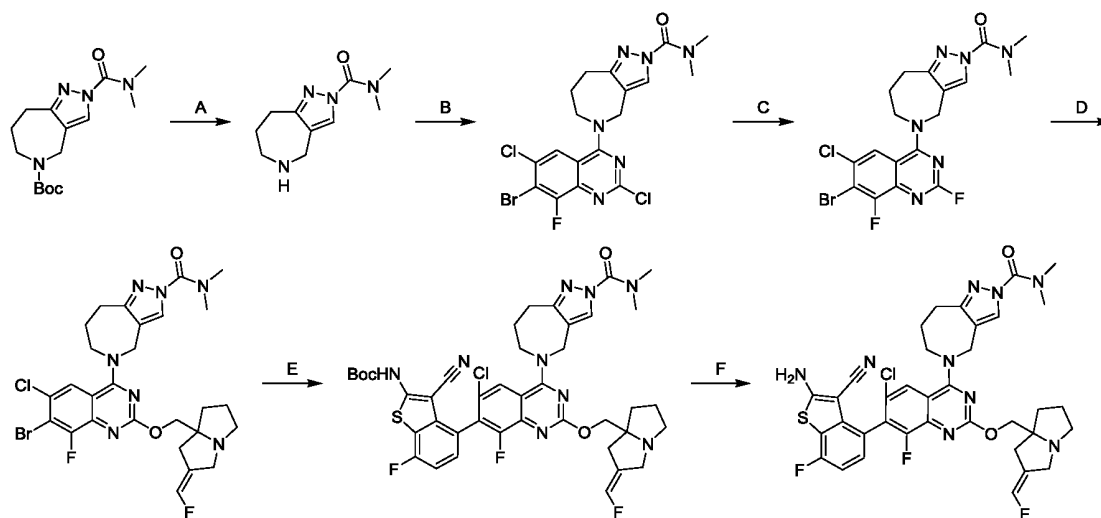
[000846] Стадия D. (Z)-5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazоцин-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]дiazоцин-5(4H)-ил)-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (55,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN]; градиент: 45% – 75% В за мин] с получением указанного в заголовке соединения (6,93 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,86–7,79 (м, 1H), 7,19 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,06–6,99 (м, 1H), 6,75–6,49 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,48 (уш. т, J = 5,6 Гц, 2H), 4,28–4,16 (м, 2H), 4,03 (уш. с, 2H), 3,81 (уш. д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,44 (уш. д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,15–3,08 (м, 4H), 2,73–2,64 (м, 2H), 2,41 (уш. д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,97 (уш. д, J = 5,6 Гц, 4H), 1,90–1,77 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 762,4.

20 [000847]

ПРИМЕР 164



(Z)-5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4H)-карбоксамид



5 [000848] Стадия А. N,N-Диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4H)-карбоксамид. К раствору трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-5-карбоксилата (1,10 г, 1,0 экв.) в ACN (20 мл) добавляли HCl•диоксан (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и доводили его pH до 7–8 с помощью бикарбоната натрия. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM/MeOH = 10 / 1 (20 мл), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (940 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 209,1.

15 [000849] Стадия В. 5-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4H)-карбоксамид. К раствору N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4H)-карбоксамид (850 мг, 1,0 экв.) и 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (1,35 г, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли DIEA (1,58 г, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 10 мл). Объединенные органические 20 слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии

(SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = от 5 / 1 до 0 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 501,1, 503,1.

5 [000850] Стадия С. 5-(7-Бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4H)-карбоксамид. К раствору 5-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4H)-карбоксамид (300 мг, 1,0 экв.) в DMSO (4 мл) добавляли KF (694 мг, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 1 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 485,0, 487,0.

15 [000851] Стадия D. (Z)-5-(7-Бром-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4H)-карбоксамид. К смеси 5-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-N,N-диметил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2-карбоксамид (100 мг, 1,0 экв.) в DMSO (0,1 мл) добавляли (Z)-(2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанол (106 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 636,1, 638,1.

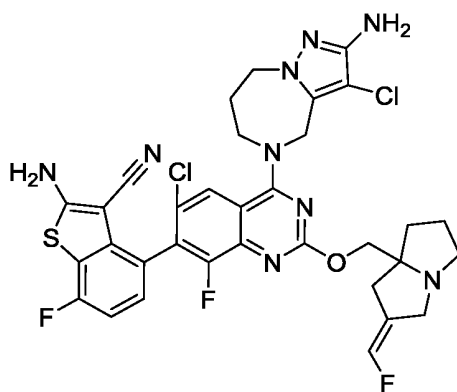
30 [000852] Стадия E. трет-Бутил-(Z)-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-2,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-5(4H)-ил)-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору (Z)-5-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1H-

пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4Н)-карбоксамид (70,0 мг, 1,0 экв.) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[*b*]тиофен-2-ил)карбамата (53,3 мг, 1,2 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (7,56 мг, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (71,6 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и три раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 848,3.

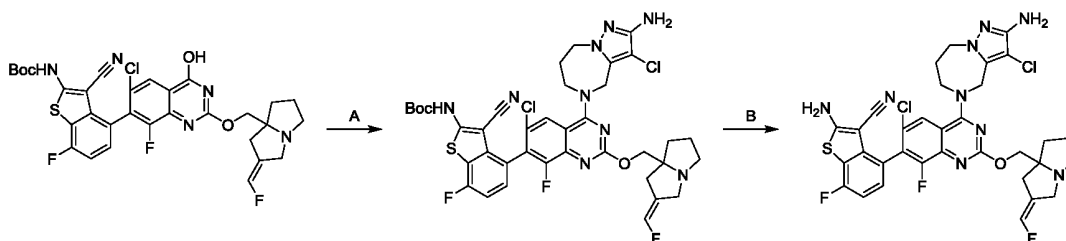
[000853] Стадия F. (Z)-5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[*b*]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметил)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-2(4Н)-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-2,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-5(4Н)-ил)-8-фтор-2-((2-(фторметил)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[*b*]тиофен-2-ил)карбамата (50,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; градиент: 55% – 85% В за 9 минут] с получением указанного в заголовке соединения (7,09 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 8,4, 9,2 Гц, 1H), 6,77–6,51 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,31–4,19 (м, 4H), 3,88 (уш. д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,49 (уш. д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,19 (с, 6H), 3,02–2,96 (м, 2H), 2,77–2,68 (м, 2H), 2,44 (уш. д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,32–1,76 (м, 7H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 748,2.

30 [000854]

ПРИМЕР 165



(Z)-2-Амино-4-(4-(2-амино-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-5(6Н)-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[б]тиофен-3-карбонитрил



5

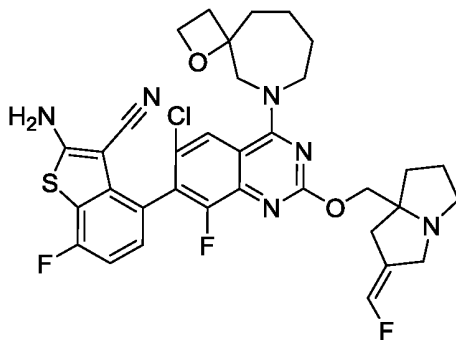
[000855] Стадия А. трет-Бутил-(Z)-(4-(4-(2-амино-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-5(6Н)-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамата (90,0 мг, 1,0 экв.) в DMSO (0,9 мл) добавляли RuBOP (107 мг, 1,5 экв.) и TEA (48,4 мг, 3,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 0,3 часа и добавляли 3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-2-амин (51,0 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 2 часов. Смесь разделяли между водой (10 мл) и этилацетатом (3 × 15 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (в условиях 0,1% NH₃•H₂O) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 52%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 826,5.

15

[000856] Стадия В. (Z)-2-Амино-4-(4-(2-амино-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(Z)-4-(4-(2-амино-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (57,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,6 мл) добавляли TFA (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; градиент: 48% – 78% В за 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (7,10 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,87 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,76–6,51 (м, 1H), 4,67–4,62 (м, 1H), 4,32–4,17 (м, 6H), 3,90–3,81 (м, 1H), 3,54–3,40 (м, 2H), 3,20–3,12 (м, 1H), 2,75–2,66 (м, 2H), 2,49–2,34 (м, 3H), 2,18–2,07 (м, 1H), 2,00–1,89 (м, 2H), 1,88–1,79 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 726,3.

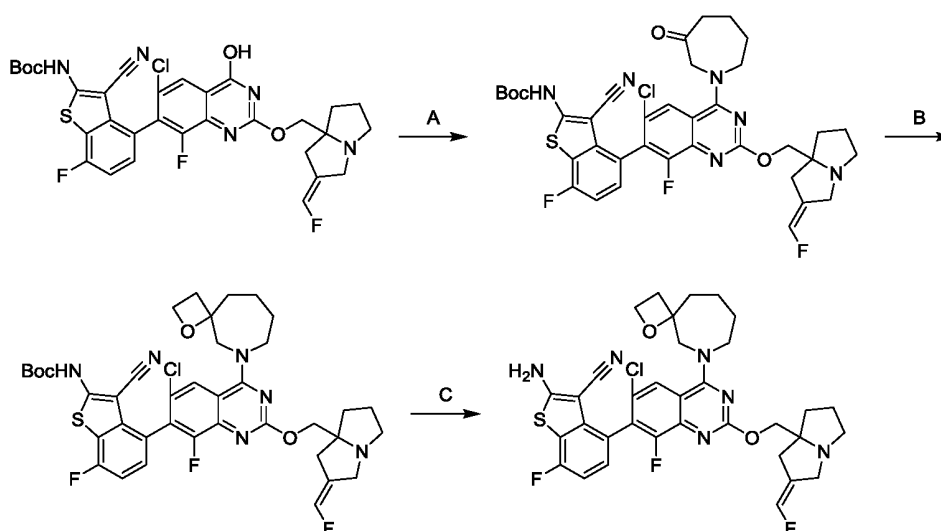
[000857]

ПРИМЕР 166



20

(Z)-2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилен)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.6]декан-6-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



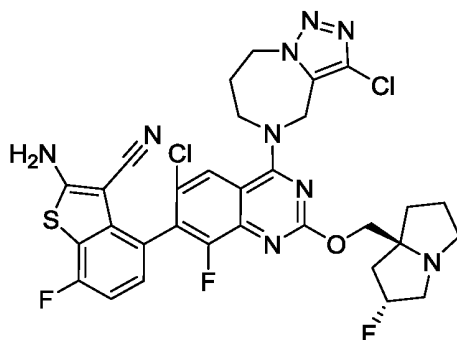
- [000858] Стадия А. трет-Бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(3-оксоазепан-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (166 мг, 1,0 экв.) в DMSO (4 мл) добавляли ТЕА (204 мг, 8,0 экв.) и PyBOP (197 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 0,5 часа и добавляли азепан-3-он (188 мг, 5,0 экв., HCl). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 часов. Смесь гасили водой (30 мл) при 20 °С и экстрагировали EtOAc (2 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 753,4.
- [000859] Стадия В. трет-Бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.6]декан-6-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору йодида триметилсульфоксония (79,8 мг, 3,0 экв.) в t-BuOH (1,8 мл) добавляли t-BuOK (40,7 мг, 3,0 экв.) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1,5 часа. Добавляли раствор трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-(3-оксоазепан-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-

ил)карбамата (91,0 мг, 1,0 экв.) в t-BuOH (1,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 часов. Смесь гасили водой (10 мл) при 20 °С и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, DCM/MeOH = 10 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (11,0 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 781,3.

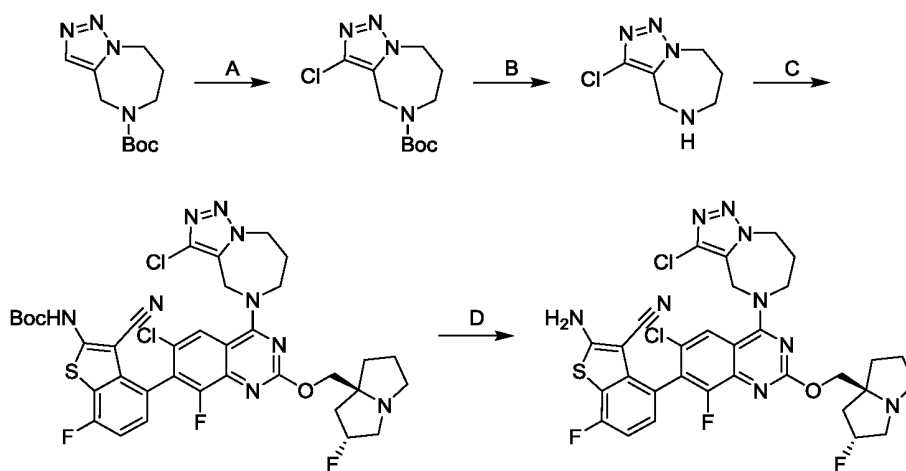
[000860] Стадия С. (Z)-2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.6]декан-6-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(Z)-(4-(6-хлор-8-фтор-2-((2-(фторметилден)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(1-окса-6-азаспиро[3.6]декан-6-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (10,0 мг, 1,0 экв.) в DCM (1,8 мл) добавляли TFA (184 мг, 126 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 6 часов. Смесь гасили с помощью TEA (1,5 мл) при -40 °С, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; градиент: 62% – 92% В за 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,15 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,59 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,09–7,00 (м, 1H), 6,79–6,52 (м, 2H), 4,36–4,24 (м, 4H), 3,90–3,78 (м, 3H), 3,52–3,39 (м, 2H), 3,21–3,14 (м, 1H), 2,81–2,67 (м, 2H), 2,49–2,39 (м, 5H), 2,20–2,13 (м, 1H), 2,09–1,80 (м, 8H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 681,2.

25 [000861]

ПРИМЕР 167



2-Амино-4-(6-хлор-4-(3-хлор-7,8-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7аS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[б]тиофен-3-карбонитрил



5

[000862] Стадия А. трет-Бутил-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-карбоксилат. К раствору трет-бутил-7,8-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-карбоксилата (270 мг, 1,0 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли NCS (181 мг, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [С18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 81%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): $m/z = 272,9$.

[000863] Стадия В. 3-Хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин. К раствору трет-бутил-3-хлор-7,8-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-карбоксилата (250 мг, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли HCl•диоксан (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и перемешивали с NaHCO₃ (300 мг) в MeOH (2 мл) при 25 °С в течение 1 часа. Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

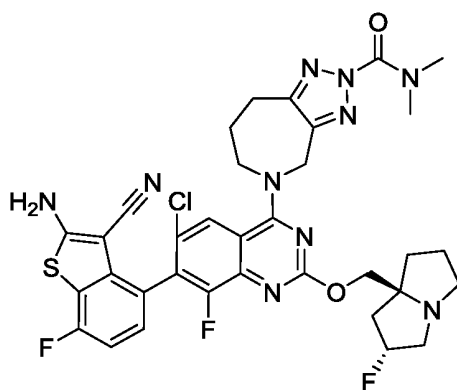
[000864] Стадия С. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-(3-хлор-7,8-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (100 мг, 1,0 экв.) в DMSO (1 мл) добавляли TEA (47,0 мг, 3,0 экв.) и PyBOP (121 мг, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 1 часа и добавляли 3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин (53,4 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 800,2.

[000865] Стадия D. 2-Амино-4-(6-хлор-4-(3-хлор-7,8-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-4-(3-хлор-7,8-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (70 мг, 1,0 экв.) в DCM (0,25 мл) добавляли TFA (1,54 г, 154 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Значение pH смеси доводили до 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С и экстрагировали DCM (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои

высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (гидроксид аммония об./об.), В: АСN; В%: 45% – 75% за 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (12,4 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 7,90 (с, 1Н), 7,24–7,15 (м, 1Н), 7,07–7,00 (м, 1Н), 5,40–5,21 (м, 1Н), 5,12–4,97 (м, 2Н), 4,69–4,61 (м, 2Н), 4,45–4,29 (м, 2Н), 4,23–4,09 (м, 2Н), 3,33 (уш. д, J = 3,6 Гц, 1Н), 3,25–3,11 (м, 2Н), 3,04–2,96 (м, 1Н), 2,46–2,21 (м, 3Н), 2,20–2,05 (м, 2Н), 2,04–1,83 (м, 3Н); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 700,1.

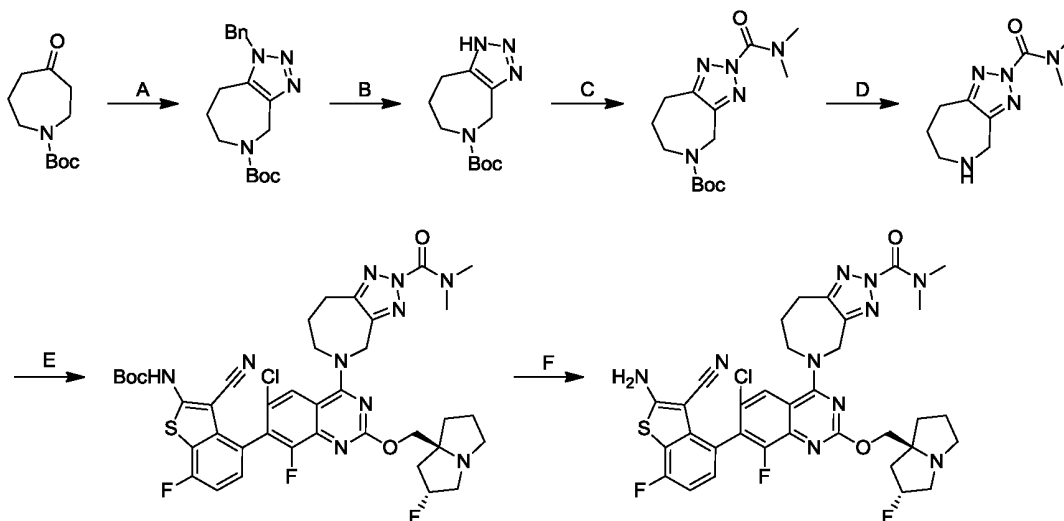
[000866]

ПРИМЕР 168



10

5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-2(4H)-карбоксамид



[000867] Стадия А. трет-Бутил-1-бензил-4,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-5(1Н)-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-оксоазепан-1-карбоксилата (5,00 г, 1,0 экв.) в толуоле (30 мл) при 100 °С по каплям добавляли азидобензол (3,35 г, 1,2 экв.). Затем добавляли пирролидин (1,67 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,2 часа при 100 °С. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] и СФХ [колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [CO₂-EtOH (0,1% NH₃H₂O)]; В%: 35%, изократический режим элюирования] с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,37–7,29 (м, 3H), 7,16–7,09 (м, 2H), 5,48 (с, 2H), 4,64 (уш. с, 2H), 3,61 (уш. с, 2H), 2,69–2,53 (м, 2H), 1,84 (уш. с, 2H), 1,41 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 329,2.

15 [000868] Стадия В. трет-Бутил-4,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-5(1Н)-карбоксилат. К суспензии Pd/C (2,00 г, чистота 10%) в этаноле (40 мл) добавляли трет-бутил-1-бензил-4,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-5(1Н)-карбоксилат (1,00 г, 1,0 экв.) и AcOH (18,3 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували H₂. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 часов в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 239,4.

[000869] Стадия С. трет-Бутил-2-(диметилкарбамоил)-2,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-5(4Н)-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-5(1Н)-карбоксилата (800 мг, 1,0 экв.) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепина (2,04 г, 4,0 экв.) в дихлорметане (8,0 мл) по каплям добавляли хлорид диметилкарбаминовой кислоты (541 мг, 1,5 экв.) при 0 °С в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над

безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 54%) в виде бесцветного масла.

[000870] Стадия D. N,N-Диметил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-2(4H)-карбоксамид. К раствору трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-2,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-5(4H)-карбоксилата (400 мг, 1,0 экв.) в метаноле (3 мл) добавляли HCl•MeOH (4 M, 8,0 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH, нейтрализовали с помощью NaHCO₃ (200 мг), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, неочищенное) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 210,3.

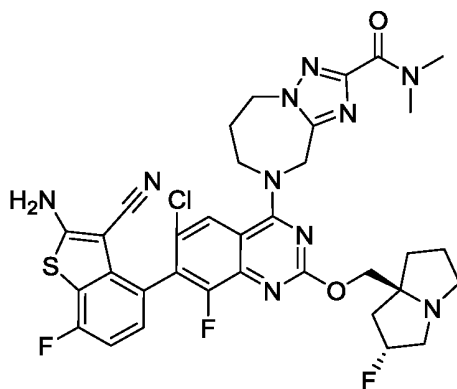
[000871] Стадия E. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-2,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-5(4H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (110 мг, 1,0 экв.) в DMSO (2,0 мл) добавляли TEA (68,9 мг, 4,0 экв.) и PyBOP (133 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Добавляли N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-2(4H)-карбоксамид (89,1 мг, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 837,4.

[000872] Стадия F. 5-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-2(4H)-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-2,6,7,8-тетрагидро-

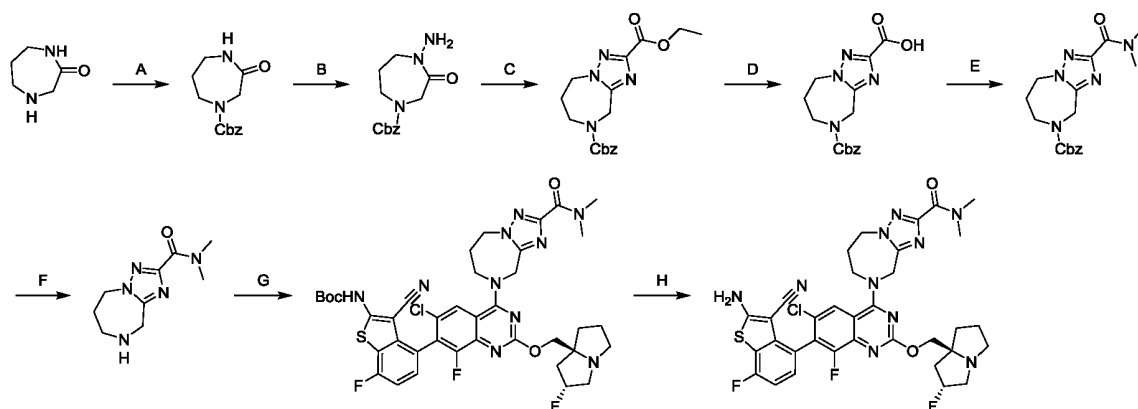
[1,2,3]триазоло[4,5-с]азепин-5(4Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[б]тиофен-2-ил)карбамата (30,0 мг, 1,0 экв.) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли TFA (1,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С и экстрагировали с помощью DCM (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN, В%: 30% – 60% за 9 минут] с получением указанного в заголовке соединения (4,30 мг, выход 16%, соль с 0,34 HCOOH) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,03 (с, 1Н), 7,20 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1Н), 7,11–6,96 (м, 1Н), 5,40–5,28 (м, 1Н), 5,14 (уш. с, 2Н), 4,42–4,33 (м, 2Н), 4,32–4,17 (м, 2Н), 3,34 (уш. с, 3Н), 3,21 (уш. с, 6Н), 3,11–3,04 (м, 1Н), 2,99 (уш. дд, J = 3,6, 6,8 Гц, 2Н), 2,42–2,14 (м, 5Н), 2,07–1,90 (м, 3Н); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 737,2.

15 [000873]

ПРИМЕР 169



8-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[б]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид



[000874] Стадия А. Бензил-3-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилат. К раствору 1,4-дiazепан-2-она (4,0 г, 1,0 экв., HCl) и NaHCO₃ (5,58 г, 2,5 экв.) в H₂O (20 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли CbzCl (4,76 г, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии [SiO₂, дихлорметан/метанол = от 10 / 1 до 3 / 1] с получением указанного в заголовке соединения (5,30 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,44–7,29 (м, 5H), 6,46–6,04 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,30–4,06 (м, 2H), 3,68–3,66 (м, 2H), 3,30 (уш. с, 2H), 1,91 (уш. с, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 249,2.

[000875] Стадия В. Бензил-4-амино-3-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилат. К раствору бензил-3-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (5,30 г, 1,0 экв.) и t-BuOK (1 M, 53,4 мл, 2,5 экв.) в DMF (50 мл) добавляли гидроксилламин-О-сульфоновую кислоту (4,83 г, 2,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,00 г, неочищенное) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 264,2.

[000876] Стадия С. 8-Бензил-2-этил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2,8(9H)-дикарбоксилат. К раствору бензил-4-амино-3-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1,00 г, чистота 50%, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли этил-2-этокси-2-

иминоацетат (1,10 г, 2,0 экв.) и АсОН (798 мг, 3,5 экв.) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 78 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (4 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 30%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 345,2.

[000877] Стадия D. 8-((Бензилокси)карбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоновая кислота. К раствору 8-бензил-2-этил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2,8(9H)-дикарбоксилата (650 мг, 1,0 экв.) в EtOH (4 мл) добавляли NaOH (1 M, 3,78 мл, 2,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Значение pH смеси довели до 3 с помощью HCl (3 мл, 2 M) при 0 °С. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 317,1.

[000878] Стадия E. Бензил-2-(диметилкарбамоил)-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-a][1,4]дiazепин-8(9H)-карбоксилат. К смеси 8-((бензилокси)карбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,0 экв.), EDCI (606 мг, 2 экв.), HOBT (256 мг, 1,2 экв.) и TEA (1,28 г, 8,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли диметиламин (2 M, 3,95 мл, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 36%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 344,2.

[000879] Стадия F. N,N-Диметил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору бензил-2-(диметилкарбамоил)-6,7-дигидро-5H-

[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-8(9Н)-карбоксилата (200 мг, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (100 мг, чистота 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали и продували H₂ 3 раза. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм или атм.). Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 210,1.

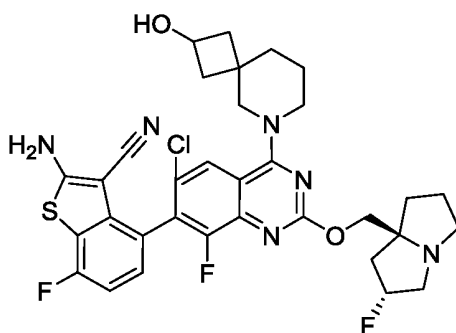
[000880] Стадия G. трет-Бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-8(9Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К смеси трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (110 мг, 1,0 экв.) и RuBOP (133 мг, 1,5 экв.) в DMSO (1,0 мл) добавляли TEA (51,7 мг, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 1 часа и добавляли N,N-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (71,3 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой флеш-хроматографией [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 837,3.

[000881] Стадия H. 8-(7-(2-Амино-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-N,N-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-карбоксамид. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-4-(2-(диметилкарбамоил)-6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,4]дiazепин-8(9Н)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (100 мг, 1,0 экв.) в DCM (1,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Значение pH смеси довели до 8 насыщенным водным NaHCO₃ (5,0 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (гидроксид аммония об./об.), В:

АСN, 34% – 64% за 9 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (12,2 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,22–7,19 (м, 1H), 7,09–6,98 (м, 1H), 5,38–5,21 (м, 1H), 5,20–5,09 (м, 2H), 4,48–4,27 (м, 4H), 4,19–4,07 (м, 2H), 3,34 (с, 4H), 3,27–3,17 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,04–2,95 (м, 1H), 2,51–2,38 (м, 2H), 2,37–2,05 (м, 3H), 2,01–1,84 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 737,3.

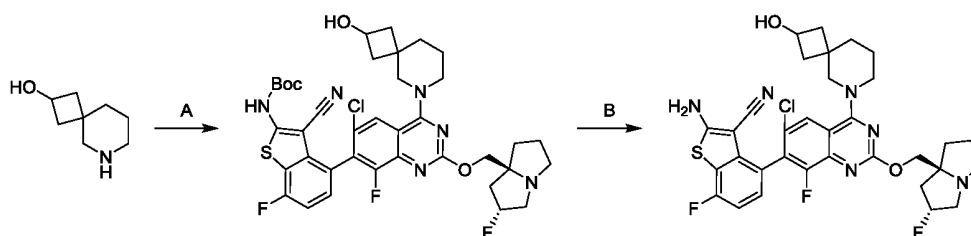
[000882]

ПРИМЕР 170



10

2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



15

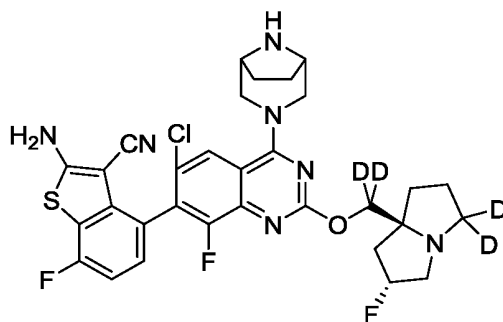
[000883] Стадия А. трет-Бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-гидроксихиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата (100 мг, 1,0 экв.) в DMSO (1,0 мл) добавляли RuBOP (121 мг, 1,5 экв.) и TEA (94 мг, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 20 минут и добавляли 6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

(44 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 24 часов. Смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [в условиях 0,1% FA] с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 769,5.

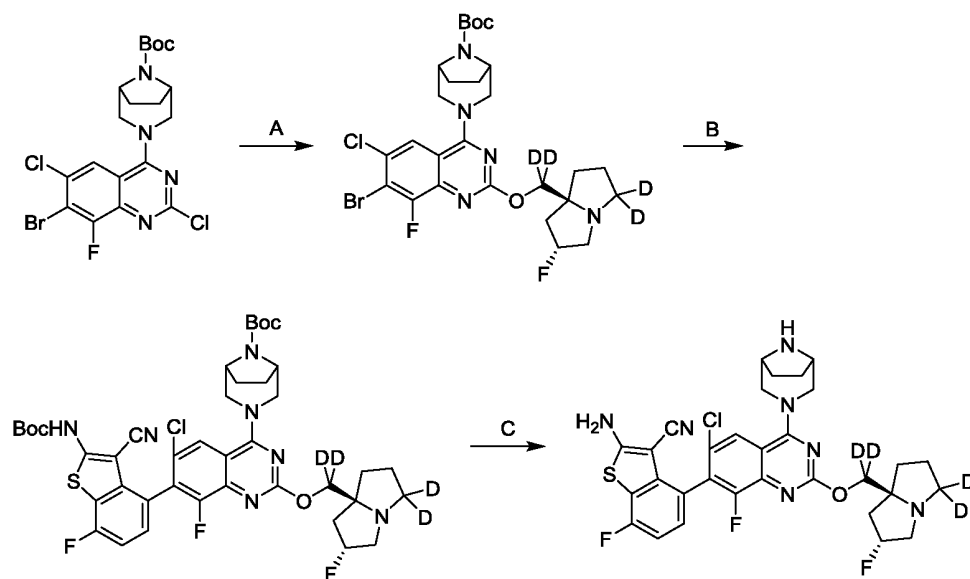
- 5 [000884] Стадия В. 2-Амино-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)хиназолин-7-ил)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамата
- 10 (35 мг, 1,0 экв.) в DCM (2,0 мл) добавляли TFA (4,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (3,0 мл) и нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃ (5,0 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5,0 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия,
- 15 концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN; градиент: 45% – 75% за 9 минут] с получением указанного в заголовке соединения (17,7 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,94 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,29–7,18 (м, 1H), 7,13–7,00 (м, 1H), 5,69–5,44 (м, 1H), 4,79–4,55 (м, 2H), 4,27 (т, J =
- 20 7,2 Гц, 1H), 4,11–3,74 (м, 7H), 3,54–3,40 (м, 1H), 2,79–2,08 (м, 8H), 1,99–1,55 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 669,5.

[000885]

ПРИМЕР 171



4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил-5,5-d2)метокси-d2)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил



- 5 [000886] Стадия А. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил-5,5-d2)метокси-d2)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (500 мг, 1,0 экв.), ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил-5,5-d2)метан-d2-ола (225 мг, 1,4 экв.) и Cs₂CO₃ (965 мг, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) ТГФ (5 мл) добавляли 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (110 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 632,3, 634,3.
- 10
- 15

- [000887] Стадия В. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил-5,5-d2)метокси-d2)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-
- 20

8-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил-5,5-d2)метокси-d2)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (130 мг, 1,0 экв.), трет-бутил-N-[3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фтор-бензотиофен-2-ил]карбамата (166 мг, 2,0 экв.) и Cs₂CO₃ (200 мг, 3 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли Pd(DPEphos)Cl₂ (14,1 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии [C18, в условиях 0,1% муравьиной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 844,4.

[000888] Стадия С. 4-(4-(((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил-5,5-d2)метокси-d2)хиназолин-7-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил. К раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил-5,5-d2)метокси-d2)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TFA (3,07 г, 454 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь подщелачивали водным NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna 150 × 25 мм × 5 мкм; А: вода (муравьиная кислота (FA)), В: ACN; В%: 8% – 28% за 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (3,05 мг, выход 6,7%, 0,57 HCOOH) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 7,88 (с, 1H), 7,22–7,18 (м, 1H), 7,06–7,01 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 5,43 (д, J = 52,4 Гц, 1H), 4,58–4,48 (м, 2H), 3,94–3,74 (м, 1H), 3,72–3,67 (м, 2H), 3,67–3,48 (м, 1H), 3,36–3,31 (м, 2H), 2,65–2,64 (м, 1H), 2,50–2,26 (м, 2H), 2,25–2,15 (м, 1H), 2,10–1,95 (м, 3H), 1,89 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 644,3.

[000889] ПРИМЕР А. Анализ связывания KRas

[000890] В данном примере показано, что иллюстративные соединения настоящего изобретения связываются с KRas и могут вытеснять лиганд с меткой-индикатором, занимающий сайт связывания KRas. В анализе использовали KRas^{WT}, KRas^{G12A}, KRas^{G12C}, KRas^{G12D}, KRas^{G12R}, KRas^{G12S}, KRas^{G12V}, KRas^{G13D} или KRas^{Q61H}.

- 5 [000891] Способность соединения связываться с KRas измеряли с помощью исследования замещения методом TR-FRET. Биотинилированный KRas (соответствующий аминокислотам 1–169, полученный в Accelegan Inc.) инкубировали с полученным под заказ индикатором с меткой Cy5, стрептавидином тербия (Cisbio Inc.) и соединением (конечная концентрация DMSO 1%) в буфере (50 mM HEPES, pH 7,5, 5 mM
- 10 MgCl₂, 0,005% Tween-20 и 1 mM DTT). После 60-минутной инкубации при комнатной температуре реакцию измеряли с использованием BMG LABTECH CLARIO Star Plus методом TR-FRET. 100 процентов контроля (РОС) определяют с использованием
- 15 контроля с DMSO, а 0 РОС определяют с использованием концентрации контрольного соединения, которая полностью ингибирует связывание индикатора с KRas. Значения РОС аппроксимировали по 4-параметрическому уравнению IC₅₀ и записывали значение IC₅₀.

[000892]

Таблица 1

Связывание с KRas (IC₅₀, нМ) иллюстративных соединений формулы (I)

| Пр. № | G12D | G12V | G12R | G12A | G12S | G12C | Дикий тип | G13D | Q61H |
|-------|------|------|------|------|------|------|-----------|------|------|
| 1 | 10 | ≤ 2 | ≤ 2 | | | | | | |
| 2 | ≤ 2 | ≤ 2 | ≤ 2 | | | | | | |
| 3 | ≤ 2 | ≤ 2 | ≤ 2 | | | | | | |
| 4 | 88 | 32 | 48 | | | | | | |
| 5 | ≤ 2 | ≤ 2 | ≤ 2 | | | | | | |
| 6 | 4 | 6 | ≤ 2 | | | | | | |
| 7 | ≤ 2 | ≤ 2 | ≤ 2 | | | | | | |
| 8 | 3 | ≤ 2 | 3 | | | | | | |
| 9 | ≤ 2 | ≤ 2 | ≤ 2 | | | | | | |
| 10 | ≤ 2 | ≤ 2 | 3 | | | | | | |
| 11 | ≤ 2 | ≤ 2 | ≤ 2 | | | | | | |
| 12 | 272 | 32 | 112 | | | | | | |
| 13 | ≤ 2 | ≤ 2 | 3 | | | 6 | | | |
| 14 | 3 | ≤ 2 | ≤ 2 | | | | | | |

| Пр. № | G12D | G12V | G12R | G12A | G12S | G12C | Дикий тип | G13D | Q61H |
|-------|--------|--------|--------|-----------|-----------|--------|-----------|-----------|--------|
| 15 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 16 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 17 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 18 | 5 | ≤2 | 2 | | | | | | |
| 19 | 3 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 20 | 3 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 21 | 8 | 8 | 4 | | | | | | |
| 22 | 26 | 22 | 51 | | | | | | |
| 23 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 24 | 17 | 13 | 23 | | | | | | |
| 25 | ≤2 | 3 | 10 | | | | | | |
| 26 | 2 | 3 | ≤2 | | | | | | |
| 27 | 6228 | 1835 | 2567 | 4677 | 6049 | 3552 | 3087 | 6358 | 5001 |
| 28 | 1069 | 79 | 183 | 213 | 228 | 140 | 306 | 385 | 309 |
| 29 | 8616 | 5976 | 22 648 | 12 403 | 17 322 | 11 553 | 56 459 | 22 179 | 52 772 |
| 30 | 10 601 | 2184 | 4014 | 5236 | 6084 | 4077 | 10 870 | 10 853 | 14 699 |
| 31 | 3037 | 436 | 1507 | 1351 | 1517 | 1001 | 2183 | 2431 | 2686 |
| 32 | 30 | 15 | 20 | 22 | 22 | 21 | 24 | 23 | 24 |
| 33 | 34 | 18 | 29 | 27 | 28 | 27 | 34 | 31 | 34 |
| 34 | 3241 | 492 | 1843 | 2358 | 2716 | 1577 | 2935 | 3915 | 4976 |
| 35 | 7 | 4 | 4 | 6 | 5 | 5 | 6 | 6 | 5 |
| 36 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 37 | ≤2 | ≤2 | 3 | | | | | | |
| 38 | 4 | 4 | 2 | | | | | | |
| 39 | 2 | 3 | 4 | | | | | | |
| 40 | 5 | 6 | 2 | | | | | | |
| 41 | 2 | 4 | 5 | | | | | | |
| 42 | 2 | 2 | 7 | | | | | | |
| 43 | 297 | 20 | 62 | 84 | 89 | 59 | 118 | 167 | 139 |
| 44 | ≤2 | 9 | 16 | | | | | | |
| 45 | 3 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 46 | 10 | 6 | 8 | 9 | 8 | 7 | 9 | 7 | 7 |
| 47 | 62 475 | 78 059 | 75 104 | ≥ 100 000 | ≥ 100 000 | 82 688 | 90 452 | ≥ 100 000 | 82 490 |
| 48 | ≤2 | 3 | ≤2 | | | | | | |
| 49 | 29 | 15 | 22 | | | | | | |
| 50 | ≤2 | ≤2 | 3 | | | | | | |
| 51 | ≤2 | ≤2 | 2 | | | | | | |
| 52 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 53 | 7 | 4 | 7 | | | | | | |
| 54 | ≤2 | ≤2 | 3 | | | | | | |

| Пр. № | G12D | G12V | G12R | G12A | G12S | G12C | Дикий тип | G13D | Q61H |
|-------|--------|--------|--------|------|------|------|-----------|------|------|
| 55 | ≤2 | ≤2 | 7 | | | | | | |
| 56 | ≤2 | ≤2 | 2 | | | | | | |
| 57 | 9 | 5 | 3 | | | | | | |
| 58 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 59 | 3 | 2 | 3 | | | | | | |
| 60 | 227 | 22 | 72 | 107 | 88 | 63 | 113 | 162 | 142 |
| 61 | ≤2 | 3 | 6 | | | | | | |
| 62 | 2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 63 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 64 | 78 | 65 | 88 | | | | | | |
| 65 | 107 | 80 | 103 | | | | | | |
| 66 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 67 | 3 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 68 | 143 | 90 | 117 | | | | | | |
| 71 | 3 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 72 | 4 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 73 | 2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 74 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 75 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 76 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 77 | 5 | ≤2 | 2 | | | | | | |
| 78 | 3 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 79 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 80 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 81 | ≤2 | ≤2 | 4 | | | | | | |
| 82 | ≤2 | 4 | ≤2 | | | | | | |
| 83 | 6303 | 2144 | 2676 | 1659 | 1759 | 2184 | 1736 | 1673 | 2516 |
| 84 | 33 780 | 2304 | 5650 | 4908 | 5563 | 3354 | 5303 | 6032 | 6871 |
| 85 | 28 | 24 | 49 | | | | | | |
| 86 | 251 | 56 | 54 | | | | | | |
| 87 | 3 | 3 | ≤2 | | | | | | |
| 88 | 9 | 8 | 20 | | | | | | |
| 91 | 4178 | 4248 | 10 121 | 131 | 90 | 79 | 114 | 110 | 171 |
| 92 | 240 | 33 | 32 | 55 | 39 | 47 | 56 | 51 | 61 |
| 93 | ≤2 | ≤2 | 6 | ≤2 | 4 | 3 | 10 | 3 | 9 |
| 94 | 49 702 | 37 883 | 21 215 | 593 | 533 | 323 | 515 | 527 | 486 |
| 97 | 39 | 38 | 62 | | | | | | |
| 98 | 6 | 6 | 9 | | | | | | |
| 99 | 3 | 3 | 5 | | | | | | |
| 100 | ≤2 | 6 | 7 | | | | | | |

| Пр. № | G12D | G12V | G12R | G12A | G12S | G12C | Дикий тип | G13D | Q61H |
|-------|--------|------|------|------|------|------|-----------|------|------|
| 101 | 5 | 4 | 10 | | | | | | |
| 102 | ≤2 | 3 | 7 | | | | | | |
| 103 | ≤2 | 3 | 3 | | | | | | |
| 104 | 834 | 408 | 310 | 474 | 462 | 449 | 380 | 379 | 453 |
| 105 | 3 | 3 | 4 | | | | | | |
| 106 | ≤2 | ≤2 | 2 | | | | | | |
| 107 | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | | | | | |
| 108 | 30 | 3 | 3 | | | | | | |
| 109 | 4224 | 1334 | 2243 | | | | | | |
| 110 | 845 | 342 | 131 | | ≤2 | ≤2 | 173 | | |
| 111 | 6755 | 2508 | | | 2840 | 2858 | 4220 | | |
| 113 | ≤2 | ≤2 | | | ≤2 | ≤2 | 3 | | |
| 114 | ≤2 | 2 | | | ≤2 | ≤2 | 3 | | |
| 115 | 5 | 4 | | | 3 | 4 | 6 | | |
| 116 | 9 | 5 | | | 6 | 6 | 3 | | |
| 117A | 3 | ≤2 | | | ≤2 | ≤2 | 2 | | |
| 117B | 123 | 60 | | | 79 | 78 | 65 | | |
| 118 | 14 511 | 4331 | | | 5967 | 5796 | 9037 | | |
| 119 | 12 | 3 | | | 7 | 6 | 3 | | |
| 120 | 268 | 86 | | | 107 | 102 | 171 | | |
| 121 | 9 | 8 | 9 | | | | | | |
| 122A | 3 | ≤2 | | | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | |
| 122B | 64 | 28 | | | 28 | 28 | 33 | | |
| 124A | ≤2 | ≤2 | | | ≤2 | ≤2 | 2 | | |
| 124B | 729 | 599 | | | 557 | 565 | 499 | | |
| 125 | 5 | ≤2 | | | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | |
| 126 | 7 | 8 | | | 7 | 8 | 5 | | |
| 128 | ≤2 | 6 | 8 | | | | | | |
| 129 | 4 | 10 | 12 | | | | | | |
| 130 | 3 | 6 | | | 3 | 4 | 3 | | |
| 131 | ≤2 | 7 | | | 6 | 4 | 4 | | |
| 132 | ≤2 | 14 | | | 4 | 7 | 5 | | |
| 133 | ≤2 | 7 | | | 6 | 6 | 2 | | |
| 134 | 3 | 6 | | | 3 | 3 | 4 | | |
| 135 | ≤2 | 21 | | | 8 | 10 | 4 | | |
| 136B | ≤2 | ≤2 | | | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | |
| 137 | ≤2 | ≤2 | | | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | |
| 138 | 9 | 4 | | | 7 | 5 | 4 | | |
| 139 | ≤2 | ≤2 | | | ≤2 | ≤2 | ≤2 | | |
| 140 | 6 | 3 | | | 4 | 4 | 2 | | |

| Пр. № | G12D | G12V | G12R | G12A | G12S | G12C | Дикий тип | G13D | Q61H |
|-------|------|------|------|------|------|------|-----------|------|------|
| 141 | 40 | 84 | | | 55 | 82 | 20 | | |
| 142 | 38 | 60 | | | 39 | 50 | 19 | | |
| 144 | 10 | 5 | | | 5 | 6 | 4 | | |
| 146 | 3 | 3 | | | ≤ 2 | 3 | 4 | | |
| 148 | ≤ 2 | ≤ 2 | | | ≤ 2 | 3 | ≤ 2 | | |
| 150 | 3 | ≤ 2 | | | ≤ 2 | 3 | 3 | | |
| 151 | ≤ 2 | ≤ 2 | | | ≤ 2 | 2 | 2 | | |
| 153 | 2 | ≤ 2 | | | ≤ 2 | ≤ 2 | 2 | | |
| 170 | 71 | 26 | | | 30 | 36 | 17 | | |
| 143A | 9 | 10 | | | 8 | 8 | 6 | | |
| 143B | 1164 | 1061 | | | 877 | 965 | 901 | | |

[000893] ПРИМЕР В

Ингибирование фосфорилирования KRas ERK (HTRF) иллюстративными соединениями формулы (I)

5 Высокотехнологичный анализ pERK Cisbio HTRF, кат. № 64AERPEH

➤ Клетки: MKN1, PSN1

Процедура:

- 10 • День 1: 6000 клеток на лунку — 25 мкл на лунку высевали в 384-луночный белый планшет с твердым дном; RPM1_10% FBS. Инкубировали в течение ночи при 37 °C / 5% CO₂.
- День 2: с помощью манипулятора Echo переносили 25 нл 10 мМ соединения с 10-точечным разведением в соотношении 1 : 3 (Cf = 10 мкМ) и инкубировали в течение 3 часов при 37 °C / 5% CO₂.
- 15 • Добавляли 8,5 мкл на лунку 4X лизирующего буфера / 25X блокирующего реагента (среду не сливали) и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре на шейкере.
- Добавляли смесь конъюгата в количестве 4,25 мкл на лунку 1X-pERK-D2 и 1X-pERK-K, разведенную в буфере для обнаружения, в общем объеме 8,5 мкл на лунку.

- Инкубировали в закрытом состоянии в течение 4 часов при комнатной температуре.
- Регистрировали HTRF с помощью ClarioStar.

➤ Клетки: ASPC1, H727, A549, H460, HCT116, H358

5 Среда для культивирования/анализа: RPMI-1640 + 10% FBS

Процедура:

Посев клеток

1. Для сбора клеток из колбы использовали 0,05% раствор трипсин/EDTA. Добавляли 10 мл среды, чтобы остановить трипсинизацию. С помощью пипетки
10 клетки помещали в центрифужную пробирку с коническим дном объемом 50 мл и центрифугировали 5 мин при 1000 об./мин.
2. Ресуспендировали клеточный осадок в среде, подсчитывали количество клеток, а затем корректировали плотность клеток, используя свежую среду.
3. 6000 клеток высевали в планшет для культивирования клеток с 50 мкл
15 среды.
4. Планшет с клетками инкубировали в течение ночи в инкубаторе при 37 °С, 5% CO₂.

Титрование соединений

1. Для завершения добавления соединения использовали Тесап. Соединения
20 начинали добавлять сверху, от 10 мкМ, с 3-кратным разведением и в количестве 10 доз. Конечная концентрация DMSO составляла 0,8%. В качестве минимального контроля вводили 0,2 мкМ траметиниба.
2. Планшет с клетками инкубировали в течение 3 ч в инкубаторе.

Обнаружение с помощью набора Cisbio pERK HTRF

1. 1 объем 4х лизирующего буфера разбавляли 3 объемами деионизированной
25 воды. Затем добавляли 100X блокирующий реагент. Лизирующий буфер держали на льду.
2. По окончании обработки соединением стряхивали среду.
3. Добавляли 35 мкл лизирующего буфера на лунку с помощью Multidrop
30 Combi. Затем помещали на встряхиватель для планшетов, встряхивая при 300 об./мин при 4 °С в течение 40 мин.

4. Составляли буфер для антител HTRF. Для каждого аналитического планшета смешивали 50 мкл d2-конъюгированного антитела с 950 мкл буфера для обнаружения. Аналогичным образом смешивали 50 мкл криптатного антитела с 950 мкл буфера для обнаружения. Затем смешивали два разбавленных антитела вместе.
5. Вносили 3,4 мкл буфера для антитела в лунки пустого аналитического планшета. Запечатывали планшет и центрифугировали планшет в течение 30 с при 1000 об./мин.
6. По окончании лизиса при 4 °С центрифугировали планшеты с лизатом в течение 3 мин при 1500 об./мин.
7. Для переноса 13,6 мкл лизата из планшета для культивирования клеток в аналитический планшет использовали систему Bravo. Затем инкубировали аналитический планшет в течение 2 ч при комнатной температуре.
8. По окончании инкубации считывали планшет на системе Envision после центрифугирования планшета в течение 30 с при 1000 об./мин. Значения IC₅₀ pERK приведены в таблице 2, а % ингибирования в одной точке при 100 нМ приведен в таблице 3.

[000894]

Таблица 2

20 Ингибирование (IC₅₀ HTRF, нМ) KRas-опосредованного фосфорилирования ERK иллюстративными соединениями формулы (I)

| Пр. № | AsPC-1 | H727 | MKN1 | H358 | H460 | HCT116 | A549 | PSN1 |
|-------|--------|------|------|------|------|--------|------|----------|
| 1 | 460 | 275 | 39 | | | 324 | 157 | 9748 |
| 2 | 23 | 52 | 2 | 15 | | | | 2647 |
| 3 | 74 | 96 | 27 | | 90 | 472 | 69 | ≥ 10 000 |
| 4 | 864 | 609 | 226 | 387 | 709 | 3936 | 1567 | ≥ 10 000 |
| 5 | 95 | 102 | 16 | | 63 | 150 | 73 | 1399 |
| 6 | 36 | 41 | 1 | | 12 | 22 | 22 | 153 |
| 7 | 35 | 39 | 2 | | 9 | 14 | 20 | 139 |
| 8 | 179 | 322 | | | 161 | 500 | 436 | |
| 9 | 8 | 12 | 16 | 12 | 77 | 194 | 40 | 9351 |
| 10 | 21 | 73 | 5 | 11 | 50 | 94 | 69 | 6289 |
| 11 | 8 | 24 | 5 | | 14 | 33 | | 2188 |

| Пр. № | AsPC-1 | H727 | MKN1 | H358 | H460 | HCT116 | A549 | PSN1 |
|-------|----------|------|----------|------|------|--------|------|----------|
| 12 | 708 | 1276 | 1085 | | | | | ≥ 10 000 |
| 13 | 7 | 22 | 4 | 4 | 19 | 48 | 15 | 1889 |
| 14 | 55 | 14 | 2 | | 23 | 65 | 14 | 3013 |
| 15 | 3 | 7 | 2 | 3 | 6 | 17 | 6 | 977 |
| 16 | 35 | 48 | 6 | | 46 | 126 | 44 | 5478 |
| 17 | 43 | 54 | 8 | | 29 | 357 | 31 | 607 |
| 18 | 76 | 66 | 29 | | 79 | 201 | 71 | 3287 |
| 19 | 22 | 13 | 7 | | 17 | 57 | 4 | 1749 |
| 20 | 32 | 42 | 9 | | 23 | 61 | 24 | 1071 |
| 21 | 37 | 39 | 14 | | 9 | 22 | 21 | 84 |
| 22 | 953 | 829 | 717 | | | | | 5711 |
| 23 | 4 | 7 | 10 | 5 | 43 | 107 | 18 | 3857 |
| 24 | 659 | 1787 | | | | | | |
| 25 | 69 | 154 | 259 | 149 | 518 | 1658 | 322 | ≥ 10 000 |
| 26 | 24 | 80 | 41 | | 51 | 127 | 72 | 6157 |
| 28 | 7446 | 421 | 3977 | | | | | ≥ 10 000 |
| 31 | 7763 | 8016 | ≥ 10 000 | | | | | ≥ 10 000 |
| 33 | ≥ 10 000 | 5796 | | | | | | |
| 35 | 6876 | 3102 | | | | | | |
| 36 | 393 | 1097 | 51 | | | | | 8210 |
| 37 | 609 | 753 | 26 | | | | | 5186 |
| 38 | 153 | 301 | 110 | | 223 | | | 3539 |
| 39 | 925 | 1469 | 334 | | | | | ≥ 10 000 |
| 40 | 142 | 132 | 19 | | 69 | 74 | 52 | 1954 |
| 41 | 345 | 416 | 530 | | | | 1404 | ≥ 10 000 |
| 42 | 45 | 88 | 4 | | | | | 5193 |
| 43 | 2714 | 542 | | | | | | |
| 44 | 92 | 185 | 242 | | 595 | | | ≥ 10 000 |
| 45 | 11 | 10 | 6 | | | | 12 | 123 |
| 46 | 6488 | 2832 | | | | | | |
| 48 | 53 | 45 | 28 | | | | 38 | 2301 |
| 49 | 1048 | 2386 | 252 | | | | | ≥ 10 000 |
| 50 | 202 | 422 | 29 | | | | | 3674 |
| 51 | 101 | 135 | 11 | | 103 | | | 3028 |
| 52 | 154 | 456 | 71 | | 362 | | | ≥ 10 000 |
| 53 | 67 | 80 | 45 | | 102 | | | ≥ 10 000 |
| 54 | 99 | 96 | 27 | | 29 | 73 | | 2189 |
| 55 | 120 | 236 | 121 | | 384 | | | ≥ 10 000 |
| 56 | 18 | 45 | 13 | | | | | 5698 |
| 57 | 440 | 180 | 12 | | | 244 | 133 | ≥ 10 000 |

| Ир. № | AsPC-1 | H727 | MKN1 | H358 | H460 | HCT116 | A549 | PSN1 |
|-------|--------|------|------|------|------|--------|------|----------|
| 58 | 6 | 14 | 42 | 12 | 112 | 341 | 74 | ≥ 10 000 |
| 59 | 8 | 13 | 34 | 8 | 110 | 281 | 44 | 9121 |
| 60 | 6349 | 969 | | | | | | |
| 61 | 19 | 34 | 125 | | | | 157 | ≥ 10 000 |
| 62 | 21 | 15 | 2 | 5 | 11 | 20 | 9 | 218 |
| 63 | 2 | 3 | 8 | 1 | 32 | 70 | 14 | 3935 |
| 64 | 100 | 143 | 254 | | | | 392 | ≥ 10 000 |
| 65 | 99 | 390 | 115 | | | | 1351 | ≥ 10 000 |
| 66 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 7 | 1 | 694 |
| 67 | 19 | 31 | 7 | | | | | 3140 |
| 68 | 535 | 312 | 106 | | | | | ≥ 10 000 |
| 69 | 2 | 4 | 2 | 2 | 5 | 12 | 2 | 754 |
| 70 | 261 | 946 | 328 | | | | | ≥ 10 000 |
| 71 | 13 | 33 | 15 | | | | | 7706 |
| 72 | 35 | 24 | 4 | | | | | 293 |
| 73 | 5 | 22 | 5 | 6 | 34 | 95 | 26 | 9144 |
| 74 | 3 | 29 | 10 | 2 | 39 | 87 | 13 | 7500 |
| 75 | 8 | 15 | 8 | 3 | 40 | 154 | 27 | 5479 |
| 76 | 14 | 84 | 24 | | | | | ≥ 10 000 |
| 77 | 10 | 24 | 12 | | | | | 6158 |
| 78 | 2 | 6 | 5 | 1 | 20 | 40 | 5 | 4653 |
| 79 | 4 | 33 | 6 | 3 | 19 | 45 | 12 | ≥ 10 000 |
| 80 | 3 | 9 | 5 | 1 | 16 | 45 | 10 | 5597 |
| 81 | 13 | 30 | 42 | | | | | ≥ 10 000 |
| 82 | 27 | 84 | 9 | | | | | ≥ 10 000 |
| 85 | 1600 | 2288 | | | | | | |
| 86 | 6845 | 2918 | | | | | | |
| 87 | 1746 | 1844 | 86 | | | | | 2926 |
| 88 | 203 | 533 | | | | | | |
| 92 | | 6834 | | | | | | |
| 93 | 2794 | 1272 | 1772 | | | | | ≥ 10 000 |
| 97 | 747 | 1099 | 280 | 557 | 856 | 3205 | 1271 | ≥ 10 000 |
| 98 | 85 | 311 | 36 | 80 | 122 | 373 | 122 | 7471 |
| 99 | 45 | 64 | 170 | 36 | 196 | 361 | 261 | ≥ 10 000 |
| 100 | 209 | 264 | 42 | | | | | ≥ 10 000 |
| 101 | 1130 | 1532 | 661 | | | | | 4283 |
| 102 | 1873 | 5599 | 166 | 279 | 936 | 1308 | 1302 | 8316 |
| 103 | 6 | 46 | 5 | 6 | 23 | 69 | 19 | 4623 |
| 105 | 25 | 26 | 29 | | | | | ≥ 10 000 |
| 106 | 58 | 149 | | | | | | |

| Пр. № | AsPC-1 | H727 | MKN1 | H358 | H460 | HCT116 | A549 | PSN1 |
|-------|----------|----------|------|------|------|----------|----------|----------|
| 107 | 10 | 19 | 20 | 6 | 72 | 193 | 42 | 7896 |
| 108 | 465 | 118 | 36 | 21 | 105 | 278 | 65 | ≥ 10 000 |
| 110 | 5756 | 2348 | 188 | 27 | 5268 | 1077 | 9 | ≥ 10 000 |
| 112 | 10 | | 1 | | | | | 22 |
| 113 | 2 | 5 | 4 | | | | | 6201 |
| 114 | 6 | 19 | | 3 | 8 | 34 | 11 | |
| 115 | 27 | 115 | | 22 | 53 | 185 | 79 | |
| 116 | 13 | 33 | 2 | | | | | 2336 |
| 117A | 12 | 45 | | 8 | 21 | 77 | 29 | |
| 117B | 126 | 267 | 96 | | | | | ≥ 10 000 |
| 119 | 123 | 60 | | | | | | |
| 120 | 2820 | 1406 | | | | | | |
| 121 | 94 | 357 | 10 | 121 | 62 | 115 | 174 | 4783 |
| 122A | 92 | 82 | | 29 | 54 | 84 | 46 | |
| 122B | 1611 | 957 | | 413 | 563 | 1290 | 670 | |
| 123 | 2368 | | 99 | | | | | 5562 |
| 124A | 147 | 264 | | 49 | 77 | 191 | 212 | |
| 124B | 9939 | ≥ 10 000 | | 5032 | 8171 | ≥ 10 000 | ≥ 10 000 | |
| 125 | 215 | 239 | | 89 | 139 | 213 | 140 | |
| 126 | 101 | 202 | | 43 | 68 | 159 | 165 | |
| 127 | 118 | | 83 | | | | | 2643 |
| 130 | 4 | 2509 | 38 | 139 | 121 | 134 | 365 | 5268 |
| 131 | 2 | 874 | 37 | | | | | 4273 |
| 132 | 4 | 1439 | | 300 | 271 | 317 | 679 | |
| 134 | 4 | 1939 | | 147 | 186 | 166 | 667 | |
| 135 | 8 | 2156 | | 290 | 233 | 235 | 886 | |
| 136A | 310 | 510 | | 168 | 1410 | 2937 | 2501 | |
| 136B | 1 | 3 | | 1 | 20 | 51 | 29 | |
| 137 | 8 | 20 | | 5 | 60 | 160 | 94 | |
| 138 | ≥ 10 000 | ≥ 10 000 | 5675 | | | | | ≥ 10 000 |
| 139 | 20 | 18 | | 4 | 30 | 73 | 57 | |
| 140 | 6388 | 5043 | | | | | | |
| 141 | 2374 | 2661 | | | | | | |
| 142 | 5531 | 5160 | 443 | | | | | ≥ 10 000 |
| 143A | 152 | 335 | | 109 | 122 | 359 | 200 | |
| 144 | 147 | 143 | | | | | | |
| 145 | 830 | | 153 | | | | | 5417 |
| 147 | 7 | | 3 | | | | | 943 |
| 148 | 3 | 7 | 3 | 1 | 8 | 19 | 4 | 486 |

| Пр. № | AsPC-1 | H727 | MKN1 | H358 | H460 | HCT116 | A549 | PSN1 |
|-------|----------|------|------|------|------|--------|------|----------|
| 149 | 1734 | | 158 | | | | | ≥ 10 000 |
| 150 | 5 | 7 | 6 | 4 | 21 | 57 | 20 | 6943 |
| 151 | 3 | 13 | 3 | | | | | 1842 |
| 153 | 9 | 10 | 1 | 2 | 10 | 28 | 13 | 503 |
| 156 | 2 | | 1 | | | | | 809 |
| 157 | ≥ 10 000 | | 289 | | | | | ≥ 10 000 |
| 158 | 11 | | 1 | | | | | 773 |
| 159 | 5922 | | 159 | | | | | 3920 |
| 160 | 4443 | | 440 | | | | | ≥ 10 000 |
| 161 | 2 | | 1 | | | | | 585 |
| 162 | 627 | | 240 | | | | | ≥ 10 000 |
| 163 | 2 | | 2 | | | | | 1069 |
| 164 | 3 | | 3 | | | | | ≥ 10 000 |
| 165 | 4 | | 2 | | | | | 2793 |
| 166 | 935 | | 228 | | | | | ≥ 10 000 |
| 167 | 4 | | 3 | | | | | 2922 |
| 168 | 10 | | 7 | | | | | 3377 |
| 169 | 37 | | 24 | | | | | ≥ 10 000 |
| 170 | 1450 | 809 | 133 | | | | | ≥ 10 000 |

[000895]

Таблица 3

Ингибирование (% HTRF при 100 нМ) KRas-опосредованного фосфорилирования ERK
иллюстративными соединениями формулы (I)

| Пр. № | AsPC-1 | H727 | H460 | H358 | A549 | HCT116 |
|-------|--------|------|------|------|------|--------|
| 11 | 91 | 49 | | | | |
| 28 | | | 8 | | | 9 |
| 36 | | | 25 | | | -22 |
| 37 | | | 28 | | | 0 |
| 38 | | | | 16 | 9 | |
| 39 | | | 11 | | | 3 |
| 42 | | | 59 | 71 | 39 | 30 |
| 44 | | | | 3 | -9 | |
| 45 | | | 94 | | | 86 |
| 48 | | | 75 | | | 50 |
| 49 | | | 23 | | | 13 |
| 50 | | | 38 | 3 | -17 | -3 |
| 51 | | | | 67 | 6 | |

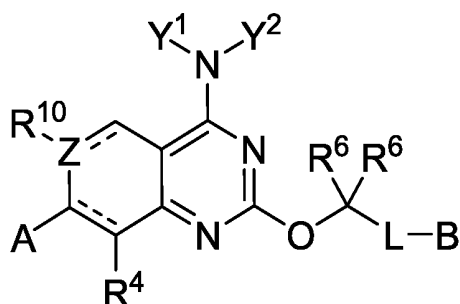
| Пр. № | AsPC-1 | H727 | H460 | H358 | A549 | HCT116 |
|-------|--------|------|------|------|------|--------|
| 52 | | | | 6 | 33 | |
| 53 | | | | 40 | 27 | |
| 54 | | | | 100 | 61 | |
| 55 | | | | 2 | -13 | |
| 56 | | | 86 | 87 | 47 | 51 |
| 58 | | | 58 | | | 12 |
| 59 | | | 36 | | | 23 |
| 61 | | | 36 | | | 9 |
| 62 | | | 98 | 96 | 72 | 92 |
| 63 | | | 82 | | | 61 |
| 64 | | | 3 | | | 14 |
| 65 | | | 1 | | | 16 |
| 66 | | | 97 | | | 97 |
| 67 | | | 95 | 94 | 81 | 73 |
| 68 | | | 14 | | | 8 |
| 69 | | | | 101 | 84 | |
| 70 | | | | 24 | 6 | |
| 71 | 90 | 65 | 87 | 94 | 82 | 38 |
| 72 | | | 87 | 98 | 76 | 69 |
| 73 | 97 | 71 | | 97 | 71 | 48 |
| 74 | 99 | 78 | | 98 | 72 | 38 |
| 75 | 95 | 73 | | 98 | 79 | 29 |
| 76 | 90 | 43 | 31 | 90 | 42 | 16 |
| 77 | 87 | 66 | 86 | 96 | 82 | 45 |
| 78 | 98 | 75 | 81 | 96 | 94 | 75 |
| 79 | | | 85 | 95 | 60 | 64 |
| 80 | | | 89 | 95 | 83 | 71 |
| 81 | | | 26 | 98 | 62 | 32 |
| 82 | 72 | 34 | 63 | 80 | 33 | 24 |
| 85 | | | 16 | -7 | 21 | -12 |
| 86 | | | -1 | -14 | 0 | -12 |
| 87 | | | -8 | 30 | 16 | -5 |

[000896] Следует понимать, что несмотря на то, что изобретение было описано при помощи конкретных вариантов реализации, оно может быть дополнительно модифицировано, и предполагается, что в настоящую заявку включены все варианты, применения или адаптации изобретения, соответствующие, в целом, основным принципам изобретения, и включает указанные изменения от настоящего описания, которые могут

быть внесены в рамках известной или общепринятой практики в области техники, к которой относится изобретение, и могут применяться к ключевым отличительным признакам, представленным выше в настоящем документе, и в рамках объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

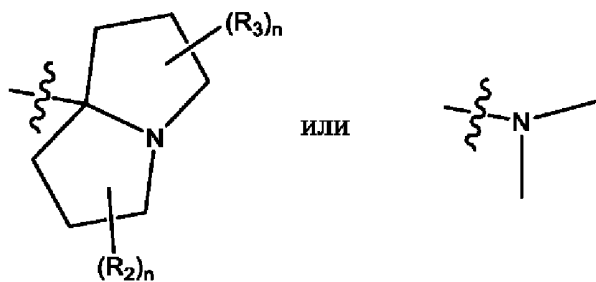


Формула (I)

5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A представляет собой арил или гетероарил, причем арил или гетероарил необязательно замещен 1–4 R^1 ;

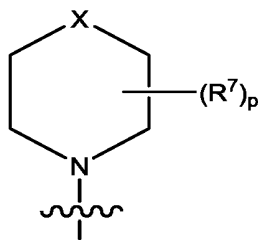
B представляет собой:



10 Y^1 представляет собой водород, гидроксильную группу, галоген, C_1 – C_4 алкил, L – C_3 – C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^9 , L –гетероарил, необязательно замещенный 1–4 R^8 , L –арил, необязательно замещенный 1–4 R^8 , L – $C(O)NH_2$ и L –гетероцикл, необязательно замещенный 1–2 оксогруппами ($=O$) или оксосодержащим заместителем и необязательно дополнительно замещенный 1–2 R^8 ;

15 Y^2 представляет собой водород или C_1 – C_4 алкил;

или Y^1 и Y^2 соединены с образованием:



где X выбран из: связи, $-S-$, $-O-$, $-N<$, $-CH_2-N<$, $-CH_2-CH_2-N<$, $-CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ и $-S-CH_2-$;

каждый R^1 независимо представляет собой галоген, циано, гидроксиль, C1–C4 алкил, $-S-$
 5 C1–C3 алкил, C2–C4 алкенил, C2–C4 алкинил, C2–C4 гидроксильалкинил, C1–C3
 цианоалкил, триазолил, C1–C3 галогеналкил, $-O-C1-C3$ галогеналкил, $-S-C1-C3$
 галогеналкил, C1–C3 алкокси, гидроксиль–C1–C3 алкил, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, $-C3-C4$
 алкинил(NR^5)₂, $-N(R^5)_2$, дейтеро–C2–C4 алкинил, (C1–C3 алкокси)галоген–C1–C3 алкил–
 или C3–C6 циклоалкил, причем упомянутый C3–C6 циклоалкил необязательно замещен
 10 галогеном или C1–C3 алкилом;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, гидроксиль, галоген, C1–C3
 алкил, $=CH_2$, $=CH$ (галоген), $=C$ (галоген)₂, C1–C3 цианоалкил, C1–C3 гидроксильалкил,
 $HC(=O)-$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, гидроксиль, галоген, C1–C3
 15 алкил, $=CH_2$, $=CH$ (галоген), $=C$ (галоген)₂, C1–C3 цианоалкил, C1–C3 гидроксильалкил,
 $HC(=O)-$, $-COC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

R^4 представляет собой водород, галоген или C1–C3 алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1–C3 алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, гидроксиль, C1–C4 гидроксильалкил или
 20 гетероарил;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C1–C3 алкил, гидроксиль, галоген, C1–
 C3 галогеналкил, $-NH_2$, $-NH$ (C1–C3 алкил), $-N$ (C1–C3 алкил)₂, оксо ($=O$), $-O-$ (C1–C3
 алкил), $-(C1-C3\text{ алкил})-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (C1–C3 алкил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (C1–C3

алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})_2$, $-\text{CN}$, арил, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ или гетероарил, необязательно независимо замещенный 1–2 C1–C3 алкилами, $-\text{CN}$ или $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

два R^7 на одном атоме необязательно соединены с образованием спироциклического кольца, выбранного из C3–C6 циклоалкила и гетероцикла, где упомянутое
5 спироциклическое кольцо необязательно замещено 1–4 заместителями, независимо выбранными из оксо ($=\text{O}$), галогена, гидрокси, C1–C3 алкила и $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкила})$,

два R^7 на смежных атомах необязательно соединены с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C3–C6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–4 R^8 , гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R^8 , арила,
10 необязательно замещенного 1–4 R^8 , и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R^8 , и

два R^7 на несмежных атомах необязательно соединены с образованием мостика, содержащего 1–3 члена, выбранных из (i) $-\text{CH}_2-$, необязательно замещенного 1–2 заместителями, выбранными из гидрокси, циано, –галогена, C1–C4 алкила и NH_2 , (ii) до одного $-\text{O}-$, (iii) до одного $-\text{S}-$ и (iv) до одного $-\text{NH}-$;

15 каждый R^8 независимо представляет собой C1–C3 алкил, гидрокси, галоген, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})_2$, оксо ($=\text{O}$), $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})$, $-(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})$ -пирролидин или $-\text{CN}$;

каждый R^9 независимо представляет собой C1–C3 алкил, гидрокси, галоген, оксо ($=\text{O}$), $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})$, $-(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})_2$ или $-\text{CN}$;

R^{10} отсутствует, представляет собой водород, дейтерий, гидрокси, галоген, C1–C3 алкил, дейтерированный C1–C3 алкил, C2–C3 алкенил, дейтерированный C2–C3 алкенил или C3–C6 циклоалкил;

25 L представляет собой связь, $-\text{C}1-\text{C}4 \text{ алкил}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}1-\text{C}3 \text{ алкил})-$ или циклопропил- CH_2- ;

Z представляет собой С или О, причем если Z представляет собой С, то 6-членное кольцо, которое включает в себя Z, является ароматическим, и при этом если Z представляет собой О, то 6-членное кольцо, которое включает в себя Z, представляет собой оксан;

каждый n равен 0–3;

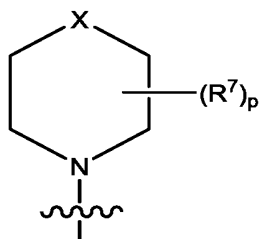
5 о равен 1–6; и

p равен 1–8.

2. Соединение или соль по п. 1, в которых:

A представляет собой арил, необязательно замещенный 1–4 R¹; и

Y¹ и Y² соединены с образованием:



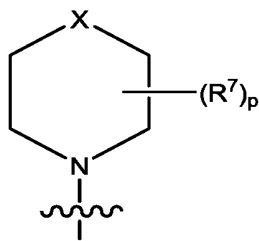
10

где X выбран из: связи, –S–, –O–, –N<, –CH₂–N<, –CH₂–CH₂–N<, –CH–, –CH₂–CH₂–, –CH₂–CH₂–CH₂–, –O–CH₂– и –S–CH₂–.

3. Соединение или соль по п. 1, в которых:

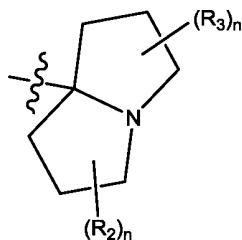
A представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1–4 R¹; и

15 Y¹ и Y² соединены с образованием:



где X выбран из: связи, $-S-$, $-O-$, $-N<$, $-CH_2-N<$, $-CH_2-CH_2-N<$, $-CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ и $-S-CH_2-$.

4. Соединение или соль по любому из пп. 1–3, в которых В представляет собой:



5. Соединение или соль по любому из пп. 1–3, в которых $-L-V$ представляет собой:



6. Соединение или соль по любому из пп. 1–2, в которых А представляет собой нафтил.

7. Соединение или соль по любому из п. 1 и 3, в которых А представляет собой индазолил или бензотиофенил.

8. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых по меньшей мере один R^1 представляет собой C1–C4 алкил.

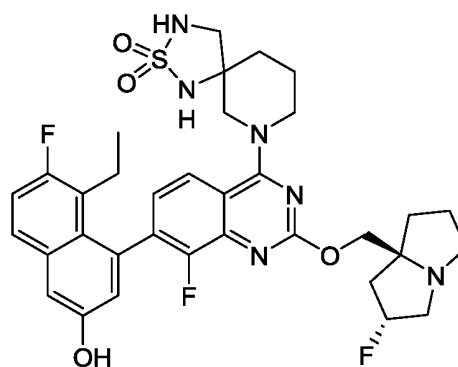
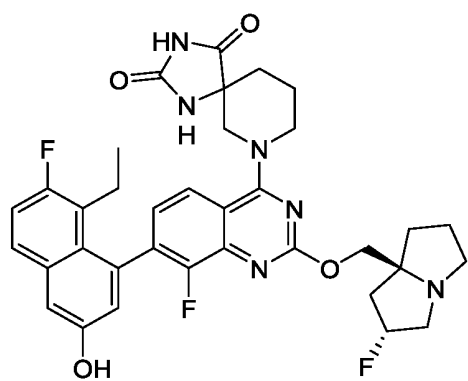
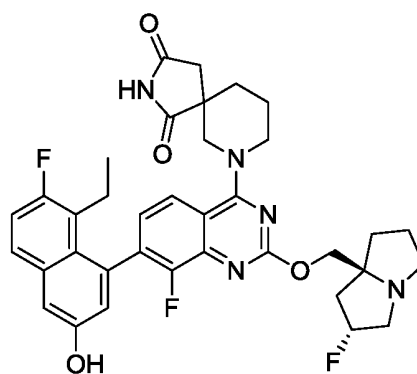
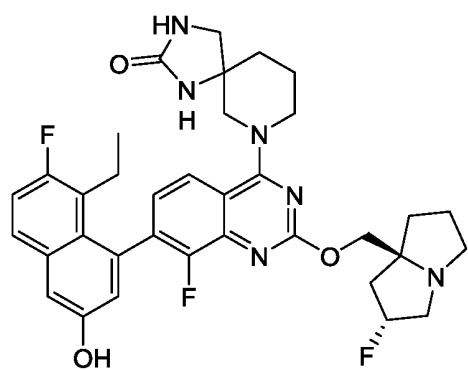
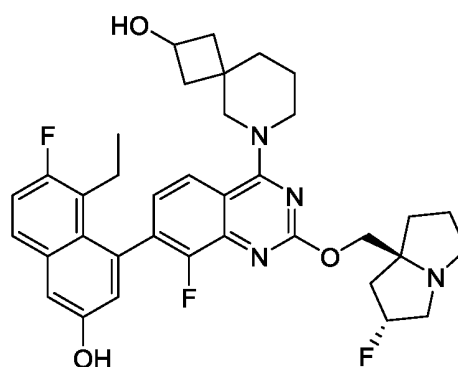
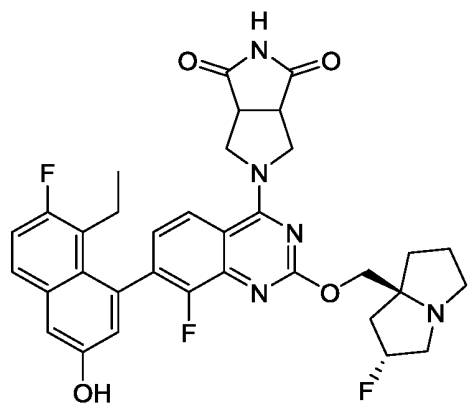
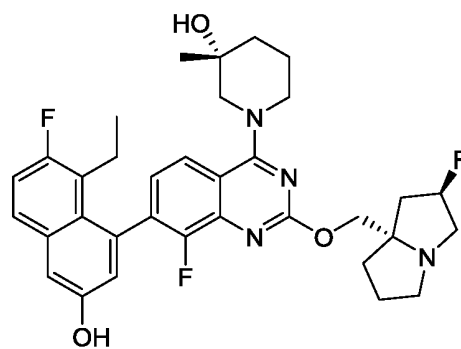
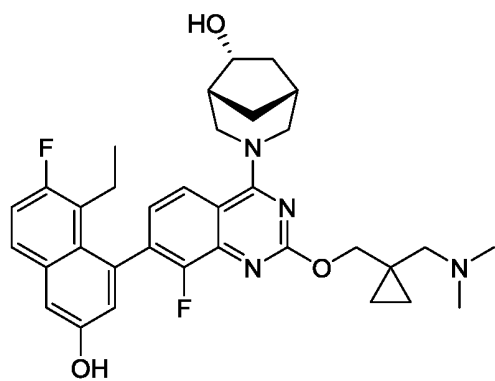
9. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых по меньшей мере один R^1 представляет собой фтор.

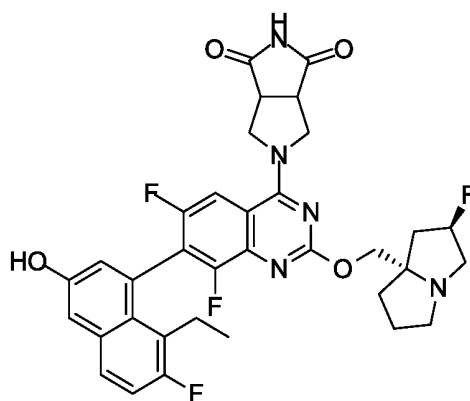
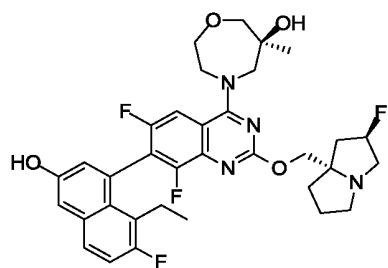
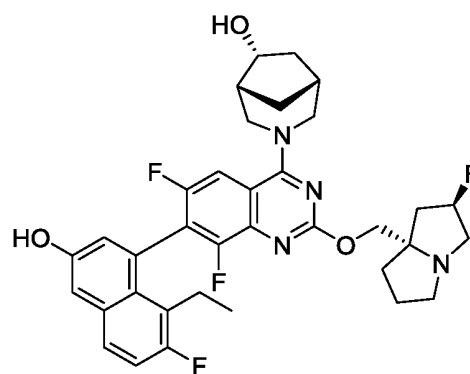
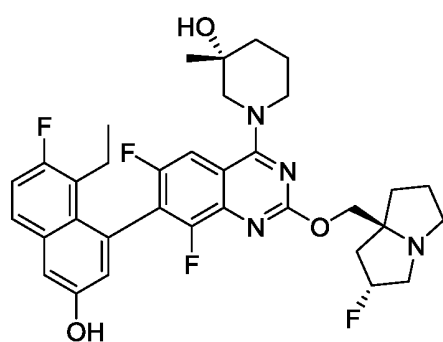
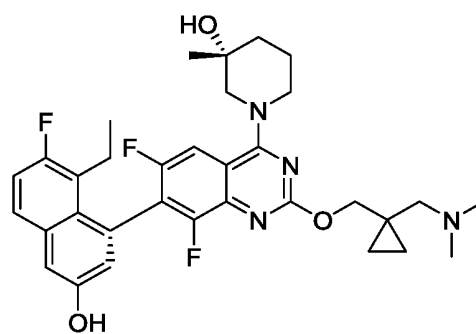
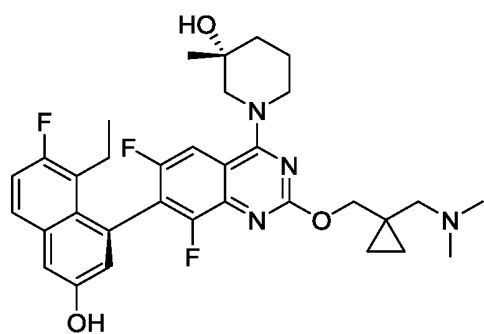
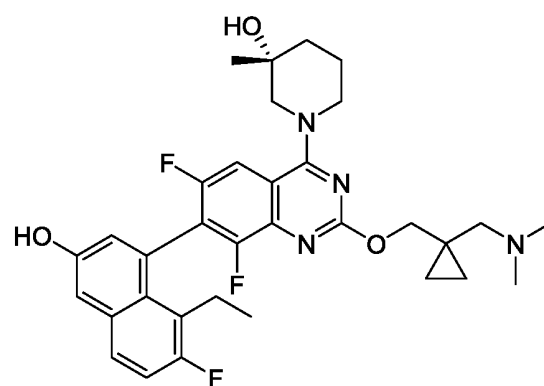
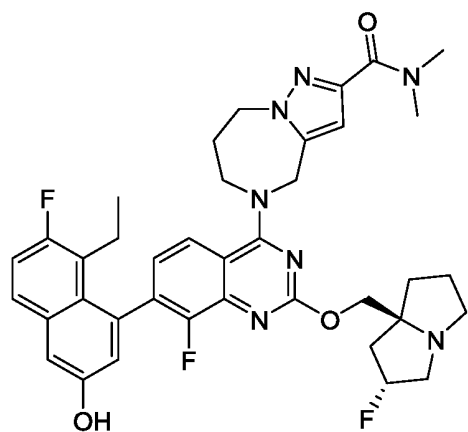
10. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых по меньшей мере один R^1 представляет собой гидрокси.

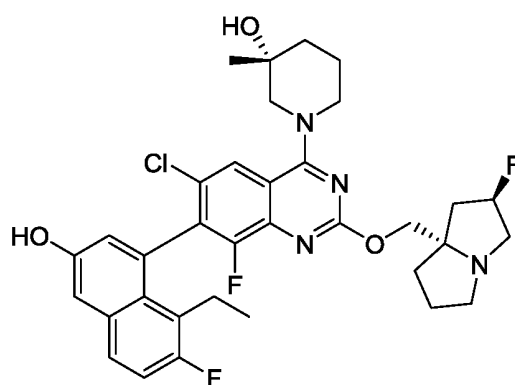
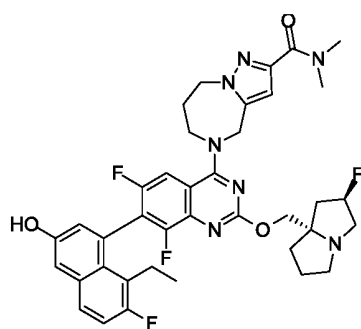
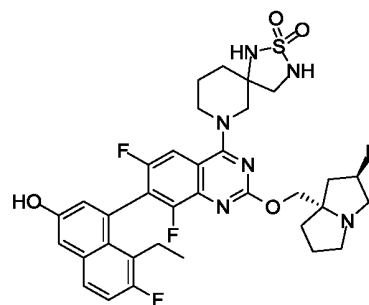
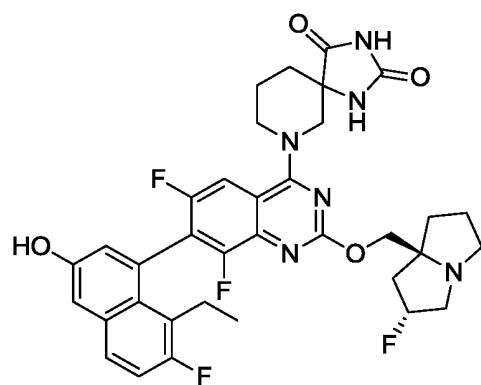
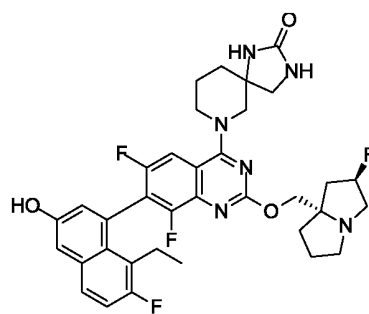
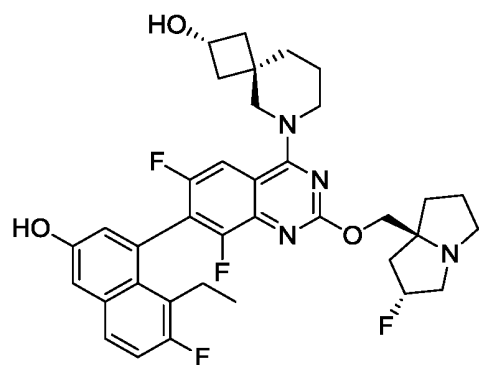
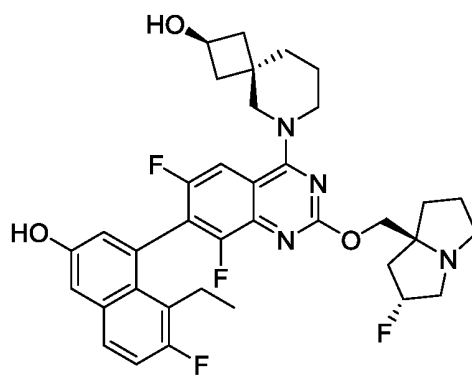
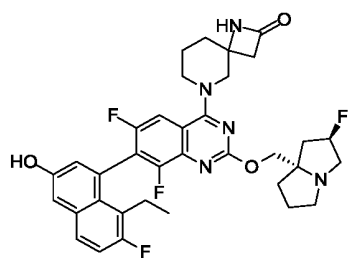
11. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых по меньшей мере один R^2 представляет собой фтор.

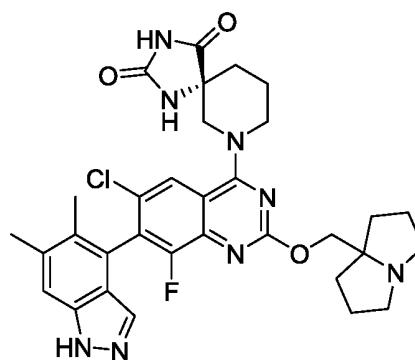
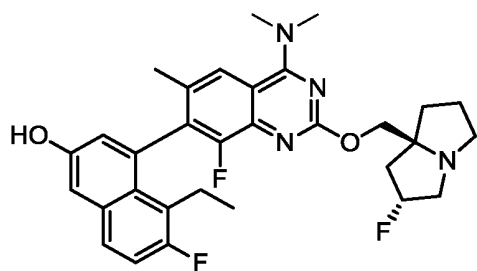
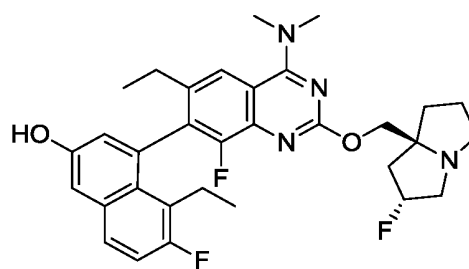
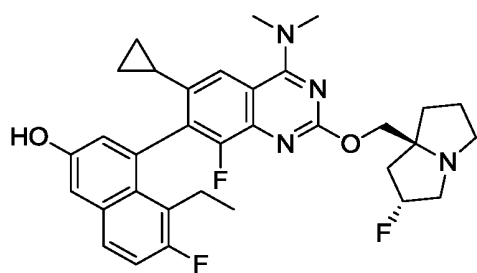
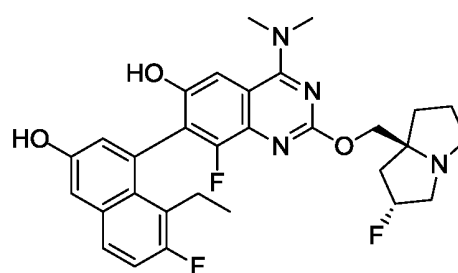
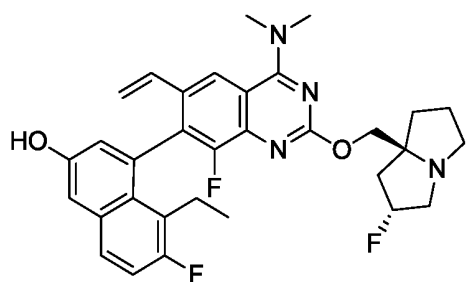
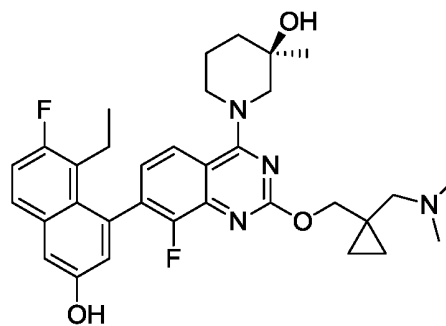
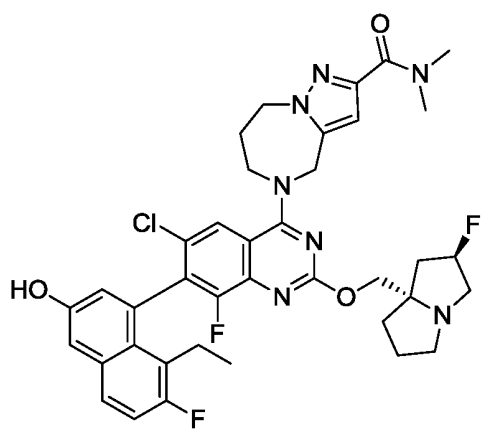
12. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых по меньшей мере один R^3 представляет собой галоген.
13. Соединение или соль по п. 12, в которых упомянутый галоген представляет собой фтор.
- 5 14. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых по меньшей мере один из R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из $=CH_2$, $=CHF$, $=CF_2$,
15. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых R^4 представляет собой галоген.
16. Соединение или соль по п. 15, в которых упомянутый галоген представляет собой фтор.
- 10 17. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых один или оба R^6 представляют собой C1–C4 алкил.
18. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых один или оба R^6 представляют собой водород.
- 15 19. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых два R^7 на одном атоме соединены с образованием спироциклического кольца, выбранного из C3–C6 циклоалкила и гетероцикла, где упомянутое спироциклическое кольцо обязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из оксо ($=O$), галогена, гидроксильной группы, C1–C3 алкила и $-O-(C1-C3 \text{ алкила})$.
- 20 20. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых два R^7 на смежных атомах соединены с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C3–C6 циклоалкила, обязательно замещенного 1–4 R^8 ; гетероарила, обязательно замещенного 1–4 R^8 ; арила, обязательно замещенного 1–4 R^8 , и гетероцикла, обязательно замещенного 1–4 R^8 .

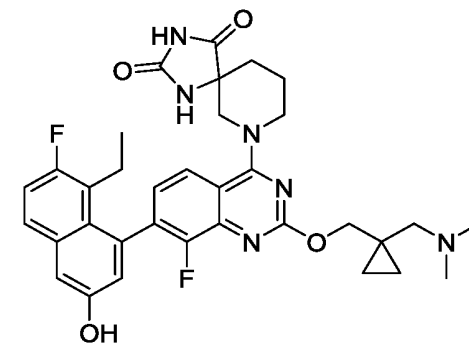
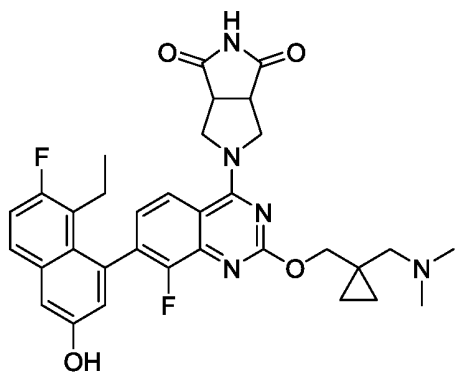
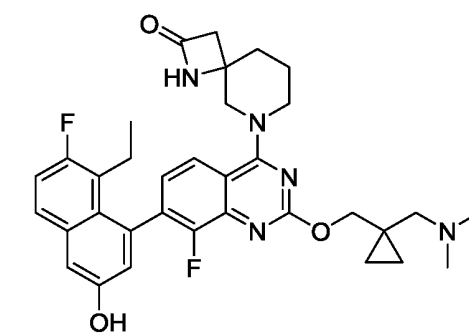
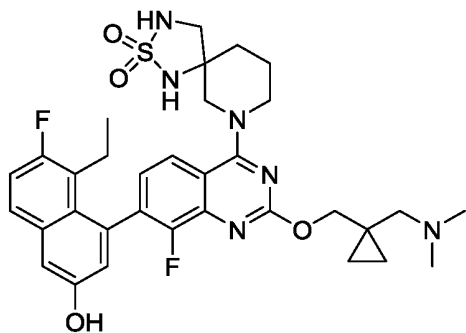
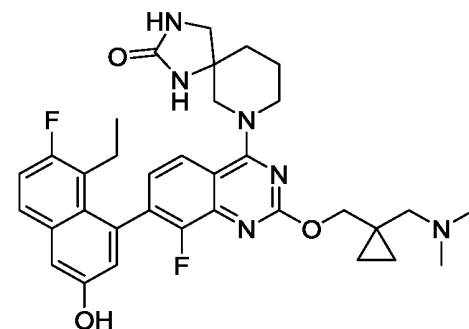
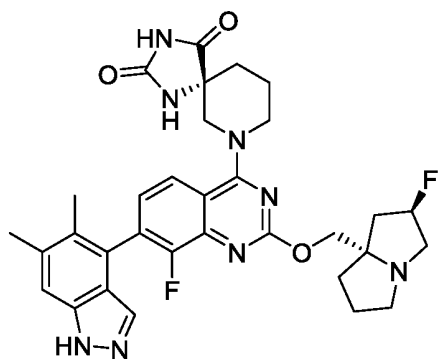
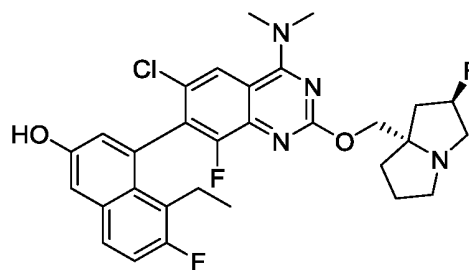
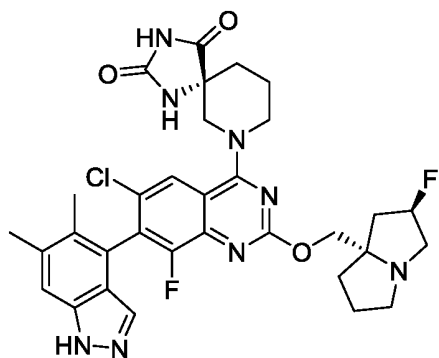
21. Соединение или соль по любому из пп. 1–7, в которых два R^7 на несмежных атомах необязательно соединены с образованием мостика, содержащего 1–3 члена, выбранных из (i) $-CH_2-$, необязательно замещенного 1–2 заместителями, выбранными из гидроксидного, циано-, галогено-, C1–C4 алкила и NH_2 , (ii) до одного $-O-$, (iii) до одного $-S-$ и (iv) до одного $-NH-$;
22. Соединение или соль по п. 20, в которых по меньшей мере один R^8 представляет собой C1–C4 алкил.
23. Соединение или соль по п. 20, в которых по меньшей мере один R^8 представляет собой гидроксидный или C1–C3 алкил-гидроксидный.
24. Соединение или соль по п. 20, в которых один или два R^8 представляют собой оксо ($=O$).
25. Соединение или соль по любому из пп. 1–4, в которых Y^1 и Y^2 соединены с образованием пиперидина, азепана, азокана, тиазепина, диазепана, оксазепана, азетидина, пирролидина, пиперазина, связанных с конденсированным кольцом посредством азота или тиоморфолина.
26. Соединение, выбранное из:

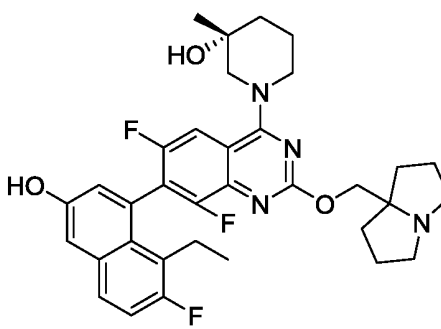
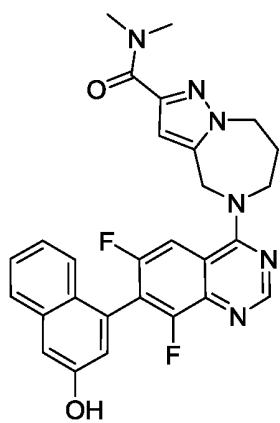
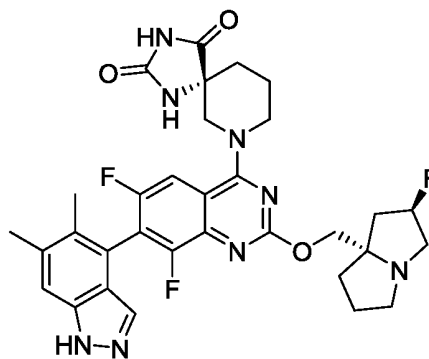
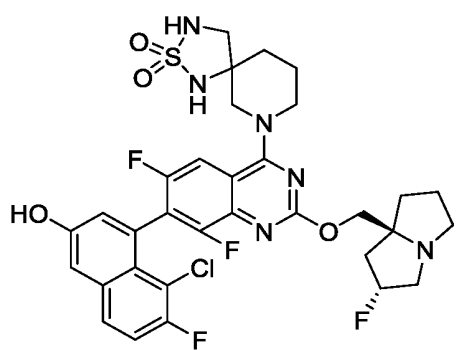
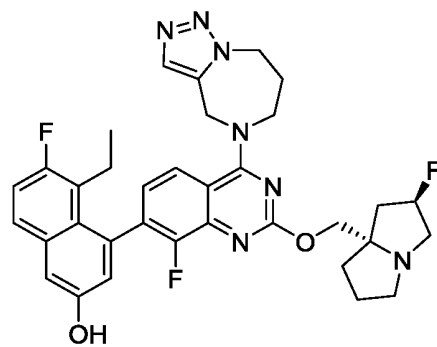
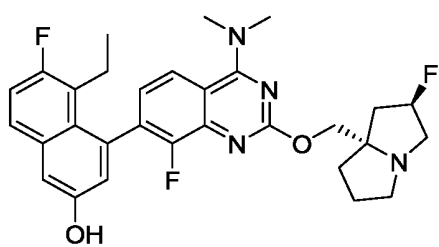
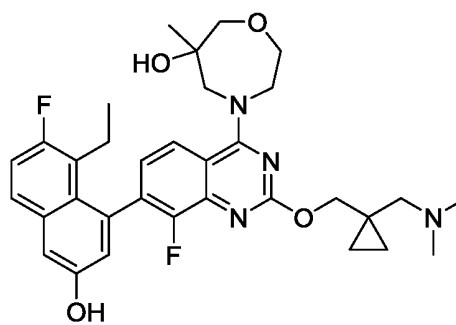
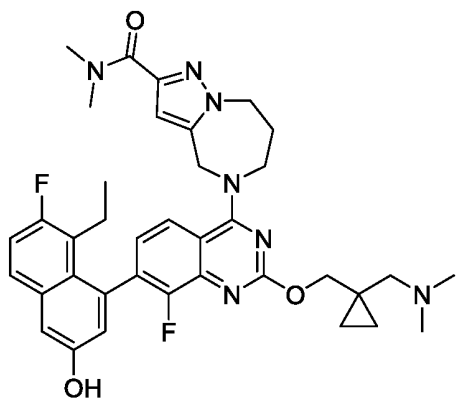


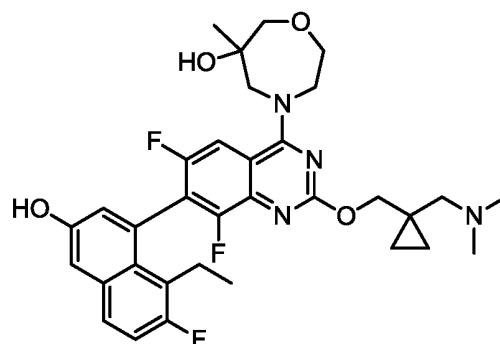
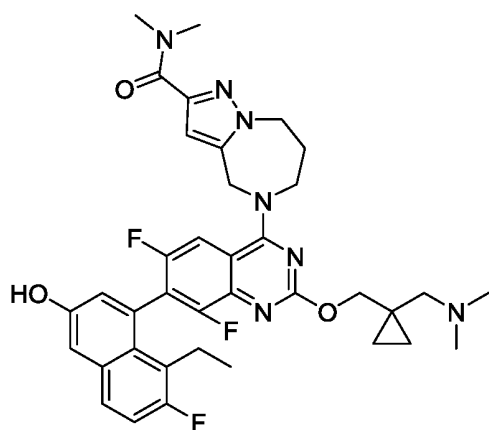
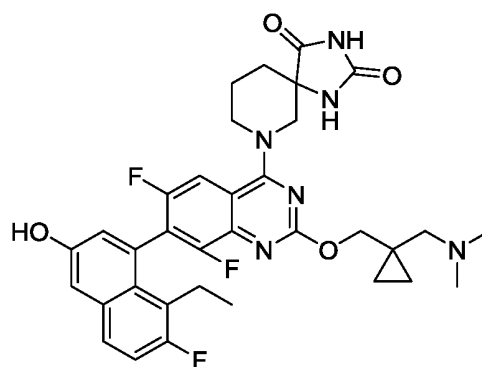
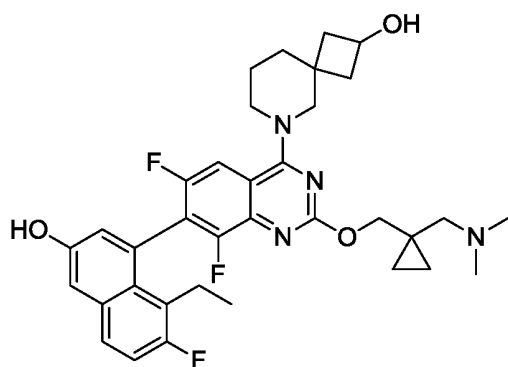
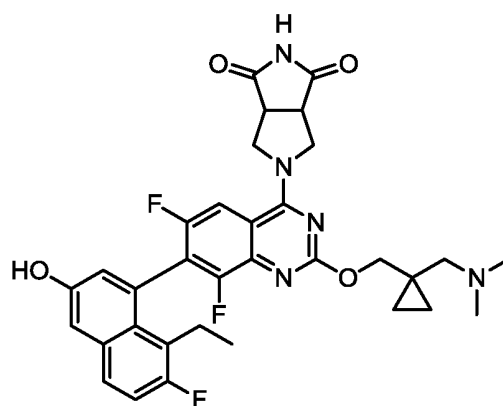
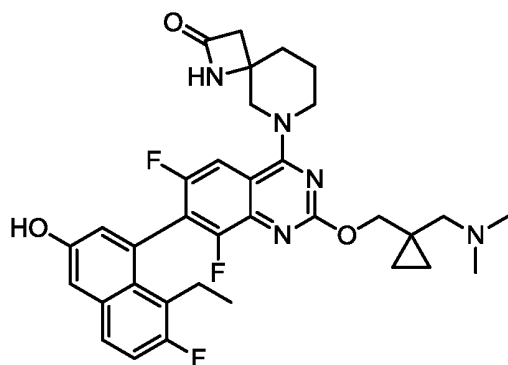
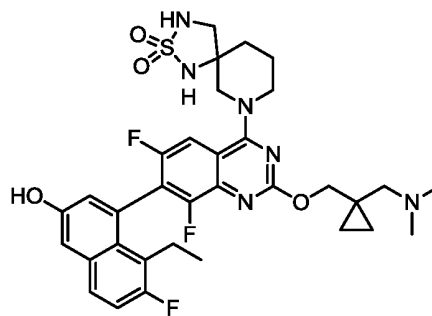
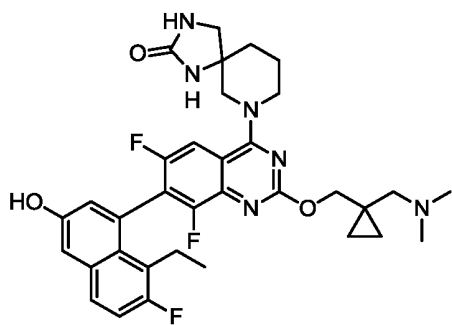


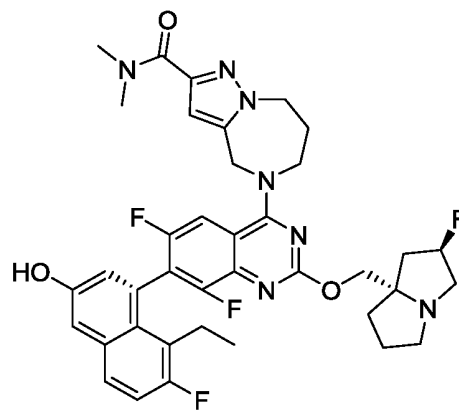
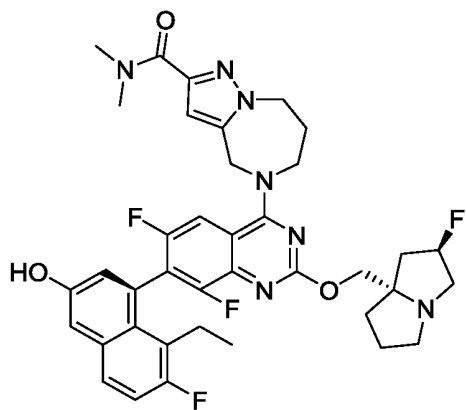
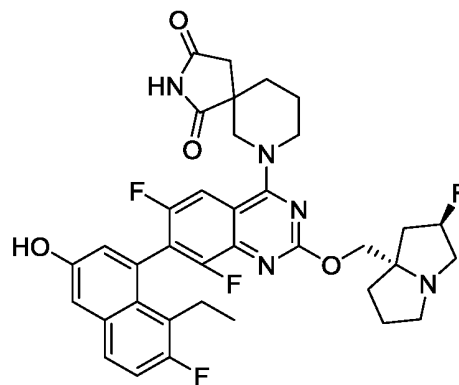
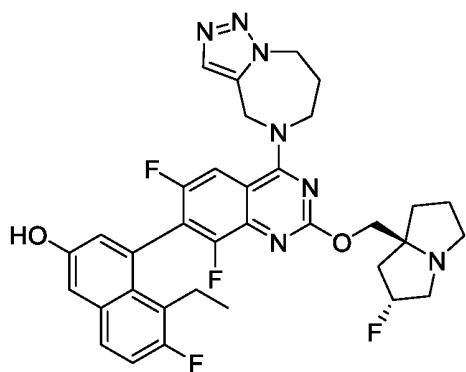
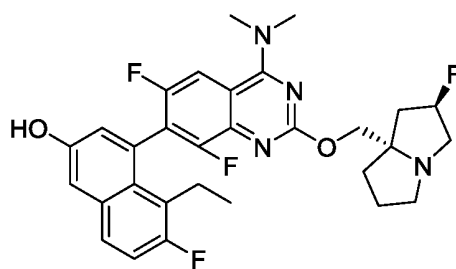
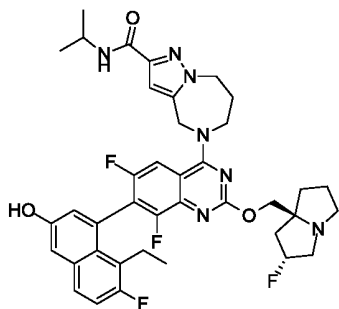
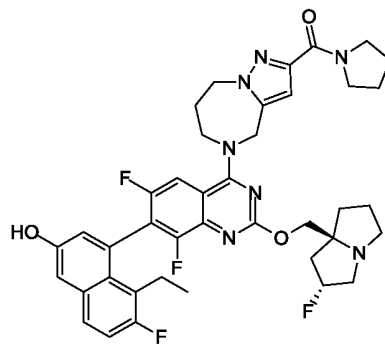
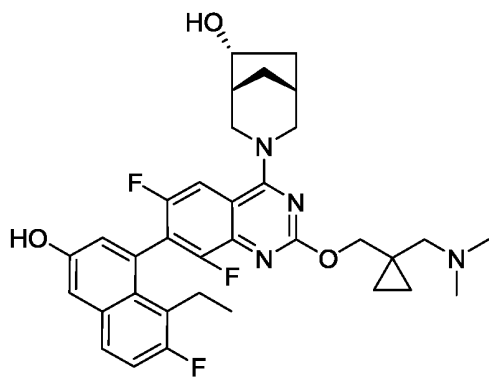


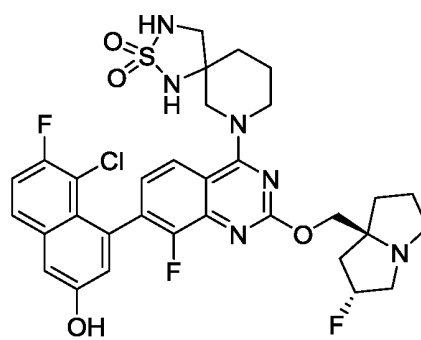
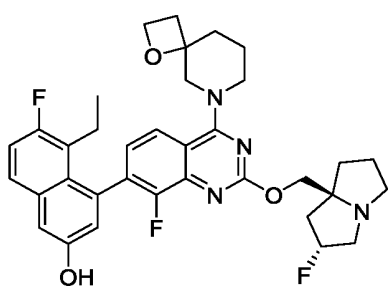
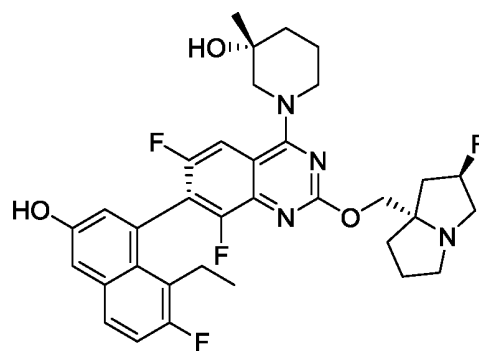
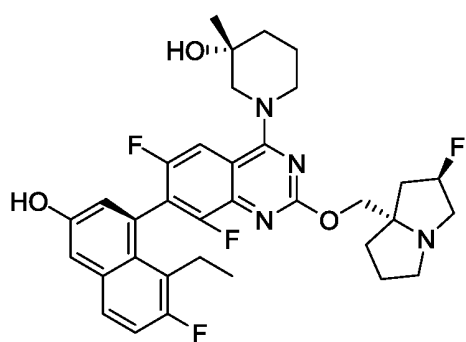
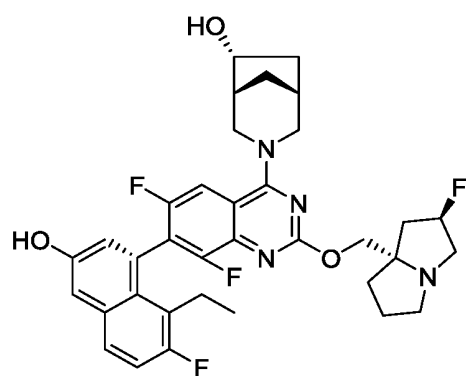
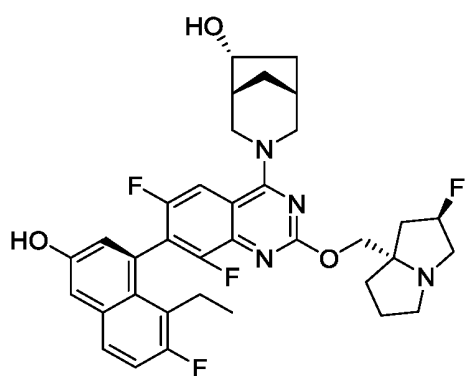
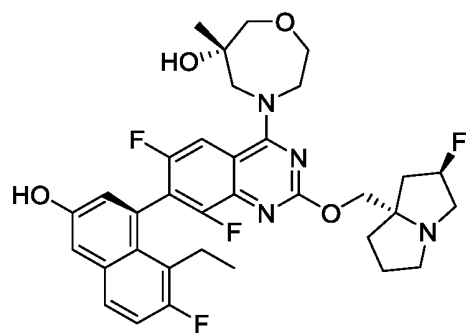
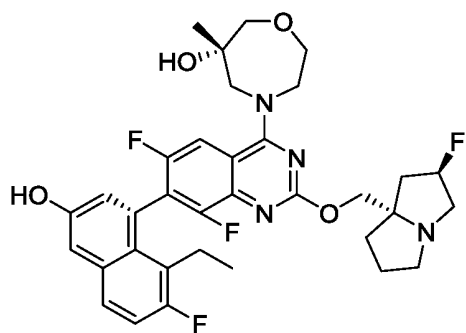


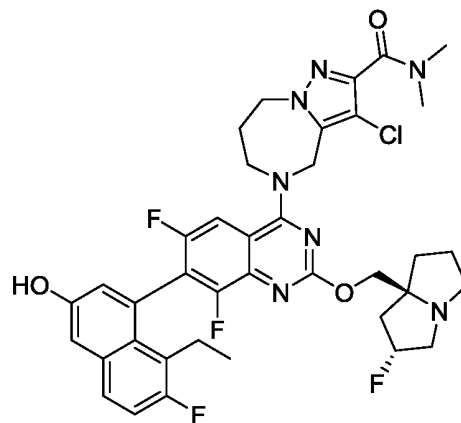
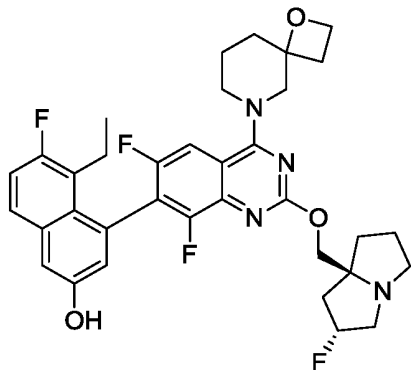
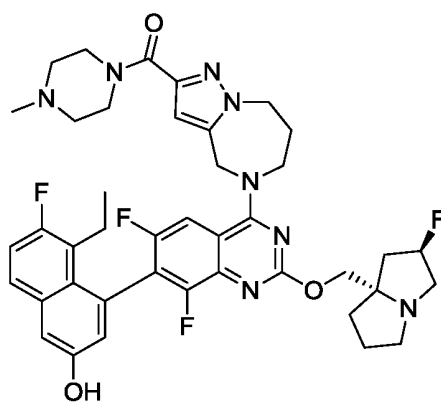
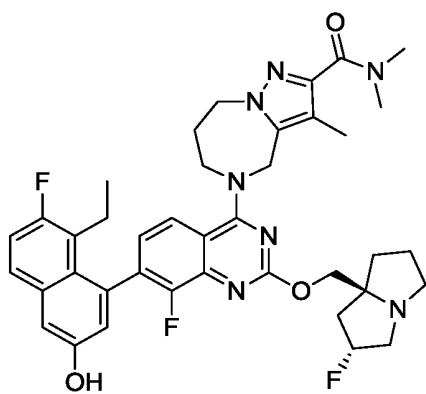
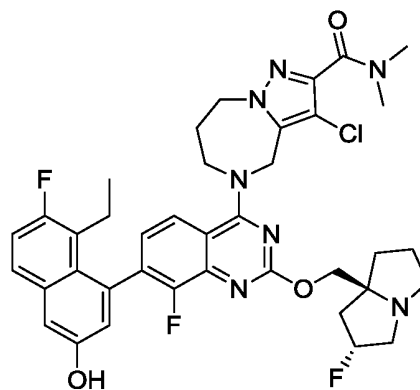
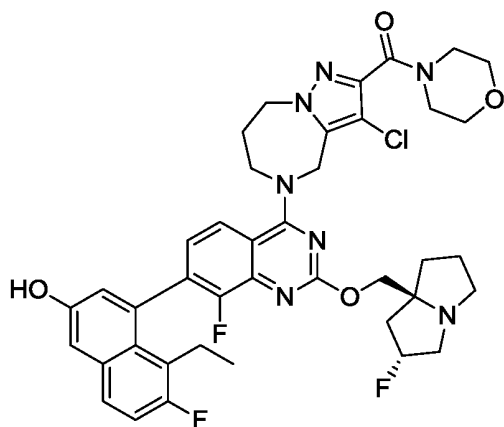


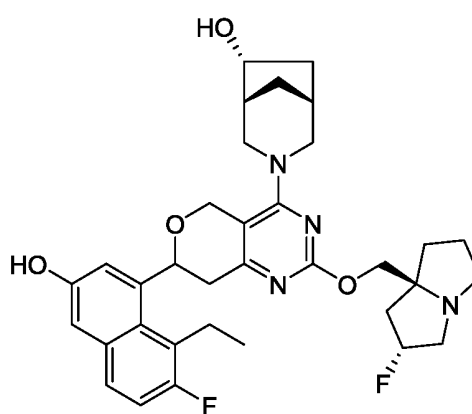
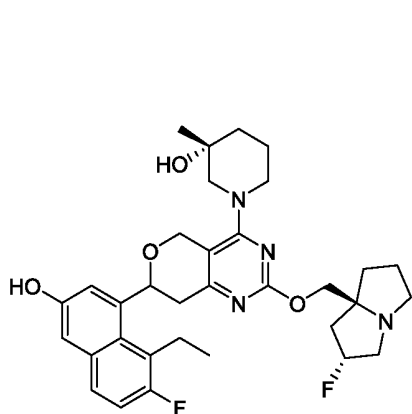
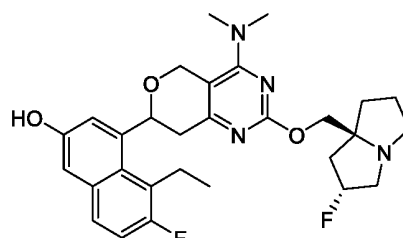
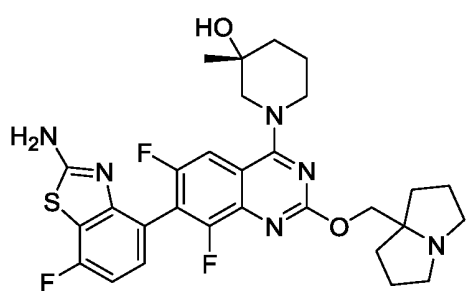
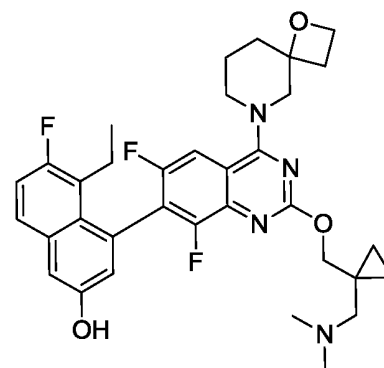
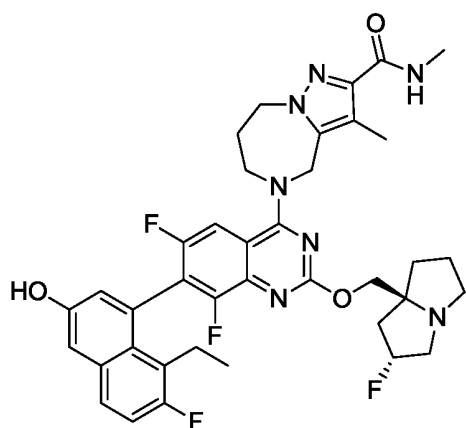
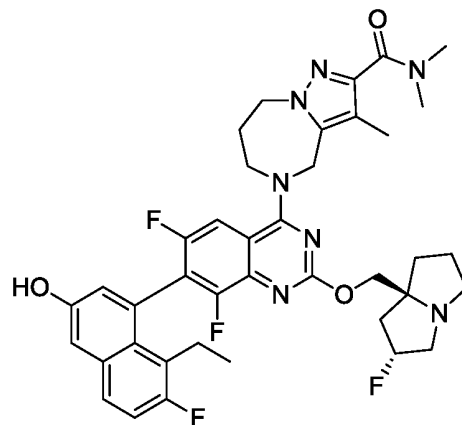
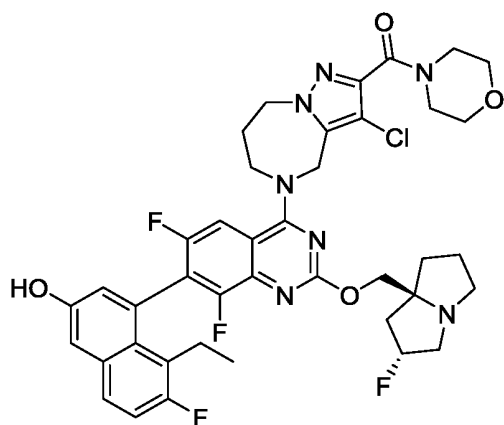


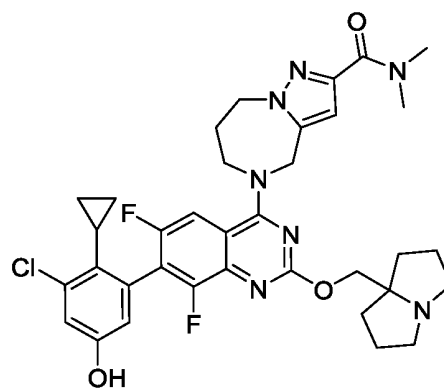
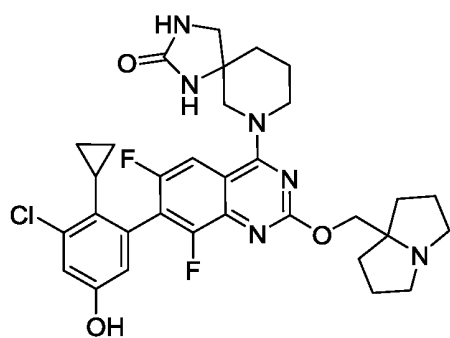
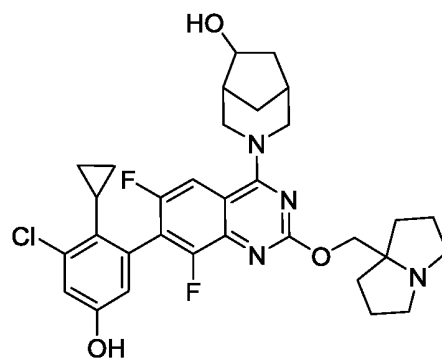
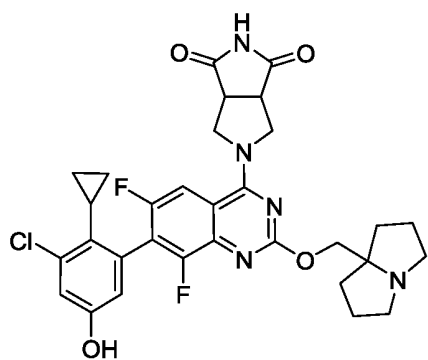
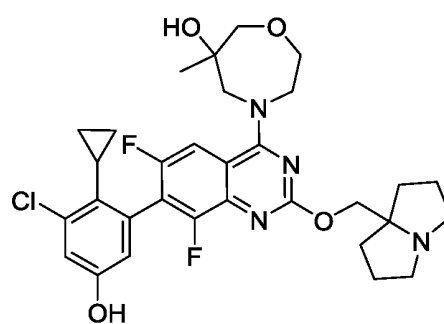
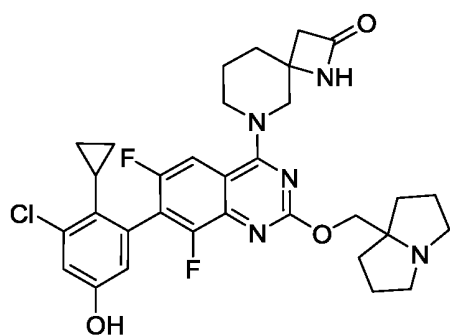
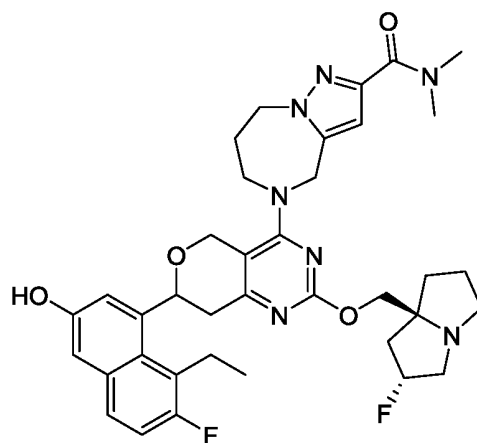
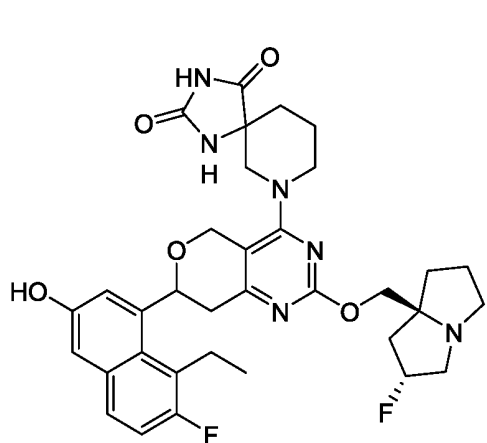


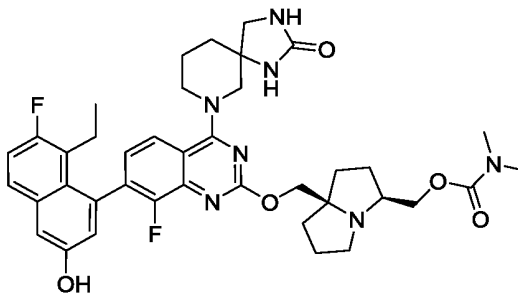
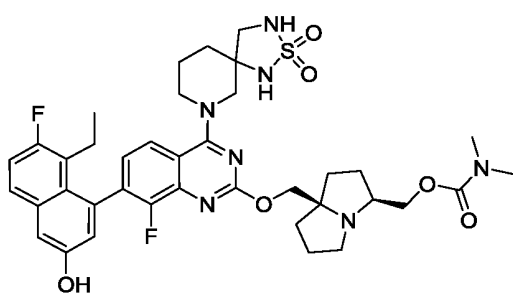
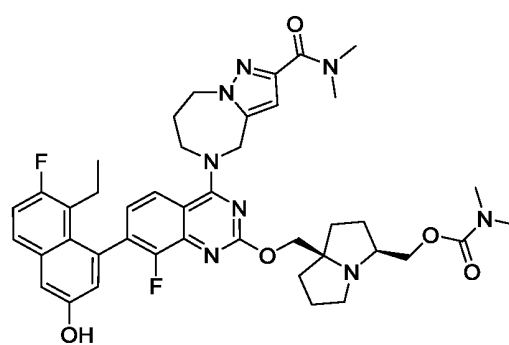
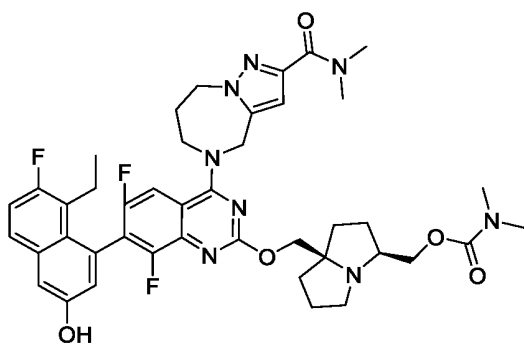
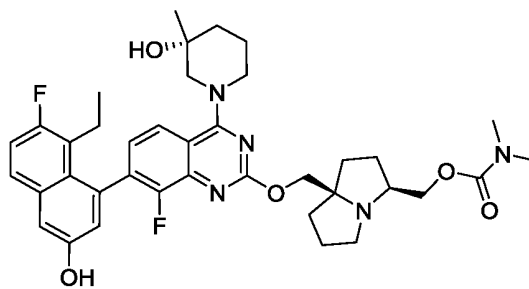
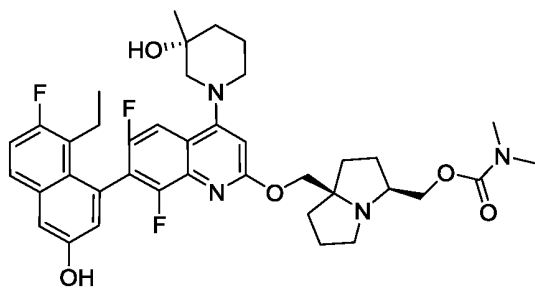
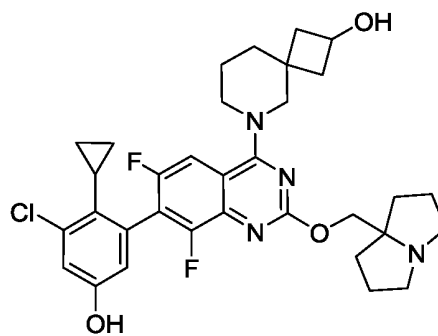
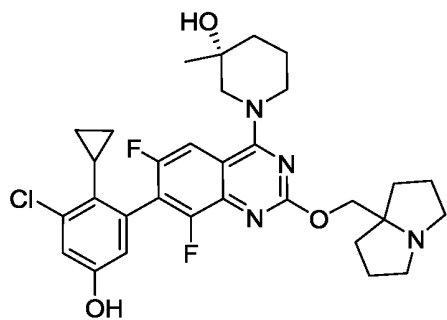


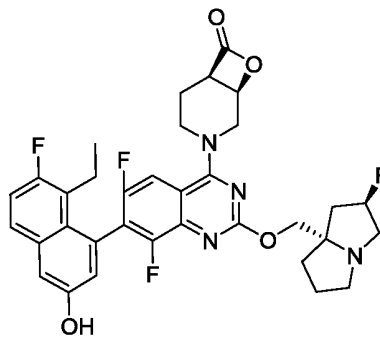
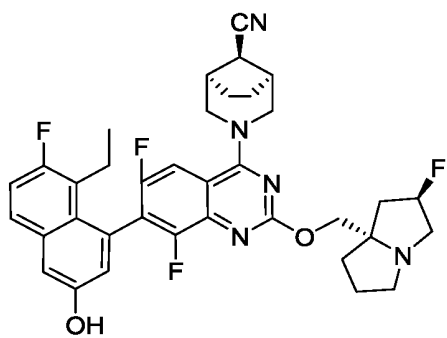
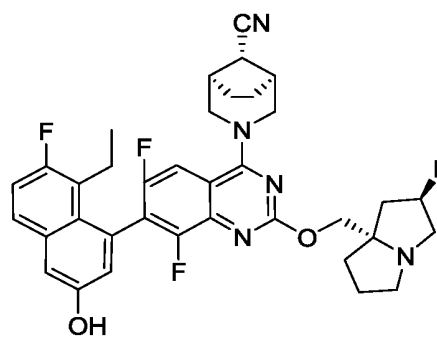
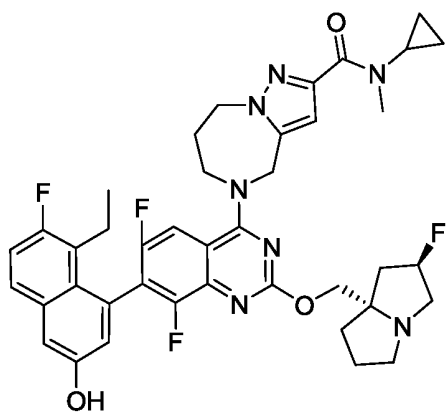
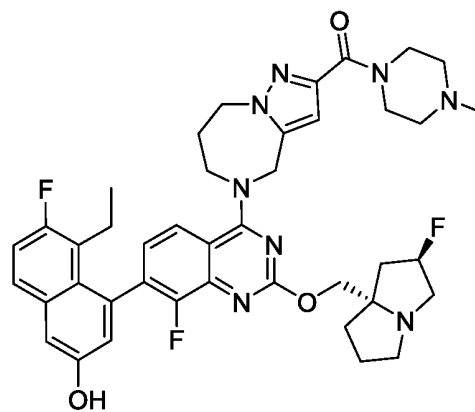
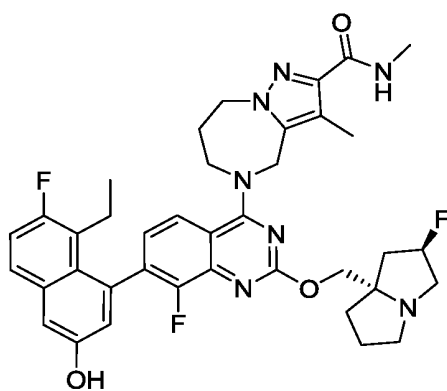
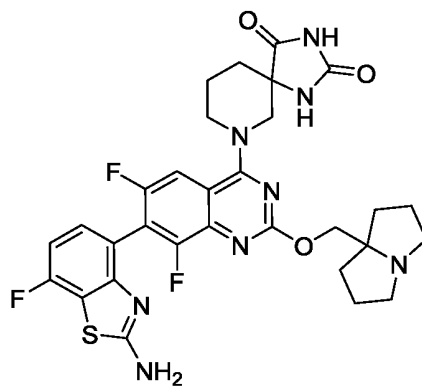
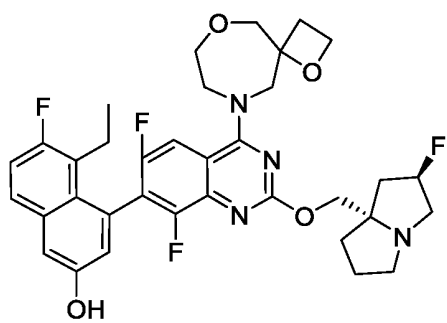


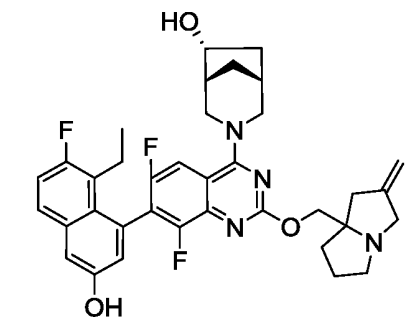
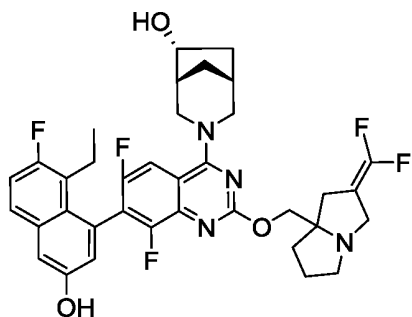
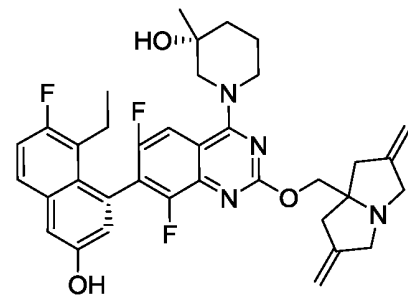
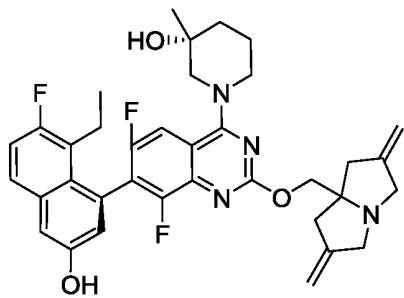
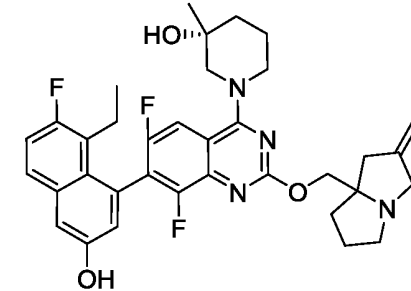
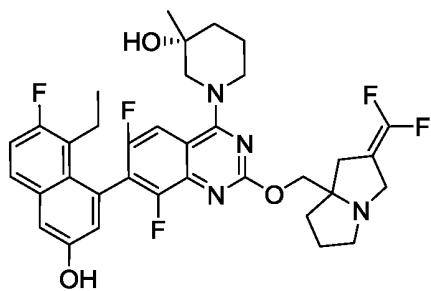
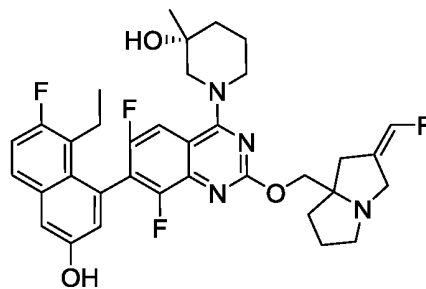
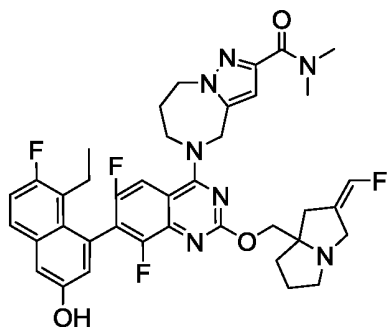
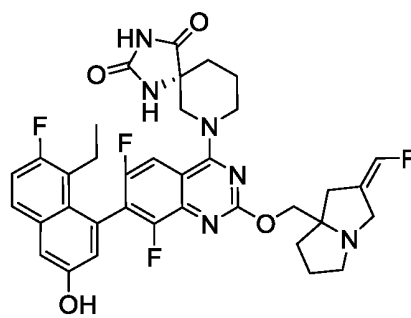
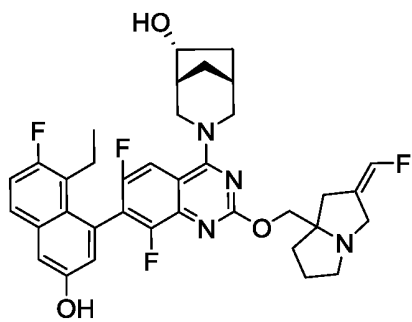


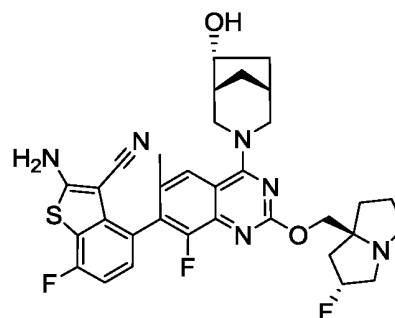
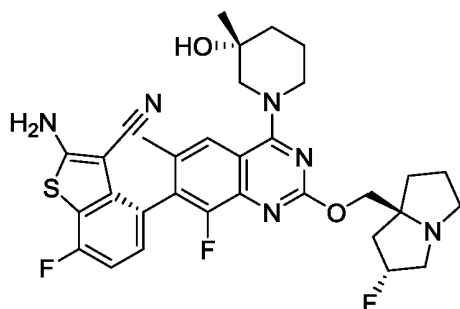
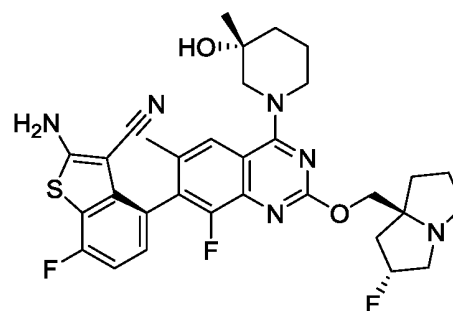
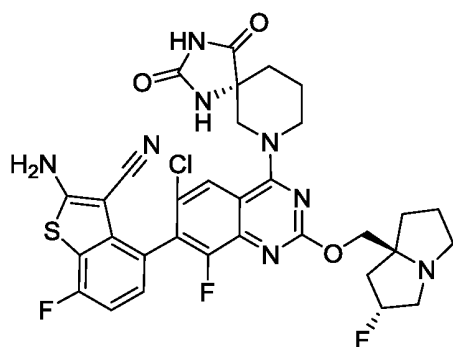
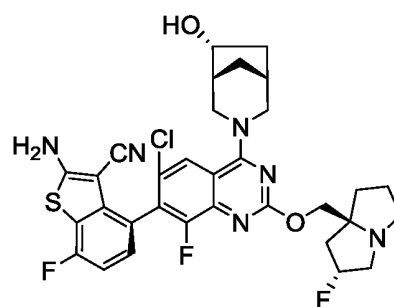
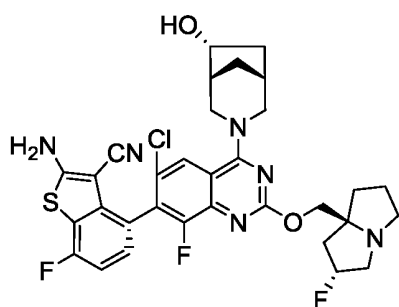
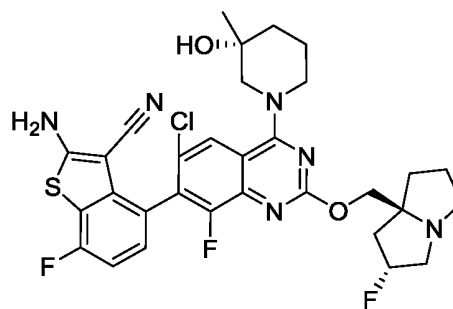
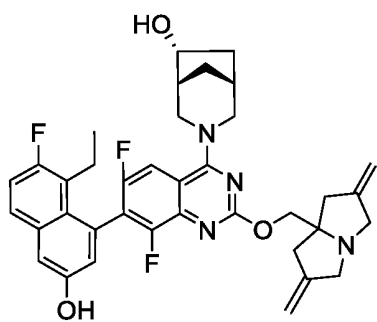


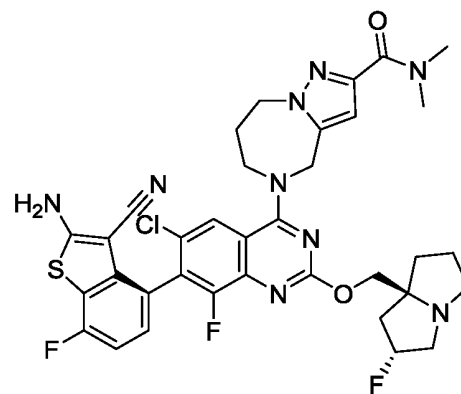
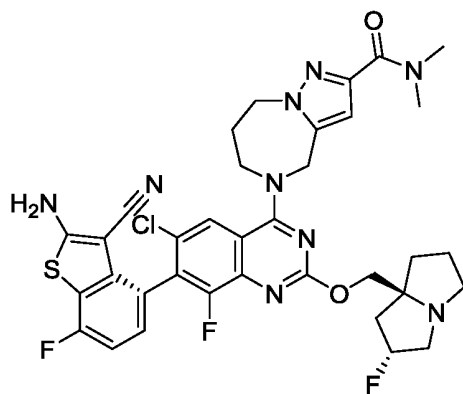
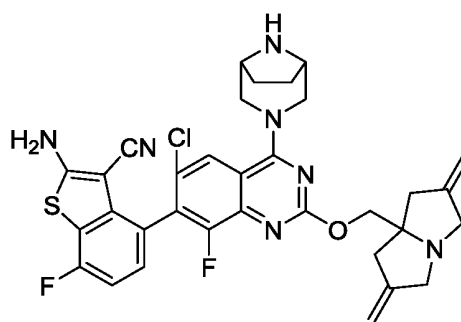
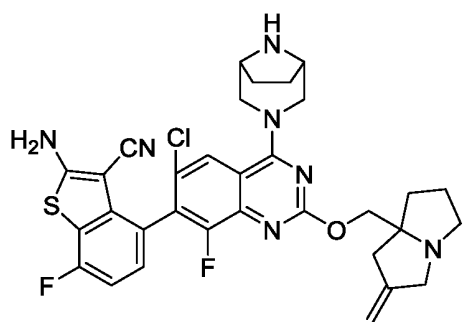
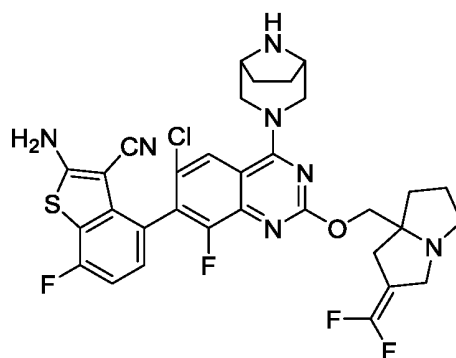
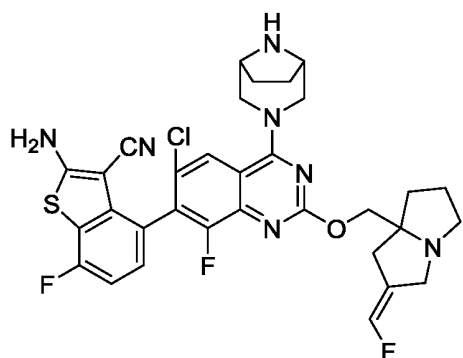
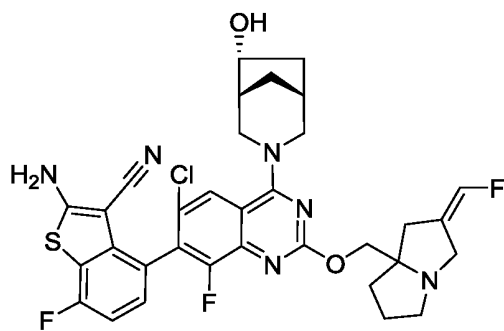
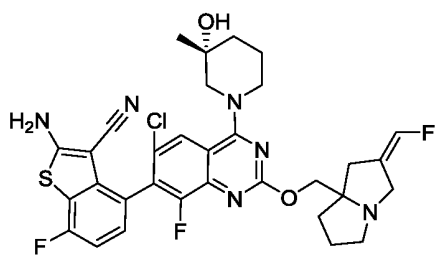


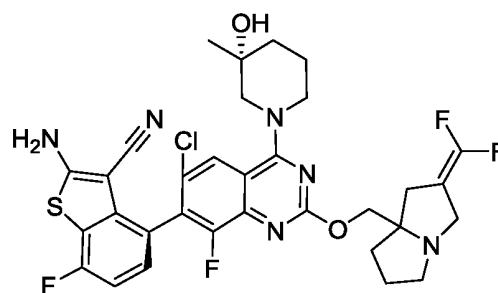
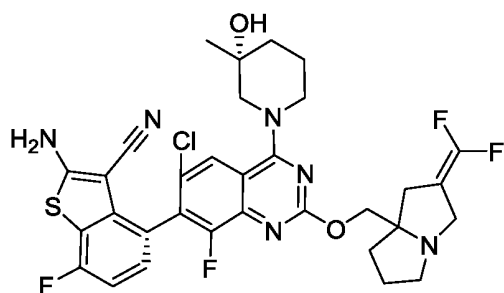
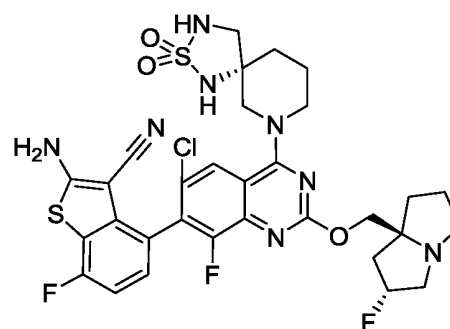
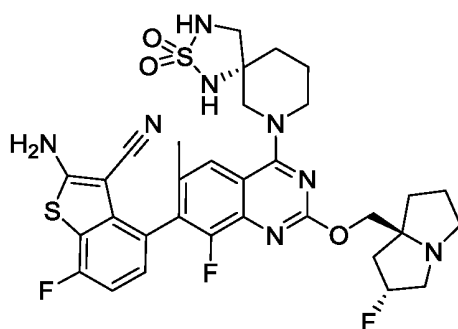
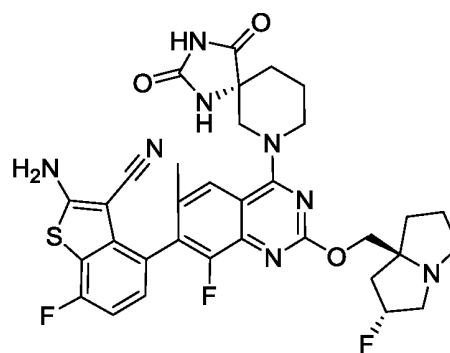
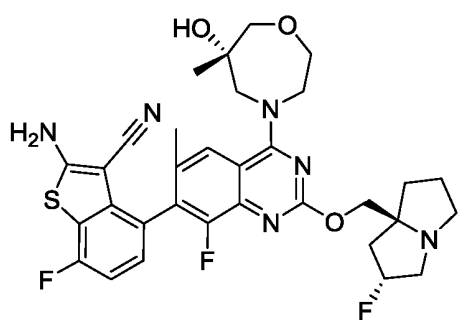
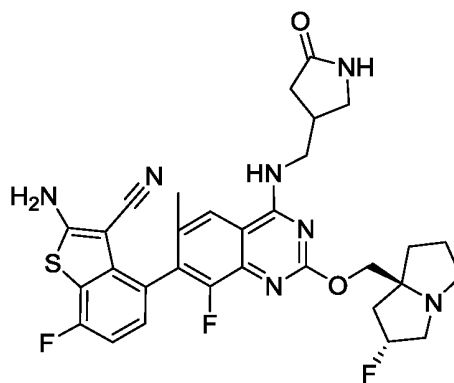
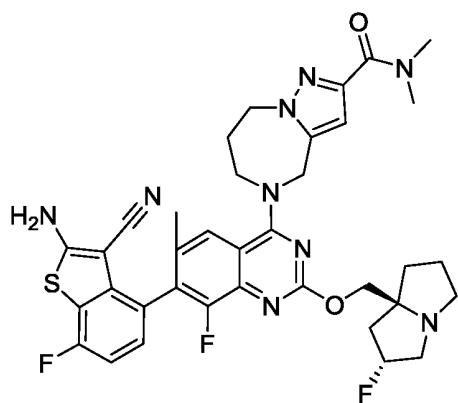


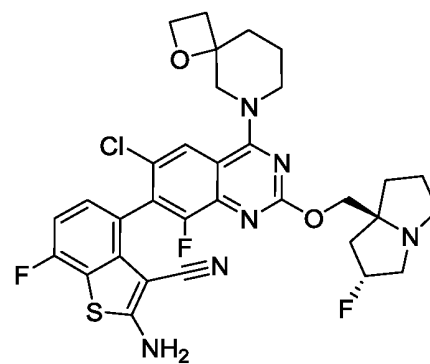
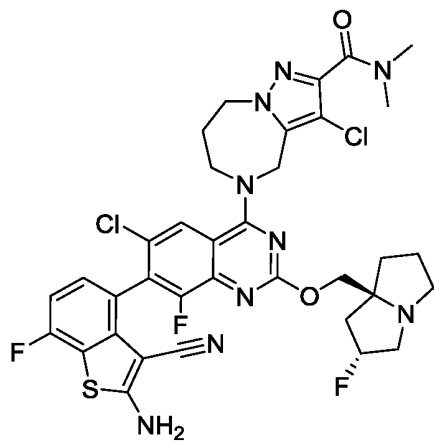
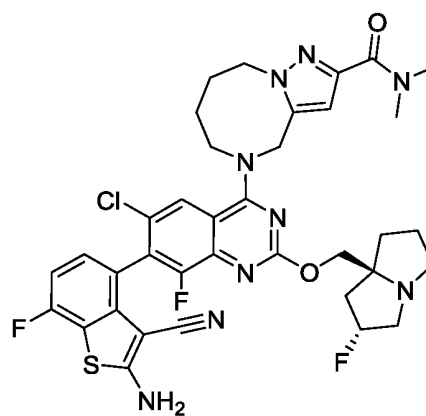
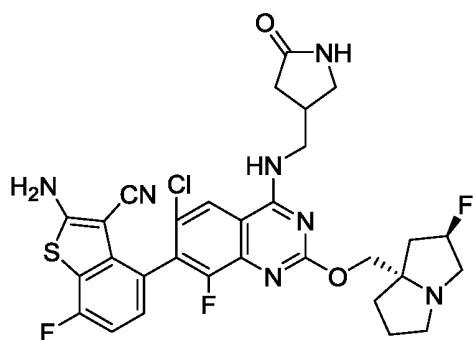
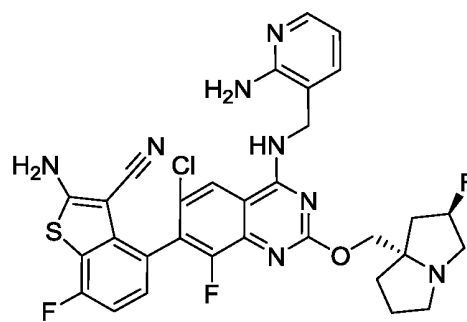
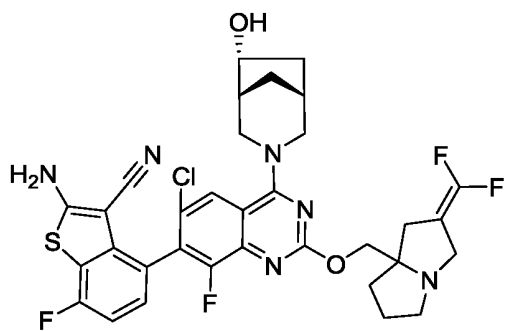


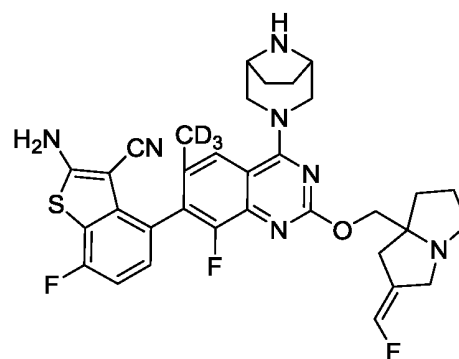
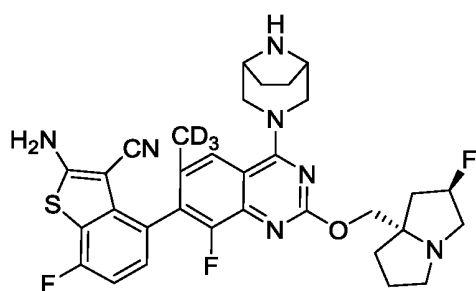
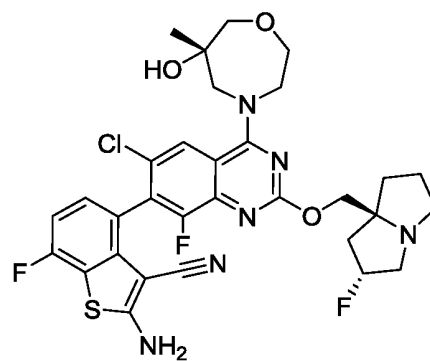
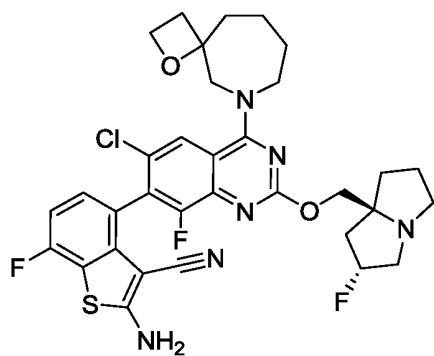
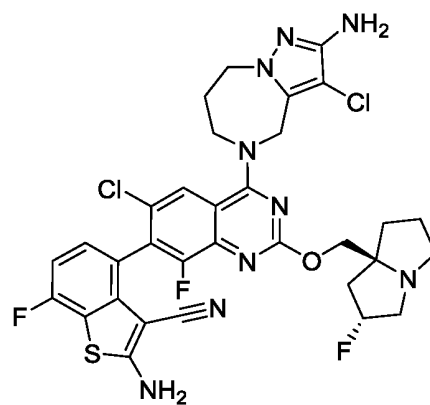
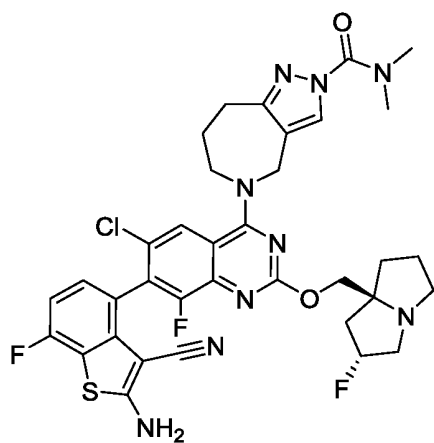


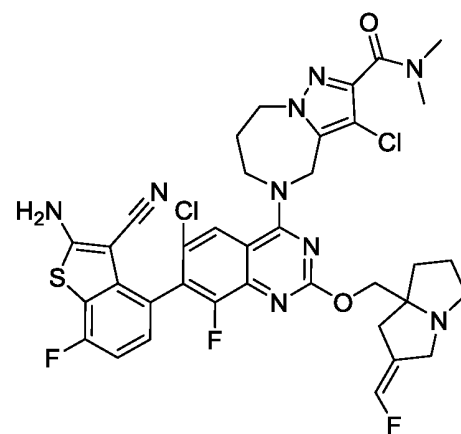
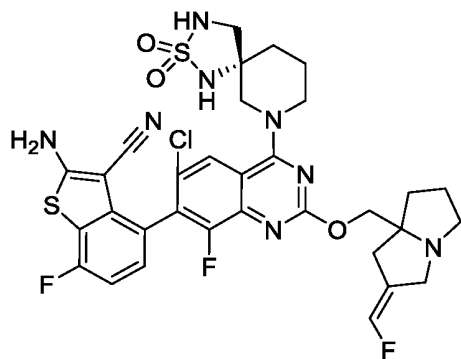
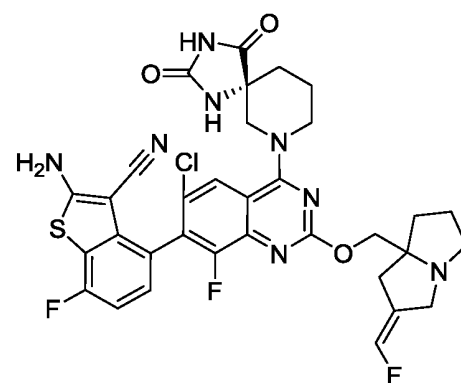
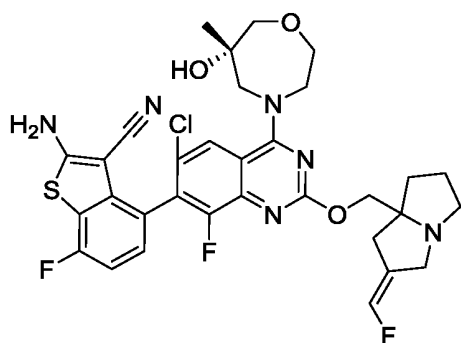
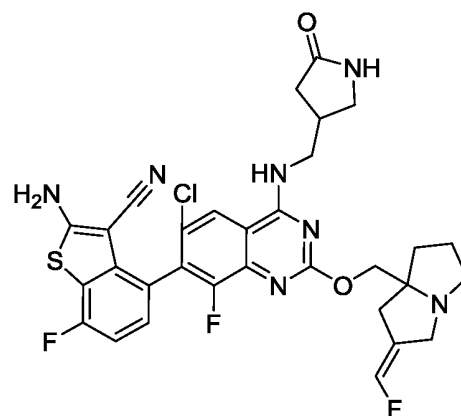
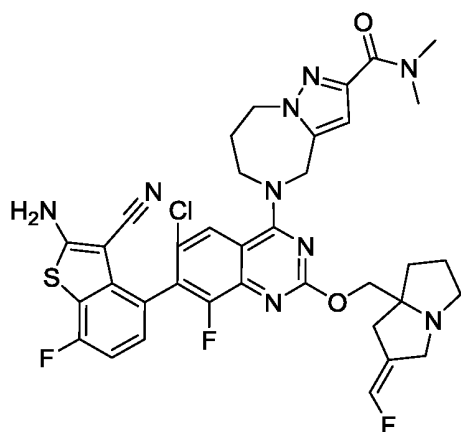


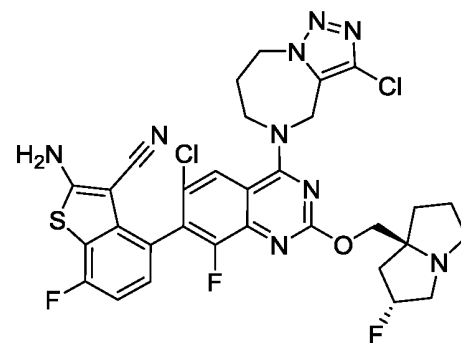
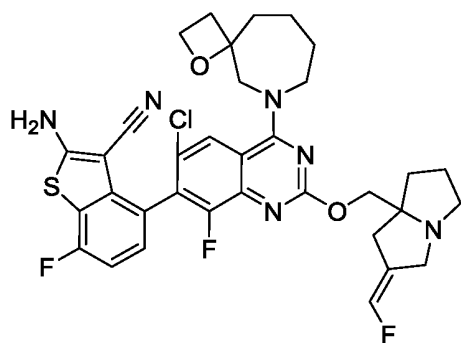
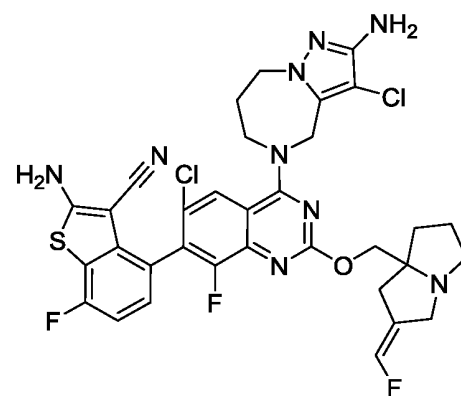
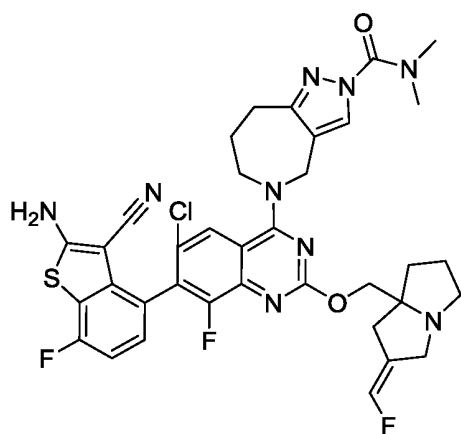
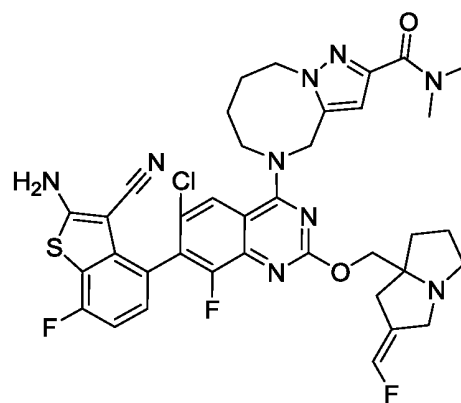
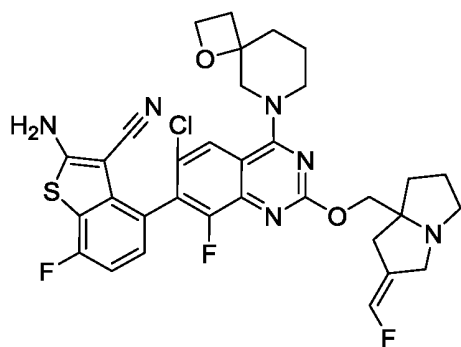


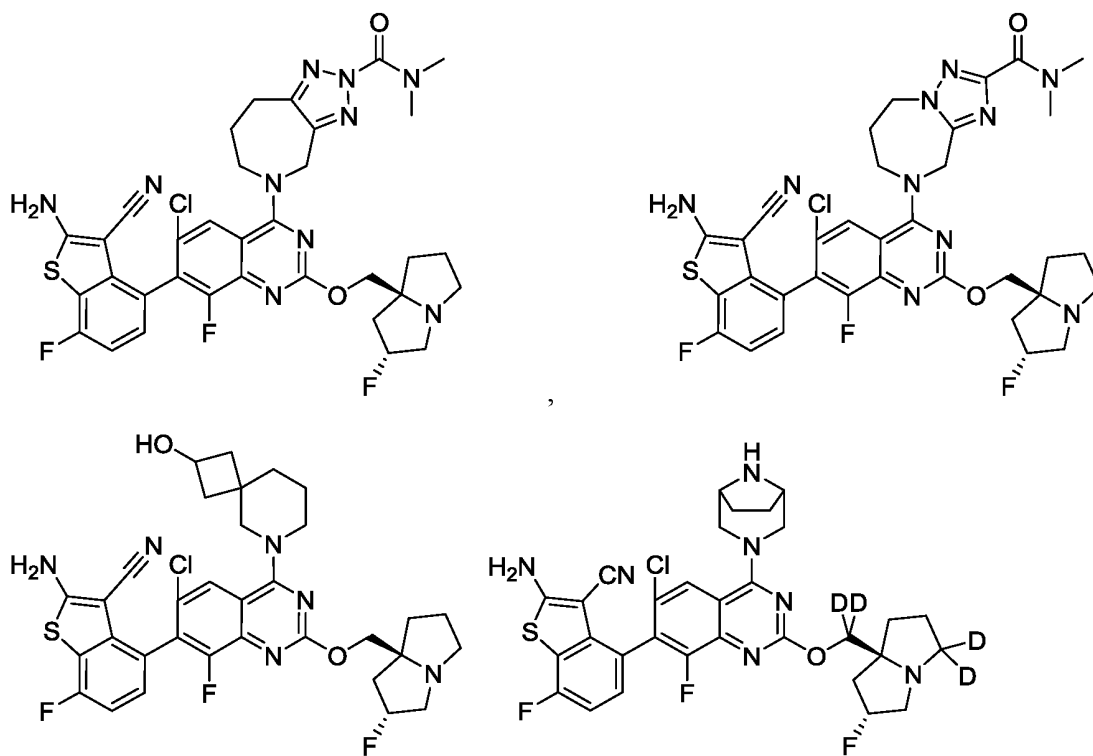












и их фармацевтически приемлемых солей.

5 27. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

10 28. Способ ингибирования активности KRas дикого типа, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H в клетке, включающий приведение клетки, в которой требуется ингибирование активности KRas, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–26, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 27.

15 29. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, имеющему рак, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–26, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 27.

30. Способ по п. 29, в котором терапевтически эффективное количество соединения составляет от примерно 0,01 до 100 мг/кг в день.

31. Способ по п. 30, в котором терапевтически эффективное количество соединения составляет от примерно 0,1 до 50 мг/кг в день.

5 32. Способ по п. 29, причем рак выбран из группы, состоящей из: сердечная группа: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легочная группа: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, 10 бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; группа желудочно-кишечного тракта: пищевод (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудок (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочная железа (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкий кишечник 15 (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстый кишечник (аденокарциномы, тубулярной аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); группа мочеполовой системы: почка (аденокарциномы, опухоли Вильма (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и уретра (плоскоклеточной карциномы, переходноклеточной карциномы, аденокарциномы), предстательная железа (аденокарциномы, 20 саркомы), яичко (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, интерстициальной клеточной карциномы, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печеночная группа: гепатомы (гепатоцеллюлярной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, 25 гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; группа билиарного тракта: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; костная группа: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулоцеллюлярной саркомы), множественной миеломы, злокачественной

гигантоклеточной опухоли хордомы, остеохондромы (остеокартилагинозных экзостоз), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеонной остеомы и гигантоклеточных опухолей; группа нервной системы: череп (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остеоита), оболочки мозга (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головной мозг (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), спинной мозг нейрофибромы, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологическая группа: матка (карциномы эндометрия (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулезоклеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли — Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы), вульва (плоскоклеточной карциномы, интраэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалище (светлоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботрионидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), маточные трубы (карциномы); гематологическая группа: кровь (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожная группа: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, диспластических невусов, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и группа надпочечников: нейробластомы.

33. Способ по п. 32, причем рак представляет собой рак, ассоциированный с KRas G12A.
34. Способ по п. 32, причем рак представляет собой рак, ассоциированный с KRas G12C.
35. Способ по п. 32, причем рак представляет собой рак, ассоциированный с KRas G12D.
36. Способ по п. 32, причем рак представляет собой рак, ассоциированный с KRas G12R.
37. Способ по п. 32, причем рак представляет собой рак, ассоциированный с KRas G12S.

38. Способ по п. 32, причем рак представляет собой рак, ассоциированный с KRas G12V.
39. Способ по п. 32, причем рак представляет собой рак, ассоциированный с KRas G13D.
40. Способ по п. 32, причем рак представляет собой рак, ассоциированный с KRas Q61H.
41. Способ по п. 32, причем рак представляет собой рак, ассоциированный с KRas G12A.
- 5 42. Способ по п. 32, причем рак ассоциирован с по меньшей мере одним из KRas дикого типа, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H.
- 10 43. Способ по любому из пп. 32–42, причем рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак прямой кишки или рак поджелудочной железы.
- 15 44. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий (а) определение того, что рак ассоциирован с KRas дикого типа или с мутацией KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H; и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–26, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 27.
- 20 45. Способ по любому из пп. 29–44, в котором введение осуществляют путем, выбранным из группы, состоящей из парентерального, внутривенного, внутримышечного, внутрисердечного, внутрижелудочкового, внутричерепного, интрацереброспинального, интрасиновиального, интратекального введения, внутримышечной инъекции, интравитреальной инъекции, внутривенной инъекции, внутриартериальной инъекции, перорального, трансбуккального, сублингвального, трансдермального, местного, интратрахеального, ректального, подкожного и местного введения.
46. Способ по п. 45, в котором способ введения является пероральным.

47. Способ по п. 45, в котором введение представляет собой внутривенную инъекцию.
48. Способ по п. 45, в котором способ введения представляет собой внутримышечную инъекцию.
49. Способ по п. 45, в котором в способе введения используют устройство доставки.
- 5 50. Способ по п. 45, в котором введение осуществляют в условиях стационара.