



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120592** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

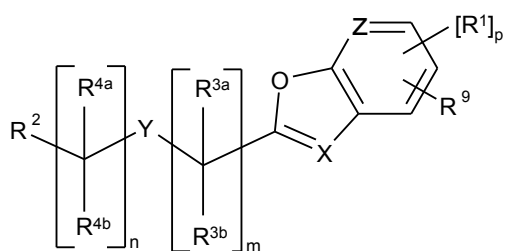
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 00841	(72) Винахідник(и):	Балоглу Еркан (US), Шачам Шерон (US), Сенапедіс Вільям (US), МакКолі Діляра (US), Ландесман Йосеф (US), Голан Галі (IL), Калід Орі (IL), Шехтер Шерон (US)
(22) Дата подання заявки:	03.07.2014	(73) Власник(и):	КАРІОФАРМ ТЕРАПЕУТИКС ІНК., 85 Wells Avenue, Newton, Massachusetts 02459, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.01.2020	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/842,856, 61/879,070, 61/904,843, 61/975,171	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2014085607 A1, 05.06.2014 EP 1627873 A1, 22.02.2006 EP 2003118 A1, 17.12.2008 WO 97/48696 A1, 24.12.1997
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.07.2013, 17.09.2013, 15.11.2013, 04.04.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.03.2016, Бюл.№ 5		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.01.2020, Бюл.№ 1		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/045479, 03.07.2014		

(54) ЗАМІЩЕНІ БЕНЗОФУРАНІЛЬНІ ТА БЕНЗОКСАЗОЛІЛЬНІ СПОЛУКИ ТА ЇХНЄ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Даний винахід загалом стосується заміщених бензофуранільних та заміщених бензоксазолільних сполук та, більш конкретно, сполуки, представленої структурною формулою А:

UA 120592 C2



, (A)

або її фармацевтично прийнятної солі, де змінні величини визначені й описані в даному документі. Даний винахід також включає в себе синтез та застосування сполуки структурної формули А або її фармацевтично прийнятної солі або композиції, наприклад, при лікуванні раку (наприклад, лімфоми з клітин мантийної зони), а також інших захворювань та порушень.

СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США № 61/842856, поданої 3 липня 2013 р., попередньої заявки на патент США № 61/879070, поданої 17 вересня 2013 р., попередньої заявки на патент США № 61/904843, поданої 15 листопада 2013 р., та попередньої заявки на патент США № 61/975171, поданої 4 квітня 2014 р. Вміст цих заявок включений в даний документ шляхом посилання.

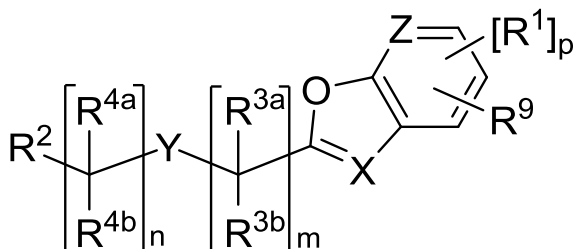
ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

[0002] Рак залишається захворюванням, існуючі методи лікування якого є недостатніми. Наприклад, кожного року в Сполучених Штатах Америки з приблизно 66360 нових випадків неходжкінської лімфоми приблизно 6 % випадків пов'язані з лімфою з клітин мантийної зони (MCL). Методи лікування MCL передбачають засоби комбінованої терапії, хіміотерапію та трансплантацію стовбурових клітин. Як і при багатьох ракових захворюваннях, хоча методи лікування MCL покращилися, часто відбуваються рецидиви, та спостерігається стійкість до лікування.

[0003] Існує гостра потреба в додаткових сполуках, подібних лікарським засобам, які є ефективними для лікування раку, такого як неходжкінська лімфома.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

[0004] Даний винахід відноситься до заміщених бензофуранільних та бензоксазолільних сполук або їхніх фармацевтично прийнятних солей або композицій, що застосовуються в якості протиракових засобів. Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу заміщені бензофуранільні сполуки представлені структурною формулою (A):



(A),

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де кожна змінна величина визначена та описана в даному документі.

[0005] Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до композиції, що містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

[0006] Ще один варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу лікування раку у суб'єкта, який потребує цього, при цьому спосіб включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі або композиції, що містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль.

[0007] Не обмежуючись конкретною теорією вважають, що сполуки, описані в даному документі, можуть модулювати (наприклад, інгібувати) одну або декілька р21-активованих кіназ (РАК), наприклад, одну або декілька РАК 1-6. Більш конкретно та не обмежуючись конкретною теорією вважають, що сполуки, описані в даному документі, можуть зв'язуватися з однією або декількома РАК та функціонувати як алостеричні модулятори однієї або декількох РАК. Наприклад, сполуки, описані в даному документі, можуть проявляти свій модуляторний(і) ефект(и) по відношенню до однієї або декількох РАК шляхом зв'язування з однією або декількома РАК та їхньої дестабілізації або шляхом забезпечення руйнування однієї або декількох РАК з модуляцією тим самим (наприклад, інгібуванням) ефекту однієї або декількох РАК по відношенню до одного або декількох білків в прямому напрямку однієї або декількох РАК, наприклад, сигнальних білків, що регулюють ріст, таких як Akt, ERK1/2, p90RSK, β-катенін, кофілін, p21 та циклін D1.

[0008] В конкретному варіанті здійснення інгібують одну або декілька РАК групи I (наприклад, РАК1, РАК2, РАК3). Наприклад, інгібують РАК1, інгібують РАК2, інгібують РАК3 або інгібують комбінацію РАК1, РАК2 і РАК3, таку як РАК1 і РАК2, РАК1 і РАК3, РАК2 і РАК3 або РАК1, РАК2 і РАК3. В конкретному варіанті здійснення інгібують одну або декілька РАК групи II (наприклад, РАК4, РАК5, РАК6). Наприклад, інгібують РАК4, інгібують РАК5, інгібують РАК6 або інгібують комбінацію РАК4, РАК5 і РАК6, таку як РАК4 і РАК5, РАК4 і РАК6, РАК5 і РАК6 або РАК4, РАК5 і РАК6. Таким чином, сполуки, описані в даному документі, можуть застосовуватися для лікування опосередкованих РАК порушень.

[0009] У зв'язку з цим в іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування опосередкованого РАК порушення у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції, що містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль.

[0010] Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до застосування сполуки за даним винаходом для лікування раку або опосередкованого РАК порушення у суб'єкта.

[0011] Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до застосування сполуки за даним винаходом для виготовлення лікарського препарату для лікування раку або опосередкованого РАК порушення у суб'єкта.

[0012] Сполуки за даним винаходом та їхні фармацевтично прийнятні солі та/або композиції застосовуються для лікування ряду ракових захворювань, таких як лімфома та, більш конкретно, лімфома з клітин мантийної зони.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[0013] Наведене вище буде зрозумілим з наступного більш конкретного опису типових варіантів здійснення даного винаходу.

[0014] На фіг. 1 схематично представлений експеримент SILAC, та показаний план експерименту.

[0015] На фіг. 2 зображені вестерн-блоти, та показаний ефект 48-годинної обробки концентраціями сполуки 585, що підвищуються, по відношенню до рівнів маркерів аутофагії, таких як рAMPK, AMPK і LC3, в клітинах U2OS.

[0016] На фіг. 3 зображені вестерн-блоти, та показано, що 72-годинна обробка концентраціями сполуки 585, що підвищуються, має незначний ефект або зовсім не має ефекту по відношенню до передачі сигналу РАК4 в двох нормальних лініях клітин, NHDF і IMR-90, як показано рівнями фосфо-РАК4, РАК4, фосфо-кофіліну, кофіліну, фосфо-β-катеніну, β-катеніну, PARP та каспази 3.

[0017] На фіг. 4 графічно представлені зміни клітинного циклу, що спостерігаються під час обробки клітин U2OS 1 мкМ сполуки 585 протягом одного, двох або трьох днів.

[0018] На фіг. 5 показаний графік середнього об'єму пухлини в залежності від часу, та показаний ефект сполук 504 і 510 на об'єм ксенотрансплантатів MDA-MB-468 у мишей CB-17 SCID.

[0019] На фіг. 6 показаний графік середнього об'єму пухлини в залежності від часу, та показаний ефект змінних концентрацій сполуки 585 на об'єм ксенотрансплантатів Z-138 у мишей SCID.

[0020] На фіг. 7 показаний графік середнього об'єму пухлини в залежності від часу, та показаний ефект змінних концентрацій сполуки 585 на об'єм ксенотрансплантатів Her 3В у мишей SCID.

[0021] На фіг. 8 показаний графік середнього об'єму пухлини (як відсоткове співвідношення об'єму пухлини до введення дози) в залежності від часу, та показаний ефект сполуки 667 та сполуки 728 на об'єм ксенотрансплантатів Molt-4 у мишей SCID.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0022] Далі надається опис типових варіантів здійснення даного винаходу.

Визначення

[0023] Сполуки за даним винаходом включають сполуки, які в цілому описані вище, та додатково пояснені на прикладах класів, підкласів та функціональних груп, описаних в даному документі. Як використовується в даному документі, наступні визначення слід застосовувати, якщо не зазначено інше. Для цілей даного винаходу хімічні елементи зазначені згідно з Періодичною таблицею елементів, версії CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Крім того, загальні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, і в "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. і March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, повний зміст яких тим самим включений шляхом посилання.

[0024] Якщо в межах даного опису конкретно не зазначено інше, використана в даному описі номенклатура загалом дотримується правил та прикладів, наведених в Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, і H, Pergamon Press, Oxford, 1979, яка включена шляхом посилання в даному документі з метою ілюстрації назв хімічних структур та правил назви хімічних структур. Необов'язково назву сполуки можна одержати шляхом використання програм для присвоєння назви хімічним сполукам: ACD/ChemSketch, Version 5.09/September 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Торонто, Канада.

[0025] Сполуки за даним винаходом можуть мати центри асиметрії, осі хіральності та

площини хіральності (наприклад, як описано в: E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190), і зустрічаються у вигляді рацематів, рацемічних сумішей та у вигляді окремих діастереоізомерів або енантіомерів з усіма можливими ізомерами та їхніми сумішами, включаючи оптичні ізомери, включені в даний винахід.

[0026] "Аліфатичний" означає необов'язково заміщений, насичений або ненасичений, розгалужений або з прямим ланцюгом одновалентний вуглеводневий радикал з визначеним числом атомів вуглецю.

[0027] "Алкіл" означає необов'язково заміщений, насичений аліфатичний розгалужений або з прямим ланцюгом одновалентний вуглеводневий радикал з визначеним числом атомів вуглецю. Таким чином, "(C₁-C₄)алкіл" означає радикал, що містить 1-4 атоми вуглецю в лінійному або розгалуженому розміщенні. "(C₁-C₄)алкіл" включає в себе метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил і трет-бутил.

[0028] "Алкілен" означає необов'язково заміщений, насичений аліфатичний розгалужений або з прямим ланцюгом двовалентний вуглеводневий радикал з визначеним числом атомів вуглецю. Таким чином, "(C₁-C₄)алкілен" означає двовалентний насичений аліфатичний радикал з 1-4 атомами вуглецю в лінійному розміщенні, наприклад, $-(CH_2)_n-$, де n являє собою ціле число від 1 до 4. "(C₁-C₄)алкілен" включає в себе метилен, етилен, пропілен і бутилен. Як альтернатива, "(C₁-C₄)алкілен" означає двовалентний насичений радикал з 1-4 атомами вуглецю в розгалуженому розміщенні, наприклад, $-(CH_2CH(CH_3)(CH_2))-$ тощо.

[0029] "Аміно" означає -NH₂.

[0030] Використовуваний в даному документі термін "діалкіламіно" означає (алкіл)₂-N-, де алкільні групи, які можуть бути однаковими або різними, визначені в даному документі. Конкретними діалкіламіногрупами є ((C₁-C₄)алкіл)₂-N-, де алкільні групи можуть бути однаковими або різними. Типові діалкіламіногрупи включають в себе диметиламіно, діетиламіно та метилетиламіно.

[0031] Використовуваний в даному документі термін "моноалкіламіно" означає радикал формули алкіл-NH, де алкільна група визначена в даному документі. В одному аспекті моноалкіламіно являє собою (C₁-C₆)алкіл-аміно-. Типові моноалкіламіногрупи включають в себе метиламіно та етиламіно.

[0032] "Арил" або "ароматичний" означає ароматичну карбоциклічну кільцеву систему. Арильний фрагмент може бути моноциклічним, злитим біциклічним або поліциклічним. В одному варіанті здійснення "арил" являє собою 6-15-членну моноциклічну або поліциклічну систему. Арильні системи включають в себе без обмеження феніл, нафталеніл, фтореніл, інденіл, азуленіл та антраценіл.

[0033] Моноциклічні арили являють собою ароматичні кільця з визначеним числом атомів вуглецю.

[0034] Злитий біциклічний арил містить два кільця, у яких два сусідніх кільцевих атоми є спільними. Перше кільце є моноциклічним арилом, а друге кільце є моноциклічним карбоциклілом або моноциклічним гетероциклілом.

[0035] Поліциклічні арили мають більш ніж два кільця (наприклад, три кільця, що дають в результаті трициклічну кільцеву систему), і у сусідніх кілець щонайменше два кільцевих атоми є спільними. Перше кільце є моноциклічним арилом, а решта кільцевих структур є моноциклічними карбоциклілами або моноциклічними гетероциклілами. Поліциклічні кільцеві системи включають в себе злиті кільцеві системи. Злита поліциклічна кільцева система має щонайменше два кільця, у яких два сусідніх кільцевих атоми є спільними.

[0036] "Карбоцикліл" означає циклічну групу лише з атомами вуглецю в кільці. "Карбоцикліл" включає в себе 3-15-членні насичені, частково насичені або ненасичені аліфатичні циклічні вуглеводневі кільця або 6-15-членні арильні кільця. Карбоциклільний фрагмент може бути моноциклічним, злитим біциклічним, містковим біциклічним, спіробіциклічним або поліциклічним.

[0037] Моноциклічні карбоцикліли є насиченими або ненасиченими аліфатичними циклічними вуглеводневими кільцями або ароматичними вуглеводневими кільцями з визначеним числом атомів вуглецю. Моноциклічні карбоцикліли включають в себе циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл і феніл.

[0038] Злитий біциклічний карбоцикліл містить два кільця, у яких два сусідніх кільцевих атоми є спільними. Перше кільце є моноциклічним карбоциклілом, а друге кільце є моноциклічним карбоциклілом або моноциклічним гетероциклілом.

[0039] Містковий біциклічний карбоцикліл містить два кільця, у яких три або більше сусідніх кільцевих атомів є спільними. Перше кільце є моноциклічним карбоциклілом, а друге кільце є моноциклічним карбоциклілом або моноциклічним гетероциклілом.

[0040] Спіробіциклічний карбоцикліл містить два кільця, у яких лише один кільцевий атом є спільним. Перше кільце є моноциклічним карбоциклілом, а друге кільце є моноциклічним карбоциклілом або моноциклічним гетероциклілом.

[0041] Поліциклічні карбоцикліли мають більш ніж два кільця (наприклад, три кільця, що дають в результаті трициклічну кільцеву систему), і у сусідніх кільцях щонайменше один кільцевий атом є спільним. Перше кільце є моноциклічним карбоциклілом, а решта кільцевих структур є моноциклічними карбоциклілами або моноциклічними гетероциклілами. Поліциклічні кільцеві системи включають в себе злиті, місткові та спірокільцеві системи. Злита поліциклічна кільцева система має щонайменше два кільця, у яких два сусідніх кільцевих атоми є спільними. Спірополіциклічна кільцева система має щонайменше два кільця, у яких лише один кільцевий атом є спільним. Місткова поліциклічна кільцева система має щонайменше два кільця, у яких три або більше сусідніх кільцевих атомів є спільними.

[0042] "Циклоалкіл" означає насичене аліфатичне циклічне вуглеводневе кільце. Таким чином, "C₃-C₇циклоалкіл" означає вуглеводневий радикал (3-7-членного) насиченого аліфатичного циклічного вуглеводневого кільця. C₃-C₇циклоалкіл включає в себе без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

[0043] "Гетеро" відноситься до заміни щонайменше одного члена-атома вуглецю в кільцевій системі щонайменше одним гетероатомом, вибраним з N, S і O. "Гетеро" також відноситься до заміни щонайменше одного члена-атома вуглецю в ациклічній системі. В деяких варіантах здійснення гетерокільцева система може мати 1, 2, 3 або 4 члени-атоми вуглецю, заміщені гетероатомом.

[0044] "Гетероатом" відноситься до атома, відмінного від атома вуглецю. Приклади гетероатомів включають в себе азот, кисень та сірку.

[0045] "Гетероцикліл" означає циклічне 4-15-членне насичене або ненасичене аліфатичне або ароматичне кільце, де один або декілька атомів вуглецю в кільці незалежно заміщені гетероатомом. Якщо гетероатом являє собою S, то він необов'язково може бути моно- або діоксигенованим (тобто -S(O)- або -S(O)₂-). Гетероцикліл може бути моноциклічним, злитим біциклічним, містковим біциклічним, спіробіциклічним або поліциклічним.

[0046] "Насичений гетероцикліл" означає аліфатичну гетероциклічну групу без будь-якого ступеня ненасиченості (тобто без подвійного зв'язку або потрійного зв'язку). Він може бути моноциклічним, злитим біциклічним, містковим біциклічним, спіробіциклічним або поліциклічним.

[0047] Приклади моноциклічних насичених гетероциклілів включають в себе без обмеження азетидин, піролідин, піперидин, піперазин, азепан, гексагідропіримідин, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, морфолін, тіоморфолін, тіоморфолін-1,1-діоксид, тетрагідро-2H-1,2-тіазин, тетрагідро-2H-1,2-тіазин-1,1-діоксид, ізотіазолідин, ізотіазолідин-1,1-діоксид.

[0048] Злитий біциклічний гетероцикліл містить два кільця, у яких два сусідніх кільцевих атоми є спільними. Перше кільце є моноциклічним гетероциклілом, а друге кільце є моноциклічним карбоциклілом (таким як циклоалкіл або феніл) або моноциклічним гетероциклілом. Наприклад, друге кільце є (C₃-C₆)циклоалкілом, таким як циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Як альтернатива, друге кільце є фенілом. Приклади злитих біциклічних гетероциклілів включають в себе без обмеження октагідроциклопента[с]піроліл, індолін, ізоіндолін, 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол, 2,3-дигідробензо[d]оксазол, 2,3-дигідробензо[d]тіазол, октагідробензо[d]оксазол, октагідро-1H-бензо[d]імідазол, октагідробензо[d]тіазол, октагідроциклопента[с]пірол, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан і 3-азабіцикло[3.2.0]гептан.

[0049] Спіробіциклічний гетероцикліл містить два кільця, у яких лише один кільцевий атом є спільним. Перше кільце є моноциклічним гетероциклілом, а друге кільце є моноциклічним карбоциклілом (таким як циклоалкіл або насичений гетероцикліл) або моноциклічним гетероциклілом. Наприклад, друге кільце є (C₃-C₆)циклоалкілом. Як альтернатива, друге кільце є (C₃-C₆)насиченим гетероциклілом. Приклади спіробіциклічних гетероциклілів включають в себе без обмеження азаспіро[4.4]нонан, 7-азаспіро[4.4]нонан, азаспіро[4.5]декан, 8-азаспіро[4.5]декан, азаспіро[5.5]ундекан, 3-азаспіро[5.5]ундекан і 3,9-діазаспіро[5.5]ундекан. Додаткові приклади спіробіциклічних гетероциклілів включають в себе 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан, 1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан і 2-азаспіро[3.3]гептан.

[0050] Містковий біциклічний гетероцикліл містить два кільця, у яких три або більше сусідніх кільцевих атомів є спільними. Перше кільце є моноциклічним гетероциклілом, а друге кільце є моноциклічним карбоциклілом (таким як циклоалкіл або феніл) або моноциклічним гетероциклілом. Приклади місткових біциклічних гетероциклілів включають в себе без обмеження азабіцикло[3.3.1]нонан, 3-азабіцикло[3.3.1]нонан, азабіцикло[3.2.1]октан, 3-азабіцикло[3.2.1]октан, 6-азабіцикло[3.2.1]октан та азабіцикло[2.2.2]октан, 2-

азабіцикло[2.2.2]октан. Додаткові приклади місткових біциклічних гетероциклів включають в себе 6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан та 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан.

[0051] Поліциклічні гетероцикліли мають більш ніж два кільця, одне з яких є гетероциклілом (наприклад, три кільця, що дають в результаті трициклічну кільцеву систему), і у сусідніх кілець щонайменше один кільцевий атом є спільним. Поліциклічні кільцеві системи включають в себе злиті, місткові та спірокільцеві системи. Злита поліциклічна кільцева система має щонайменше два кільця, у яких два сусідніх кільцевих атоми є спільними. Спірополіциклічна кільцева система має щонайменше два кільця, у яких лише один кільцевий атом є спільним. Місткова поліциклічна кільцева система має щонайменше два кільця, у яких три або більше сусідніх кільцевих атомів є спільними.

[0052] "Гетероарил" або "гетероароматичне кільце" означає 5-15-членний одновалентний гетероароматичний кільцевий радикал. Гетероарильний фрагмент може бути моноциклічним, злитим біциклічним або поліциклічним. В одному варіанті здійснення гетероарил містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S. Гетероарили включають в себе без обмеження фуран, оксазол, тіофен, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазин, 1,2,4-триазол, 1,2,5-тіадіазол-1,1-діоксид, 1,2,5-тіадіазол-1-оксид, 1,2,5-тіадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,3,4-тіадіазол, 1,3,5-триазин, імідазол, ізотіазол, ізоксазол, піразол, піридазин, піридин, піридин-N-оксид, піразин, піримідин, пірол, тетразол і тіазол. Біциклічні гетероарильні кільця включають в себе без обмеження системи біцикло[4.4.0] і біцикло[4.3.0] злитих кілець, такі як індолізин, індол, ізоіндол, індазол, бензімідазол, бензтіазол, пурин, хінолін, ізохінолін, цинолін, фталазин, хіназолін, хіноксалін, 1,8-нафтиридин і птеридин.

[0053] Моноциклічні гетероарили являють собою гетероароматичні кільця з визначеним числом атомів вуглецю.

[0054] Злитий біциклічний гетероарил містить два кільця, у яких два сусідніх кільцевих атоми є спільними. Перше кільце є моноциклічним гетероарилом, а друге кільце є моноциклічним карбоциклілом або моноциклічним гетероциклілом.

[0055] Поліциклічні гетероарили мають більш ніж два кільця (наприклад, три кільця, що дають в результаті трициклічну кільцеву систему), і у сусідніх кілець щонайменше два кільцевих атоми є спільними. Перше кільце є моноциклічним гетероарилом, а решта кільцевих структур є моноциклічними карбоциклілами або моноциклічними гетероциклілами. Поліциклічні кільцеві системи включають в себе злиті кільцеві системи. Злита поліциклічна кільцева система має щонайменше два кільця, у яких два сусідніх кільцевих атоми є спільними.

[0056] "Галоген" і "галогено" використовуються в даному документі взаємозамінно і кожний відноситься до фтору, хлору, бромов або йоду.

[0057] "Хлор" означає -Cl.

[0058] "Фтор" означає -F.

[0059] "Ціано" означає -CN.

[0060] "Сульфонат" означає -SO₂H.

[0061] "Алкокси" означає алкільний радикал, приєднаний шляхом зв'язувального атома кисню. "(C₁-C₆)алкокси" включає в себе метоксі, етоксі, пропоксі, бутоксі, пентоксі та гексокси.

[0062] "Тіоалкокси" означає алкільний радикал, приєднаний шляхом зв'язувального атома сірки.

[0063] "Галогеналкіл" включає в себе моно, полі та пергалогеналкільні групи, де кожний галоген незалежно вибраний з фтору, хлору та бромов.

[0064] Слід розуміти, що замісники та ділянки заміщення на сполуках за даним винаходом можуть бути вибрані звичайним фахівцем в даній галузі для одержання сполук, які є хімічно стабільними та які можна легко синтезувати за допомогою методик, відомих з рівня техніки, а також способів, наведених нижче. Як правило, термін "заміщений", незалежно від того, передус йому термін "необов'язково" або ні, означає, що один або декілька атомів водню в зазначеному фрагменті заміщені придатним замісником. Якщо не зазначено інше, "необов'язково заміщена група" може містити придатний замісник в кожному заміщуваному положенні групи, і, якщо більше одного положення в зазначеній структурі можуть бути заміщені більш ніж одним замісником, вибраним зі зазначеної групи, даний замісник може бути або однаковим, або відрізнятися в кожному положенні. Як альтернатива, "необов'язково заміщена група" може бути незаміщеною.

[0065] Комбінації замісників, передбачені даним винаходом, є переважно такими, які в результаті приводять до утворення стабільних або здійснених з точки зору хімічного синтезу сполук. Якщо сам по собі замісник заміщений більш ніж однією групою, то слід розуміти, що дана велика кількість груп може бути на одному атомі вуглецю або на різних атомах вуглецю

протягом всього часу одержання стабільної структури. Термін "стабільний", використовуваний в даному документі, відноситься до сполук, які фактично не змінюються під час впливу умов для їхнього одержання, виявлення та в певних варіантах здійснення їхнього виділення, очищення та застосування для однієї або декількох цілей, розкритих в даному документі.

5 [0066] Придатні одновалентні замісники за заміщуванням атомом, наприклад, заміщуванням атомом вуглецю, "необов'язково заміщеної групи" незалежно являють собою галоген; галогеналкіл; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, який може бути заміщений R° або галогеном (наприклад, фтором, хлором, бромом або йодом); $-CH=CHPh$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ піридил, який може бути заміщений R° ; $-CH(OH)R^\circ$ (наприклад, 3,5-диметилізоксазол-4-іл, 4-фторфеніл); $-CH(CH_3)R^\circ$ (наприклад, 4,4-дифторпіперидин-1-іл); $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)C(O)NR^\circ_2$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ прямий або розгалужений алкілен) $O-N(R^\circ)_2$ або $-(C_{1-4}$ прямий або розгалужений алкілен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, де кожний R° може бути заміщеним, як визначено нижче, та незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6-членне гетероарильне кільце) або 5-6-членний карбоцикліл або гетероцикліл, або, незважаючи на наведене вище визначення, два незалежних типи R° , взятих разом з розташованим між ними атомом(ами), утворюють 3-12-членний карбоцикліл або гетероцикліл, який може бути заміщеним, як визначено нижче.

[0067] В деяких варіантах здійснення придатні одновалентні замісники за заміщуванням атомом, наприклад, заміщуванням атомом вуглецю, "необов'язково заміщеної групи" незалежно являють собою галоген; галогеналкіл; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-CH=CHPh$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ піридил, який може бути заміщений R° ; $-CH(OH)$ (3,5-диметилізоксазол-4-іл); $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)C(O)NR^\circ_2$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ прямий або розгалужений алкілен) $O-N(R^\circ)_2$ або $-(C_{1-4}$ прямий або розгалужений алкілен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, де кожний R° може бути заміщеним, як визначено нижче, і незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6 членне гетероарильне кільце), або 5-6-членний карбоцикліл або гетероцикліл, або, незважаючи на наведене вище визначення, два незалежних типи R° , взятих разом з розташованим між ними атомом(ами), утворюють 3-12-членний карбоцикліл або гетероцикліл, який може бути заміщеним, як визначено нижче.

[0068] В деяких варіантах здійснення придатні одновалентні замісники за заміщуванням атомом, наприклад, заміщуванням атомом вуглецю, "необов'язково заміщеної групи" незалежно являють собою галоген; галогеналкіл; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-CH=CHPh$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ піридил, який може бути заміщений R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)C(O)NR^\circ_2$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ прямий або розгалужений алкілен) $O-N(R^\circ)_2$ або $-(C_{1-4}$ прямий або розгалужений алкілен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, де кожний R° може бути заміщеним, як визначено нижче, і незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6 членне гетероарильне кільце), або 5-6-членний карбоцикліл або гетероцикліл, або, незважаючи на наведене вище визначення, два незалежних типи R° , взятих разом з розташованим між ними атомом(ами), утворюють 3-12-членний карбоцикліл або гетероцикліл, який може бути заміщеним, як визначено нижче.

$C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ прямий або розгалужений алкілен) $O-N(R^\circ)_2$ або $-(C_{1-4}$ прямий або розгалужений алкілен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, де кожний R° може бути заміщеним, як визначено нижче, і незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$ (5-6-членне гетероарильне кільце), або 5-6-членний карбоцикліл або гетероцикліл, або, незважаючи на наведене вище визначення, два незалежних типи R° , взятих разом з розташованим між ними атомом(ами), утворюють 3-12-членний карбоцикліл або гетероцикліл, який може бути заміщеним, як визначено нижче.

[0069] Придатні одновалентні замісники за R° (або кільцем, утвореним двома незалежними типами R° , які взяті разом з їхніми проміжними атомами) незалежно являють собою галоген, галогеналкіл, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ прямий або розгалужений алкілен) $C(O)OR^\bullet$ або $-SSR^\bullet$, де кожний R^\bullet є незаміщеним або, якщо йому передуює "галоген", то він заміщений тільки одним або декількома галогенами, і є незалежно вибраним з C_{1-4} аліфатичної групи, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Придатні двовалентні замісники за насиченим атомом вуглецю в R° включають $=O$ і $=S$.

[0070] "Гетероарильний замісник," як використовується в даному документі, відноситься до замісника за гетероарильною групою. Такі замісники включають в себе придатні одновалентні замісники для заміщуваного атома, як описано вище. Переважні гетероарильні замісники включають в себе галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$ або $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, де кожний R° визначений вище та може бути заміщений, як визначено вище. Особливо переважні гетероарильні замісники включають в себе водень, галоген; (C_{1-4}) алкіл; (C_{1-4}) галогеналкіл; (C_{1-4}) алкоксі; (C_{1-4}) тіоалкоксі; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$ або $-N(R^\circ)_2$, де кожний R° визначений вище та може бути заміщеним, як визначено вище.

[0071] Придатні двовалентні замісники за насиченим атомом вуглецю "необов'язково заміщеної групи" включають наступні: $=O$, $=S$, $=NNR^\bullet_2$, $=NNHC(O)R^\bullet$, $=NNHC(O)OR^\bullet$, $=NNHS(O)_2R^\bullet$, $=NR^\bullet$, $=NOR^\bullet$, $-O(C(R^\bullet)_2)_{2-3}O-$ і $-S(C(R^\bullet)_2)_{2-3}S-$, де кожний незалежний тип R^\bullet вибраний з водню, C_{1-6} аліфатичної групи, яка може бути заміщена, як визначено нижче, або незаміщеного 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Придатні двовалентні замісники, зв'язані з сусідніми заміщуваними атомами вуглецю "необов'язково заміщеної" групи, включають: $-O(CR^\bullet_2)_{2-3}O-$, де кожний незалежний тип R^\bullet вибраний з водню, C_{1-6} аліфатичної групи, яка R^\bullet , $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ і $-NO_2$, де кожний R^\bullet є незаміщеним або, якщо йому передуює "галоген", то він заміщений тільки одним або декількома галогенами, і незалежно являє собою C_{1-4} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки.

[0073] Придатні замісники за заміщуваним атомом азоту "необов'язково заміщеної групи" включають в себе $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, і $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; де кожний R^\dagger незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, яка може бути заміщена, як визначено нижче, незаміщений $-OPh$ або незаміщене 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки, або не враховуючи наведені вище визначення, два незалежних типи R^\dagger , взятих разом з їхніми проміжним атомом (проміжними атомами), утворюють незаміщене 3-12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моноциклічне або біциклічне кільце з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки.

[0074] Придатні замісники за аліфатичною групою R^\dagger незалежно являють собою галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}-R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ або $-NO_2$, де кожний R^\bullet є незаміщеним або, якщо йому передуює "галоген", то він заміщений тільки одним або декількома галогенами, і незалежно являє собою C_{1-4} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце з 0-4 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки.

[0075] Використовуваний в даному документі термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до тих солей, які в межах медичної точки зору є придатними для застосування в

контакти з тканинами людей та нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції тощо, які відповідають обґрунтованому співвідношенню користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі з рівня техніки. Наприклад, S. M. Berge et al. детально описують фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, відповідні ідеї якого включені в даний документ шляхом посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом включають в себе солі, одержані з придатних неорганічних та органічних кислот і основ, які узгоджуються з лікуванням пацієнтів.

[0076] В прикладах фармацевтично прийнятних, нетоксичних солей приєднання кислот представлені солі з аміногрупами, які утворені за допомогою неорганічних кислот, таких як хлороводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота та перхлорна кислота, або за допомогою органічних кислот, таких як оцтова кислота, щавелева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або малінова кислота, або шляхом застосування інших способів, використовуваних в рівні техніки, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти включають в себе адипатні, альгінатні, аскорбатні, аспартатні, бензолсульфонатні, бензоатні, бісульфатні, боратні, бутиратні, камфоратні, камфорсульфонатні, цитратні, циклопентанпропіонатні, диглюконатні, додецилсульфатні, етансульфонатні, форміатні, фумаратні, глюкогептонатні, гліцерофосфатні, глюконатні, гемісульфатні, гептаноатні, гексаноатні, гідройодидні, 2-гідроксіетансульфонатні, лактобінатні, лактатні, лауратні, лаурилсульфатні, малатні, малеатні, малонатні, метансульфонатні, 2-нафталінсульфонатні, нікотинатні, нітратні, олеатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, пектинатні, персульфатні, 3-фенілпропіонатні, фосфатні, півалатні, пропіонатні, стеаратні, сукцинатні, сульфатні, тартратні, тіоціанатні, п-толуолсульфонатні, ундеканатні, валератні тощо.

[0077] В деяких варіантах здійснення типові неорганічні кислоти, за допомогою яких утворюються придатні солі, включають без обмеження хлороводневу, бромистоводневу, сірчану та фосфорну кислоту, та кислоти металів, такі як натрію моногідроортофосфат та калію гідросульфат. Ілюстративні органічні кислоти, що утворюють придатні солі, включають моно-, ди- і трикарбонові кислоти. Ілюстративними прикладами таких кислот є, наприклад, оцтова, гліколева, молочна, піровиноградна, малінова, бурштинова, глутарова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, гідроксималеїнова, бензойна, гідроксибензойна, фенілоцтова, корична, саліцилова, 2-феноксibenзойна, п-толуолсульфонова кислота та інші сульфонові кислоти, такі як метансульфонова кислота та 2-гідроксіетансульфонова кислота. Можуть утворюватися або моно-, або двокислі солі, і такі соли можуть існувати або в гідратованій, сольватованій або практично в безводній формі. Загалом солі приєднання кислот даних сполук є більш розчинними в воді та різних гідрофільних органічних розчинниках, та зазвичай демонструють більш високі точки плавлення порівняно з їхніми основними формами.

[0078] В деяких варіантах здійснення солі приєднання кислоти сполук формули I найбільш переважно утворюються з фармацевтично прийнятних кислот і включають, наприклад, солі, утворені за допомогою неорганічних кислот, наприклад, хлороводнової, сірчаної або фосфорної кислот, і органічних кислот, наприклад, бурштинової, малеїнової, оцтової або фумарової кислоти.

[0079] Інші неприйнятні в фармакології солі, наприклад, оксалати, можна використовувати, наприклад, в виділенні сполук формули I, для використання в лабораторних умовах або для подальшого перетворення в фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти. Також в об'єм даного винаходу включені солі приєднання основи (такі як солі натрію, калію та амонію), сольвати та гідрати сполук за даним винаходом. Перетворення солей даних сполук в необхідну сіль сполуки досягається за допомогою стандартних методик, які добре відомі фахівцю в даній галузі.

[0080] "Фармацевтично прийнятна сіль приєднання основи" являє собою будь-яку нетоксичну органічну або неорганічну сіль приєднання основи кислих сполук, представлених формулою I, або будь-яких їхніх проміжних продуктів. Ілюстративні неорганічні основи, які утворюють придатні солі, включають без обмеження літію, натрію, калію, кальцію, магнію або барію гідроксиди. Ілюстративні органічні основи, які утворюють придатні солі, включають аліфатичні, аліциклічні або ароматичні органічні аміни, такі як метиламін, триметиламін та піколін або аміак. Вибір відповідної солі може відігравати важливу роль для того, щоб естерна функціональна група, за наявності такої будь-де в молекулі, не гідролізувалася. Критерії вибору відповідної солі відомі фахівцю в даній галузі.

[0081] Солі, одержані за допомогою відповідних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонієві солі та солі $N^+(C_{1-4}\text{алкілу})_4$. Типові солі лужних та

лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію тощо. Додатково фармацевтично прийнятні солі включають, якщо це доцільно, катіони нетоксичного амонію, четвертинного амонію та аміну, утворені шляхом використання протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксил, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат.

5 [0082] Фармацевтично прийнятні солі включають в себе (C₁-C₆)алкілгалогенідні солі. (C₁-C₆)алкілгалогенідна сіль сполуки, описаної в даному документі, може бути утворена, наприклад, шляхом обробки сполуки формули II (наприклад, де q дорівнює 0) (C₁-C₆)алкілгалогенідною сіллю з алкілюванням тим самим атома азоту (наприклад, бета атомом азоту до групи -[C(R^{4a})(R^{4b})]_n- в формулі II) і з утворенням (C₁-C₆)алкілгалогенідної солі сполуки формули II.

10 Приклади (C₁-C₆)алкілгалогенідних солей включають в себе метилйодид і етилйодид.

[0083] Якщо не зазначено інше, структури, зображені в даному документі, також передбачають включення всіх ізомерних (наприклад, енантіомерних, діастереоізомерних та геометричних (або конформаційних)) форм структури; наприклад, R- і S-конфігурації для кожного центра асиметрії, Z- і E-ізомери з подвійним зв'язком та Z- і E-конформаційні ізомери.

15 Отже, окремі стереохімічні ізомери, а також суміші енантіомерних, діастереоізомерних та геометричних (або конформаційних) форм за даним винаходом включені в об'єм даного винаходу. Якщо не зазначено інше, всі таутомерні форми сполук за даним винаходом включені в об'єм даного винаходу.

[0084] Крім того, якщо не зазначено інше, структури, зображені в даному документі, також припускають включення сполук, які відрізняються тільки наявністю одного або декількох ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, одержані шляхом заміни водню дейтерієм або тритієм, або вуглецю ¹³C- або ¹⁴C-збагаченим вуглецем, включені в об'єм даного винаходу. Такі сполуки застосовуються, наприклад, як аналітичні засоби, як зонди в біологічних аналізах або як терапевтичні засоби згідно з даним винаходом. Наприклад, у випадку змінної R¹, (C₁-C₄)алкіл або -O-(C₁-C₄)алкіл може бути придатним чином дейтерованим (наприклад, -CD₃, -OCD₃).

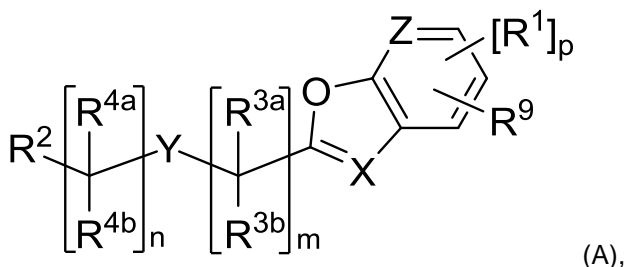
[0085] Термін "стереоізомери" являє собою загальний термін для всіх ізомерів окремої молекули, які відрізняються тільки орієнтацією їхніх атомів в просторі. Він включає дзеркальні ізомери (енантіомери), геометричні (цис/транс) ізомери та ізомери сполук з більш ніж одним хіральним центром, які не є дзеркальним відображенням одне одного (діастереоізомери).

30 [0086] Термін "фармацевтично прийнятний носій" означає нетоксичний розчинник, диспергувальний засіб, допоміжну речовину, допоміжний засіб або інший матеріал, який змішують з активним інгредієнтом для забезпечення утворення фармацевтичної композиції, тобто лікарської форми, яку можна вводити пацієнту. Одним прикладом такого носія є фармацевтично прийнятне масло, яке, як правило, використовується для парентерального введення. Фармацевтично прийнятні носії добре відомі з рівня техніки.

35 [0087] При введенні розкритих в даному документі елементів форми однини і множини означають один або декілька елементів. Терміни "що містить", "що має" та "що включає в себе" передбачені як необмежувальні та означають, що можуть бути додаткові елементи, що відрізняються від перерахованих елементів.

40 Сполуки за даним винаходом

[0088] Перший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки, представленої структурною формулою A:



або до її фармацевтично прийнятної солі, де

45 X являє собою -C(R³⁰)- або -N-;

R³⁰ являє собою водень, дейтерій, (C₁-C₄)алкіл або галоген;

Y вибраний з -C(R⁸)=C(R⁶)-R⁵-N(R⁷)-* і -N(R⁷)-R⁵-C(R⁶)=C(R⁸)-*, де "*" являє собою частину Y, безпосередньо з'єднану з -[C(R^{3a})(R^{3b})]_m-;

R⁵ вибраний з -C(O)-, -C(S)- і -S(O)₂-;

50 R⁶ вибраний з водню, CN і (C₁-C₄)алкілу;

R⁷ вибраний з водню, (C₁-C₄)алкілу і (C₃-C₆)циклоалкілу; та

R⁸ вибраний з водню та (C₁-C₄)алкілу;

Z являє собою -C(H)- або -N-;
кожний R^1 незалежно вибраний з карбоциклілу, гетероциклілу, галогену, галоген(C_1 - C_4)алкілу, (C_1 - C_4)алкілу, -O-(C_1 - C_4)алкілу, -O-галоген(C_1 - C_4)алкілу, ціано, сульфонату та -S(O)₀₋₂(C_1 - C_4)алкілу;

5 R^2 являє собою гетероарил або арил;
кожний з R^{3a} і R^{3b} , якщо присутній, незалежно вибраний з водню та (C_1 - C_4)алкілу;
кожний з R^{4a} і R^{4b} , якщо присутній, незалежно вибраний з водню, (C_1 - C_4)алкілу та (C_3 - C_6)циклоалкілу;

R^9 являє собою карбоцикліл або гетероцикліл;

10 m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0 або 1; та

p дорівнює 0, 1, 2 або 3, якщо Z являє собою -C(H)-, і 0, 1 або 2, якщо Z являє собою -N-, де кожний арил, гетероарил, карбоцикліл, гетероцикліл, алкіл або циклоалкіл необов'язково та незалежно заміщений.

15 [0089] В першому аспекті першого варіанта здійснення R^2 необов'язково заміщений та вибраний з піридинілу, ізоксазолілу, тіазолілу, піридазинілу та фенілу. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення.

[0090] В другому аспекті першого варіанта здійснення R^2 вибраний з 6-амінопіридин-3-ілу, 6-трифторметилпіридин-3-ілу, 6-хлорпіридин-3-ілу, піридин-3-ілу, піридин-2-ілу, піридин-4-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, тіазол-4-ілу, піридазин-3-ілу, 4-амінофенілу та 6-(диметиламіно)піридин-3-ілу. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його першому аспекті.

[0091] В третьому аспекті першого варіанта здійснення кожний з R^{4a} і R^{4b} , якщо присутній, являє собою водень. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його першому або другому аспекті.

[0092] В четвертому аспекті першого варіанта здійснення n дорівнює 0. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по третій.

[0093] В п'ятому аспекті першого варіанта здійснення Y являє собою -C(R^8)=C(R^6)- R^5 -N(R^7)-*. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по четвертий.

[0094] В шостому аспекті першого варіанта здійснення Y являє собою -CH=CH-C(O)-NH-*. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по п'ятий.

[0095] В сьомому аспекті першого варіанта здійснення m дорівнює 1 або 2. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по шостий.

[0096] В восьмому аспекті першого варіанта здійснення m дорівнює 1. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по дев'ятий.

[0097] В дев'ятому аспекті першого варіанта здійснення кожний з R^{3a} і R^{3b} , якщо присутній, незалежно вибраний з водню та метилу. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по восьмий.

[0098] В десятому аспекті першого варіанта здійснення кожний з R^{3a} і R^{3b} , якщо присутній, являє собою водень. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по дев'ятий.

[0099] В одинадцятому аспекті першого варіанта здійснення X являє собою -C(H)-. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по десятій.

[00100] В дванадцятому аспекті першого варіанта здійснення X являє собою -N-. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по одинадцятий.

[00101] В тринадцятому аспекті першого варіанта здійснення p дорівнює 0 або 1. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по дванадцятий.

[00102] В чотирнадцятому аспекті першого варіанта здійснення p дорівнює 1. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по тринадцятий.

55 [00103] В п'ятнадцятому аспекті першого варіанта здійснення кожний R^1 незалежно вибраний з галогену, галоген(C_1 - C_4)алкілу, необов'язково заміщеного (C_1 - C_4)алкілу та необов'язково заміщеного -O-(C_1 - C_4)алкілу. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по чотирнадцятий.

60 [00104] В шістнадцятому аспекті першого варіанта здійснення R^9 необов'язково і незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками та являє собою феніл або 5-6-членний гетероарил з 1, 2 або

3 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по п'ятнадцятий.

[00105] В сімнадцятому аспекті першого варіанта здійснення Y являє собою -NH-C(O)-CH=CH-* або -CH=CH-C(O)-NH-*. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по шістнадцятий.

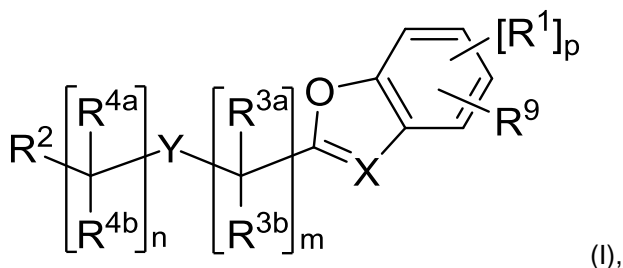
[00106] В вісімнадцятому аспекті першого варіанта здійснення R⁹ являє собою феніл або 6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки;

заміщений в мета або пара положенні по відношенню до точки його приєднання одним замісником, вибраним з -C(O)(C₁-C₄)алкілу; -C(O)(C₀-C₁алкілен)NR¹¹R¹², де R¹¹ і R¹² взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C₃-C₇)гетероциклілу; -S(O)₂NR¹¹R¹², де R¹¹ і R¹² взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C₃-C₇)гетероциклілу; та -C(O)NHNHR¹², де R¹² являє собою необов'язково заміщений (C₅-C₆)гетероарил; та

додатково необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₄)галогеналкілу.

Значення решти змінних визначені в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по сімнадцятий.

[00107] В дев'ятнадцятому аспекті першого варіанта здійснення сполука представлена структурною формулою I:



або до її фармацевтично прийнятна сіль, де

X являє собою -C(H)- або -N-;

Y вибраний з -C(R⁸)=C(R⁶)-R⁵-N(R⁷)-* і -N(R⁷)-R⁵-C(R⁶)=C(R⁸)-*, де "*" являє собою частину Y, безпосередньо з'єднану з -[C(R^{3a})(R^{3b})]_m-;

R⁵ вибраний з -C(O)- і -S(O)₂-;

R⁶ вибраний з водню, CN і (C₁-C₄)алкілу;

кожний з R⁷ і R⁸ незалежно вибраний з водню та (C₁-C₄)алкілу;

кожний R¹ незалежно вибраний з карбоциклілу, гетероциклілу, галогену (наприклад, фтору, хлору, бром, йоду), галоген(C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкілу, -O-(C₁-C₄)алкілу, ціано, сульфонату та -S(O)₀₋₂(C₁-C₄)алкілу;

R² являє собою гетероарил або арил;

кожний з R^{3a} і R^{3b}, якщо присутній, незалежно вибраний з водню та (C₁-C₄)алкілу;

кожний з R^{4a} і R^{4b}, якщо присутній, незалежно вибраний з водню, (C₁-C₄)алкілу та (C₃-C₆)циклоалкілу;

R⁹ являє собою карбоцикліл або гетероцикліл;

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0 або 1; та

p дорівнює 0, 1, 2 або 3, де

кожний арил, гетероарил, карбоцикліл, гетероцикліл, алкіл або циклоалкіл необов'язково та незалежно заміщений. Альтернативні значення змінних визначені в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по вісімнадцятий.

[00108] В двадцятому аспекті першого варіанта здійснення R² являє собою необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений C₅-C₆гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Значення решти змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по дев'ятнадцятий.

[00109] В двадцять першому аспекті першого варіанта здійснення R² необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з аміно, галогену, C₁-C₄алкілу та C₁-C₄галогеналкілу. Значення змінних описані в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по двадцятий.

[00110] В двадцять другому аспекті першого варіанта здійснення R⁹ заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, -

$C(O)(C_1-C_4)$ алкілу, $-C(O)(C_0-C_4)$ алкілен $NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ і $-C(O)NR^{13}NR^{11}R^{12}$, де кожний з R^{11} і R^{12} незалежно являє собою водень, необов'язково заміщений C_1-C_4 алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням

необов'язково заміщеного гетероциклілу; та R^{13} являє собою водень або необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкіл.

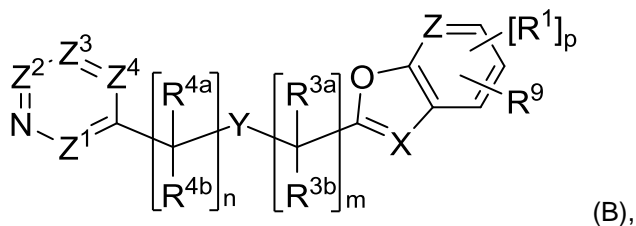
Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} , R^{12} і R^{13}) і необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^9) описуються в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по двадцять перший.

[00111] В двадцять третьому аспекті першого варіанта здійснення R^9 заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену; (C_1-C_4) алкілу; (C_1-C_4) галогеналкілу; $-C(O)(C_1-C_4)$ алкілу; $-C(O)(C_0-C_1)$ алкілен $NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3-C_7) гетероциклілу; $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3-C_7) гетероциклілу; та $-C(O)NHNHR^{12}$, де R^{12} являє собою необов'язково заміщений (C_5-C_6) гетероарил. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} і R^{12}) та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^9) описуються в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по двадцять другий.

[00112] В двадцять четвертому аспекті першого варіанта здійснення R^9 заміщений одним замісником, вибраним з $-C(O)(C_1-C_4)$ алкілу; $-C(O)(C_0-C_1)$ алкілен $NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3-C_7) гетероциклілу; $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3-C_7) гетероциклілу; та $-C(O)NHNHR^{12}$, де R^{12} являє собою необов'язково заміщений (C_5-C_6) гетероарил; та додатково необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, необов'язково заміщеного (C_1-C_4) алкілу та (C_1-C_4) галогеналкілу. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} і R^{12}) та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^9) описуються в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по двадцять третій.

[00113] В двадцять п'ятому аспекті першого варіанта здійснення гетероцикліл, утворений за допомогою R^{11} і R^{12} , взятих разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, галоген (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) алкілу та (C_1-C_3) алкоксі. Значення решти змінних та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} і R^{12}) визначені в першому варіанті здійснення або в його аспектах з першого по двадцять четвертий.

[00114] Другий варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки, представленої структурною формулою В:



або до її фармацевтично прийнятної солі, де

Z являє собою $-N-$ або $-C(H)-$; та

кожний з Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 незалежно вибраний з N і $C(R^{10})$, де

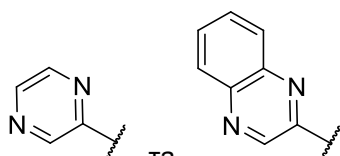
не більш ніж один з Z^1 , Z^2 , Z^3 і Z^4 являє собою азот, та

кожний R^{10} незалежно являє собою водень або придатний гетероарильний замісник.

Значення та альтернативні значення, а також необов'язкові замісники для решти змінних в структурній формулі В визначені в першому варіанті здійснення або в будь-якому його аспекті.

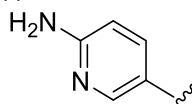
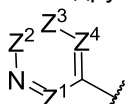
[00115] В першому аспекті другого варіанта здійснення частина сполуки в структурній

формулі II, представлений , вибрана з ,



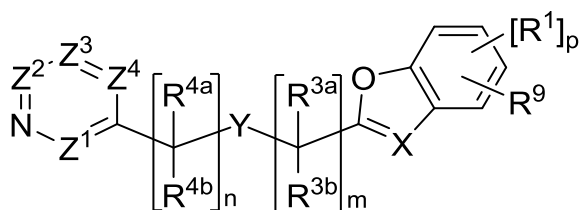
та і необов'язково додатково заміщена. Значення та необов'язкові замісники решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в другому варіанті здійснення.

[00116] В другому аспекті другого варіанта здійснення частина сполуки в структурній



5 формулі II, представлений , являє собою замінники решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в другому варіанті здійснення, або в його першому аспекті.

[00117] В третьому аспекті другого варіанта здійснення сполука представлена структурною формулою II:



10

(II),

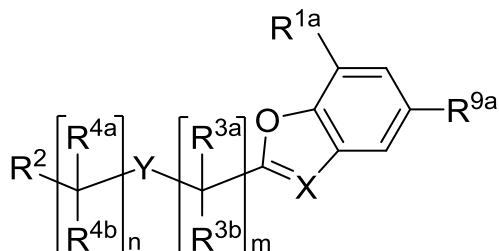
або її фармацевтично прийнятна сіль. Значення та альтернативні значення та необов'язкові замінники для змінних в структурній формулі II описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в другому варіанті здійснення, або в першому або другому його аспекті.

15

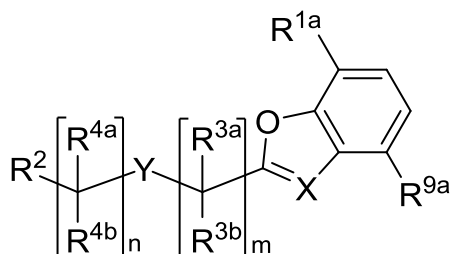
[00118] В четвертому аспекті другого варіанта здійснення кожний R^{10} незалежно являє собою водень, аміно, галоген, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл. Значення та необов'язкові замінники решти змінних описані в першому варіанті здійснення, або в будь-якому його аспекті, або в другому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по третій.

20

[00119] Третій варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки, представленої структурною формулою III або IV:



(III) або



(IV),

або до її фармацевтично прийнятної солі, де R^{1a} вибраний з водню, галогену, галоген(C_1 - C_4)алкілу, (C_1 - C_4)алкілу, -O-(C_1 - C_4)алкілу, -O-галоген(C_1 - C_4)алкілу, (C_3 - C_{12})карбоциклілу та (C_3 - C_{12})гетероциклілу, де кожний з алкілу, карбоциклілу та гетероциклілу необов'язково і незалежно заміщений; та

25

R^{9a} являє собою необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

Значення та альтернативні значення решти змінних в структурних формулах III і IV та необов'язкові замінники для всіх змінних в структурних формулах III і IV визначені в першому або другому варіанті здійснення або в будь-якому аспекті вищезазначених.

30

[00120] В першому аспекті третього варіанта здійснення R^{1a} вибраний з водню, фтору,

хлору, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_3$ і $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення.

[00121] В другому аспекті третього варіанта здійснення R^{1a} вибраний з фтору, хлору, $-\text{CF}_3$ і $-\text{CHF}_2$. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в першому його аспекті.

[00122] В третьому аспекті третього варіанта здійснення R^{1a} являє собою хлор або $-\text{CF}_3$. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в першому або другому його аспекті.

[00123] В четвертому аспекті третього варіанта здійснення R^{9a} необов'язково та незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками та являє собою феніл або 5-6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по третій.

[00124] В п'ятому аспекті третього варіанта здійснення R^{9a} заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{галогеналкілу}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_0\text{-C}_4\text{алкілен})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ і $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де

кожний з R^{11} і R^{12} незалежно являє собою водень, необов'язково заміщений $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкіл}$, необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або

R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклілу; та

R^{13} являє собою водень або необов'язково заміщений $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкіл}$.

Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} , R^{12} і R^{13}) та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}) визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по четвертий.

[00125] В шостому аспекті третього варіанта здійснення R^9 заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{галогеналкілу}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_0\text{-C}_4\text{алкілен})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{гетероциклілу}$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{гетероциклілу}$; та $-\text{C}(\text{O})\text{NHNHR}^{12}$, де R^{12} являє собою необов'язково заміщений $(\text{C}_5\text{-C}_6)\text{гетероарил}$. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} і R^{12}) та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}) визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по п'ятий.

[00126] В сьомому аспекті третього варіанта здійснення R^{9a} заміщений одним замісником, вибраним з $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_0\text{-C}_4\text{алкілен})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{гетероциклілу}$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{гетероциклілу}$; та $-\text{C}(\text{O})\text{NHNHR}^{12}$, де R^{12} являє собою необов'язково заміщений $(\text{C}_5\text{-C}_6)\text{гетероарил}$; та додатково необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$ та $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{галогеналкілу}$. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} і R^{12}) та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}) визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по шостий.

[00127] В восьмому аспекті третього варіанта здійснення R^{9a} являє собою

феніл або 6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки;

заміщений в мета або пара положенні по відношенню до точки його приєднання одним замісником, вибраним з $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_0\text{-C}_4\text{алкілен})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{гетероциклілу}$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{гетероциклілу}$; та $-\text{C}(\text{O})\text{NHNHR}^{12}$, де R^{12} являє собою необов'язково заміщений $(\text{C}_5\text{-C}_6)\text{гетероарил}$; та

додатково необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₄)галогеналкілу.

Значення та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}, R¹¹ і R¹²) та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}) визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по сьомий.

[00128] В дев'ятому аспекті третього варіанта здійснення R^{9a} вибраний з 4-(морфоліносульфоніл)фенілу, 5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-ілу, 4-(морфолін-4-карбоніл)фенілу, 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілу, 5-ацетилтіофен-2-ілу, 4-(2-(піразин-2-іл)гідразин-1-карбоніл)фенілу, 4-(2-морфоліноацетил)фенілу, 4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл), 4-(3-метилморфолін-4-карбоніл)фенілу, 4-(3,3-диметилморфолін-4-карбоніл)фенілу, 4-(2,2-диметилморфолін-4-карбоніл)фенілу, 4-(2-(піридин-2-іл)гідразин-1-карбоніл)фенілу, 4-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)фенілу, 4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)фенілу, 4-(3,3-диметилазетидин-1-карбоніл)фенілу, 4-((3-фторпіролідін-1-іл)сульфоніл)фенілу, 4-((3-фторазетидин-1-іл)сульфоніл)фенілу, 5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-3-ілу, 5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-3-ілу, 4-(2-морфоліно-2-оксоацетил)фенілу, 2-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-5-ілу, 2,5-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)фенілу, 2,3-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)фенілу, 3-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)фенілу, 6-(морфолін-4-карбоніл)піридазин-3-ілу, 4-(2-морфоліно-2-оксоетил)фенілу, 4-амінокарбонілфенілу, 2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-ілу та 2-метил-1,3-діоксоізоіндолін-5-ілу. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по восьмий.

[00129] В десятому аспекті третього варіанта здійснення

R^{1a} вибраний з водню, галогену, галоген(C₁-C₄)алкілу, необов'язково заміщеного (C₁-C₄)алкілу та необов'язково заміщеного -O-(C₁-C₄)алкілу; та

R^{9a} являє собою необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. Значення решти змінних та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по дев'ятий.

[00130] В одинадцятому аспекті третього варіанта здійснення

R^{1a} вибраний з необов'язково заміщеного (C₃-C₁₂)карбоциклілу та необов'язково заміщеного (C₃-C₁₂)гетероциклілу; та

R^{9a} являє собою необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. Значення решти змінних та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по десятий.

[00131] В дванадцятому аспекті третього варіанта здійснення R^{1a} вибраний з необов'язково заміщеного (C₆-C₁₂)арилу та необов'язково заміщеного (C₅-C₁₂)гетероарилу. Значення решти змінних та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по одинадцятий.

[00132] В тринадцятому аспекті третього варіанта здійснення R^{1a} вибраний з необов'язково заміщеного фенілу та необов'язково заміщеного (C₆)гетероарилу. Значення решти змінних та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по дванадцятий.

[00133] В чотирнадцятому аспекті третього варіанта здійснення сполука представлена структурною формулою III або її фармацевтично прийнятна сіль. Значення та альтернативні значення та необов'язкові замісники для змінних в структурній формулі III визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по тринадцятий.

[00134] В п'ятнадцятому аспекті третього варіанта здійснення сполука представлена структурною формулою IV або її фармацевтично прийнятна сіль. Значення та альтернативні значення та необов'язкові замісники для змінних в структурній формулі IV визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по тринадцятий.

[00135] В шістнадцятому аспекті третього варіанта здійснення

R^{1a} вибраний з водню, галогену, галоген(C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкілу, -O-(C₁-C₄)алкілу, (C₃-C₁₂)карбоциклілу та (C₃-C₁₂)гетероциклілу, де кожний алкіл, карбоцикліл і гетероцикліл необов'язково та незалежно заміщений; та

R^{9a} являє собою необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. Значення решти змінних та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по п'ятнадцятий.

5 [00136] В сімнадцятому аспекті третього варіанта здійснення R^{9a} являє собою феніл або 6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки;

заміщений в мета або пара положенні по відношенню до точки його приєднання одним замісником, вибраним з $-C(O)(C_1-C_4)$ алкілу; $-C(O)(C_0-C_1)$ алкілен)NR¹¹R¹², де R¹¹ і R¹² взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C₃-C₇)гетероциклілу; $-S(O)_2$ NR¹¹R¹², де R¹¹ і R¹² взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C₃-C₇)гетероциклілу; та $-C(O)NHNHR^{12}$, де R¹² являє собою необов'язково заміщений (C₅-C₆)гетероарил; та

15 додатково необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₄)галогеналкілу.

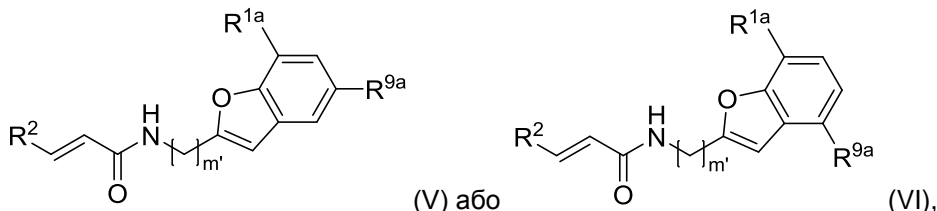
Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}, R¹¹ і R¹²) та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}) визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по шістнадцятий.

20 [00137] В вісімнадцятому аспекті третього варіанта здійснення гетероцикліл, утворений за допомогою R¹¹ і R¹², взятих разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 (переважно 1 або 2) замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, галоген(C₁-C₃)алкілу, (C₁-C₃)алкілу та (C₁-C₃)алкоксі. Значення всіх змінних та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R¹¹ і R¹²) визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по сімнадцятий.

[00138] В дев'ятнадцятому аспекті третього варіанта здійснення гетероцикліл, утворений за допомогою R¹¹ і R¹², взятих разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену (наприклад, фтору), (C₁-C₃)алкілу, галоген(C₁-C₃)алкілу (наприклад, трифторметилу), гідроксі, (C₁-C₃)алкоксі (наприклад, метоксі) та галоген(C₁-C₃)алкоксі (наприклад, трифторметоксі). Значення всіх змінних та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R¹¹ і R¹²) визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по вісімнадцятий.

40 [00139] В двадцятому аспекті третього варіанта здійснення карбоцикліл або гетероцикліл в R^{1a} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену (наприклад, фтору, хлору), ціано, (C₁-C₃)алкілу, галоген(C₁-C₃)алкілу (наприклад, трифторметилу), гідроксі, (C₁-C₃)алкоксі (наприклад, метоксі) та галоген(C₁-C₃)алкоксі (наприклад, трифторметоксі). Значення всіх змінних та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{1a}) визначені в першому або другому варіанті здійснення, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в третьому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по дев'ятнадцятий.

45 [00140] Четвертий варіант здійснення даного винаходу являє собою сполуку, представлену структурною формулою V або VI,



50 або її фармацевтично прийнятну сіль, де m' дорівнює 1 або 2. Значення та альтернативні значення та необов'язкові замісники решти змінних описані в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених.

[00141] В першому аспекті четвертого варіанта здійснення R^{1a} вибраний з фтору, хлору, -CF₃, -CHF₂, -C(CH₃)₃ і -OCH₃; та R^{9a} необов'язково та незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками та являє собою феніл або 5-6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Значення решти змінних (тобто змінних, що

відрізняються від R^{1a} і R^{9a}) та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення.

[00142] В другому аспекті четвертого варіанта здійснення R^{9a} являє собою

феніл або 6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки;

заміщений в мета або пара положенні по відношенню до точки його приєднання одним замісником, вибраним з $-C(O)(C_1-C_4)$ алкілу; $-C(O)(C_0-C_1$ алкілен) $NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3-C_7) гетероциклілу; $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3-C_7) гетероциклілу; та $-C(O)NHNHR^{12}$, де R^{12} являє собою необов'язково заміщений (C_5-C_6) гетероарил; та

додатково необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_4) алкілу та (C_1-C_4) галогеналкілу.

Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a} , R^{11} і R^{12}) і необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}) визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в першому його аспекті.

[00143] В третьому аспекті четвертого варіанта здійснення R^2 являє собою необов'язково заміщений піридиніл. Значення решти змінних та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його першому або другому аспекті.

[00144] В четвертому аспекті четвертого варіанта здійснення R^{9a} вибраний з 4-(морфоліносульфоніл)фенілу, 5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-ілу, 4-(морфолін-4-карбоніл)фенілу, 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілу, 5-ацетилтіофен-2-ілу, 4-(2-(піразин-2-іл)гідразин-1-карбоніл)фенілу, 4-(2-морфоліноацетил)фенілу, 4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)фенілу, 4-(3-метилморфолін-4-карбоніл)фенілу, 4-(3,3-диметилморфолін-4-карбоніл)фенілу, 4-(2,2-диметилморфолін-4-карбоніл)фенілу, 4-(2-(піридин-2-іл)гідразин-1-карбоніл)фенілу, 4-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)фенілу, 4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)фенілу, 4-(3,3-диметилазетидин-1-карбоніл)фенілу, 4-((3-фторпіролідін-1-іл)сульфоніл)фенілу, 4-((3-фторазетидин-1-іл)сульфоніл)фенілу, 5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-3-ілу, 5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-3-ілу, 4-(2-морфоліно-2-оксоацетил)фенілу, 2-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-5-ілу, 2,5-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)фенілу, 2,3-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)фенілу, 3-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)фенілу, 6-(морфолін-4-карбоніл)піридазин-3-ілу та 4-(2-морфоліно-2-оксоетил)фенілу. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по третій.

[00145] В п'ятому аспекті четвертого варіанта здійснення m' дорівнює 1. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по четвертий.

[00146] В шостому аспекті четвертого варіанта здійснення R^2 вибраний з 6-амінопіридин-3-ілу, піридин-3-ілу, піридин-2-ілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу та тіазол-4-ілу. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по п'ятий.

[00147] В сьомому аспекті четвертого варіанта здійснення сполука представлена структурною формулою V або її фармацевтично прийнятна сіль. Значення та альтернативні значення та необов'язкові замісники для змінних в структурній формулі V визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по шостий.

[00148] В восьмому аспекті четвертого варіанта здійснення сполука представлена структурною формулою VI або її фармацевтично прийнятна сіль. Значення та альтернативні значення та необов'язкові замісники для змінних в структурній формулі VI визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по сьомий.

[00149] В дев'ятому аспекті четвертого варіанта здійснення R^{1a} вибраний з фтору, хлору, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$ і $-OCF_3$; та R^{9a} необов'язково та незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками та являє собою феніл або 5-6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами,

незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{1a} і R^{9a}) та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по восьмий.

5 [00150] В десятому аспекті четвертого варіанта здійснення m' дорівнює 1 або 2;

R^{1a} являє собою галоген, галоген(C_1 - C_4)алкіл (наприклад, трифторметил), (C_1 - C_4)алкіл, -O- (C_1 - C_4)алкіл (наприклад, метоксі), -O-галоген(C_1 - C_4)алкіл (наприклад, трифторметоксі), необов'язково заміщений (C_5 - C_{12})арил або необов'язково заміщений (C_5 - C_{12})гетероарил; та

10 R^{9a} необов'язково та незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками і являє собою феніл або 5-6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від m' , R^{1a} і R^{9a}) та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по дев'ятий.

15 [00151] В одинадцятому аспекті четвертого варіанта здійснення R^{9a} заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1 - C_4)алкілу, (C_1 - C_4)галогеналкілу, -C(O)(C_1 - C_4)алкілу, -C(O)(C_0 - C_4 алкілен) $NR^{11}R^{12}$, -S(O) $_2NR^{11}R^{12}$ і -C(O) $NR^{13}NR^{11}R^{12}$, де

кожний з R^{11} і R^{12} незалежно являє собою водень, необов'язково заміщений C_1 - C_4 алкіл, 20 необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклілу; та

R^{13} являє собою водень або необов'язково заміщений (C_1 - C_4)алкіл.

Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} , R^{12} і R^{13}) та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}) визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по десятий.

[00152] В дванадцятому аспекті четвертого варіанта здійснення R^{9a} заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену; (C_1 - C_4)алкілу; (C_1 - C_4)галогеналкілу; -C(O)(C_1 - C_4)алкілу; -C(O)(C_1 - C_1 алкілен) $NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3 - C_7)гетероциклілу; -S(O) $_2NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3 - C_7)гетероциклілу; та -C(O)NHNH R^{12} , де R^{12} являє собою необов'язково заміщений (C_5 - C_6)гетероарил. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} і R^{12}) та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}) визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по одинадцятий.

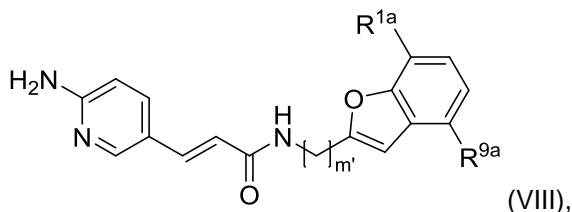
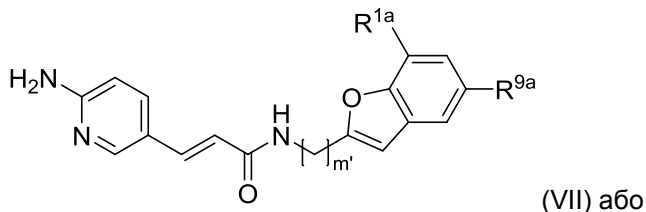
40 [00153] В тринадцятому аспекті четвертого варіанта здійснення R^{9a} заміщений одним замісником, вибраним з -C(O)(C_1 - C_4)алкілу; -C(O)(C_0 - C_1 алкілен) $NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3 - C_7)гетероциклілу; -S(O) $_2NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3 - C_7)гетероциклілу; та -C(O)NHNH R^{12} , де R^{12} являє собою необов'язково заміщений (C_5 - C_6)гетероарил; та додатково необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, необов'язково заміщеного (C_1 - C_4)алкілу та (C_1 - C_4)галогеналкілу. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} і R^{12}) та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{9a}) визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по дванадцятий.

50 [00154] В чотирнадцятому аспекті четвертого варіанта здійснення гетероцикліл, утворений за допомогою R^{11} і R^{12} , взятих разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, галоген(C_1 - C_3)алкілу, (C_1 - C_3)алкілу та (C_1 - C_3)алкокси. Значення для всіх змінних та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{11} і R^{12}) визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по тринадцятий.

60 [00155] В п'ятнадцятому аспекті четвертого варіанта здійснення гетероцикліл, утворений за допомогою R^{11} і R^{12} , взятих разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену (наприклад,

фтору), (C₁-C₃)алкілу, галоген(C₁-C₃)алкілу (наприклад, трифторметилу), гідроксі, (C₁-C₃)алкоксі (наприклад, метоксі) та галоген(C₁-C₃)алкоксі (наприклад, трифторметоксі). Значення для всіх змінних та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R¹¹ і R¹²) визначені в варіантах здійснення з першого по третій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в четвертому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по тринадцятий.

[00156] П'ятий варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки, представленої структурною формулою VII або VIII:



або до її фармацевтично прийнятної солі. Значення та альтернативні значення та необов'язкові замісники для змінних в структурних формулах VII і VIII описані в варіантах здійснення з першого по четвертий або в будь-якому аспекті вищезазначених.

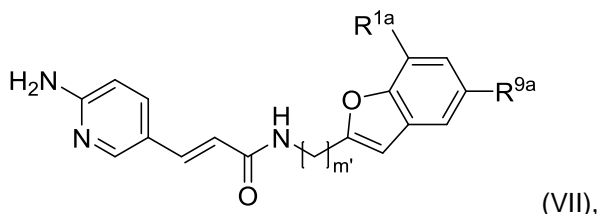
[00157] В першому аспекті п'ятого варіанта здійснення R^{1a} вибраний з хлору, -CF₃ і -OCH₃. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по четвертий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в п'ятому варіанті здійснення.

[00158] В другому аспекті п'ятого варіанта здійснення R^{9a} вибраний з 4-(морфоліносульфоніл)фенілу, 5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-ілу, 4-(морфолін-4-карбоніл)фенілу та 3-(морфолін-4-карбоніл)фенілу. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по четвертий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в п'ятому варіанті здійснення, або в його першому аспекті.

[00159] В третьому аспекті п'ятого варіанта здійснення сполука представлена структурною формулою VII або її фармацевтично прийнятна сіль. Значення та альтернативні значення та необов'язкові замісники для змінних в структурній формулі VII визначені в варіантах здійснення з першого по четвертий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в п'ятому варіанті здійснення, або в його першому або другому аспекті.

[00160] В четвертому аспекті п'ятого варіанта здійснення сполука представлена структурною формулою VIII або її фармацевтично прийнятна сіль. Значення та альтернативні значення та необов'язкові замісники для змінних в структурній формулі VIII визначені в варіантах здійснення з першого по четвертий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в п'ятому варіанті здійснення, або в його першому або другому аспекті.

[00161] Шостий варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки, представленої структурною формулою VII:



або до її фармацевтично прийнятної солі, де m' дорівнює 1 або 2;

R^{1a} являє собою галоген, галоген(C₁-C₄)алкіл (наприклад, трифторметил), (C₁-C₄)алкіл, -O-(C₁-C₄)алкіл (наприклад, метоксі), -O-галоген(C₁-C₄)алкіл (наприклад, трифторметоксі), необов'язково заміщений (C₅-C₁₂)арил або необов'язково заміщений (C₅-C₁₂)гетероарил; та

R^{9a} необов'язково та незалежно заміщений 1, 2 або 3 замісниками і являє собою феніл або 5-6-членний гетероарил з 1, 2 або 3 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Необов'язкові замісники для змінних R^{1a} і R^{9a} визначені в варіантах здійснення з першого

по п'ятій, або в будь-якому аспекті вищезазначених.

[00162] В першому аспекті шостого варіанта здійснення R^{1a} являє собою необов'язково заміщений C_6 арил або необов'язково заміщений (C_5-C_6) гетероарил. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{1a}) та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в варіантах здійснення з першого по п'ятій або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в шостому варіанті здійснення.

[00163] В другому аспекті шостого варіанта здійснення R^{1a} являє собою необов'язково заміщений феніл. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{1a}) та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в варіантах здійснення з першого по п'ятій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в шостому варіанті здійснення, або в його першому аспекті.

[00164] В третьому аспекті шостого варіанта здійснення R^{1a} являє собою необов'язково заміщений C_{5-6} гетероарил. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{1a}) та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в варіантах здійснення з першого по п'ятій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в шостому варіанті здійснення, або в його першому або другому аспекті.

[00165] В четвертому аспекті шостого варіанта здійснення R^{1a} являє собою необов'язково заміщений піридин. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{1a}) та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в варіантах здійснення з першого по п'ятій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в шостому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по третій.

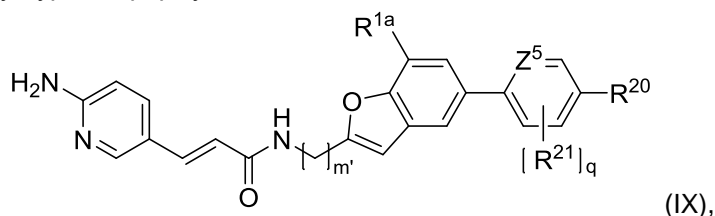
[00166] В п'ятому аспекті шостого варіанта здійснення m' дорівнює 1. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по п'ятій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в шостому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по четвертий.

[00167] В шостому аспекті шостого варіанта здійснення R^{1a} являє собою галоген, галоген(C_1-C_4)алкіл (наприклад, трифторметил), (C_1-C_4)алкіл, -O-(C_1-C_4)алкіл (наприклад, метоксі) або -O-галоген(C_1-C_4)алкіл (наприклад, трифторметоксі). Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по п'ятій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в шостому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по п'ятій.

[00168] В сьомому аспекті шостого варіанта здійснення R^{1a} являє собою необов'язково заміщений (C_5-C_{12}) арил або необов'язково заміщений (C_5-C_{12}) гетероарил. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{1a}) та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в варіантах здійснення з першого по п'ятій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в шостому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по шостий.

[00169] В восьмому аспекті шостого варіанта здійснення арил або гетероарил (наприклад, (C_5-C_{12}) арил, (C_5-C_{12}) гетероарил, (C_5-C_6) гетероарил, феніл, піридиніл) в R^{1a} необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену (наприклад, фтору, хлору), ціано, (C_1-C_3)алкілу, галоген(C_1-C_3)алкілу (наприклад, трифторметилу), гідроксі, (C_1-C_3)алкоксі (наприклад, метоксі) та галоген(C_1-C_3)алкоксі (наприклад, трифторметоксі). Значення для всіх змінних та необов'язкові замісники решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{1a}) визначені в варіантах здійснення з першого по п'ятій, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в шостому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по сьомий.

[00170] Сьомий варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки, представленої структурною формулою IX:



або до її фармацевтично прийнятної солі, де

m' дорівнює 1 або 2;

R^{1a} являє собою галоген, галоген(C_1-C_4)алкіл (наприклад, трифторметил), (C_1-C_4)алкіл, -O-(C_1-C_4)алкіл (наприклад, метоксі), -O-галоген(C_1-C_4)алкіл (наприклад, трифторметоксі), необов'язково заміщений (C_5-C_{15}) арил або необов'язково заміщений (C_5-C_{15}) гетероарил;

Z^5 являє собою -N- або -C(H)-;

R^{20} являє собою (C_1-C_4)алкіл, (C_1-C_4)галогеналкіл, -O-(C_0-C_4 алкілен)карбоцикліл, -O-(C_0-C_4 алкілен)гетероцикліл, -C(H)(OH)-карбоцикліл, -C(H)(OH)-гетероцикліл, -C(H)(CH₃)-

карбоцикліл, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ -гетероцикліл, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл, $-\text{C}(\text{S})(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_0\text{-C}_4\text{алкілен})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{S})(\text{C}_0\text{-C}_4\text{алкілен})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де

кожний з R^{11} і R^{12} незалежно являє собою водень, необов'язково заміщений $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклілу; та

R^{13} являє собою водень або необов'язково заміщений $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл;

кожний R^{21} , якщо присутній, незалежно являє собою галоген; та

q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, якщо Z^5 являє собою $-\text{C}(\text{H})-$, і 0, 1, 2 або 3, якщо Z^5 являє собою $-\text{N}-$. Альтернативні значення та необов'язкові замісники для змінних в структурній формулі IX описані в варіантах здійснення з першого по шостий або в будь-якому аспекті вищезазначених.

[00171] В першому аспекті сьомого варіанта здійснення q дорівнює 0, 1 або 2, переважно 0 або 1. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по шостий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в сьомому варіанті здійснення.

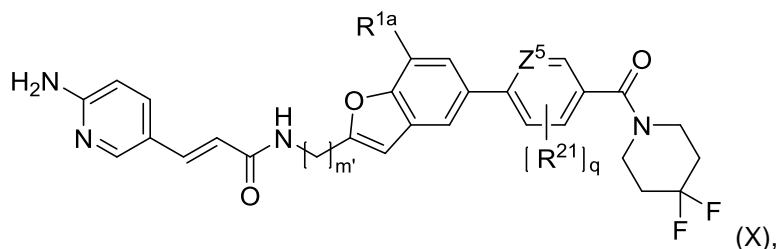
[00172] В другому аспекті сьомого варіанта здійснення R^{21} , в кожному випадку та якщо присутній, являє собою фтор. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по шостий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в сьомому варіанті здійснення, або в його першому аспекті.

[00173] В третьому аспекті сьомого варіанта здійснення R^{20} являє собою $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_0\text{-C}_4\text{алкілен})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ або $-\text{C}(\text{S})(\text{C}_0\text{-C}_4\text{алкілен})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклілу з 1 або 2 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Значення решти змінних (тобто змінних, що відрізняються від R^{20} , R^{11} і R^{12}) та необов'язкові замісники для всіх змінних визначені в варіантах здійснення з першого по шостий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в сьомому варіанті здійснення, або в його першому або другому аспекті.

[00174] В четвертому аспекті сьомого варіанта здійснення Z^5 являє собою $-\text{C}(\text{H})-$. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по шостий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в сьомому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по третій.

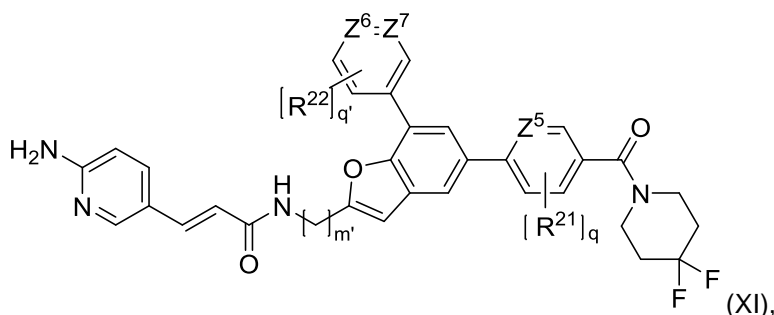
[00175] В п'ятому аспекті сьомого варіанта здійснення Z^5 являє собою $-\text{N}-$. Значення та необов'язкові замісники решти змінних визначені в варіантах здійснення з першого по шостий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в сьомому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по четвертий.

[00176] В шостому аспекті сьомого варіанта здійснення сполука представлена структурною формулою X:



або її фармацевтично прийнятна сіль. Значення та альтернативні значення та необов'язкові замісники для змінних в структурній формулі X описані в варіантах здійснення з першого по шостий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в сьомому варіанті здійснення, або в його аспектах з першого по п'ятий.

[00177] Восьмий варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої структурною формулою XI:



або до її фармацевтично прийнятної солі, де

m' дорівнює 1 або 2, переважно 1;

Z^5 являє собою -N- або -C(H)-;

кожний з Z^6 і Z^7 незалежно являє собою -N- або -C(H)-, переважно -C(H)-, де не більш ніж один з Z^6 і Z^7 являє собою азот;

кожний R^{21} , якщо присутній, незалежно являє собою галоген (наприклад, фтор);

кожний R^{22} , якщо присутній, незалежно являє собою галоген (наприклад, фтор, хлор), ціано, (C₁-C₃)алкіл, галоген(C₁-C₃)алкіл (наприклад, трифторметил), гідроксі, (C₁-C₃)алкокси (наприклад, метоксі) або галоген(C₁-C₃)алкокси (наприклад, трифторметоксі), переважно галоген;

q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, якщо Z^5 являє собою -C(H)-, і 0, 1, 2 або 3, якщо Z^5 являє собою -N-; та

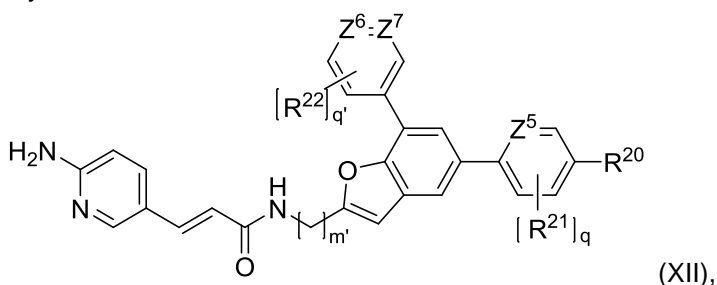
q' дорівнює 0, 1, 2 або 3, переважно 0, 1 або 2, більш переважно 0 або 1. Значення та альтернативні значення решти змінних в структурній формулі XI описані в варіантах здійснення з першого по сьомий або в будь-якому аспекті вищезазначених.

[00178] В першому аспекті восьмого варіанта здійснення кожний Z^6 і Z^7 являє собою -C(H)-. Значення решти змінних описані в варіантах здійснення з першого по сьомий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в восьмому варіанті здійснення.

[00179] В другому аспекті восьмого варіанта здійснення Z^6 являє собою -N-, а Z^7 являє собою -C(H)-. Значення решти змінних описані в варіантах здійснення з першого по сьомий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в восьмому варіанті здійснення, або в першому його аспекті.

[00180] В третьому аспекті восьмого варіанта здійснення Z^6 являє собою -C(H)-, а Z^7 являє собою -N-. Значення решти змінних описані в варіантах здійснення з першого по сьомий, або в будь-якому аспекті вищезазначених, або в восьмому варіанті здійснення, або в першому або другому його аспекті.

[00181] Дев'ятий варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої структурною формулою XII:



або до її фармацевтично прийнятної солі, де

m' дорівнює 1 або 2, переважно 1;

Z^5 являє собою -N- або -C(H)-;

кожний з Z^6 і Z^7 незалежно являє собою -N- або -C(H)-, переважно -C(H)-, де не більш ніж один з Z^6 і Z^7 являє собою азот;

R^{20} являє собою (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)галогеналкіл, -O-(C₀-C₄алкілен)карбоцикліл, -O-(C₀-C₄алкілен)гетероцикліл, -C(H)(OH)-карбоцикліл, -C(H)(OH)-гетероцикліл, -C(H)(CH₃)-карбоцикліл, -C(H)(CH₃)-гетероцикліл, -C(O)(C₁-C₄)алкіл, -C(S)(C₁-C₄)алкіл, -C(O)(C₀-C₄алкілен)NR¹¹R¹², -C(S)(C₀-C₄алкілен)NR¹¹R¹², -S(O)₂(C₁-C₄)алкіл, -S(O)₂NR¹¹R¹² або -C(O)NR¹³NR¹¹R¹², де

кожний з R¹¹ і R¹² незалежно являє собою водень, необов'язково заміщений C₁-C₄алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або

R¹¹ і R¹² взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклілу; та

R^{13} являє собою водень або необов'язково заміщений (C_1-C_4)алкіл;
 кожний R^{21} , якщо присутній, незалежно являє собою галоген (наприклад, фтор);
 кожний R^{22} , якщо присутній, незалежно являє собою галоген (наприклад, фтор, хлор), ціано,
 (C_1-C_3)алкіл, галоген(C_1-C_3)алкіл (наприклад, трифторметил), гідроксі, (C_1-C_3)алкоксі
 5 (наприклад, метоксі) або галоген(C_1-C_3)алкоксі (наприклад, трифторметоксі), переважно галоген;

q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, якщо Z^5 являє собою $-C(H)-$, і 0, 1, 2 або 3, якщо Z^5 являє собою $-N-$; та

q' дорівнює 0, 1, 2 або 3, переважно 0, 1 або 2, більш переважно 0 або 1. Альтернативні
 10 значення та необов'язкові замісники для змінних в структурній формулі XII описані в варіантах здійснення з першого по восьмий або в будь-якому аспекті вищезазначених.

[00182] Типові сполуки наведені в таблиці 1.

Склад та введення

[00183] Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до композиції, що містить
 15 сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, допоміжний засіб або наповнювач. В певних варіантах здійснення композицію за даним винаходом складають для введення композиції пацієнту, який потребує цього. В деяких варіантах здійснення композицію за даним винаходом складають для перорального, внутрішньовенного, підшкірного, інтраперитонеального або дерматологічного введення
 20 пацієнту, який потребує цього.

[00184] Термін "пацієнт", використовуваний в даному документі, означає тварину. В деяких варіантах здійснення твариною є ссавець. В певних варіантах здійснення пацієнтом є пацієнт ветеринарного лікаря (тобто відмінний від людини пацієнт-ссавець). В деяких варіантах здійснення пацієнтом є собака. В деяких варіантах здійснення пацієнтом є людина.

[00185] "Фармацевтично або фармакологічно прийнятний" включає в себе молекулярні
 25 об'єкти та композиції, які не дають побічну, алергічну або іншу несприятливу реакцію при введенні тварині або людині, в випадку необхідності. Для введення людині препарати повинні відповідати стандартам стерильності, пірогенності та загальної безпеки та чистоти згідно з вимогами управління FDA з біологічних стандартів.

[00186] Фраза "фармацевтично прийнятний носій, допоміжний засіб або наповнювач"
 30 відноситься до нетоксичного носія, допоміжного засобу або наповнювача, які не порушують фармакологічну активність сполуки, з якої вони складені, і є нетоксичними при введенні в дозах, достатніх для доставки терапевтичної кількості сполуки. Фармацевтично прийнятні носії, допоміжні засоби або наповнювачі, які можна використовувати в композиціях за даним винаходом, включають без обмеження іонообмінні засоби, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених
 35 рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, динатрію гідрофосфат, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь,
 40 карбоксиметилцелюлозу натрію, поліакрилати, воски, блок-співполімери поліетилену та поліоксипропілену, поліетиленгліколь та ланолін.

[00187] Композиції за даним винаходом можна вводити перорально, парентерально (в тому числі підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або інтрадермально), в складі інгаляційного спрею, місцево, ректально, назально, трансбукально, вагінально або через імплантаційний резервуар. В деяких варіантах здійснення забезпечені сполуки або композиції можна вводити внутрішньовенно та/або інтраперитонеально.

[00188] Термін "парентеральне", використовуваний в даному документі, включає методики підшкірних, внутрішньошкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових, інтраокулярних,
 50 інтравітреальних, внутрішньосуглобових, внутрішньоартеріальних, інтрасиновіальних, інтрастернальних, інтратекальних, внутрішньовогнищевих, внутрішньопечінкових, інтраперитонеальних, внутрішньовогнищевих і інтракраніальних ін'єкцій або інфузій. Переважно дані композиції вводять перорально, підшкірно, інтраперитонеально або внутрішньовенно.

[00189] Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можна вводити
 55 перорально в будь-якій прийнятній для перорального введення лікарській формі, включаючи без обмеження капсули, таблетки, водні суспензії, дисперсії та розчини. У випадку таблеток для перорального застосування, зазвичай використовувані носії включають лактозу та кукурудзяний крохмаль. Змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, як правило, також додають. При пероральному введенні в формі капсул застосовувані розріджувачі включають лактозу та
 60 висушений кукурудзяний крохмаль. Якщо для перорального застосування необхідні водні

суспензії та/або емульсії, то активний інгредієнт може бути суспендований або розчинений в масляній фазі та об'єднаний з емульгуювальними та/або суспендувальними засобами. За необхідності можна додавати певні підсолоджувачі, ароматизатори або барвники.

5 [00190] В деяких варіантах здійснення пероральний склад складають для негайного вивільнення або подовженого/відстроченого вивільнення.

[00191] Тверді лікарські форми для перорального введення включають в себе капсули, таблетки, пілюлі, порошки та гранули. В таких твердих лікарських формах активну сполуку змішують щонайменше з однією інертною фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм, таким як натрію цитрат або дикальцію фосфат, та/або з а) заповнювачами або розріджувачами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота, б) зв'язувальними речовинами, такими як карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та гуарова камедь, с) змочувальними засобами, такими як гліцерин, d) розпушувачами, такими як агар-агар, кальцію карбонат, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати та натрію карбонат, e) уповільнювачами реакції в розчині, такими як парафін, f) прискорювачами абсорбції, такими як солі четвертинного амонію, g) зволожувальними засобами, такими як ацетиловий спирт і гліцерин моностеарат, h) абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина, та i) мастилами, такими як тальк, кальцію стеарат, магнію стеарат, тверді поліетиленгліколі, натрію лаурилсульфат та їхні суміші. У випадку капсул, таблеток та пілюль лікарська форма також може містити буферні засоби.

20 [00192] Композиції, придатні для трансбукального або під'язикового введення, включають в себе таблетки, таблетки для розсмоктування та пастилки, де активний інгредієнт складається з носієм, таким як цукор та аравійська камедь, трагакант або желатин та гліцерин.

[00193] Тверді композиції подібного типу також можна використовувати як заповнювачі в м'які і тверді заповнювані желатинові капсули з використанням допоміжних речовин, таких як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі тощо. Тверді лікарські форми таблеток, драже, капсул, пілюль та гранул можуть бути одержані з покриттями та оболонками, такими як покриття, розчинні у кишечнику, та інші покриття, добре відомі в рівні техніки, що стосується фармацевтичного складання. Вони необов'язково можуть містити замутнювачі і також можуть являти собою композицію, яка вивільняє активний(і) інгредієнт(и) тільки або переважно в певній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково в відстроченому режимі. Приклади композицій, що заключають, які можуть бути використані, включають в себе полімерні речовини та воски.

[00194] Сполука за даним винаходом також може знаходитися в мікроінкапсульованій формі з одним або декількома допоміжними речовинами, як зазначено вище. В таких твердих лікарських формах сполука за даним винаходом може бути змішана щонайменше з одним інертним розчинником, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми також можуть містити, згідно зі звичайною практикою, додаткові речовини, відмінні від інертних розчинників, наприклад, мастила для таблетування та інші добавки для таблетування, такі як магнію стеарат та мікрокристалічна целюлоза.

40 [00195] Композиції для перорального введення можуть бути розроблені для захисту активного інгредієнта від руйнування при його проходженні через травний тракт, наприклад, за допомогою зовнішнього покриття складу на таблетці або капсулі.

[00196] В іншому варіанті здійснення сполука за даним винаходом може бути забезпечена в композиції сповільненого вивільнення (або "відстроченого" або "подовженого"). Така композиція відстроченого вивільнення містить сполуку за даним винаходом в комбінації з компонентом відстроченого вивільнення. Така композиція забезпечує цільове вивільнення забезпеченої сполуки в нижніх відділах шлунково-кишкового тракту, наприклад, в тонкому кишечнику, товстому кишечнику, ободовій кишці та/або прямій кишці. В певних варіантах здійснення композиція відстроченого вивільнення, яка містить сполуку за даним винаходом, додатково містить покриття, розчинне у кишечнику або залежне від рН, таке як целюлози ацетатфталати та інші фталати (наприклад, полівінілацетат фталат, метакрилати (еудрагіти)). Як альтернатива, композиція відстроченого вивільнення забезпечує контрольоване вивільнення в тонкому кишечнику і/або в ободовій кишці за допомогою забезпечення чутливих до рН метакрилатних покриттів, чутливих до рН полімерних мікросфер або полімерів, що підлягають розкладанню шляхом гідролізу. Композиція відстроченого вивільнення може бути складена з гідрофобними або гелеутворюючими допоміжними речовинами або покриттями. Доставка в ободову кишку може, крім того, забезпечуватися за допомогою покриттів, які переробляються бактеріальними ферментами, такими як амілоза або пектин, за допомогою залежних від рН полімерів, за допомогою гідрогелевих пробок, які розбухають з часом (Pulsincap), за допомогою залежних від часу гідрогелевих покриттів і/або за допомогою акрилової кислоти, з'єднаної з ароматичними

азосполуками зв'язувальних речовин в покриттях.

[00197] В певних варіантах здійснення композиція відстроченого вивільнення за даним винаходом містить гіпромелозу, мікрокристалічну целюлозу та мастило. Суміш сполуки за даним винаходом, гіпромелози та мікрокристалічної целюлози може бути складена в таблетку або капсулу для перорального введення. В певних варіантах здійснення суміш гранулюють та пресують в таблетки.

[00198] Як альтернатива, фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можна вводити в формі супозиторіїв для ректального введення. Їх можна одержувати шляхом змішування сполуки за даним винаходом з придатною не подразнюючою допоміжною речовиною, яка є твердою при кімнатній температурі, але рідкою при температурі прямої кишки і, таким чином, буде плавитися в прямій кишці з вивільненням лікарського засобу. Такі матеріали включають в себе масло какао, бджолиний віск та поліетиленгліколі.

[00199] Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можна також застосувати місцево, особливо, якщо мішень для лікування включає ділянки або органи, які легко доступні при місцевому нанесенні, включаючи захворювання очей, шкіри або нижнього відділу кишечника. Придатні склади для місцевого застосування можна легко одержати для кожної з даних ділянок або органів.

[00200] Місцеве застосування в нижньому відділі кишечника можна здійснити за допомогою складу ректального супозиторія (див. вище) або придатного складу для клізми. Також можна використовувати трансдермальні пластирі для місцевого застосування.

[00201] Для інших місцевих застосувань фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть бути складені в придатну мазь, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або декількох носіях. Носії для місцевого введення сполук за даним винаходом включають в себе без обмеження мінеральне масло, рідкий парафін, парафін білий, пропіленгліколь, поліоксіетилен, поліоксипропіленову сполуку, емульгувальний віск та воду, а також підсилювачі проникності. Як альтернатива, фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть бути складені у прийнятний лосьйон або крем, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або декількох фармацевтично прийнятних носіях. Як альтернатива, фармацевтична композиція може бути складена з придатним лосьйоном або кремом, що містить активну сполуку, суспендовану або розчинену в носії з придатними емульгувальними засобами. В деяких варіантах здійснення придатні носії включають в себе без обмеження мінеральне масло, сорбітан моностеарат, полісорбат 60, віск цетилових естерів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду. В інших варіантах здійснення придатні носії включають в себе без обмеження мінеральне масло, сорбітан моностеарат, полісорбат 60, віск цетилових естерів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт, і воду, і підсилювачі проникності.

[00202] Для офтальмологічного застосування фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть бути складені у вигляді мікронізованих суспензій в ізотонічному стерильному сольовому розчині з регульованим рН або переважно у вигляді розчинів в ізотонічному стерильному сольовому розчині з регульованим рН або з консервантом, таким як бензилалконію хлорид, або без нього. Як альтернатива, для офтальмологічних застосувань фармацевтично прийнятні композиції можуть бути складені в мазь, таку як на основі вазеліну.

[00203] Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можна також вводити за допомогою назального аерозолю або інгаляції. Такі композиції одержують згідно з методиками, добре відомими в рівні техніки фармацевтичного складу, і можуть бути одержані як розчини в сольовому розчині з використанням бензинового спирту або інших придатних консервантів, стимуляторів абсорбції для покращення біодоступності, фторвуглеців та/або інших традиційних розчинювальних або диспергувальних засобів.

[00204] В деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом складені для перорального введення.

[00205] В деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом складені для інтраперитонеального введення.

[00206] В деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом складені для місцевого введення.

[00207] Кількість сполук за даним винаходом, яку можна поєднувати з матеріалами носіїв для одержання композиції в одиничній лікарській формі, буде варіювати в залежності від хазяїна, що підлягає лікуванню, конкретного способу введення і активності використовуваної сполуки. Переважно композиції слід складати таким чином, щоб дозування інгібітору, що становить 0,01-100 мг/кг маси тіла/доба, можна було вводити пацієнту, який одержує дану

композицію.

[00208] Слід зазначити, що конкретне дозування і схема лікування для будь-якого конкретного пацієнта будуть залежати від ряду факторів, включаючи активність конкретної використовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, режим харчування, час введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських препаратів, висновки лікаря, а також тяжкості конкретного захворювання, що підлягає лікуванню. Кількість сполуки за даним винаходом в даній композиції також буде залежати від конкретної сполуки в композиції.

[00209] Іншими фармацевтично прийнятними носіями, допоміжними засобами та наповнювачами, які можуть бути використані в фармацевтичних композиціях за даним винаходом, включають в себе без обмеження іонообмінні засоби, оксид алюмінію, алюмінію стеарат, лецитин, самоемульгувальні системи доставки лікарського засобу (SEDDS), такі як d- α -токоферолу поліетиленгліколь 1000 сукцинат, поверхнево-активні речовини, використовувані в фармацевтичних лікарських формах, такі як Tween або інші подібні полімерні матриці доставки, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, динатрію гідрофосфат, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлозу натрію, поліакрилати, воски, блок-співполімери поліетилену та поліоксипропілену, поліетиленгліколь та ланолін. Циклодекстрини, такі як α -, β - і γ -циклодекстрин, або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксіалкілциклодекстрини, в тому числі 2- і 3-гідроксипропіл- β -циклодекстрини, або інші солюбілізувальні похідні також можна успішно використовувати для покращення доставки сполук, описаних в даному документі.

[00210] Фармацевтичні композиції за даним винаходом переважно вводять шляхом перорального введення або ін'єкцій. Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть містити будь-які традиційні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні засоби або наповнювачі. В деяких випадках рН складу може бути відрегульований за допомогою фармацевтично прийнятних кислот, основ або буферів для підсилення стабільності складеної сполуки або її форми доставки.

[00211] Фармацевтичні композиції можуть мати форму стерильного ін'єкційного препарату, наприклад, у вигляді стерильної ін'єкційної водної або масляної суспензії. Ця суспензія може бути складена згідно з методиками, відомими в рівні техніки, з використанням придатних диспергувальних або зволожувальних засобів (таких як, наприклад, Tween-80) та суспендувальних засобів. Стерильний ін'єкційний препарат може також бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією в нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Прийнятними наповнювачами і розчинниками, які можна використовувати серед інших, є маніт, вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла традиційно використовують як розчинник або суспендувальне середовище. Для цієї мети може бути використане будь-яке м'яке нелетке масло, в тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, є застосовними в одержанні ін'єкційних препаратів, також як і природні фармацевтично-прийнятні масла, такі як оливкове масло або рицинова олія, особливо в їхніх поліоксіетильованих формах. Такі масляні розчини або суспензії також можуть містити розріджувач або диспергатор на основі спирту з довгим ланцюгом, або бути на основі карбоксиметилцелюлози, або містити подібні диспергувальні засоби, які зазвичай використовують в складанні фармацевтично прийнятних лікарських форм, таких як емульсії та/або суспензії. Інші, зазвичай використовувані поверхнево-активні речовини, такі як Tween або Span, та/або інші подібні емульгувальні засоби або підсилювачі біодоступності, які зазвичай використовуються у виготовленні фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших лікарських форм, також можна використовувати в цілях складання.

[00212] Якщо композиції за даним винаходом містять комбінацію сполуки формули, описаної в даному документі, і одного або декількох додаткових терапевтичних або профілактичних засобів, при цьому як сполука, так і додатковий засіб повинні бути присутніми з рівнями дозування приблизно від 1 до 100 % і більш переважно від приблизно 5 до 95 % дози, що зазвичай вводиться при монотерапевтичному режимі. Додатковий(і) засіб(оби) можна вводити окремо від сполук за даним винаходом у вигляді частини схеми з багатократним введенням. Як альтернатива, додатковий(і) засіб(оби) може бути частиною одиничної лікарської форми, змішаної зі сполуками за даним винаходом в єдину композицію.

[00213] Сполуки, описані в даному документі, можна вводити, наприклад, шляхом ін'єкції,

внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, інтраокулярно, інтравітреально, підшкірно, перорально, трансбукально, назально, через слизову, місцево, в офтальмологічному препараті або шляхом інгаляції, при цьому дозування варіює від приблизно 0,5 до приблизно 100 мг/кг маси тіла, або, як альтернатива, дозування варіює від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг/доза кожні 4-120 годин або згідно з вимогами конкретного лікарського засобу. Способи в даному документі передбачають введення ефективної кількості сполуки за даним винаходом або їхньої композиції для досягнення бажаного або визначеного ефекту. Як правило, фармацевтичні композиції за даним винаходом будуть вводитися від приблизно 1 до приблизно 6 раз на добу або, як альтернатива, у вигляді безперервної інфузії. Таке введення можна використовувати у вигляді постійної або короткострокової терапії. Кількість активного інгредієнта, який можна об'єднувати з матеріалом-носієм для одержання одиної лікарської форми, буде варіювати в залежності від хазяїна, що підлягає лікуванню, і конкретного шляху введення. Типовий препарат буде містити від приблизно 5 % до приблизно 95 % активної сполуки (маса/маса). Як альтернатива, препарат може містити від приблизно 20 % до приблизно 80 % активної сполуки.

[00214] Можуть бути потрібними дози, нижче або вище вищезазначених. Певні режими дозування і лікування для будь-якого конкретного пацієнта будуть залежати від ряду факторів, у тому числі від активності конкретної використовуваної сполуки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу введення, швидкості екскреції, комбінації лікарських засобів, тяжкості та перебігу захворювання, стану або симптомів, схильності пацієнта до захворювання, стану або симптомів, а також від рішення лікаря.

[00215] При покращенні стану пацієнта, якщо це необхідно, можна вводити підтримуючу дозу сполуки, композиції або комбінації за даним винаходом. У подальшому дозу або частоту введення, або і перше, і друге можна знизити в залежності від симптомів до рівня, за якого підтримується покращений стан, якщо тяжкість симптомів послаблювалася до необхідного рівня. Однак, пацієнти можуть потребувати інтермітуючої терапії на довготривалій основі при будь-якому повторному прояві симптомів захворювання.

Застосування сполук та фармацевтично прийнятних композицій

[00216] Як використовується в даному документі, "опосередковане РАК" порушення або стан означає будь-яке захворювання або інший хворобливий стан, опосередкований однією або декількома р21-активованими кіназами (РАК). Отже, інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до лікування, наприклад, зниження тяжкості, опосередкованого РАК порушення або стану. Опосередковані РАК порушення включають у себе рак, нейродегенеративні захворювання і захворювання імунної системи. Конкретні приклади опосередкованих РАК порушень детально викладені нижче.

[00217] Р21-активовані кінази (РАК) можуть бути класифіковані на дві групи: групу I та групу II. Група I включає в себе РАК1, РАК2 і РАК3, а група II включає в себе РАК4, РАК5 і РАК6. Деякі варіанти здійснення даного винаходу відносяться до лікування опосередкованого РАК групи I порушення або стану, наприклад, опосередкованого РАК1 порушення або стану, опосередкованого РАК2 порушення або стану, опосередкованого РАК3 порушення або стану, або порушення або стану, опосередкованого комбінацією РАК1, РАК2 і РАК3, наприклад, порушення або стану, опосередкованого РАК1 і РАК2, РАК1 і РАК3, РАК2 і РАК3 або РАК1, РАК2 і РАК3. Інші варіанти здійснення даного винаходу відносяться до лікування опосередкованого РАК групи II порушення або стану, наприклад, опосередкованого РАК4 порушення або стану, опосередкованого РАК5 порушення або стану, опосередкованого РАК6 порушення або стану, або порушення або стану, опосередкованого комбінацією РАК4, РАК5 і РАК6, наприклад, порушення або стану, опосередкованого РАК4 і РАК5, РАК4 і РАК6, РАК5 і РАК6 або РАК4, РАК5 і РАК6.

[00218] Якщо "РАК" супроводжується номером, як в "РАК4", то це позначення конкретної ізоформи РАК, що відповідає цьому номеру. Таким образом, як використовується в даному документі, "опосередковане РАК4" порушення або стан означає будь-яке захворювання або інший хворобливий стан, який, як відомо, опосередкований РАК4. Відповідно, інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до лікування, наприклад, зниження тяжкості, опосередкованого РАК4 порушення або стану. Опосередковані РАК4 порушення включають у себе рак, нейродегенеративні захворювання і захворювання імунної системи. Конкретні приклади опосередкованих РАК4 порушень детально викладені нижче.

[00219] Сполуки, представлені в даному винаході, також застосовні як інструменти, наприклад, для дослідження модуляції РАК в біологічних і патологічних явищах, для дослідження раку або для ідентифікації та/або порівняльної оцінки модуляторів РАК. Отже, в конкретних варіантах здійснення даний винахід відноситься до способу дослідження ефекту

сполуки, описаної в даному документі, або її солі або композиції на зразок, при цьому спосіб включає приведення зразка, що містить клітини в культурі, або одну або декілька РАК, в контакт зі сполукою або її сіллю або композицією; і вимірювання ефекту сполуки або її солі або композиції на клітини або на одну або декілька РАК. Наприклад, сполуки, описані в даному документі, можуть бути використані як стандарт або контрольна речовина в аналізах зв'язування (наприклад, аналізах конкурентного зв'язування) для ідентифікації або оцінювання потенційних модуляторів РАК, або як інструмент виявлення для вивчення ролі модуляції РАК у деяких порушеннях або станах, таких як описані в даному документі, в тому числі раку і опосередкованих РАК порушень або станів.

[00220] Модуляція, наприклад, модуляція однієї або декількох РАК, може бути виконана за допомогою лігандів, особливо лігандів РАК, які діють, наприклад, як агоністи, часткові агоністи, зворотні агоністи, антагоністи або алостеричні модулятори (наприклад, алостеричні агоністи, позитивні алостеричні модулятори, негативні алостеричні модулятори). Агоністи діють з безпосередньою активацією рецептора, тоді як антагоністи діють з опосередкованим блокуванням передачі сигналу рецептором шляхом запобігання активності агоніста шляхом зв'язування з рецептором. Алостерична модуляція відбувається, якщо ліганд зв'язується з алостеричним сайтом рецептора, а не з ортостеричним сайтом зв'язування. Алостеричні модулятори можуть включати в себе як позитивні, так і негативні модулятори опосередкованої ортостеричними лігандами активності. Не обмежуючись конкретною теорією вважають, що сполуки, описані в даному документі, можуть зв'язуватися з однією або декількома РАК та функціонувати як алостеричні модулятори.

[00221] Сполуки та композиції, описані в даному документі, застосовні для лікування раку у суб'єкта, який потребує цього. Таким чином, в певних варіантах здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування раку, який включає стадію введення пацієнту, який потребує цього, сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі або композиції. Сполуки та композиції, описані в даному документі, можна також вводити в клітини в культурі, наприклад, *in vitro* або *ex vivo*, або суб'єкту, наприклад, *in vivo*, для лікування, попередження та/або діагностики різних порушень, в тому числі описані нижче в даному документі.

[00222] Активність сполуки, що використовується згідно з даним винаходом як протираковий засіб, можна аналізувати *in vitro*, *in vivo* або в лінії клітин. Детальні умови для аналізу сполуки, що використовується згідно з даним винаходом як протираковий засіб, викладені в прикладах.

[00223] Використовуваний в даному документі термін "лікувати" або "лікування" визначається як застосування або введення сполуки, окремо або в комбінації з другою сполукою, суб'єкту, наприклад, пацієнту, або застосування або введення сполуки в виділену тканину або клітину, наприклад, клітинну лінію, від суб'єкта, наприклад, пацієнта з порушенням (наприклад, порушенням, описаним в даному документі), симптомом порушення зі схильністю до порушення, з метою лікування, вилікування, пом'якшення, полегшення, зміни, виправлення, поліпшення, виправлення або стримання порушення, одного або декількох симптомів порушення або схильності до порушення (наприклад, для попередження щонайменше одного симптому порушення або для затримки початку щонайменше одного симптому порушення). У разі загоєння ран терапевтично ефективною кількістю є кількість, яка стимулює загоєння ран.

[00224] Використовуваний в даному документі термін "стимуляція загоєння ран" означає лікування суб'єкта з раною і досягнення або часткового або повного загоєння рани. Стимуляція загоєння ран може означати, наприклад, одне або декілька з наступного: стимуляція епідермального закриття; стимуляція міграції клітин дерми; стимуляція дермального закриття в шарі дерми; зменшення ускладнень при загоєнні ран, наприклад, гіперплазія епідермісу і рубцевого зрощення, зменшення ризику розходження країв рани і стимуляція належного утворення рубця.

[00225] Використовувана в даному документі кількість сполуки, ефективна для лікування порушення, або "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості сполуки, яка є ефективною при введенні однією або декількома дозами суб'єкту або в клітину, для лікування, пом'якшення, полегшення або поліпшення одного або декількох симптомів порушення. У разі загоєння ран терапевтично ефективною кількістю є кількість, яка стимулює загоєння ран.

[00226] Використовувана в даному документі кількість сполуки, ефективна для попередження порушення, або "профілактично ефективна кількість" сполуки відноситься до кількості, що є ефективною при введенні однією або декількома дозами суб'єкту, для запобігання або уповільнення початку або рецидиву порушення або одного або декількох симптомів порушення.

[00227] Використовуваний в даному документі термін "суб'єкт" включає в себе людину і тварин, що відрізняються від людини. Типові суб'єкти-люди включають в себе пацієнта-людину

з порушенням, наприклад, порушенням, описаним в даному документі, або суб'єкта в нормальному стані. Термін "відмінні від людини тварини" згідно з даним винаходом включає в себе всіх хребетних, наприклад, які не є ссавцями (таких як кури, амфібії, рептилії) та ссавців, таких як відмінні від людини примати, свійські та/або сільськогосподарські тварини, наприклад, вівця, корова, свиня тощо, а також тварини-компаньйони (собака, кішка, кінь тощо).

[00228] Наприклад, в даному документі представлені способи лікування різних ракових захворювань у ссавців (у тому числі у людей і тварин), що включають введення пацієнту, який потребує цього, сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. Такі ракові захворювання включають в себе гематологічні злоякісні пухлини (лейкози, лімфоми, мієломи, мієлодиспластичні і мієлопроліферативні синдроми) і солідні пухлини (карциноми, такі як карциноми ротової порожнини, жовчного міхура, передміхурової залози, молочної залози, легень, ободової кишки, підшлункової залози, нирки, яєчника, а також саркоми м'яких тканин, остеосаркома і стромальні пухлини). Рак молочної залози (BC) може включати базально-подібний рак молочної залози (BLBC), рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом (TNBC) і рак молочної залози, що включає як BLBC, так і TNBC. Крім того, рак молочної залози може включати інвазивну або неінвазивну, внутрішньопротокову або часточкову карциному, тубулярну, медулярну, слизеутворюючу, папілярну, криброзну карциному молочної залози, рак молочної залози у чоловіків, рецидивний або метастатичний рак молочної залози, листоподібну пухлину молочної залози і рак соска молочної залози (хвороба Педжета). В деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до способу лікування лімфоми, особливо лімфоми з клітин мантийної зони.

[00229] В деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до способу лікування запальовальних порушень у пацієнта, що включає введення пацієнту сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. Запальні порушення, що піддаються лікуванню сполуками за даним винаходом, включають без обмеження розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, дегенеративне захворювання суглоба, системний вовчак, системний склероз, синдроми, що супроводжуються васкулітом (що вражає дрібні, середні і великі судини), атеросклероз, запальне захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, слизовий коліт, виразковий коліт, гастрит, сепсис, псоріаз та інші дерматологічні запальні порушення (такі як екзема, atopічний дерматит, контактний дерматит, кропив'янка, склеродермія та дерматоз з компонентами гострого запалення, пемфігус, пемфігоїд, алергічний дерматит) і синдроми, що супроводжуються кропив'янкою.

[00230] Вірусні захворювання, що піддаються лікуванню сполуками за даним винаходом, включають без обмеження гострий гарячковий фарингіт, фарингокон'юнктивальну лихоманку, епідемічний кератокон'юнктивіт, гастроентерит новонароджених, інфекції Коксакі, інфекційний моновірус, лімфому Беркітта, гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярну карциному, первинну HSV-1 інфекцію (наприклад, гінгівостоматит у дітей, тонзиліт і фарингіт у дорослих, кератокон'юнктивіт), латентну HSV-1 інфекцію (наприклад, герпес губ і герпетичні лихоманки), первинну HSV-2 інфекцію, латентну HSV-2 інфекцію, асептичний менінгіт, інфекційний моновірус, цитомегаловірусну хворобу, саркому Капоші, мультицентричну хворобу Кастлемана, первинну випотну лімфому, СНІД, грип, синдром Рея, кір, постінфекційний енцефаломієліт, епідемічний паротит, гіперпластичні епітеліальні утворення (наприклад, звичайні, плоскі, підошовні і аногенітальні бородавки, папіломатоз гортані, бородавчасту епідермодисплазію), карциному шийки матки, плоскоклітинні карциноми, круп, пневмонію, бронхіоліт, вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, поліомієліт, сказ, грипоподібний синдром, важкий бронхіоліт з пневмонією, корову краснуху, вроджену краснуху, вітряну віспу та оперізувальний герпес. Вірусні захворювання, що піддаються лікуванню сполуками за даним винаходом, також включають хронічні вірусні інфекції, в тому числі гепатит В і гепатит С.

[00231] Типові офтальмологічні порушення включають без обмеження набряк жовтої плями (діабетичний і недіабетичний набряк жовтої плями), суху і вологу форми вікової макулодистрофії, вікову дископодібну макулодистрофію, кістозний макулярний набряк, набряк очей, набряк сітківки, діабетичну ретинопатію, хоріоретинопатію, неоваскулярну макулопатію, неоваскулярну глаукому, увеїт, ірит, ретинальний васкуліт, ендоефталміт, панофтальміт, метастатичну офтальмію, хоріоїдит, запалення пігментного епітелію сітківки, кон'юнктивіт, цикліт, склерит, епісклерит, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, кератит, блефарит, ексудативне відшарування сітківки, виразку рогівки, виразку кон'юнктиви, хронічний монетоподібний кератит, офтальмологічне захворювання, яке асоціюється з гіпоксією або ішемією, ретинопатію недоношених, проліферативну діабетичну ретинопатію, поліпоподібну хоріоїдальну васкулопатію, ретинальну ангіоматозну проліферацію, оклюзію центральної

артерії сітківки, оклюзію вен сітківки, хворобу Коутса, сімейну ексудативну форму вітроретинопатії, хворобу відсутності пульсу (хвороба Такаюсу), хворобу Ілза, синдром антифосфоліпідних антитіл, лейкемічну ретинопатію, синдром підвищеної в'язкості крові, макроглобулінемію, інтерферон-асоційовану ретинопатію, гіпертензивну ретинопатію, променеvu ретинопатію, ретикулярну дисгенезію рогівкового епітелію або катаракту.

[00232] Нейродегенеративні захворювання, що піддаються лікуванню сполукою формули I, включають без обмеження хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера і хорею Гантінгтона, і аміотрофічний латеральний склероз (ALS/хвороба Лу Геріга).

[00233] Сполуки та композиції, описані в даному документі, також можна використовувати для лікування порушень аномального росту тканин і фіброзу, включаючи дилатаційну кардіоміопатію, гіпертрофічну кардіоміопатію, рестриктивну кардіоміопатію, фіброз легень, фіброз печінки, гломерулонефрит, порушення функції нирок, обумовлене полікістозом (PKD), та інші порушення функції нирок.

[00234] Сполуки та композиції, описані в даному документі, також можна використовувати для лікування порушень, пов'язаних з прийомом їжі, таких як ожиріння і гіперфагія.

[00235] В іншому варіанті здійснення сполуку або композицію, описані в даному документі, можна використовувати для лікування або попередження алергій і порушень діяльності органів дихання, що включають астму, бронхіт, фіброз легень, алергічний риніт, отруєння киснем, емфізему, хронічний бронхіт, гострий респіраторний дистрес-синдром і будь-яке хронічне обструктивне захворювання легень (COPD).

[00236] Інші порушення, які лікують сполуками і композиціями, описаними в даному документі, включають в себе м'язову дистрофію, артрит, наприклад, остеоартрит і ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, травматичне пошкодження головного мозку, ушкодження спинного мозку, сепсис, ревматичне захворювання, рак, атеросклероз, цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, захворювання нирок, викликане лептоспірозом, глаукому, захворювання сітківки, старіння, головний біль, біль, комплексний регіонарний больовий синдром, гіпертрофію серця, м'язову атрофію, порушення катаболізму, ожиріння, затримку розвитку плоду, гіперхолестеринемію, захворювання серця, хронічну серцеву недостатність, ішемію/реперфузію, інсульт, аневризму судин головного мозку, стенокардію, захворювання легень, кістозний фіброз, індуковане кислотою пошкодження легень, легенеvu гіпертензію, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, синдром Шегрена, синдром гіалінових мембран, захворювання нирок, захворювання гломерулярного апарату нирок, алкогольне захворювання печінки, захворювання шлунково-кишкового тракту, перитонеальний ендометріоз, захворювання шкіри, риносинусит, мезотеліому, ангідротичну ектодермальну дисплазію-ID, хворобу Бехчета, синдром нетримання пігменту, туберкульоз, астму, хворобу Крона, коліт, алергічні захворювання очей, апендицит, хворобу Педжета, панкреатит, періодонтит, ендометріоз, запальне захворювання кишечника, запальне захворювання легень, індуковані діоксидом кремнію захворювання, синдром обструктивного апное вві сні, СНІД, ВІЛ-1, аутоімунні захворювання, антифосфоліпідний синдром, вовчак, вовчаковий нефрит, сімейну середземноморську лихоманку, синдром вродженої періодичної лихоманки, психосоціальні стресові захворювання, нейропатологічні захворювання, сімейну амілоїдну полінейропатію, запальну нейропатію, хворобу Паркінсона, розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, аміотрофічний латеральний склероз, хворобу Гантінгтона, катаракту або втрату слуху.

[00237] Наступні порушення, які лікують сполуками та композиціями, описаними в даному документі, включають в себе травму голови, увеїт, запальну біль, алерген-індуковану астму, не алерген-індуковану астму, гломерулонефрит, виразковий коліт, некротизуючий ентероколіт, гіперімуноглобулінемію D з поворотною лихоманкою (HIDS), періодичний синдром, асоційований з TNF-рецептором (TRAPS), кріопірин-асоційовані періодичні синдроми, синдром Макла-Уеллса (кропив'янка, глухота, амілоїдоз), сімейну холододу кропив'янку, мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID), періодичну лихоманку, афтозний стоматит, фарингіт і аденіт (синдром PFAPA), синдром Блау, піогенний стерильний артрит, гангренозну піодермію, акне (PAPA), недостатність антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 (DIRA), субарахноїдальний крововилив, полікістоз нирок, трансплантацію, трансплантацію органів, трансплантацію тканин, мієлодиспластичний синдром, запалення, індуковане дратівливим засобом, запалення, індуковане рослинним дратівливим засобом, запалення, індуковане отруйним плющем/урушиоловим маслом, запалення, індуковане хімічним дратівливим засобом, запалення, індуковане бджолою отрутою, запалення, індуковане укусами комах, сонячний опік, опіки, дерматит, ендотоксемию, пошкодження легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, алкогольний гепатит або пошкодження нирок, спричинене паразитарними інфекціями.

[00238] Ще одним порушенням, яке лікують сполуками і композиціями, описаними в даному

документі, є шизофренія.

[00239] У наступних аспектах даний винахід відноситься до застосування сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для лікування раку. В деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до застосування сполуки за даним винаходом в виготовленні лікарського препарату для лікування будь-якого раку та/або неопластичних порушень, порушень ангіогенезу, аутоімунних порушень, запалювальних порушень та/або захворювань, епігенетичних змін, гормональних порушень та/або захворювань, вірусних захворювань, нейродегенеративних порушень та/або захворювань, ран та офтальмологічних порушень.

Неопластичні порушення

[00240] Сполуку або композицію, описані в даному документі, можна використовувати для лікування неопластичного порушення. "Неопластичне порушення" являє собою захворювання або порушення, яке характеризується здатністю до автономного зростання або реплікації, наприклад, патологічний статус або стан, що характеризується проліферацією клітин. Типові неопластичні порушення включають в себе карциному, саркому, метастатичні порушення, наприклад, пухлини, що виникають з передміхурової залози, головного мозку, кістки, товстого кишечника, легені, молочної залози, яєчника і печінки, гематопоетичні неопластичні порушення, наприклад, лейкомії, лімфоми, мієлому та інші злоякісні порушення плазматичних клітин, а також пухлинні метастази. Переважаючи види раку включають в себе рак молочної залози, передміхурової залози, товстого кишечника, легень, печінки і підшлункової залози. Лікування сполукою повинно здійснюватися при її кількості, яка ефективна для зменшення інтенсивності щонайменше одного симптому неопластичного порушення, наприклад, зниження проліферації клітин, зниження маси пухлини тощо.

[00241] Розкриті способи є застосовними в попередженні і лікуванні раку, включаючи, наприклад, солідні пухлини, пухлини м'яких тканин і їхні метастази, а також синдромів сімейного раку, таких як синдром Лі Фраумені, синдроми сімейного раку молочної залози-яєчника (мутації в BRCA1 або BRAC2) та інші. Розкриті способи також застосовуються для лікування видів раку, які не є солідними. Типові солідні пухлини включають в себе злоякісні новоутворення (наприклад, саркоми, аденокарциноми і карциноми) в різних системах органів, таких, які виникають в легенях, молочної залозі, лімфоїдній тканині, шлунково-кишковому (наприклад, товстий кишечник) і урогенітальному (наприклад, пухлини нирки, уротелію або яєчка) трактах, в глотці, передміхуровій залозі та яєчнику. Типові аденокарциноми включають форми колоректального раку, нирково-клітинну карциному, рак печінки, недрібноклітинну карциному легені та рак тонкого кишечника.

[00242] Типові ракові захворювання, описані Національним інститутом раку, включають в себе гострий лімфобластний лейкоз у дорослих; гострий лімфобластний лейкоз у дітей; гострий мієлоїдний лейкоз у дорослих; аденокарциному карциному; аденокарциному карциному у дітей; СНІД-асоційовану лімфому; СНІД-асоційовані злоякісні новоутворення; рак анального каналу; астроцитому мозочка у дітей; астроцитому головного мозку у дітей; рак позапечінкових жовчних проток; рак жовчного міхура; рак жовчного міхура у дітей; рак кістки, остеосаркому/злоякісну фіброзну гістіоцитому; гліому стовбура головного мозку у дітей; пухлину головного мозку у дорослих; пухлину головного мозку, гліому стовбура головного мозку у дітей; пухлину головного мозку, астроцитому мозочка у дітей; пухлину головного мозку, астроцитому мозочка/злоякісну гліому у дітей; пухлину головного мозку, епендіому у дітей; пухлину головного мозку, медулобластому у дітей; пухлину головного мозку, супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини у дітей; пухлину головного мозку, гліому зорового шляху і гіпоталамуса у дітей; пухлину головного мозку у дітей (інший вид); рак молочної залози; рак молочної залози і вагітність; рак молочної залози у дітей; рак молочної залози у чоловіків; аденоми/карциноїди бронха у дітей; карциноїдну пухлину у дітей; карциноїдну пухлину шлунково-кишкового тракту; аденокарциному карциному; карциному з островкових клітин; карциному з невідомою первинною локалізацією; первинну лімфому центральної нервової системи; астроцитому головного мозку у дітей; астроцитому мозочка/злоякісну гліому у дітей; рак шийки матки; види раку у дітей; хронічний лімфоцитарний лейкоз; хронічний мієлогенний лейкоз; хронічні мієлопроліферативні порушення; світлоклітинну саркому сухожильної піхви; рак товстого кишечника; колоректальний рак у дітей; Т-клітинну лімфому шкіри; рак ендометрія; епендіому у дітей; епітеліальний рак яєчника; рак стравоходу; рак стравоходу у дітей; сімейство пухлин Юінга; екстракраніальну герміногенну пухлину у дітей; внегонадну герміногенну пухлину; рак позапечінкових жовчних проток; рак ока у формі інтраокулярної меланоми; рак ока у формі ретинобластоми; рак жовчного міхура; рак шлунково-кишкового тракту (шлунка); рак шлунково-кишкового тракту (шлунка) у дітей; гастроінтестинальну

карциноїдну пухлину; екстракраніальну гермінативну пухлину у дітей; внегонадну герміногенну пухлину; герміногенну пухлину яєчника; гестаційну трофобластичну пухлину; гліому стовбура головного мозку у дітей; гліому зорового шляху і гіпоталамуса у дітей; волосатоклітинний лейкоз; рак голови і шиї; гепатоцелюлярний рак печінки) у дорослих (первинний);

5 гепатоцелюлярний рак (печінки) у дітей (первинний); лімфому Ходжкіна у дорослих; лімфому Ходжкіна у дітей; лімфому Ходжкіна при вагітності; гіпофарингеальний рак; гліому гіпоталамуса і зорового шляху у дітей; інтраокулярну меланому; карциному островкових клітин (ендокринної частини підшлункової залози); саркому Капоші; рак нирки; рак гортані; рак гортані у дітей; гострий лімфобластний лейкоз у дорослих; гострий лімфобластний лейкоз у дітей; гострий

10 мієлоїдний лейкоз у дорослих; гострий мієлоїдний лейкоз у дітей; хронічний лімфоцитарний лейкоз; хронічний мієлогенний лейкоз; волосатоклітинний лейкоз; рак губи та ротової порожнини; рак печінки у дорослих (первинний); рак печінки у дітей (первинний); недрібноклітинний рак легені; дрібноклітинний рак легені; гострий лімфобластний лейкоз у дорослих; гострий лімфобластний лейкоз у дітей; хронічний лімфоцитарний лейкоз; СНІД-

15 асоційовану лімфому; лімфому центральної нервової системи (первинну); Т-клітинну лімфому шкіри; лімфому Ходжкіна у дорослих; лімфому Ходжкіна у дітей; лімфому Ходжкіна при вагітності; неходжкінську лімфому у дорослих; неходжкінську лімфому у дітей; неходжкінську лімфому при вагітності; первинну лімфому центральної нервової системи; макроглобулінемію Вальденстрема; рак молочної залози у чоловіків; злоякісну мезотеліому у дорослих; злоякісну

20 мезотеліому у дітей; злоякісну тімому; медулобластому у дітей; меланому; інтраокулярну меланому; карциному з клітин Меркеля; злоякісну мезотеліому; метастатичний плоскоклітинний рак шиї невідомого походження; синдром множинної ендокринної неоплазії у дітей; множинну мієлому/новоутворення з плазматичних клітин; грибоподібні мікози; мієлодиспластичні синдроми; хронічний мієлогенний лейкоз; гостру мієлоїдну лейкемію у дітей; множинну мієлому;

25 хронічні мієлопроліферативні порушення; рак носової порожнини та придаткових пазух носа; рак носоглотки; рак носоглотки у дітей; нейробластому; неходжкінську лімфому у дорослих; неходжкінську лімфому у дітей; неходжкінську лімфому при вагітності; недрібноклітинний рак легені; рак ротової порожнини у дітей; рак ротової порожнини і губи; рак ротоглотки; остеосаркому/злоякісну фіброзну гістіоцитому кістки; рак яєчника у дітей; рак епітелію яєчника;

30 герміногенну пухлину яєчника; пухлину яєчника з низьким потенціалом злоякісності; рак підшлункової залози; рак підшлункової залози у дітей; рак островкових клітин підшлункової залози; рак носової порожнини та придаткових пазух носа; рак паразитоподібної залози; рак статевого члена; феохромоцитому; пінеальні і супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини у дітей; пухлину гіпофіза; новоутворення з плазматичних клітин/множинну мієлому; плеврорегеневу бластому; вагітність і рак молочної залози; вагітність

35 і лімфому Ходжкіна; вагітність і неходжкінську лімфому; первинну лімфому центральної нервової системи; первинний рак печінки у дорослих; первинний рак печінки у дітей; рак передміхурової залози; рак прямої кишки; рак клітин ниркового епітелію (нирки); рак клітин ниркового епітелію у дітей; перехідно-клітинний рак нирки, органів тазу та уретри;

40 ретинобластому; рабдіоміосаркому у дітей; рак слинної залози; рак слинної залози у дітей; саркому, пухлини сімейства Юінга; саркому Капоші; саркому (остеосаркому)/злоякісну фіброзну гістіоцитому кістки; саркому, рабдіоміосаркому у дітей; саркому м'яких тканин у дорослих; саркому м'яких тканин у дітей; синдром Сезарі; рак шкіри, рак шкіри у дітей; рак шкіри (меланому); карциному шкіри з клітин Меркеля; дрібноклітинний рак легені; рак тонкого

45 кишечнику; саркому м'яких тканин у дорослих; саркому м'яких тканин у дітей; плоскоклітинний метастатичний рак шиї невідомого походження; рак шлунково-кишкового тракту (шлунка); рак шлунково-кишкового тракту (шлунка) у дітей; супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини у дітей; Т-клітинну лімфому шкіри; рак яєчка; тімому у дітей; злоякісну тімому; рак щитоподібної залози; рак щитоподібної залози у дітей; перехідно-клітинний рак нирки, органів тазу та уретри; гестаційну трофобластичну пухлину; рак невідомої первинної локалізації в дітей;

50 нетипові види раку у дітей; перехідно-клітинний рак нирки, органів тазу та уретри; рак уретри; саркому матки; рак піхви; гліому зорового шляху і гіпоталамуса у дітей; рак вульви; макроглобулінемію Вальденстрема та пухлину Вільмса. Наступні типові ракові захворювання включають в себе дифузну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), лімфому з клітин мантийної зони (MCL), а також серозний і ендометриоїдний рак. Ще одним типовим раком є альвеолярна саркома м'яких тканин.

[00243] Наступні типові ракові захворювання включають в себе дифузну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL) та лімфому з клітин мантийної зони (MCL). Наступні додаткові типові ракові захворювання включають в себе рак каналу шийки матки, В-клітинний ALL, Т-клітинний

60 ALL, В - або Т-клітинну лімфому, тучноклітинний рак, гліобластому, нейробластому,

фолікулярну лімфому і синдром Ріхтера. Наступні додаткові типові ракові захворювання включають в себе гліому.

[00244] Метастази згаданих вище ракових захворювань можна лікувати або попереджати згідно зі способами, описаними в даному документі.

5 Комбіновані терапевтичні засоби

[00245] В деяких варіантах здійснення сполуку, описану в даному документі, вводять одночасно з додатковим "другим" терапевтичним засобом або одночасно з проведенням курсу лікування. Вибір другого терапевтичного засобу можна зробити з будь-якого засобу, який зазвичай використовують у монотерапії для лікування зазначеного захворювання або стану. Використовуваний в даному документі термін "вводять разом" і пов'язані з ним терміни означають одноразове або послідовне введення терапевтичних засобів згідно з даним винаходом. Наприклад, сполуку за даним винаходом можна вводити з іншим терапевтичним засобом одночасно або послідовно в окремих лікарських формах або разом в одиничній лікарській формі. Відповідно, даний винахід відноситься до одиничної лікарської форми, що містить сполуку за будь-якою з формул, описаних в даному документі, додатковий терапевтичний засіб та фармацевтично прийнятний носій, допоміжний засіб або наповнювач.

[00246] В одному варіанті здійснення даного винаходу, якщо суб'єкту вводять другий терапевтичний засіб, то ефективна кількість сполуки за даним винаходом становить менше її ефективної кількості, яка була б потрібна без введення другого терапевтичного засобу. В іншому варіанті здійснення ефективна кількість другого терапевтичного засобу менше його кількості, яка була б потрібна без введення сполуки за даним винаходом. Таким способом можна звести до мінімуму небажані побічні ефекти, асоційовані з високими дозами того або іншого засобу. Інші потенційні переваги (включаючи без обмеження покращені схеми дозування та/або знижену вартість лікарського засобу) будуть очевидні фахівцю в даній галузі. Додаткові засоби можна вводити окремо від сполук за даним винаходом у вигляді частини схеми з багатократним введенням. Як альтернатива, такі засоби можуть бути частиною одиничної лікарської форми, змішаної зі сполуками за даним винаходом в єдину композицію.

Комбіновані терапевтичні засоби проти раку

[00247] В деяких варіантах здійснення сполуку, описану в даному документі, вводять одночасно з проведенням додаткового протиракового лікування. Типові методи протиракового лікування включають, наприклад: хіміотерапію, види цільової терапії, такої як терапія антитілами, терапія інгібіторами кіназ, імунотерапія і гормональна терапія і види протиангіогенної терапії. Приклади кожного з даних видів лікування наведені нижче.

[00248] Використовувані в даному документі терміни "комбінований", "в комбінації" і пов'язані з ними терміни означають одночасне або послідовне введення терапевтичних засобів згідно з даним винаходом. Наприклад, сполуку за даним винаходом можна вводити з іншим терапевтичним засобом одночасно або послідовно в окремих лікарських формах або разом в одиничній лікарській формі. Відповідно, даний винахід відноситься до одиничної лікарської форми, що містить сполуку за даним винаходом, додатковий терапевтичний засіб та фармацевтично прийнятний носій, допоміжний засіб або наповнювач.

[00249] Кількість як сполуки за даним винаходом, так і додаткового терапевтичного засобу (в тих композиціях, які містять описаний вище додатковий терапевтичний засіб), які можна поєднувати з матеріалами-носіями для одержання одиничної лікарської форми, буде залежати від хазяїна, що підлягає лікуванню, і конкретного способу введення. Переважно композиції за даним винаходом необхідно складати таким чином, щоб можна було ввести сполуку за даним винаходом при дозуванні, що становить 0,01-100 мг/кг маси тіла/добу.

Хіміотерапія

[00250] В деяких варіантах здійснення сполуку, описану в даному документі, вводять одночасно з проведенням хіміотерапії. Хіміотерапія являє собою лікування раку за допомогою лікарських засобів, які здатні руйнувати ракові клітини. "Хіміотерапія" зазвичай передбачає цитотоксичні лікарські засоби, які впливають в цілому на клітини, що швидко діляться, на відміну від цільової терапії. Хіміотерапевтичні лікарські засоби перешкоджають поділу клітин різними можливими способами, наприклад, шляхом порушення дуплікації ДНК або поділу новоутворених хромосом. Більшість форм хіміотерапії цілеспрямовано впливають на клітини, що швидко діляться, і не проявляють специфічності по відношенню до ракових клітин, хоча деяка ступінь специфічності може бути обумовлена нездатністю багатьох ракових клітин до репарації пошкоджень ДНК, тоді як нормальні клітини зазвичай здатні до цього.

[00251] Приклади хіміотерапевтичних засобів, використовуваних в протипухлинній терапії, включають, наприклад, антиметаболіти (наприклад, фолієву кислоту, похідні пурину та піримідину) та алкілувальні засоби (наприклад, азотистий іприт, нітрозосечовини, платину,

алкілсульфонати, гідразини, триазени, азиридины, веретенну отруту, цитотоксичні засоби, інгібітори топоізомерази тощо). Типові засоби включають акларубіцин, актиноміцин, алітретинон, альтретамін, аміноптерин, амінолевулінову кислоту, амрубіцин, амсакрин, анагрелід, миш'яку триоксид, аспарагіназу, атразентан, белотекан, бексаротен, бендамустин, блеомицин, бортезоміб, бусульфан, камптотетин, капецитабін, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибін, клофарабін, кризантаспазу, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, децитабін, демеколцин, доцетаксел, доксорубіцин, ефапроксирал, елескломол, елзамітруцин, еноцитабін, епірубіцин, естрамустин, етоглуцид, етопозид, флоксуридин, флударабін, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабін, імплантанти гліаделу, гідроксикарбамід, гідроксисечовину, ідарубіцин, іфосфамід, іринотекан, ірофульвен, іксабепілон, ларотаксил, лейковорин, ліпосомальний доксорубіцин, ліпосомальний даунорубіцин, лонідамін, ломустин, лукантон, маносульфат, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, метил-амінолевулінат, мітобронітол, мітогуазон, мітотан, мітоміцин, мітоксантрон, недаплатин, німустин, облімерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклітаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пірарубіцин, піксантрон, плікаміцин, порфімер натрію, преднімустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранімустин, рубітекан, сапацитабін, семустин, ситимаген, цераденовек, сатраплатин, стрептозоцин, талапорфін, тегафур-урацил, темопорфін, темозоломід, теніпозид, тезетаксел, тестолактон, тетранітрат, тіотепу, тіазофуридин, тіогуанін, типіфарніб, топотекан, трабектедин, триациквон, триетеленмеламін, триплатин, третиноїн, треосульфат, трофосфамід, урамустин, валрубіцин, вертепорфін, вінбластин, вінкрисдин, віндезин, вінфлуїдин, вінорелбін, вориностат, зорубіцин та інші цитостатичні або цитотоксичні засоби, описані в даному документі.

[00252] Оскільки деякі лікарські засоби діють більш ефективно при сумісному введенні, ніж окремо, два або більше лікарських засобів часто вводять в один і той же час. Часто два або більше хіміотерапевтичних засобів використовують у вигляді комбінованої хіміотерапії. В деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичних засобів (у тому числі у формі комбінованої хіміотерапії) можна використовувати в комбінації з описаною в даному документі сполукою.

Цільова терапія

[00253] Цільова терапія заснована на застосуванні засобів, які є специфічними по відношенню до дерегульованих білків ракових клітин. Низькомолекулярні цільові лікарські засоби, як правило, являють собою інгібітори ферментних доменів в мутованих, надекспресованих або з інших причин критичних білках ракової клітини. Типовими прикладами є інгібітори тирозинкінази, такі як акситиніб, босутиніб, цедираніб, дазатиніб, ерлотиніб, іматиніб, гефітиніб, лапатиніб, лестортиніб, нілотиніб, семаксаніб, сорафеніб, сунітиніб та вандетаніб, а також інгібітори циклін-залежної кінази, такі як алвоцидиб та селіцикліб. Терапія моноклональними антитілами є іншою стратегією, в якій терапевтичний засіб являє собою антитіло, що специфічно зв'язується з білком на поверхні ракових клітин. Прикладами є антитіло до HER2/neu - трастузумаб (Herceptin®), що зазвичай застосовується при раку молочної залози, і антитіло до CD20 - ритуксимаб і тозитуломаб, зазвичай застосовувані при В-клітинних злоякісних новоутвореннях. Інші типові антитіла включають цетуксимаб, панітумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, едреколомаб і гемтузумаб. Типові гібридні білки включають афліберцепт і денілейкін дифтитокс. В деяких варіантах здійснення цільову терапію можна використовувати в комбінації з описаною в даному документі сполукою, наприклад, глібек (Vignari and Wang 2001).

[00254] Цільова терапія також може включати малі пептиди як "елементи, що наводять", які можуть зв'язуватися з рецепторами на поверхні клітини або порушеного екстрацелюлярного матриксу навколо пухлини. Радіонукліди, приєднані до цих пептидів (наприклад, RGD), в кінцевому підсумку знищують ракову клітину, якщо нуклід розпадається поруч з клітиною. Приклад такої терапії включає BEXXAR®.

Ангіогенез

[00255] Сполуки та способи, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження захворювання або порушення, асоційованого з ангіогенезом. Захворювання, асоційовані з ангіогенезом, включають рак, серцево-судинне захворювання і макулодистрофію.

[00256] Ангіогенез являє собою фізіологічний процес, що включає розростання нових кровоносних судин з вже існуючих судин. Ангіогенез являє собою нормальний і життєво важливий процес у рості і розвитку, а також у загоєнні ран і утворення грануляційної тканини. Однак, він також є основним етапом у переході пухлин від неактивного стану в злоякісний. Ангіогенез може являти собою мішень для боротьби з захворюваннями, які характеризуються

або слабкою васкуляризацією, або аномально розвиненою судинною системою.

[00257] Застосування специфічних сполук, які можуть інгібувати або індукувати утворення нових кровоносних судин в організмі, можуть сприяти боротьбі з такими захворюваннями. Наявність кровоносних судин в тій ділянці, де вони повинні бути відсутніми, може порушувати механічні властивості тканини, збільшуючи вірогідність недостатності. Відсутність кровоносних судин в тканині, що заживає, або іншим чином метаболічно активній тканині може інгібувати загоєння або інші важливі функції. Деякі захворювання, такі як хронічні рани з ішемією, є результатом недостатності або незадовільного формування кровоносних судин, і вони можуть піддаватися компенсаторному лікуванню шляхом місцевого розростання кровоносних судин, що, таким чином, сприяє доставці нових поживних речовин в ділянку і сприяє загоєнню. Інші захворювання, такі як вікова макулодистрофія, можуть виникати в результаті місцевого розростання кровоносних судин, що порушує нормальні фізіологічні процеси.

[00258] Було продемонстровано, що фактор росту ендотелію судин (VEGF) є основним чинником, що впливає на ангіогенез, який збільшує кількість капілярів в певній судинній мережі. Позитивна регуляція VEGF являє собою основний компонент фізіологічної відповіді на фізичне навантаження, і його роль у ангіогенезі передбачається як можливе лікування при пошкодженнях судин. Дослідження *in vitro* явно демонструють, що VEGF є високоактивним стимулятором ангіогенезу, оскільки в присутності даного фактора росту висіяні клітини ендотелію будуть проліферувати і переміщатися, утворюючи згодом трубчасті структури, схожі з капілярами.

[00259] Пухлини індукують ріст кровоносних судин (ангіогенез) шляхом секретування різних чинників росту (наприклад, VEGF). Фактори росту, такі як bFGF і VEGF, можуть індукувати проростання капілярів у пухлину, за допомогою яких, як припускають деякі дослідники, доставляються необхідні поживні речовини, що сприяє поширенню пухлини.

[00260] Ангіогенез являє собою чудову терапевтичну мішень для лікування серцево-судинного захворювання. Він являє собою високоактивний фізіологічний процес, що лежить в основі природного способу, за допомогою якого наш організм реагує на зменшення кровопостачання життєвоважливих органів, а саме шляхом створення нових колатеральних судин для подолання наслідків ішемічного інсульту.

[00261] Надекспресія VEGF викликає підвищену проникність кровоносних судин на додаток до стимуляції ангіогенезу. При вологій формі макулодистрофії VEGF є причиною проліферації капілярів в сітківку. Оскільки підвищення інтенсивності ангіогенезу також призводить до виникнення набряку, кров та інші рідкі середовища сітківки просочуються в тканини сітківки, викликаючи втрату зору.

[00262] Антиангіогенна терапія може включати застосування інгібіторів кіназ, що цілеспрямовано впливають на фактор росту ендотелію (VEGF), таких як сунітиніб, сорафетиніб, або моноклональних антитіл, або рецептора, який "притягує" VEGF або селективно зв'язується з рецепторами для VEGF, включаючи бевацизумаб або VEGF-пастку, або талідомід, або його аналоги (леналідомід, помалідомід), або засобів, які цілеспрямовано впливають на мішені процесу ангіогенезу, що не належать до VEGF, такі як фактор росту фібробластів (FGF), ангіопоетини, або ангіостатин, або ендостатин.

Епігенетика

[00263] Сполуки та способи, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження захворювання або порушення, асоційованого з епігенетикою. Епігенетика вивчає спадкові зміни фенотипу або експресії генів, викликані механізмами, які відрізняються від механізмів, що зачіпають послідовність ДНК. Одним прикладом епігенетичних змін в біології еукаріотів є процес диференціації клітин. Під час морфогенезу стовбурові клітини перетворюються в різні лінії клітин ембріона, які в свою чергу стають повністю диференційованими клітинами. Іншими словами, окрема запліднена яйцеклітина перетворюється на багато типів клітин, включаючи нейрони, м'язові клітини, клітини епітелію, кровоносних судин тощо, продовжуючи при цьому ділитися. Це відбувається шляхом активації деяких генів при інгібуванні інших.

[00264] Епігенетичні зміни зберігаються при діленні клітин. Більшість епігенетичних змін виникає лише протягом періоду життя окремих організмів, але якщо мутація в ДНК виникала в спермі або яйцеклітині, які в результаті дають потомство, то деякі епігенетичні зміни передаються у спадок від одного покоління до іншого. Специфічні епігенетичні процеси включають парамутацію, букмаркінг, імпринтинг, сайленсинг генів, інактивацію Х-хромосоми, ефект положення гена, репрограмування, трансекцію, материнські ефекти, прогресування канцерогенезу, багато ефектів, обумовлених тератогенами, регуляцію модифікації гістонів та гетерохроматину, і технічні обмеження, що впливають на партеногенез та клонування.

[00265] Типові захворювання, асоційовані з епігенетикою, включають ATR-синдром, синдром ламкої Х-хромосоми, синдром ICF, синдром Ангельмана, синдром Прадера-Віллі, BWS, синдром Ретта, α -таласемію, рак, лейкоз, синдром Рубінштейна-Тейбі і синдром Коффіна-Лоурі.

[00266] Першим захворюванням людини, пов'язаним з епігенетикою, був рак. Дослідники виявили, що уражені тканини пацієнтів з колоректальним раком характеризувались меншим ступенем метилування ДНК, ніж нормальні тканини у тих же пацієнтів. Оскільки метильовані гени, як правило, виключені, втрата метилування ДНК може викликати аномально високу активацію гена шляхом зміни перебудування хроматину. З іншого боку, занадто високий ступінь метилування може послабити захисну функцію генів-супресорів пухлинного росту.

[00267] Метилування ДНК виникає в сайтах CpG, і велика частина цитозинів в складі CpG у ссавців є метильованою. Однак, існують фрагменти ДНК поруч з промоторними ділянками, які характеризуються більш високими концентраціями сайтів CpG (відомих як CpG-острівці), неметильованих в нормальних клітинах. В ракових клітинах ці CpG-острівці стають високо метильованими, викликаючи тим самим виключення генів, які не повинні піддаватися сайленсингу. Дане відхилення є відмінною ознакою епігенетичної зміни, яка відбувається в пухлинах, і вона виникає на ранній стадії розвитку раку. Гіперметилування CpG-острівців може викликати формування пухлин шляхом виключення генів-супресорів пухлинного росту. В дійсності дані типи змін можуть бути більш розповсюдженими при ракові у людей, ніж мутації в послідовності ДНК.

[00268] Крім того, хоча епігенетичні зміни не зачіпають послідовність ДНК, вони можуть викликати мутації. Приблизно половина генів, які викликають сімейні або спадкові форми раку, виключаються шляхом метилування. Більшість цих генів в нормі пригнічує онкогенез та сприяє репарації ДНК, в тому числі O6-метилгуанін-ДНК-метилтрансфераза (MGMT), MLH1, 2B-інгібітор циклін-залежної кінази (CDKN2B) і RASSF1A. Наприклад, гіперметилування промотора MGMT викликає підвищення частоти мутації з заміною G на A.

[00269] Гіперметилування також може приводити до нестабільності мікросателітів, які являють собою повтори в послідовностях ДНК. Мікросателіти розповсюджені у нормальних індивідуумів, і зазвичай вони складаються з повторів динуклеотиду CA. Занадто високий ступінь метилування промотора гена MLH1, що приймає участь в репарації ДНК, може призвести до нестабільності мікросателіта та його подовження або укорочення. Нестабільність мікросателітів пов'язували з багатьма видами раку, в тому числі колоректальним раком, раком ендометрію, яєчника та шлунку.

[00270] Синдром ламкої Х-хромосоми є найбільш частою формою вродженої розумової неповноцінності, особливо у чоловіків. Особи як чоловічої, так і жіночої статі можуть уражатися даним станом, але через те, що чоловіки мають лише одну Х-хромосому, ламкість однієї Х-хромосоми буде мати на них більш тяжкий вплив. Дійсно, частота розповсюдження синдрому ламкої Х-хромосоми становить приблизно 1 на 4000 чоловіків та 1 на 8000 жінок. Люди з даним синдромом характеризуються серйозною розумовою відсталістю, затримкою розвитку мови та "подібною до аутистичної" поведінкою.

[00271] Синдром ламкої Х-хромосоми отримав свою назву через частину Х-хромосоми, яка несе генетичний дефект, візуально помітний під мікроскопом; вона зазвичай виглядає так, наче висить на волосинці та в будь-який момент може переломитися. Даний синдром викликаний порушенням в гені FMR1 (гені розумової відсталості 1, пов'язаному з ламкою Х-хромосою). Люди, у яких немає синдрому ламкої Х-хромосоми, мають від 6 до 50 повторів тринуклеотиду CGG в їхньому гені FMR1. Однак, індивідууми з більш ніж 200 повторами мають повну мутацію, і зазвичай у них проявляються симптоми даного синдрому. Занадто велика кількість CGG призводить до метилування CpG-острівців в ділянці промотора гена FMR1, які в нормальному стані не метильовані. Таке метилування виключає ген, що призводить до припинення продукування важливого білка, що кодується геном FMR1, продуктом якого є білок розумової відсталості, пов'язаний з ламкою Х-хромосою. Втрата даного специфічного білка призводить до синдрому ламкої Х-хромосоми. Хоча багато уваги приділяли мутації, що викликає збільшення кількості CGG, як причині ламкої Х-хромосоми, епігенетична зміна, асоційована з метилуванням FMR1, є основною причиною синдрому.

[00272] Синдром ламкої Х-хромосоми не єдине порушення, асоційоване з розумовою відсталістю, в яке включені епігенетичні зміни. Інші стани включають синдроми Рубінштейна-Тейбі, Коффіна-Лоурі, Прадера-Віллі, Ангельмана, Беквіта-Відеманна, ATR-X і Ретта.

[00273] Види епігенетичної терапії включають застосування інгібіторів ферментів, що контролюють епігенетичні модифікації, зокрема, ДНК-метилатрансферази і деацетилази гістонів, які продемонстрували перспективні протипухлинні властивості при деяких злоякісних новоутвореннях, а також антисмислових олігонуклеотидах і міРНК.

Імунотерапія

[00274] В деяких варіантах здійснення сполуку, описана в даному документі, вводять одночасно з проведенням імунотерапії. Імунотерапія раку включає різноманітні терапевтичні стратегії, розроблені для індукування власної імунної системи пацієнта для боротьби з пухлиною. Сучасні способи вироблення імунної відповіді до пухлин включають внутрішньопузирну BCG-імунотерапію при поверхневому раку сечового міхура, вакцину проти раку передміхурової залози Provenge і застосування інтерферонів та інших цитокінів для індукування імунної відповіді у пацієнтів з печінково-клітинною карциномою і меланомою.

[00275] Трансплантацію алогенних гематопоетичних стовбурових клітин можна вважати формою імунотерапії, оскільки імунні клітини донора часто будуть атакувати пухлину при ефекті трансплантат проти пухлини. В деяких варіантах здійснення засоби для імунотерапії можна застосовувати в комбінації з описаною в даному документі сполукою.

Гормональна терапія

[00276] В деяких варіантах здійснення сполуку, описану в даному документі, вводять одночасно з проведенням гормональної терапії. Ріст деяких видів ракових клітин можна інгібувати шляхом доставки або блокування певних гормонів. Типові приклади гормон-чутливих пухлин включають певні типи раку молочної залози та передміхурової залози, а також певні типи лейкозів, які реагують на певні ретиноїди/ретиноеві кислоти. Видалення або блокування естрогену або тестостерону часто є важливим додатковим лікуванням. При певних ракових захворюваннях введення агоністів гормонів, таких як гестагени, може бути терапевтично сприятливим. В деяких варіантах здійснення засоби для гормональної терапії можна застосовувати в комбінації з описаною в даному документі сполукою.

[00277] Засоби для гормональної терапії включають введення агоністів гормонів або антагоністів гормонів та включають ретиноїди/ретиноеву кислоту, сполуки, які інгібують естроген або тестостерон, а також введення гестагенів.

Запальне та аутоімунне захворювання

[00278] Сполуки і способи, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження захворювання або порушення, асоційованого з запаленням, зокрема, у людей і інших ссавців. Сполуку, описану в даному документі, можна вводити до виникнення, при вірусній інфекції або після початку запалення. При профілактичному застосуванні дані сполуки переважно доставляти перед початком будь-якої запальної реакції або симптому. Введення сполук може попередити або ослабити запальні реакції або симптоми. Типові запальні стани включають, наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, дегенеративне захворювання суглоба, спондилоартропатії, інші серонегативні запальні артрити, ревматичну поліміалгію, різні васкуліти (наприклад, гігантоклітинний артеріїт, ANCA+ васкуліт), подагричний артрит, системний еритематозний вовчак, хворобу Стілла, ювенільний ревматоїдний артрит, остеоартрит, остеоопороз, діабет (наприклад, інсулінозалежний цукровий діабет або юнацький діабет), менструальні болі, кістозний фіброз, запальне захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, хворобу Крона, слизовий коліт, виразковий коліт, гастрит, езофагіт, панкреатит, перитоніт, хворобу Альцгеймера, шок, анкілозуючий спондиліт, гастрит, кон'юнктивіт, панкреатит (гострий або хронічний), синдром поліорганної недостатності (наприклад, на фоні септицемії або травми), інфаркт міокарда, атеросклероз, інсульт, реперфузійне пошкодження (наприклад, в результаті серцево-легеневого шунтування або діалізного лікування нирок), гострий гломерулонефрит, термічне пошкодження (тобто сонячний опік), некротизуючий ентероколіт, синдром, асоційований з трансфузією гранулоцитів, та/або синдром Шегрена. Типові запальні стани шкіри включають, наприклад, екзему, atopічний дерматит, контактний дерматит, кропив'янку, склеродермію, псоріаз та дерматоз з компонентами гострого запалення.

[00279] В іншому варіанті здійснення сполуку або способі, описані в даному документі, можна використовувати для лікування або попередження алергій і станів діяльності органів дихання, що включають астму, бронхіт, фіброз легень, алергічний риніт, отруєння киснем, емфізему, хронічний бронхіт, гострий респіраторний дистрес-синдром і будь-яке хронічне обструктивне захворювання легень (COPD). Дані сполуки можна застосовувати для лікування інфекційних хронічних гепатитів, включаючи гепатит В і гепатит С.

[00280] Крім того, сполуку або способі, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування аутоімунних захворювань та/або запалення, асоційованих з аутоімунними захворюваннями, такими як аутоімунні захворювання, що вражають органи та тканини (наприклад, синдром Рейно), склеродермія, міастенія, відторгнення трансплантата, ендотоксинний шок, сепсис, псоріаз, екзема, дерматит, розсіяний склероз, аутоімунний тиреоїдит, увеїт, системний червоний вовчак, хвороба Аддісона, аутоімунна полігландулярна

хвороба (також відома під назвою аутоімунний полігландулярний синдром) та дифузний токсичний зоб.

[00281] В конкретному варіанті здійснення дані сполуки, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування розсіяного склерозу.

5 Комбінована терапія

[00282] В певних варіантах здійснення сполуку, описану в даному документі, можна вводити окремо або в комбінації з іншими сполуками, застосовуваними для лікування або попередження запалення. Типові протизапальні засоби включають, наприклад, стероїди (наприклад, кортизол, кортизон, флудрокортизон, преднізон, 6[альфа]-метилпреднізон, триамцинолон, бетаметазон, 10 або дексаметазон), нестероїдні протизапальні засоби (NSAID (наприклад, аспірин, ацетамінофен, толметин, ібупрофен, мефенамінову кислоту, піроксикам, набуметон, рофекоксиб, целекоксиб, етодолак або німесулід). В іншому варіанті здійснення інший терапевтичний засіб являє собою антибіотик (наприклад, ванкомицин, пеніцилін, амоксицилін, ампіцилін, цефотаксим, цефтриаксон, цефіксим, рифампін, метронідазол, доксициклін або стрептоміцин). В іншому варіанті здійснення іншим терапевтичним засобом є інгібітор PDE4 15 (наприклад, рофлуміласт або роліпрам). В іншому варіанті здійснення іншим терапевтичним засобом є антигістамінний засіб (наприклад, циклізин, гідроксизин, прометазин або дифенгідрамін). В іншому варіанті здійснення іншим терапевтичним засобом є протималарійний засіб (наприклад, артемізинін, артемизин, артсунат, хлорохіну фосфат, мефлохіну гідрохлорид, 20 доксицикліну гіклат, прогуанілу гідрохлорид, атоваквон або галогенфантрин). В одному варіанті здійснення другою сполукою є дротрекогін альфа.

[00283] Додаткові приклади протизапальних засобів включають, наприклад, ацеклофенак, ацеметацин, е-ацетамідокапронову кислоту, ацетамінофен, ацетаміносалол, ацетанілід, ацетилсаліцилову кислоту, S-аденозилметіонін, алклофенак, алклометазон, алфентаніл, 25 алгестон, алілпродин, алмінопрофен, алоксиприн, альфапродин, алюміній біс(ацетилсаліцилат), амцинолід, амфенак, амінохлортеносазин, 3-аміно-4-гідроксимасляну кислоту, 2-аміно-4-піколін, амінопропілон, амінопірин, аміксетрин, амонію саліцилат, ампіроксикам, амтолметин гуацил, анілеридин, антипірин, антрафенін, апазон, беклометазон, бендазак, бенорилат, беноксапрофен, бензпіперилон, бензидамін, бензилморфін, 30 бермопрофен, бетаметазон, бетаметазон-17-валерат, безитрамід, [альфа]-бісаболл, бромфенак, п-бромоеацетанілід, 5-бромосаліцилової кислоти ацетат, бромосалігенін, буцетин, буклоксову кислоту, буколом, будесонід, буфексмак, бумадизон, бупренорфін, бутацетин, бутибуфен, буторфанол, карбамазепін, карбіфен, карпрофен, карсалам, хлорбутанол, хлорпреднізон, хлортеносазин, холін саліцилат, цинхофен, цинметацин, цирамадол, кліданак, 35 клобетазол, клокортолон, клометацин, клонітазен, клоніксин, клопірак, клопреднол, клов, кодеїн, кодеїн метилбромід, кодеїн фосфат, кодеїн сульфат, кортизон, кортивазол, кропропамід, кротетамід, циклазацин, дефлазакорт, дегідротестостерон, дезоморфін, дезонід, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазон-21-ізонікотинат, дексокадрол, декстроморамід, декстропропосифен, деоксикортикостерон, дезоцин, діампролід, діаморфон, диклофенак, 40 дифенамізол, дифенпірамід, дифлоразон, дифлукортолон, дифлунізал, дифлупреднат, дигідрокодеїн, дигідрокодеїнон енолацетат, дигідроморфін, дигідроксіалюмінію ацетилсаліцилат, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетилу бутират, дипіпанон, дипроцетил, дипірон, дитазол, дроксикам, еморфазон, ефенамінову кислоту, еноксолон, епіризол, ептазоцин, етерсалат, етензамід, етогептазин, етоксазен, 45 етилметилтіамбутен, етилморфін, етодолак, етофенамат, етонітазен, еугенол, фелбінак, фенбуфен, фенклозінову кислоту, фендозал, фенопрофен, фентаніл, фентіазак, фепрадинол, фепразон, флоктафенін, флазакарт, флуклоронід, флуфенамову кислоту, флуметазон, флунізолід, флуніксин, флуноксапрофен, флуоцинолону ацетонід, флуоцинолід, флуоцинолону ацетонід, флуокортинбутил, флуокортолон, флуорезон, флуорометолон, флуперолон, 50 флупіртин, флупредніден, флупреднізолон, флупроквазон, флурандренолід, флурбіпрофен, флутиказон, формокортал, фосфозал, гентизинову кислоту, глафенін, глюкаметацин, гліколь саліцилат, гвайазулен, гальцинолід, галобетазол, галометазон, галопреднон, героїн, гідроксидон, гідрокортамат, гідрокортизон, гідрокортизону ацетат, гідрокортизону сукцинат, гідрокортизону гемісукцинат, гідрокортизону 21-лізинат, гідрокортизону ципіонат, гідроморфон, 55 гідроксипетидин, ібуфенак, ібупрофен, ібупроксам, імідазол саліцилат, індометацин, індопрофен, ізофезолак, ізофлупредон, ізофлупредон ацетат, ізоладол, ізометадон, ізоніксин, ізоксепак, ізоксикам, кетобемідон, кетопрофен, кеторолак, п-лактофенетид, лефетамін, левалорфан, леворфанол, левофенацил-морфан, лофентаніл, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен, лізину ацетилсаліцилат, мазипредон, меклофенамову кислоту, медризон, 60 мефенамову кислоту, мелоксикам, меперидин, мепреднізон, мептазинол, мезаламін,

метазоцин, метадон, метотримепразин, метилпреднізолон, метилпреднізолону ацетат, метилпреднізолону натрію сукцинат, метилпреднізолону сулептанат, метіaziнову кислоту, метофолін, метопон, мофебутазон, мофезолак, мометазон, моразон, морфін, морфіну гідрохлорид, морфіну сульфат, морфоліну саліцилат, мірофін, набуметон, налбуфін, налорфін, 1-нафтилсаліцилат, напроксен, нарцеїн, нефопам, нікоморфін, ніфеназон, ніфлумову кислоту, німесулід, 5'-нітро-2'-пропоксіацетанілід, норлеворфанол, норметадон, норморфін, норпіпанон, олсалазин, опіум, оксацепрол, оксаметацин, оксапрозин, оксикодон, оксиморфон, оксифенбутазон, папаверетум, параметазон, паранілін, парсалмід, пентазоцин, перизоксал, фенацетин, фенадоксон, феназоцин, феназопіридину гідрохлорид, фенокол, феноперидин, фенопіразон, феноморфан, фенілацетилсаліцилат, фенілбутазон, фенілсаліцилат, фенірамідол, пікетопрофен, пімінодин, піпібубозон, піперилон, піразолак, піритрамід, піроксикам, пірпрофен, пранопрорфен, преднікарбат, преднізолон, преднізон, преднівал, предніліден, проглуметацин, прогептазин, промедол, пропациетамол, проперидин, пропірам, пропоксифен, пропіфеназон, проквазон, протизинову кислоту, проксазол, раміфеназон, реміфентаніл, римазоліуму метилсульфат, салацетамід, саліцин, саліциламід, саліциламідом о-оцтову кислоту, саліцилову кислоту, саліцилсірчану кислоту, салсалат, салверин, симетрид, суфентаніл, сульфазалазин, суліндак, супероксиддисмутази, супрофен, суксизубозон, талніфлумат, тенідап, теноксикам, терофенамат, тетрадрин, тіазолінобутазон, тіапрофенову кислоту, тіарамід, тилідин, тиноридин, тиксокортол, толфенамову кислоту, толметин, трамадол, триамцинолон, триамцинолон ацетонід, тропезин, вімінол, ксенбучин, ксимопрорфен, залтопрорфен і зомепірак.

[00284] В одному варіанті здійснення сполуку, описану в даному документі, можна вводити з селективним інгібітором COX-2 для лікування або попередження запалення. Типові селективні інгібітори COX-2 включають, наприклад, деракоксиб, парекоксиб, целекоксиб, валдекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб та люміракоксиб.

[00285] В певних варіантах здійснення запропоновану сполуку вводять в комбінації з антрацикліном або інгібітором топоізомерази II. В певних варіантах здійснення запропоновану сполуку вводять в комбінації з доксорубіцином (Dox). В певних варіантах здійснення запропоновану сполуку вводять в комбінації з бортезомібом (в тому числі в більш широкому сенсі карфілзомібом). Несподівано встановили, що результатом комбінації запропонованої сполуки з Dox або бортезомібом був синергічний ефект (тобто більш сильний ефект, ніж адитивний).

Вірусні інфекції

[00286] Сполуки і способи, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження захворювання або порушення, асоційованого з вірусною інфекцією, зокрема, у людей і інших ссавців. Сполуку, описану в даному документі, можна вводити до виникнення, при вірусній інфекції або після початку вірусної інфекції. При профілактичному застосуванні дані сполуки переважно доставляти перед початком будь-якої вірусної інфекції або її симптому.

[00287] Типові вірусні захворювання включають без обмеження гострий гарячковий фарингіт, фарингокон'юнктивальну лихоманку, епідемічний кератокон'юнктивіт, гастроентерит новонароджених, інфекції Коксаки, інфекційний моновулеоз, лімфому Беркітта, гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярну карциному, первинну HSV-1 інфекцію (наприклад, гінгівостоматит у дітей, тонзиліт і фарингіт у дорослих, кератокон'юнктивіт), латентну HSV-1 інфекцію (наприклад, герпес губ і герпетичні лихоманки), первинну HSV-2 інфекцію, латентну HSV-2 інфекцію, асептичний менінгіт, інфекційний моновулеоз, цитомегаловірусну хворобу, саркому Капоші, мультицентричну хворобу Кастлемана, первинну випотну лімфому, СНІД, грип, синдром Рея, кір, постінфекційний енцефаломієліт, епідемічний паротит, гіперпластичні епітеліальні утворення (наприклад, звичайні, плоскі, підошовні і аногенітальні бородавки, папіломатоз гортані, бородавчаста епідермодисплазія), карциному шийки матки, плоскоклітинні карциноми, круп, пневмонію, бронхіоліт, вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, поліомієліт, сказ, гриппоподібний синдром, важкий бронхіоліт з пневмонією, корову краснуху, вроджену краснуху, вітряну віспу та оперізувальний герпес.

[00288] Типові вірусні патогенні мікроорганізми включають аденовірус, коксаківірус, вірус денге (Dengue), вірус енцефаліту, вірус Епштейна-Барра, вірус гепатиту А, вірус гепатиту В, вірус гепатиту С, вірус простого герпесу 1 типу, вірус простого герпесу 2 типу, цитомегаловірус, вірус герпесу людини 8 типу, вірус імунodefіциту людини, вірус грипу, вірус кору, вірус епідемічного паротиту, вірус папіломи людини, вірус парагрипу, поліовірус, вірус сказу, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус краснухи, вірус вітряної віспи, вірус лихоманки Західного Нілу, вірус денге (Dungee) і вірус жовтої лихоманки. Вірусні патогенні мікроорганізми можуть також включати віруси, які викликають лікарсько-стійкі інфекції.

[00289] Протівірусні препарати являють собою клас ліків, які застосовуються головним

чином для лікування вірусних інфекцій. Протівірусну дію зазвичай поділяють на три механізми: пригнічення здатності вірусу проникати в цільову клітину (наприклад, амантадин, римантадин та плеконарил), пригнічення синтезу вірусу (наприклад, аналоги нуклеозидів, наприклад, ацикловір і зидовудин (AZT)) і пригнічення вивільнення вірусу (наприклад, занамівір і озельтамівір).

5 [00290] В деяких варіантах здійснення вірусний патоген вибраний з групи, що складається з Herpesviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Parovaviridae, Poxviridae, вірусів, що викликають респіраторні захворювання, вірусів, що викликають захворювання печінки, та інших вірусів.

10 [00291] Типові Herpesviridae включають в себе вірус простого герпесу-1; вірус простого герпесу-2; цитомегаловірус, наприклад, цитомегаловірус людини; вірус вітряної віспи; вірус Епштейна-Барра; вірус герпесу-6, наприклад, вірус герпесу-6 та вірус герпесу-8 людини, наприклад, вірус герпесу-8 людини.

[00292] Типові Flaviviridae включають в себе вірус денге, вірус Західного Нілу, вірус жовтої лихоманки, вірус японського енцефаліту та вірус Повассан.

15 [00293] Типові Bunyaviridae включають в себе вірус лихоманки долини Рифт, вірус Пунта-Торо, вірус Ла-Кросс та вірус Marporal.

[00294] Типові Arenaviridae включають в себе вірус Такарибе, вірус Pinchinde, вірус Хунін і вірус лихоманки Ласса.

20 [00295] Типові Picornaviridae включають в себе поліовірус; ентеровірус, наприклад, ентеровірус-71; і вірус Коксаки, наприклад, вірус Коксаки В3.

[00296] Типові Togaviridae включають в себе вірус енцефаліту, наприклад, вірус венесуельського енцефаліту коней, вірус східного енцефаліту коней та вірус західного енцефаліту коней, а також вірус чикунгунья.

[00297] Типові Parovaviridae включають в себе BK вірус, JC вірус та папіломавірус.

25 [00298] Типові Poxviridae включають в себе вірус коров'ячої віспи, вірус осповакцини та вірус оспи мавп.

[00299] Типові віруси, що викликають респіраторні захворювання, включають в себе коронавірус SARS; вірус грипу А, наприклад, вірус H1N1 та респіраторно-синцитіальний вірус.

30 [00300] Типові віруси, що викликають захворювання печінки, включають в себе віруси гепатиту В і гепатиту С.

[00301] Інші типові віруси включають в себе аденовірус, наприклад, аденовірус-5; вірус сказу; вірус кору; вірус ебола; вірус Ніпах та норовірус.

Офтальмологія

35 [00302] Сполуки та способи, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження офтальмологічного порушення. Типові офтальмологічні порушення включають в себе набряк жовтої плями (діабетичний і недіабетичний набряк жовтої плями), суху і вологу форми вікової макулодистрофії, вікову дископодібну макулодистрофію, кістозний макулярний набряк, набряк очей, набряк сітківки, діабетичну ретинопатію, хоріоретинопатію, неоваскулярну макулопатію, неоваскулярну глаукому, увеїт, ірит, ретинальний васкуліт, ендоефтальміт, панофтальміт, метастатичну офтальмію, хоріоїдит, запалення пігментного епітелію сітківки, кон'юнктивіт, цикліт, склерит, епісклерит, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, кератит, блефарит, ексудативне відшарування сітківки, виразку рогівки, виразку кон'юнктиви, хронічний монетоподібний кератит, офтальмологічне захворювання, яке асоціюється з гіпоксією або ішемією, ретинопатію недоношених, проліферативну діабетичну ретинопатію, поліпоподібну хоріоїдальну васкулопатію, ретинальну ангіоматозну проліферацію, оклюзію центральної артерії сітківки, оклюзію вен сітківки, хворобу Коутса, сімейну ексудативну форму вітроретинопатії, хворобу відсутності пульсу (хвороба Такаюсу), хворобу Ілза, синдром антифосфоліпідних антитіл, лейкемічну ретинопатію, синдром підвищеної в'язкості крові, макроглобулінемію, інтерферон-асоційовану ретинопатію, гіпертензивну ретинопатію, променеву ретинопатію, ретикулярну дисгенезію рогівкового епітелію та катаракту.

[00303] Інші офтальмологічні порушення, що піддаються лікуванню при застосуванні описаних в даному документі сполук і способів, включають проліферативну вітроретинопатію і хронічне відшарування сітківки.

55 [00304] Запальні захворювання очей також піддаються лікуванню при застосуванні описаних в даному документі сполук і способів.

Нейродегенеративне захворювання

60 [00305] Нейродегенерація є загальним терміном для прогресивної втрати структури або функції нейронів, що призводять до смерті нейронів. Багато нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Паркінсона, Альцгеймера і Гантінгтона, виникають в результаті

нейродегенеративних процесів. По мірі прогресу в дослідженнях виникає багато спільних рис, які встановлюють взаємозв'язок між даними захворюваннями на субклітинному рівні. Виявлення даних взаємозв'язків надає надію на прогрес в терапії, який може одночасно зменшити тяжкість багатьох захворювань. Між різними нейродегенеративними порушеннями існує багато аналогій, що включають атипові збірки білків, а також індукування гибелі клітин.

[00306] Хвороба Альцгеймера характеризується втратою нейронів і синапсів в корі головного мозку і певних ділянках підкіркових структур. Така втрата призводить до вираженої атрофії уражених ділянок, в тому числі до дегенерації в скроневій долі та тім'яній долі, і в ділянках лобного відділу кори та поясної звивини.

[00307] Хвороба Гантінгтона викликає астрогліоз та втрату серединних шипікових нейронів. Ділянки головного мозку вражаються згідно їхньої структури та типів нейронів, які вони містять, зменшуючись в об'ємі при сумарній втраті клітин. Ділянки, що уражаються, розташовані головним чином в смугастому тілі, але і також в ділянках лобного та скроневого відділів кори. Гіпоталамічні ядра смугастого тіла посилюють контролюючі сигнали в блідий шар, який ініціює і модулює рух. Більш слабкі сигнали, що надходять із гіпоталамічних ядер, таким чином, викликають зниження ініціації і модуляції руху, що в результаті призводить до виникнення характерних для даного порушення видів руху. Типові види лікування хвороби Гантінгтона включають застосування тетрабеназину, нейролептиків, бензодіазепінів, амантадину, ремацеміду, валпроєвої кислоти, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI), міртазапіну і антипсихотичних засобів.

[00308] Механізм, за допомогою якого відбувається втрата клітин головного мозку при хворобі Паркінсона, може складатися з надмірного накопичення в пошкоджених клітинах білка альфа-синуклеїну, пов'язаного з убіквітином. Комплекс альфа-синуклеїн-убіквітин не може бути направлений до протеасоми. Цей накопичений білок утворює білкові цитоплазматичні включення, названі тільцями Леві. Найостанніші дослідження патогенезу захворювання показали, що загибель дофамінергічних нейронів через накопичення альфа-синуклеїну виникає в результаті дефіциту системи, яка переносить білки між двома головними органелами клітин - ендоплазматичним ретикулумом (ER) і апаратом Гольджі. Певні білки, подібні до Rab1, в тваринних моделях можуть компенсувати цей дефіцит, викликаний альфа-синуклеїном. Типові терапевтичні засоби для лікування хвороби Паркінсона містять леводопу, агоністи дофаміну, такі як бромокриптин, перголід, праміпексол, ропінірол, пірибедил, каберголін, апоморфін та лісурид, інгібітори дофа-декарбоксилази, інгібітори MAO-B, такі як селегілен і расагілен, антихолінергічні засоби та амантадин.

[00309] Аміотрофічний латеральний склероз (ALS/хвороба Лу Геріга) являє собою захворювання, при якому рухові нейрони вибірково піддаються дегенерації. Типові препарати для лікування ALS включають рилузол, баклофен, діазепам, тригексифенідил і амітриптилін.

[00310] Інші типові препарати для лікування нейродегенеративних захворювань включають антисмислові олігонуклеотиди і стовбурові клітини.

Загоєння ран

[00311] Рани являють собою тип стану, який характеризується пошкодженням клітин або тканин. Загоєння рани являє собою динамічний каскад реакцій, які найбільш оптимальним чином призводять до відновлення цілісності та функції тканини. Процес загоєння рани складається з трьох суміщених фаз. Перша фаза являє собою фазу запалення, яка характеризується підтримкою гомеостазу, агрегацією тромбоцитів і дегрануляцією. Тромбоцити як перша відповідна реакція виділяють безліч факторів росту для залучення імунних клітин, епітеліальних клітин та ендотеліальних клітин. Фаза запалення проходить, як правило, за 0-5 днів. Друга стадія загоєння ран являє собою проліферативну фазу, під час якої макрофаги і гранулоцити проникають у рану. Інфільтруючі фібробласти починають продукувати колаген. Основними характеристиками даної фази є епітелізація, ангиогенез, утворення грануляційної тканини і продукування колагену. Проліферативна фаза проходить, як правило, за 3-14 днів. Третя фаза являє собою ремодулюючу фазу, при якій відбувається формування матриксу. Фібробласти, епітеліальні клітини і клітини ендотелію для ремоделювання продовжують продукувати колаген і колагеназу, а також матриксні металопротеїнази (ММР). Відбувається перехресне зшивання колагену і рана піддається стягання. Ремодулююча фаза проходить, як правило, протягом від 7 днів до одного року.

[00312] Сполуки та композиції, описані в даному документі, можна застосовувати для стимуляції загоєння ран (наприклад, стимуляції або прискорення закриття рани та/або загоєння ран, зменшення фіброзного рубцювання тканини в рані та/або навколо неї, інгібування апоптозу клітин, що оточують рану або знаходяться поруч з нею). Таким чином, в певних варіантах здійснення даного винаходу пропонують спосіб стимуляції загоєння ран у суб'єкта, що включає

введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки (наприклад, інгібітору CRM1) або її фармацевтично прийнятної солі або композиції. При цьому в способі не вимагається досягнення повного загоєння або закриття рани; цього достатньо для способу стимуляції будь-якого ступеню закриття рани. У зв'язку з цим, цей спосіб можна застосовувати окремо або

5 додатково до інших способів загоєння пошкодженої тканини.

[00313] Сполуки та композиції, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування ран під час фази запалення (або ранньої фази), під час проліферативної (або проміжної) фази загоєння ран і/або під час ремодуючої фази (або пізньої фази) загоєння ран.

10 [00314] В деяких варіантах здійснення суб'єкт, що потребує загоєння рани, є людиною або твариною, наприклад, собакою, кішкою, конем, свинею або гризуном, таким як миша.

[00315] В деяких варіантах здійснення сполуки та композиції, описані в даному документі, які застосовуються для загоєння ран, застосовують місцево, наприклад, поруч з рановою ділянкою, або системно.

15 [00316] Більш конкретно, терапевтично ефективну кількість сполуки або композиції, описаних в даному документі, можна застосовувати (необов'язково в комбінації з іншими засобами) по відношенню до раневої ділянки шляхом нанесення на рану покриття або використання бинта, перев'язувального матеріалу, шовного матеріалу тощо, які покривають або здійснюють лікування за допомогою описаних в даному документі сполуки або композиції. Відповідно, сполуки і композиції, описані в даному документі, можна скласти для місцевого

20 нанесення для лікування поверхневих ран. Склади для місцевої доставки включають такі, які використовують для доставки через рот (трансбукально) і на шкіру, при цьому шар шкіри (тобто епідерміс, власне шкіра та/або підшкірний шар) контактує з описаними в даному документі сполукою або композицією. Системи для місцевої доставки можна використовувати для введення описаних в даному документі сполук і композицій у вигляді складів для місцевої

25 доставки.

[00317] Як альтернатива, описані в даному документі сполуки і композиції можна наносити на ранову ділянку або поруч з нею шляхом, наприклад, ін'єкції розчину, ін'єкції складу з уповільненим вивільненням, або введення імплантату, що біологічно розкладається та містить описані в даному документі сполуку або композицію.

30 [00318] Описані в даному документі сполуки і композиції можна використовувати для лікування гострих ран або хронічних ран. Хронічна рана виникає в результаті порушення нормального репаративного процесу. Хронічні рани можуть розвиватися з гострих ушкоджень, що виникають внаслідок невиявлених персистуючих інфекцій або невідповідного первинного лікування. Однак, у більшості випадків, хронічні пошкодження являють собою завершальну

35 стадію прогресуючого відторгнення тканини, пов'язаного із захворюваннями венозних судин, артеріальних судин або з метаболічними захворюваннями судин, пролежнями, променевими ушкодженнями або пухлинами.

[00319] У хронічних ранах загоєння не відбувається з ряду причин, що включають порушення кровообігу в діабетичних виразках, значну ступінь некрозу, як, наприклад, при опіках і інфекції. При даних хронічних ранах життєздатність або фаза загоєння часто являють собою

40 фактор, що обмежує швидкість загоєння. Клітини більше не є життєздатними і, таким чином, фаза первинного загоєння затягується через несприятливі умови в раневому ложі.

[00320] Хронічні рани без обмеження включають наступні: хронічні ішемічні ушкодження шкіри; виразки, обумовлені склеродермією; виразки, обумовлені артеріальною недостатністю; виразки, зумовлені синдромом діабетичної стопи; пролежні; виразки, обумовлені венозною недостатністю; незагойні рани нижніх кінцівок; виразки, обумовлені запальними станами та/або тривало-незаживаючі рани. Інші приклади хронічних ран включають хронічні виразки, діабетичні

45 рани, рани, викликані діабетичною нейропатією, венозною недостатністю та артеріальною недостатністю, а також пролежневі рани, обмороження та теплові опіки. Ще інші приклади хронічних ран включають хронічні виразки, діабетичні рани, рани, викликані діабетичною

50 нейропатією, венозною недостатністю, артеріальною недостатністю, а також пролежневі рани.

[00321] Гострі рани включають без обмеження післяопераційні рани, рвані рани, гемороїдальні вузли та тріщини.

55 [00322] В конкретному варіанті здійснення описані в даному документі сполуки і композиції можна використовувати для загоєння у суб'єкта діабетичних ран або прискорення загоєння ран ноги і стопи, що виникають на фоні діабету або ішемії.

[00323] В одному варіанті здійснення рана є поверхневою раною. В іншому варіанті здійснення рана являє собою хірургічну рану (наприклад, рану черевної стінки або шлунково-кишкового тракту). В додатковому варіанті здійснення рана являє собою опік. В ще одному

60 варіанті здійснення рана є результатом впливу іонізуючого випромінювання.

[00324] Сполуки та композиції, описані в даному документі, також можна застосовувати для загоєння діабетичної рани, ран шлунково-кишкового тракту, або для загоєння рубцевих зрощень, що виникають, наприклад, в результаті оперативного втручання.

5 [00325] Сполуки та композиції, описані в даному документі, також можна застосовувати для загоєння ран, які виникають на фоні іншого захворювання. Наприклад, при запальних захворюваннях шкіри, таких як псоріаз і дерматит, виникає ряд поразок шкіри, які виникають на фоні даного захворювання, і викликані глибокими тріщинами в шкірі або розчісуванням шкіри. Сполуки та композиції, описані в даному документі, можна застосовувати для загоєння ран, які виникають на фоні даних захворювань, наприклад, запальних захворювань шкіри, таких як

10 псоріаз і дерматит.

[00326] В додатковому варіанті здійснення рана є внутрішньою раною. В конкретному аспекті внутрішня рана являє собою хронічну рану. В ще одному конкретному аспекті рана являє собою трофічну виразку. В ще одному конкретному аспекті внутрішня рана являє собою виразку. Приклади внутрішніх ран включають без обмеження свищі і внутрішні рани, асоційовані з реконструктивною хірургією, ознаками захворювань внутрішніх органів, хворобою Крона, виразковим колітом, внутрішніми хірургічними швами і кістковими швами. Інші приклади внутрішніх ран включають без обмеження свищі і внутрішні рани, асоційовані з реконструктивною хірургією, ознаками захворювань внутрішніх органів, внутрішніми хірургічними швами і кістковими швами.

20 [00327] Приклади ран включають без обмеження подряпини, авульсії, підсмоктувальні рани (тобто відкритий пневмоторакс), опікові рани, забиття, вогнепальні рани, різані рани, відкриті рани, проникаючі рани, наскрізні рани, колоті рани, свищі, колото-різані рани, хірургічні рани, поверхневі рани шкіри і підшкірної клітковини, діабетичні пошкодження або дотичні рани. Додаткові приклади ран, які можна лікувати сполуками та композиціями, описаними в даному документі, включають гострі стани або рани, такі як термічні опіки, хімічні опіки, променеві опіки, опіки, викликані надмірною дією ультрафіолетового випромінювання (наприклад, сонячний опік); пошкодження тканин тулуба, таких як промежина, в результаті скоротливої діяльності матки та пологів; пошкодження, що виникли під час медичних маніпуляцій, таких як епізіотомія; пошкодження, викликані травмою, включаючи порізи, розсічення, здирання; пошкодження, що виникли в результаті нещасних випадків; постхірургічні пошкодження, а також хронічні стани, такі як пролежні, наміни, стани, пов'язані з діабетом і поганим кровопостачанням, і всі типи акне. Крім того, рана може включати дерматит, такий як імпетиго, інтертриго, фолікуліт та екзема, рани після стоматологічного оперативного втручання; періодонтит; рани після травми і рани, асоційовані з пухлинами. Наступні приклади ран включають укуси тварин, захворювання

30 артерій, ужалення та укуси комах, інфекції кісток, дефектні шкірно-м'язові трансплантати, гангрену, розриви шкіри або рвані рани, старіння шкіри, хірургічні розрізи, включаючи рани, що повільно загоюються, або незагойні хірургічні рани, крововилив у мозок, аневризму, шкірну астенію та постопераційні інфекції.

[00328] В переважних варіантах здійснення рана вибрана з групи, що складається з опікової

40 рани, різаної рани, відкритої рани, хірургічної або постхірургічної рани, діабетичного пошкодження, термічного опіку, хімічного опіку, променевого опіку, пролежня, наміну і стану, пов'язаного з діабетом або поганим кровопостачанням. В більш переважних варіантах здійснення рана вибрана з групи, що складається з різаної рани, відкритої рани, хірургічної або постхірургічної рани, діабетичного пошкодження, пролежня, наміну і стану або рани, пов'язаних з діабетом або поганим кровопостачанням.

45 [00329] В деяких варіантах здійснення рана вибрана з групи, що складається з непроменевої опікової рани, різаної рани, відкритої рани, хірургічної або постхірургічної рани, діабетичного пошкодження, термічного опіку, хімічного опіку, пролежня, наміну і стану, пов'язаного з діабетом або поганим кровопостачанням. В деяких варіантах здійснення рана вибрана з групи, що складається з різаної рани, відкритої рани, хірургічної або постхірургічної рани, діабетичного пошкодження, пролежня, наміну і стану, пов'язаного з діабетом або поганим кровопостачанням.

[00330] Дане розкриття також відноситься до способів та композицій для зменшення у суб'єкта утворення рубця при загоєнні рани. Сполуки та композиції, описані в даному документі, можна вводити безпосередньо в рану або в клітини поруч з раною в кількості, яка ефективна

55 для зменшення утворення рубця в рані та/або навколо неї. Таким чином, в деяких варіантах здійснення запропонований спосіб зменшення у суб'єкта утворення рубця під час загоєння рани, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості описаної в даному документі сполуки (наприклад, інгібітора CRM1) або її фармацевтично прийнятної солі.

[00331] Рана може включати будь-яке пошкодження будь-якої частини організму суб'єкта.

60 Згідно з варіантами здійснення запропоновані способи усунення, зменшення або зниження

утворення рубців у суб'єкта, який страждає від опікової травми. Згідно з переважними варіантами здійснення запропоновані способи лікування, зменшення виникнення або зменшення можливості розвитку гіпертрофічних рубців у суб'єкта, який страждає від гострої або хронічної рани або від пошкодження.

5 Інші порушення

[00332] Сполуки та композиції, описані в даному документі, також можна використовувати для лікування порушень аномального росту тканин і фіброзу, включаючи дилатаційну кардіоміопатію, гіпертрофічну кардіоміопатію, рестриктивну кардіоміопатію, фіброз легенів, фіброз печінки, гломерулонефрит та інші порушення функції нирок.

10 Комбінована променева терапія

[00333] Сполуки та композиції, описані в даному документі, застосовні як радіосенсибілізуючі засоби. Таким чином, сполуки та композиції, описані в даному документі, можна вводити в комбінації з проведенням променевої терапії. Променева терапія являє собою використання в медичних цілях проникаючого випромінювання (наприклад, рентгенівського випромінювання, гамма-випромінювання заряджених частинок) для зменшення пухлин і знищення злоякісних клітин, і її зазвичай застосовують як частину протиракової терапії. При променевій терапії відбувається знищення злоякісних клітин через пошкодження їхнього ДНК.

[00334] Променеву терапію пацієнт може одержувати декількома шляхами. Наприклад, пацієнт може одержувати випромінювання від зовнішнього джерела, такого як пристрій зовні організму пацієнта, у вигляді зовнішньої дистанційної променевої терапії. При зовнішній дистанційній променевій терапії для лікування раку використовують джерело випромінювання, розташоване поза пацієнтом, як правило, або радіоактивний ізотоп, такий як ^{60}Co , ^{137}Cs , або джерело жорсткого рентгенівського випромінювання, таке як лінійний прискорювач. Зовнішнє джерело генерує колімований пучок, направлений на ділянку локалізації пухлини в тілі пацієнта. При зовнішній дистанційній променевій терапії усуваються деякі проблеми внутрішньої променевої терапії, але при цьому відбувається небажане і неминуче опромінення значного об'єму непухлинної або здорової тканини, що знаходяться на шляху пучка випромінювання разом з пухлинною тканиною.

[00335] Несприятливий вплив опромінення на здорову тканину можна зменшити шляхом підтримання заданої дози опромінення в пухлинній тканині, направляючи пучок зовнішнього випромінювання на пацієнта під різними кутами за допомогою пристрою "гентрі", при цьому пучки конвергуються в ділянку локалізації пухлини. Конкретний об'єм тривимірних елементів здорової тканини вздовж шляху пучка випромінювання змінюється, при цьому зменшується сумарна доза для кожного такого елемента здорової тканини під час повного курсу лікування.

35 [00336] Опромінення здорової тканини також можна зменшити шляхом точної колімації пучка випромінювання за загальним поперечним профілем пухлини, взятим перпендикулярно осі пучка випромінювання. Для одержання такої кільцевої колімації існує ряд систем, деякі з яких використовують багатопелюсткові діафрагми, які можуть сегментарно створювати непроникну для радіаційного випромінювання маскуючу заслінку довільної структури.

40 [00337] Для одержання дози зовнішнього дистанційного радіоактивного випромінювання кількість разових вогнищевих доз може щонайменше становити приблизно 1 грей (Гр), щонайменше один раз в два дні для досягнення об'єму, що піддається випромінюванню. В конкретному варіанті здійснення обробку радіоактивним випромінюванням проводять при разових вогнищевих дозах, які складають щонайменше приблизно 2 грей (Гр), щонайменше один раз на день для досягнення об'єму, що піддається випромінюванню. В конкретному варіанті здійснення обробку радіоактивним випромінюванням проводять при разових вогнищевих дозах, які складають щонайменше приблизно 2 грей (Гр), щонайменше один раз на день для досягнення об'єму, що піддається випромінюванню, протягом п'яти днів підряд на тиждень. В іншому конкретному варіанті здійснення обробку радіоактивним опроміненням проводять при разових вогнищевих дозах, які складають 10 Гр через день, три рази на тиждень для досягнення об'єму, що піддається випромінюванню. В іншому конкретному варіанті здійснення проводять лікування пацієнта, який потребує цього, при загальній дозі щонайменше приблизно в 20 Гр. В іншому конкретному варіанті здійснення проводять лікування пацієнта, який потребує цього, при дозі щонайменше приблизно в 30 Гр. В іншому конкретному варіанті здійснення проводять лікування пацієнта, який потребує цього, при дозі щонайменше приблизно в 40 Гр.

[00338] Як правило, пацієнта піддають зовнішній дистанційній променевій терапії чотири або п'ять разів на тиждень. Повний курс лікування триває, як правило, від одного до семи тижнів в залежності від типу раку і мети лікування. Наприклад, пацієнт може одержувати дозу 2 Гр/добу протягом 30 днів.

60 [00339] Внутрішня променева терапія являє собою місцеву променеву терапію, означаючи

при цьому, що джерело радіоактивного випромінювання розміщують у ділянці локалізації пухлини або в ураженій області. Засіб для внутрішньої променевої терапії можна доставляти шляхом розміщення джерела радіоактивного випромінювання всередину області, що потребує лікування, або поруч з нею. Внутрішня променева терапія також називається близькофокусною променевою терапією. Близькофокусна променева терапія включає внутрішньопорожнинне лікування і внутрішньотканинне лікування. При внутрішньопорожнинному лікуванні контейнери, які містять джерело радіоактивного випромінювання, поміщають в пухлину або поруч з нею. Джерела поміщають в порожнині тіла. При внутрішньотканинному лікуванні самі по собі джерела радіоактивного випромінювання поміщають в пухлину. Ці джерела радіоактивного випромінювання можуть постійно перебувати всередині організму пацієнта. Як правило, через декілька днів джерела радіоактивного випромінювання видаляють з тіла пацієнта. Джерела радіоактивного випромінювання розміщують у контейнерах.

[00340] Існує ряд способів введення фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом. Наприклад, фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, можна вводити шляхом цільової доставки або шляхом системної доставки цілеспрямовано впливаючих радіоактивних кон'югатів, таких як мічене радіоактивним ізотопом антитіло, мічений радіоактивним ізотопом пептид і ліпосомна система доставки. В одному конкретному варіанті здійснення цільової доставки фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, може являти собою мічене радіоактивним ізотопом антитіло. Дивись, наприклад, Ballangrud A. M., et al. *Cancer Res.*, 2001; 61:2008-2014, і Goldenber, D.M. *J. Nucl. Med.*, 2002; 43(5):693-713, зміст яких включено в даний документ за допомогою посилання.

[00341] В іншому конкретному варіанті здійснення цілеспрямованої доставки, фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, можна вводити за допомогою ліпосомних систем доставки, таких як дрібні одношарові везикули, великі одношарові везикули і багатшарові везикули. Ліпосоми можна утворювати з ряду фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліни. Див., наприклад, Emfietzoglou D, Kostarelou K, Sgouros G. *An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy.* *J Nucl Med* 2001; 42:499-504, зміст якого включено в даний документ за допомогою посилання.

[00342] В ще іншому конкретному варіанті здійснення цільової доставки фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, може являти собою пептид, мічений радіоактивним ізотопом. Див., наприклад, Weiner RE, Thakur ML. *Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases.* *Appl Radiat Isot* 2002 Nov;57(5):749-63, зміст якого включено в даний документ за допомогою посилання.

[00343] Крім використання для цілеспрямованої доставки, близькофокусну променеву терапію можна застосовувати для доставки фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом, у цільову ділянку. Близькофокусна променева терапія являє собою методику, за якої джерела радіоактивного випромінювання розташовують настільки близько до ділянки локалізації пухлини, наскільки це можливо. У багатьох випадках дане джерело вводять безпосередньо в пухлину. Джерела радіоактивного випромінювання можуть бути представлені у формі дрітків, радіоактивних зерен або стрижнів. Зазвичай використовують цезій, іридій або йод.

[00344] Системна променева терапія являє собою інший тип променевої терапії, який передбачає застосування радіоактивних речовин у крові. Системна променева терапія є формою цілеспрямовано впливаючої терапії. Під час системної променевої терапії пацієнт, як правило, приймає всередину радіоактивну речовину або одержує ін'єкцію радіоактивної речовини, такої як радіоактивний йод, або радіоактивної речовини, пов'язаної з моноклональним антитілом.

[00345] Зазначений в даному документі "фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом" відноситься до фармацевтичного засобу, що містить щонайменше один радіоактивний ізотоп, який є джерелом радіоактивного випромінювання. Фармацевтичні засоби, мічені радіоактивним ізотопом, регулярно застосовують у медичній радіології для діагностики та/або терапії різних захворювань. Фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, наприклад, мічене радіоактивним ізотопом антитіло, містить радіоактивний ізотоп (RI), який виконує функцію джерела радіоактивного випромінювання. В даному документі передбачено, що термін "радіоактивний ізотоп" включає радіоактивні ізотопи металів та неметалів. Радіоактивний ізотоп вибирають виходячи з медичного застосування мічених радіоактивним ізотопом фармацевтичних засобів. Якщо радіоактивний ізотоп є радіоактивним ізотопом металу, тоді хелатор, як правило, використовують для зв'язування радіоактивного ізотопу металу з залишком молекули. Якщо радіоактивний ізотоп є радіоактивним ізотопом неметалу, тоді радіоактивний ізотоп неметалу, як правило, з'єднаний безпосередньо з залишком молекули або

за допомогою лінкера.

[00346] Використовуваний в даному документі "радіоактивний ізотоп металу" являє собою будь-який придатний радіоактивний ізотоп металу, який є застосовним в терапевтичній або діагностичній процедурі *in vivo* або *in vitro*. Придатні радіоактивні ізотопи металів включають без обмеження актиній-225, сурму-124, сурму-125, миш'як-74, барій-103, барій-140, берилій-7, вісмут-206, вісмут-207, вісмут-212, вісмут-213, кадмій-109, кадмій-115m, кальцій-45, церій-139, церій-141, церій-144, цезій-137, хром-51, кобальт-55, кобальт-56, кобальт-57, кобальт-58, кобальт-60, кобальт-64, мідь-60, мідь-62, мідь-64, мідь-67, ербій-169, європій-152, галій-64, галій-67, галій-68, гадоліній-153, гадоліній-157, золото-195, золото-199, гафній-175, гафній-175-181, гольмій-166, індій-110, індій-111, іридій-192, залізо-55, залізо-59, криптон-85, свинець-203, свинець-210, лютецій-177, марганець-54, ртуть-197, ртуть-203, молібден-99, неодим-147, непуній-237, нікель-63, ніобій-95, осмій-185+191, паладій-103, паладій-109, платину-195m, празеодим-143, прометій-147, прометій-149, протактиній-233, радій-226, реній-186, реній-188, рубідій-86, рутеній-97, рутеній-103, рутеній-105, рутеній-106, самарій-153, скандій-44, скандій-46, скандій-47, селен-75, срібло-110m, срібло-111, натрій-22, стронцій-85, стронцій-89, стронцій-90, сірку-35, тантал-182, технецій-99m, телур-125, телур-132, талій-204, торій-228, торій-232, талій-170, олово-113, олово-114, олово-117m, титан-44, вольфрам-185, ванадій-48, ванадій-49, ітербій-169, ітрій-86, ітрій-88, ітрій-90, ітрій-91, цинк-65, цирконій-89 та цирконій-95.

[00347] Використовуваний в даному документі "радіоактивний ізотоп неметалу" являє собою будь-який придатний радіоактивний ізотоп неметалу (неметалевий радіоактивний ізотоп), що є застосовним в терапевтичній або діагностичній процедурі *in vivo* або *in vitro*. Придатні радіоактивні ізотопи неметалів включають без обмеження йод-131, йод-125, йод-123, фосфор-32, астат-211, фтор-18, вуглець-11, кисень-15, бром-76 і азот-13.

[00348] Визначення найбільш відповідного ізотопу для променевої терапії потребує оцінки ряду факторів. Ці фактори включають поглинання пухлиною і утримування, нирковий кліренс, інтенсивність випромінювання, час напіврозпаду і специфічну активність радіоактивного ізотопу, а також технічну можливість великомасштабного, економічно вигідного виробництва радіоактивних ізотопів. Ключовим моментом у терапевтичному застосуванні фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом, є доставка необхідної кількості дози радіоактивного випромінювання в пухлинні клітини і досягнення цитотоксичного або туморицидного ефекту, не викликаючи при цьому побічних ефектів, що не піддаються контролю.

[00349] Переважно, щоб фізичний період напіврозпаду терапевтичного радіоактивного ізотопу був подібний до біологічного періоду напіврозпаду фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом, у ділянці локалізації пухлини. Наприклад, якщо період напіврозпаду радіоактивного ізотопу занадто короткий, основний розпад відбудеться до досягнення фармацевтичним засобом, міченим радіоактивним ізотопом, максимального співвідношення вогнище/фон. З іншого боку, занадто тривалий період напіврозпаду може призвести до надходження зайвої дози радіоактивного випромінювання в нормальні тканини. В ідеальному варіанті радіоактивний ізотоп повинний характеризуватися досить довгим напіврозпадом для досягнення мінімальної потужності дози і для опромінення всіх клітин під час фаз клітинного циклу, які найбільш чутливі до радіаційного випромінювання. Крім того, період напіврозпаду радіоактивного ізотопу повинен бути достатньо довгим для того, щоб забезпечити час, необхідний для виробництва, продажу і транспортування.

[00350] Іншими практичними рекомендаціями у виборі радіоактивного ізотопу для зазначеного застосування в протипухлинній терапії є доступність та якість. Чистота повинна бути належною і відтворюваною, оскільки слідові кількості домішок можуть негативно впливати на мічення радіоактивним ізотопом і радіохімічну чистоту фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом.

[00351] Як правило, кількість ділянок цільових рецепторів в пухлинах обмежена. У зв'язку з цим бажано, щоб радіоактивний ізотоп характеризувався високою специфічною активністю. Специфічна активність в основному залежить від способу одержання. Домішки металів-забруднювачів необхідно зводити до мінімуму, оскільки вони часто конкурують з радіоактивним ізотопом за хелатор, і їхні металеві комплекси конкурують за зв'язування рецепторів з хелатуючим засобом, міченим радіоактивним ізотопом.

[00352] Тип випромінювання, який є придатним для застосування в способах за даним винаходом, може варіювати. Наприклад, випромінювання за характером може бути електромагнітним або корпускулярним. Електромагнітне випромінювання в практичній реалізації даного винаходу включає без обмеження рентгенівське випромінювання і гамма-випромінювання. Корпускулярне випромінювання, що застосовується в практичній реалізації даного винаходу, включає без обмеження електронні промені (бета-частинки), пучки протонів,

пучки нейтронів, альфа-частинки і негативно заряджені пі-мезони. Дозу випромінювання можна доставляти з використанням традиційного для радіологічного лікування пристрою і способів, і шляхом інтраопераційних і стереотаксичних способів. Додаткові обговорення способів променевої терапії, придатних для застосування в практичній реалізації даного винаходу можна знайти в Steven A. Leibel et al., Textbook of Radiation Oncology (1998) (publ. W. B. Saunders Company), і, зокрема, в главах 13 і 14. Дозу випромінювання також можна доставляти за допомогою інших способів, таких як цільова доставка, наприклад, за допомогою радіоактивних "зерен", або за допомогою системної доставки цілеспрямовано впливаючих, мічених радіоактивним ізотопом кон'югатів. J. Padawer et al., Combined Treatment with Radioestradiol lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7:347-357 (1981). У практичній реалізації даного винаходу можна застосовувати інші способи доставки дози випромінювання.

[00353] Для протипухлинної терапії вивчали джерела випромінювання як α -, так і α b β -частинок. Альфа-частинки є особливо придатними цитотоксичними засобами, оскільки вони розсіюють велику кількість енергії в межах одного або двох діаметрів клітин. Джерела випромінювання β -частинок характеризуються відносно великою глибиною проникнення (2-12 мм в тканини) залежно від рівня енергії. Глибоке проникнення є особливо важливим відносно солідних пухлин, які характеризуються неоднорідними потоком крові та/або експресією рецепторів. Джерела випромінювання β -частинок забезпечують більш однорідне розподілення дози навіть при їхньому неоднорідному розподіленні в цільовій тканині.

[00354] В конкретному варіанті здійснення терапевтично ефективні кількості сполук та композицій, описаних в даному документі, вводять в комбінації з терапевтично ефективною кількістю випромінювання для лікування раку (наприклад, раку легень, такого як недрібноклітинний рак легень). Кількість необхідної дози випромінювання фахівець у цій галузі може визначити ґрунтуючись на відомих дозах для конкретного типу раку. Див., наприклад, Cancer Medicine 5th ed., Edited by R.C. Bast et al., July 2000, BC Decker.

[00355] Описане вище розкриття в цілому характеризує даний винахід. Більш повного розуміння можна досягти за допомогою посилання на наступні конкретні приклади. Дані приклади описані виключно для цілей ілюстрації та не припускають обмеження об'єму даного винаходу. Зміни в формі та заміну аналогів розглядають як умови, які можна запропонувати або представити як доцільні. Хоча в даному документі використовували конкретні терміни, такі терміни розглядаються в описовому сенсі, а не з метою обмеження.

ТИПОВІ ПРИКЛАДИ

Абревіатури

Ac ацетил

ACN ацетонітрил

Boc трет-бутоксикарбоніл

Cl хімічна іонізація

DIPEA N, N-діізопропілетиламін

DMF диметилформамід

DMSO диметилсульфоксид

dppf (дифенілфосфіно)фероцен

EDCI 3-(етилімінометиленаміно)-N, N-диметилпропан-1-амін

EDTA етилендіамінтетраоцтова кислота

EI іонізація електронним ударом

еквів. еквівалент(и)

EtOAc етилацетат

EtOH етанол

Et етил

г грам(и)

год. година(и)

HATU (диметиламіно)-N, N-диметил(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метанімінію гексафторфосфат

HOBT 1-гідроксибензотриазол

LAH літію-алюмінію гідрид

LCMS рідинна хроматографія - мас-спектрометрія

LRMS мас-спектрометрія з низьким розрізненням

Me метил

мг міліграм(и)

хв. хвилина(и)

мл мілілітр(и)

Ms мезитил або мезил

ЯМР ядерно-магнітний резонанс

PBS фосфатно-сольовий буферний розчин

5 PEG поліетиленгліколь

Ph феніл

KT, кт, к.т. кімнатна температура

SDS-PAGE електрофорез в поліакриламідному гелі в присутності натрію додецилсульфату

T3P пропілфосфоновий ангідрид (доступний від Archimica)

10 TFA трифтороцтова кислота

THF тетрагідрофуран

t_R час утримання

[00356] У всьому наступному описі таких способів необхідно розуміти, що за необхідності до різних реагентів та проміжних продуктів будуть додані придатні захисні групи та згодом видалені з них таким способом, який буде абсолютно зрозумілий фахівцю в галузі органічного синтезу. Загальноприйняті процедури використання таких захисних груп, а також приклади придатних захисних груп описані, наприклад, в "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). Також слід розуміти, що перетворення групи або замісника в іншу групу або замісник за допомогою хімічної маніпуляції може бути проведено з будь-яким проміжним або кінцевим продуктом згідно з шляхом синтезу у напрямку кінцевого продукту, в якому реалістичний тип перетворення обмежений лише специфічною несумісністю інших функціональних груп, які переносить молекула на даній стадії, а також умовами або реагентами, що використовуються для перетворення. Подібні специфічні несумісності і шляхи її подолання шляхом проведення відповідних перетворень і стадій синтезу в належному порядку будуть абсолютно зрозумілими фахівцю в галузі органічного синтезу. Приклади перетворень наведені нижче, і необхідно розуміти, що описані перетворення не обмежені лише характерними групами або замісниками, для яких перетворення проілюстровані у прикладах. Посилання на інші придатні перетворення та їхні описи наведені в "Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Посилання на інші придатні перетворення та їхні описи наведені в посібниках з органічної хімії, наприклад, "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992), або "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994).

[00357] Методики очищення проміжних і кінцевих продуктів включають, наприклад, пряму і зворотно-фазову хроматографію на колонці або пластинці, що обертається, перекристалізацію, перегонку та рідко-рідинну або твердо-рідинну екстракцію, які будуть абсолютно зрозумілими фахівцю в даній галузі. Визначення замісників і груп наведені як для формули I, за винятком випадків іншого визначення. Термін "кімнатна температура" і "температура навколишнього середовища" буде означати, якщо не зазначено інше, температуру від 16 до 25 °C. Термін "рефлюкс" буде означати, якщо не зазначено інше, по відношенню до використовуваного розчинника температуру для названого розчинника, що дорівнює точці кипіння або вище неї.

[00358] Нижче описується типовий спосіб LCMS, використовуваний для характеристики синтезованих сполук.

Рухома фаза: A: вода (0,01 % TFA); B: CAN (0,01 % TFA)

Градiєнт: 5 % B підвищується до 100 % B за 1,2 хв., 100 % B протягом 1,3 хв.

45 Швидкість потоку: 2,0 мл/хвилина

Колонка: SunFire C18, 4,6*50 мм, 3,5 мкм

Температура колонки: 50 °C

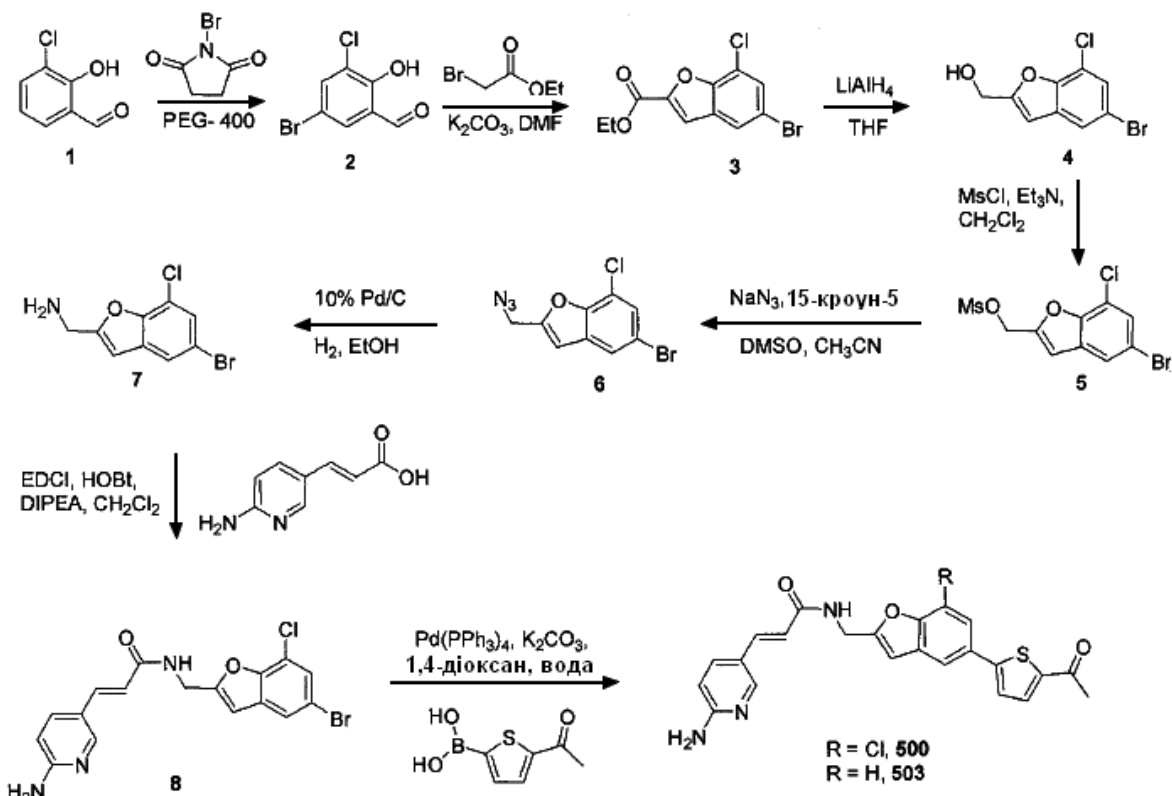
Виявлення: UV (214, 254 нм) і MS (ESI, тип Pos, 110-1000 а.о.м.).

50 Якщо не зазначено інше, час утримання, що реєструється для синтезованих сполук, одержували з використанням цього способу LCMS.

[00359] Слід розуміти, що сполуки, для яких не показаний конкретний синтез, можуть бути одержані згідно з загальними процедурами, розкритими в даному документі.

Приклад 1. Способи синтезу

55 Синтез (Е)-N-((5-(5-ацетилтіофен-2-іл)-7-хлорбензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (500) та (Е)-N-((5-(5-ацетилтіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (503)



[00360] Синтез 5-бром-3-хлор-2-гідроксибензальдегіду (2) 3-Хлор-2-гідроксибензальдегід (1) (10 г, 63,87 ммоль) розчиняли в PEG-400 (50 мл) при кімнатній температурі. Додавали N-бромсукцинімід (11,94 г, 67,06 ммоль) в реакційну суміш та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням 5-бром-3-хлор-2-гідроксибензальдегіду (2), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

[00361] Синтез етил-5-бром-7-хлорбензофуран-2-карбоксилату (3) 5-Бром-3-хлор-2-гідроксибензальдегід (2) (13,90 г, 59,03 ммоль) розчиняли в DMF при кімнатній температурі. Додавали етил-2-бромацетат (10,19 мл, 88,55 ммоль) та калію карбонат (20,40 г, 147,58 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 120 °C протягом 2 год. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-4 % етилацетат/н-гексан) з одержанням етил-5-бром-7-хлорбензофуран-2-карбоксилату (3). (Вихід: 4,40 г, 25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71-7,66 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,10-4,08 (m, 2H), 1,50-1,49 (m, 3H).

[00362] Синтез (5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метанолу (4) Етил-5-бром-7-хлорбензофуран-2-карбоксилат (3) (4,80 г, 15,82 ммоль) розчиняли в THF (150 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до -20 °C та краплями додавали 1 М літію-алюмінію гідрид в THF (11 мл, 11 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв., переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×250 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-15 % етилацетат/н-гексан) з одержанням (5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метанолу (4). (Вихід: 3 г, 73 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,66-5,63 (m, 1H), 4,62 (d, J=4 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 262,5 [M+H]⁺, t_R=2,30 хв.

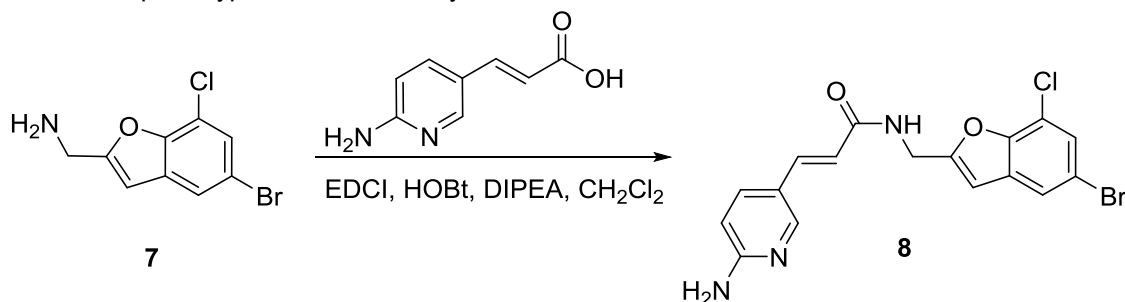
[00363] Синтез (5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метил-метансульфонату (5) (5-Бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метанол (4) (4 г, 15,29 ммоль) розчиняли в дихлорметані (40 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та краплями додавали триетиламін (3,19 мл, 22,94 ммоль), а потім метансульфонілхлорид (1,44 мл, 18,35 ммоль). Забезпечували нагрівання

реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували дихлорметаном (3×250 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 4,8 г неочищеного (5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метилметансульфонату (5), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,33 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 339,56 [M+H]⁺, t_R=2,78 хв.

[00364] Синтез 2-(азидометил)-5-бром-7-хлорбензофурану (6) (5-Бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метилметансульфонат (5) (4,8 г, 14,13 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (48 мл) при кімнатній температурі. Додавали натрію азид (1,83 г, 28,26 ммоль), диметилсульфоксид (1,50 мл, 21,20 ммоль) та 15-кроун-5 (0,48 г, 2,12 ммоль) в реакційну суміш при кімнатній температурі, а потім реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 30 хв. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×250 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням 4 г неочищеного 2-(азидометил)-5-бром-7-хлорбензофурану (6), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,75 (s, 2H).

[00365] Синтез (5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метанаміну (7) 2-(Азидометил)-5-бром-7-хлорбензофуран (6) (4 г, 13,96 ммоль) розчиняли в етанолі (40 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш дегазували за допомогою газоподібного N₂ та додавали 10 % паладію на вугіллі (0,8 г). Реакційну суміш продували газоподібним H₂ та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску з одержанням 3,45 г неочищеного (5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метанаміну (7), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 262,0 [M+H]⁺, t_R=1,80 хв.

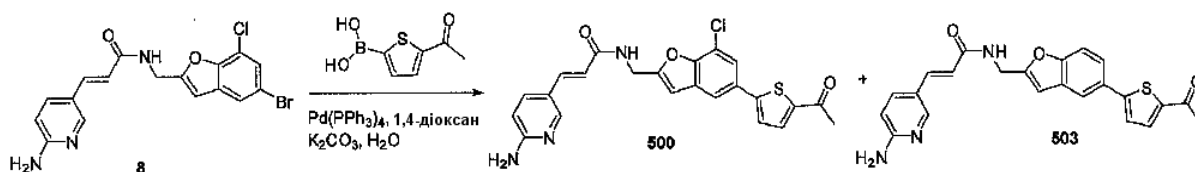
Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метил)акриламід (8)
Загальна процедура 1: Амідне сполучення



[00366] (5-Бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метанамін (7) (3,45 г, 13,24 ммоль) розчиняли в дихлорметані (35 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (3,25 г, 19,86 ммоль), EDCI (3,04 г, 15,89 ммоль) та HOBT (2,14 г, 15,89 ммоль), а потім DIPEA (6,80 мл, 39,72 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 8 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×250 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-5 % MeOH в CH₂Cl₂) з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метил)акриламід (8). (Вихід: 5,14 г, 95 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,69-8,67 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,35 (d, J=16 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,54-6,52 (m, 1H), 6,43 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 406,6 [M+H]⁺, t_R=2,04 хв.

Синтез (Е)-N-((5-(5-ацетилтіофен-2-іл)-7-хлорбензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (500) та (Е)-N-((5-(5-ацетилтіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (503)

Загальна процедура 2: Перехресне сполучення

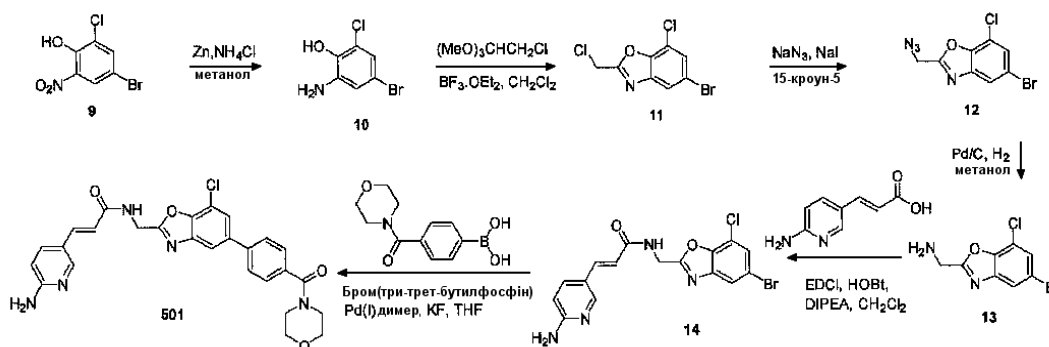


[00367] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метил)акриламід (8) (0,23 г, 0,56 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (3 мл) при кімнатній температурі та дегазували газоподібним N_2 протягом 5 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,032 г, 0,02 ммоль) та 5-ацетилтіофен-2-боронову кислоту (0,14 г, 0,84 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували протягом 5 хв. Додавали дегазований розчин K_2CO_3 (0,12 г, 0,84 ммоль) в 0,5 мл води та реакційну суміш піддавали опроміненню мікрохвилями протягом 15 хвилин при 80 °C. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-6 % MeOH в CH_2Cl_2) з одержанням (E)-N-((5-(5-ацетилтіофен-2-іл)-7-хлорбензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (500) та (E)-N-((5-(5-ацетилтіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (503).

[00368] Дані для 500: (Вихід: 0,017 г, 6,65 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,66-8,63 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,36 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 4H), 4,60 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,55-2,50 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 452,93 $[M+H]^+$, $t_R=2,06$ хв.

[00369] Дані для 503: (Вихід: 0,02 г, 8 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,61-8,58 (m, 1H), 8,08 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J_1=2$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,35 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 4H), 4,57 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,55-2,50 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 418,48 $[M+H]^+$, $t_R=1,92$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід (501):



[00370] Синтез 2-аміно-4-бром-6-хлорфенолу (10) 4-Бром-2-хлор-6-нітрофенол (9) (10 г, 39,61 ммоль) розчиняли в метанолі (100 мл) при кімнатній температурі. Додавали цинковий пилок (13 г, 198 ммоль) в реакційну суміш, а потім краплями додавали насичений NH_4Cl (100 мл) при кімнатній температурі (ОБЕРЕЖНО: Спостерігається екзотермічна реакція). Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 1 год. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, фільтрували та промивали етилацетатом (3×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного 2-аміно-4-бром-6-хлорфенолу (10), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,97-8,85 (bs, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,57-5,10 (bs, 2H).

[00371] Синтез 5-бром-7-хлор-2-(хлорметил)бензо[d]оксазолу (11) 2-Хлор-1,1,1-триметоксіетан (0,3 мл, 2,04 ммоль) розчиняли в дихлорметані (20 мл) при кімнатній температурі та охолоджували до 0 °C. Краплями додавали бортрифторид етерат (0,5 мл, 4,09 ммоль), а потім 2-аміно-4-бром-6-хлорфенол (10) (0,5 г, 2,25 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в насиченому розчині $NaHCO_3$ та екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної сполуки, яку очищали хроматографією на силікагелі (0-20 % етилацетат/н-гексан) з одержанням 5-бром-7-хлор-2-(хлорметил)бензо[d]оксазолу (11). (Вихід: 0,18 г, 19 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H),

7,58 (s, 1H), 4,78 (s, 2H).

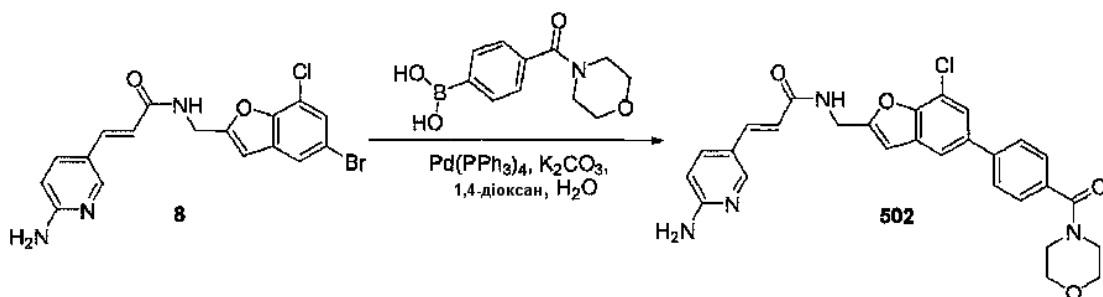
[00372] Синтез 2-(азидометил)-5-бром-7-хлорбензо[d]оксазолу (12) 5-Бром-7-хлор-2-(хлорметил)бензо[d]оксазол (11) (0,1 г, 0,35 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (2 мл) при кімнатній температурі. Додавали натрію азид (0,03 г, 0,42 ммоль), 15-кроун-5 (0,010 г) та натрію йодид (0,03 г, 0,177 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 18 год. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 0,13 г неочищеного 2-(азидометил)-5-бром-7-хлорбензо[d]оксазолу (12), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J=2 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H).

[00373] Синтез (5-бром-7-хлорбензо[d]оксазол-2-іл)метанаміну (13) 2-(Азидометил)-5-бром-7-хлорбензо[d]оксазол (12) (0,3 г, 1,04 ммоль) розчиняли в метанолі (40 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш дегазували за допомогою газоподібного N₂ та додавали 10 % паладію на вугіллі (0,06 г). Реакційну суміш продували газоподібним H₂ та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (5-бром-7-хлорбензо[d]оксазол-2-іл)метанаміну (13), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: маса/заряд 262,98 [M+H]⁺, t_R=1,71 хв.

[00374] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-бром-7-хлорбензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід (14) (5-Бром-7-хлорбензо[d]оксазол-2-іл)метанамін (13) (0,5 г, 1,91 ммоль) розчиняли в дихлорметані (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (0,37 г, 2,29 ммоль), EDCI (0,43 г, 2,29 ммоль) та HOBT (0,31 г, 2,29 ммоль), а потім DIPEA (0,65 мл, 3,82 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 8 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-5 % MeOH в CH₂Cl₂) з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-бром-7-хлорбензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід (14). (Вихід: 0,14 г, 18 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80-8,77 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66-7,36 (m, 1H), 7,34 (d, J=16 Гц, 1H), 6,49-6,35 (m, 4H), 4,71 (d, J=5,6 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 409,0 [M+H]⁺, t_R=1,89 хв.

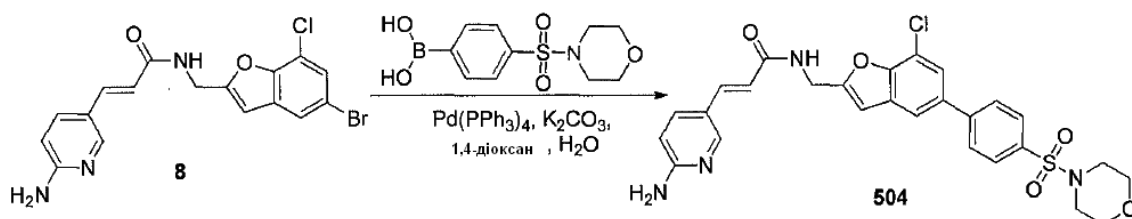
[00375] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід (501) (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-бром-7-хлорбензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід (14) (0,02 г, 0,049 ммоль) розчиняли в THF (2 мл) при кімнатній температурі та дегазували газоподібним N₂ протягом 15 хв. Додавали бром(три-трет-бутилфосфін)Pd(I) (1 мг) та 4-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонову кислоту (0,02 г, 0,073 ммоль) та KF (0,01 г, 0,15 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували протягом 5 хв. Реакційну суміш піддавали опроміненню мікрохвилями протягом 30 хв. при 100 °С. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної сполуки, яку очищали хроматографією на силікагелі (0-6 % MeOH в CH₂Cl₂) з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід (501). (Вихід: 0,009 г, 36 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83-8,80 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 3H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 (d, J=16 Гц, 1H), 6,50-6,44 (m, 4H), 4,74 (d, J=6 Гц, 1H), 3,63-3,41 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 518,24 [M+H]⁺, t_R=1,82 хв.

[00376] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (502)



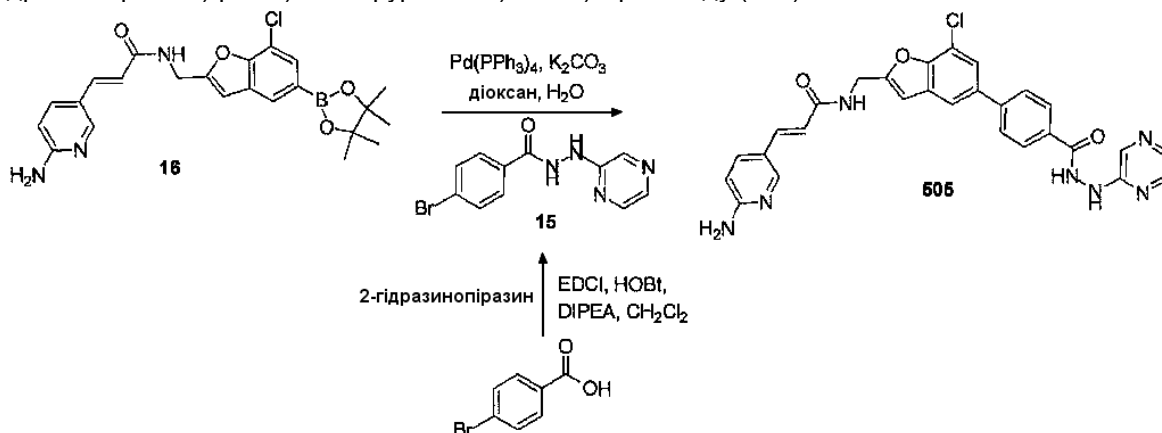
[00377] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метил)акриламід (0,20 г, 0,49 ммоль) (8) розчиняли в 1,4-діоксані (3 мл) при кімнатній температурі та дегазували газоподібним N_2 протягом 5 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,028 г, 0,02 ммоль) та 4-морфолін-4-карбонілфенілборонову кислоту (0,17 г, 0,73 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували протягом 5 хв. Додавали дегазований розчин K_2CO_3 (0,10 г, 0,73 ммоль) в 0,5 мл води та реакційну суміш піддавали опроміненню мікрохвилями протягом 1 год. при 80 °С. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної сполуки, яку очищали хроматографією на силікагелі (0-6 % MeOH в CH_2Cl_2) з одержанням (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (502). (Вихід: 0,12 г, 47 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,66-8,63 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 4H), 4,60 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (s, 8H). LCMS: маса/заряд 517,98 $[M+H]^+$, $t_R=1,88$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (504)



[00378] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (504) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 10 мг, 10 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,65 (s, 1H), 8,08 (d, J=4 Гц, 1H), 8,03-7,99 (m, 3H), 7,82 (t, J=2 Гц, 3H), 7,62 (d, J=6 Гц, 1H), 7,35 (d, J=16 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,42 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,65 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,92 (t, J=4,4 Гц, 4H). LCMS: маса/заряд 553,4 $[M+H]^+$, $t_R=1,97$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-(піразин-2-іл)гідразинкарбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (505)

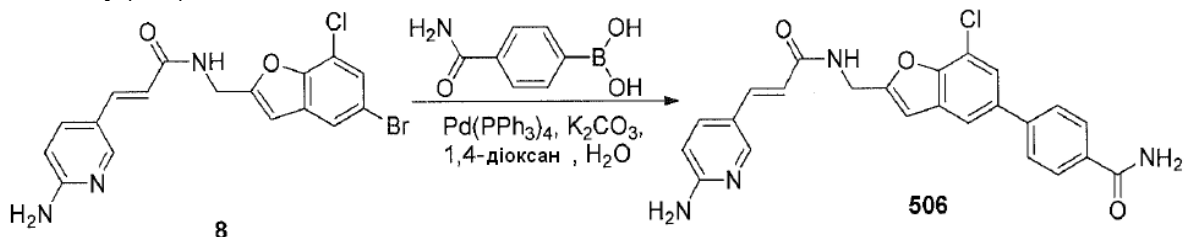


[00379] Синтез 4-бром-N'-(піразин-2-іл)бензогідрозиду (15) 4-Бромбензойну кислоту (0,5 г, 2,4 ммоль) розчиняли в дихлорметані (20 мл) та охолоджували до 0 °С. Додавали 2-гідразиніпіразин (0,32 г, 2,9 ммоль), EDCI (0,55 г, 2,9 ммоль), HOBT (0,39 г, 2,9 ммоль) та DIPEA

(0,96 г, 7,4 ммоль) при 0 °С. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в воду (100 мл) та екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-5 % MeOH в CH_2Cl_2) з одержанням 4-бром-N'-(піразин-2-іл)бензогідразиду (15). (Вихід: 0,15 г, 20 %). LCMS: маса/заряд 295,18 $[\text{M}+2]$, $t_R=1,8$ хв.

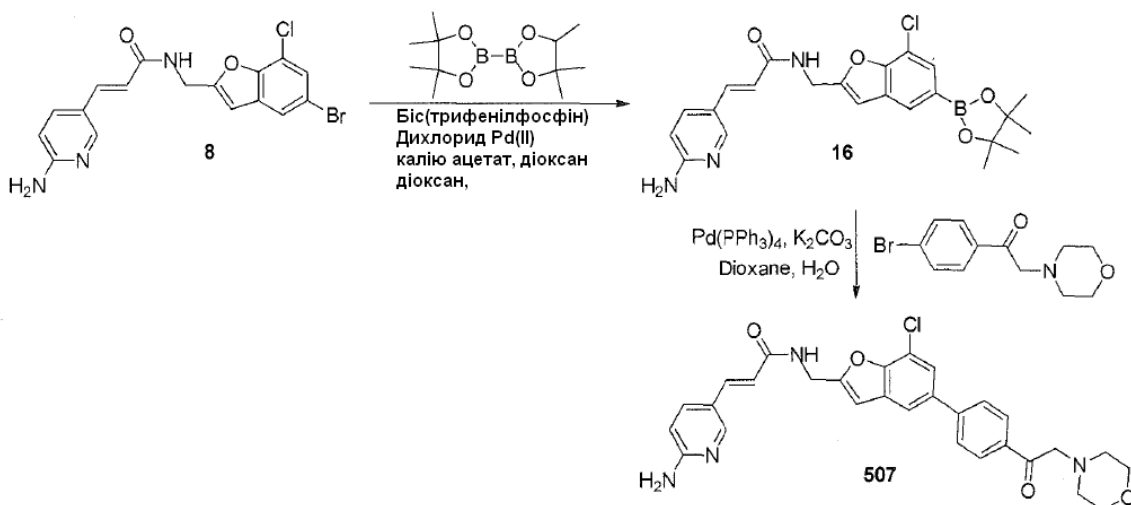
[00380] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-(піразин-2-іл)гідразинкарбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (505) (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (16) (0,25 г, 0,55 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (2 мл) при кімнатній температурі та дегазували з використанням N_2 протягом 5 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (31 мг, 20 мол. %) та 4-бром-N'-(піразин-2-іл)бензогідразид (0,24 г, 0,82 ммоль) та перемішували протягом 5 хв. Додавали дегазований розчин K_2CO_3 (0,15 г, 1,1 ммоль) в 2 мл води та реакційну суміш піддавали опроміненню мікрохвилями протягом 30 хв. при 100 °С. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-(піразин-2-іл)гідразин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (505). (Вихід: 0,01 г, 4 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,66 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 8,03 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,97 (s, 2H), 7,88 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (dd, $J_1, J_2=2,4$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 4H), 4,60 (d, $J=5,6$ Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 540,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,73$ хв.

Синтез (Е)-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензамід (506)



[00381] (Е)-4-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензамід (506) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,12 мг, 12 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, $J=4$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=4$ Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 3H), 7,83-7,75 (m, 3H), 7,62 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,42 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 446,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=4,84$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-морфоліноацетил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (507)

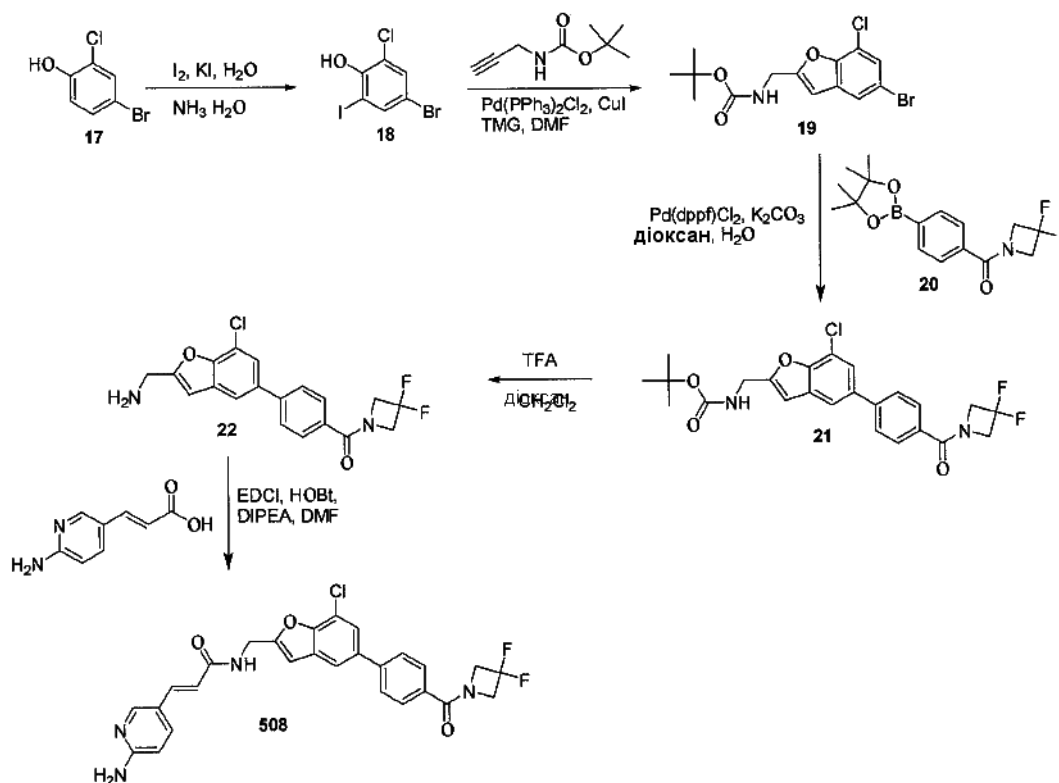


[00382] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (16) (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-

бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метил)акриламід (8) (0,5 г, 1,22 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані при кімнатній температурі. Додавали 4,4,4',4',5,5,5'-гептаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (0,62 г, 2,44 ммоль) та калію ацетат (0,24 г, 2,44 ммоль) та реакційну суміш дегазували з використанням N_2 протягом 15 хв., потім додавали біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид (0,08 г, 0,12 ммоль). Реакційну суміш піддавали опроміненню мікрохвилями протягом 40 хв. при 100 °С. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-4 % MeOH в CH_2Cl_2) з одержанням (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (16). (Вихід: 0,3 г, 55 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,63 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,07 (d, J=2 Гц, 1H), 7,90 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,61 (dd, J₁, J₂=2,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=16 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,48-6,39 (m, 4H), 4,58 (d, J=5,6 Гц, 2H), 1,33 (s, 12H).

[00383] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-морфоліноацетил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (507) (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (16) (0,05 г, 0,11 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (2 мл) при кімнатній температурі та дегазували з використанням N_2 протягом 5 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (7 мг, 20 мол. %) та 1-(4-бромфеніл)-2-морфоліноетанон (0,47 г, 0,16 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували протягом 5 хв. Додавали дегазований розчин K_2CO_3 (0,03 г, 0,22 ммоль) в 2 мл води та реакційну суміш піддавали опроміненню мікрохвилями протягом 30 хвилин при 100 °С. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в воду та екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-5 % MeOH в CH_2Cl_2) з одержанням (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-морфоліноацетил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (507). (Вихід: 0,01 г, 10 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,63 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,08 (d, J=4,4 Гц, 3H), 7,96 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,77 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, J₁, J₂=2,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=16 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,48-6,40 (m, 4H), 4,61 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,88 (s, 2H) 3,60-3,58 (m, 4H), 3,34-3,32 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 531,4 $[M+H]^+$, t_R =1,65 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (508)



[00384] Синтез 4-бром-2-хлор-6-йодфенолу (18) 4-Бром-2-хлорфенол (17) (2,06 г, 10,0

ммоля) розчиняли в аміаці (30 мл). Додавали KI (0,166 г, 1,0 ммоль) в 5 мл води та йод (2,54 г, 10,0 ммоль) при 25 °С та реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 4 год. Реакційну суміш гасили водою, підкисляли з використанням концентрованої HCl та екстрагували етилацетатом (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10-20 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням 4-бром-2-хлор-6-йодфенолу (18) (2,3 г, 70,0 % вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LCMS: маса/заряд 332,1 [M+H]⁺, t_R=1,92 хв.

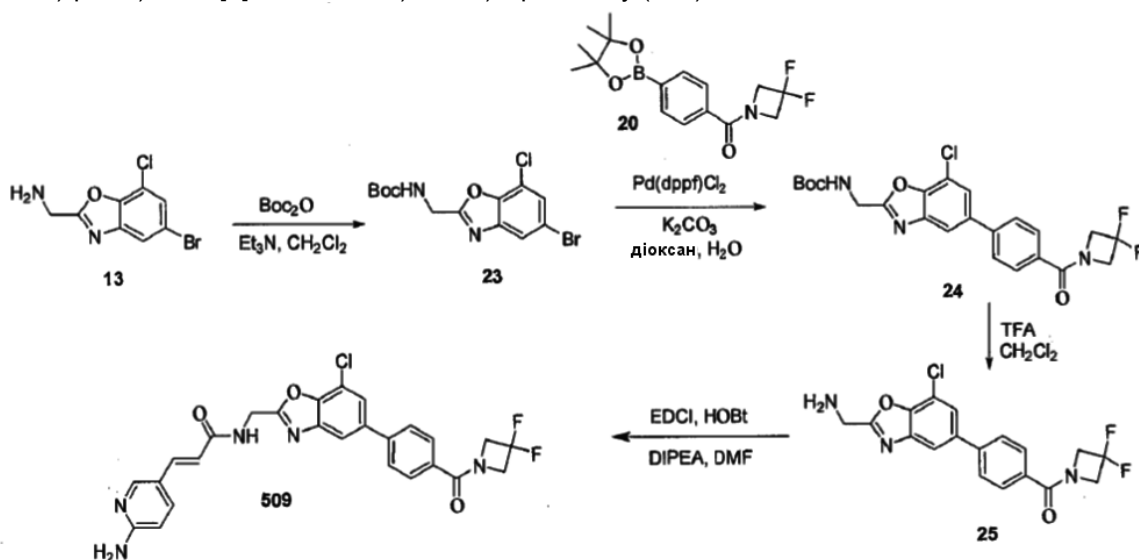
[00385] Синтез трет-бутил(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (19) 4-Бром-2-хлор-6-йодфенол (18) (500 мг, 1,5 ммоль) розчиняли в DMF (10 мл). Додавали трет-бутилпроп-2-інілкарбамат (233 мг, 1,5 ммоль) та тетраметилгуанідин (TMG) (345 мг, 3,0 ммоль), CuI (28,8 мг, 0,15 ммоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (105 мг, 0,15 ммоль) при 25 °С в атмосфері азоту та перемішували при 40 °С протягом 16 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10-20 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (19) (240 мг, 44,4 % вихід). LCMS: маса/заряд 381,9 [M+Na]⁺, t_R=2,05 хв.

[00386] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (21) Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (21) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (60 %). LCMS: маса/заряд 477,0 [M+H]⁺, t_R=1,91 хв.

[00387] Синтез (4-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)(3,3-дифторазетидин-1-іл)метанону (22) (4-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)(3,3-дифторазетидин-1-іл)метанон синтезували з використанням загальної процедури 3 (див. нижче, перетворення 24 в 25). Вихід (89 %). LCMS: маса/заряд 377,0 [M+H]⁺, t_R=1,36 хв.

[00388] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (508) (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (508) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (12 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,10-7,65 (m, 8H), 7,51-7,36 (m, 2H), 6,95-6,52 (m, 3H), 4,60 (s, 4H), 4,45 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 523,1 [M+H]⁺, t_R=1,39 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід (509)



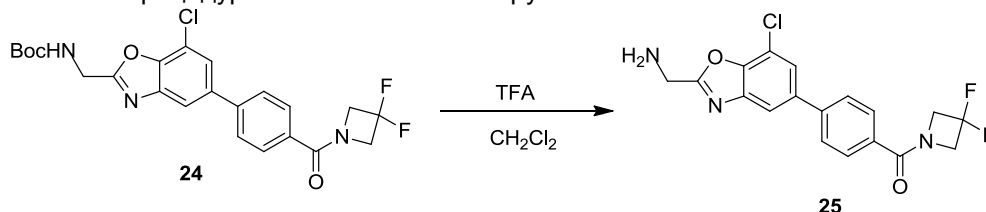
[00389] Синтез трет-бутил(5-бром-7-хлорбензо[d]оксазол-2-іл)метилкарбамату (23) (5-Бром-7-хлорбензо[d]оксазол-2-іл)метанамін (13) (640 мг, 2,46 ммоль) розчиняли в дихлорметані (20 мл). Додавали ди-трет-бутилдикарбонат (638 мг, 2,95 ммоль) та триетиламін (496 мг, 4,92 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували дихлорметаном (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного трет-бутил(5-бром-7-хлорбензо[d]оксазол-2-іл)метилкарбамату (23), який використовували без додаткового

очищення на наступній стадії. LCMS: маса/заряд 305,0 [M-55]⁺, t_R=1,87.

[00390] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метилкарбамату (24) Суміш трет-бутил(5-бром-7-хлорбензо[d]оксазол-2-іл)метилкарбамату (23) (310 мг, 0,86 ммоль), морфоліно(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метанону (20) (278 мг, 0,86 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (63 мг, 0,086 ммоль) та K₂CO₃ (237 мг, 1,72 ммоль) в 15 мл діоксану та 3 мл H₂O перемішували при 85 °C в атмосфері азоту протягом 3 год. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та розчинники видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метилкарбамату (24) у вигляді жовтої твердої речовини (вихід: 180 мг, 44 %). LCMS: маса/заряд 422 [M-55]⁺; t_R=1,77 хв.

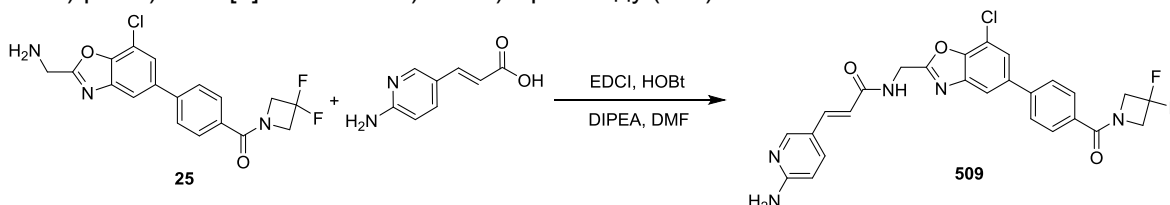
Синтез (4-(2-(амінометил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-іл)феніл)(3,3-дифторазетидин-1-іл)метанону (25)

Загальна процедура 3. Зняття захисної групи Boc



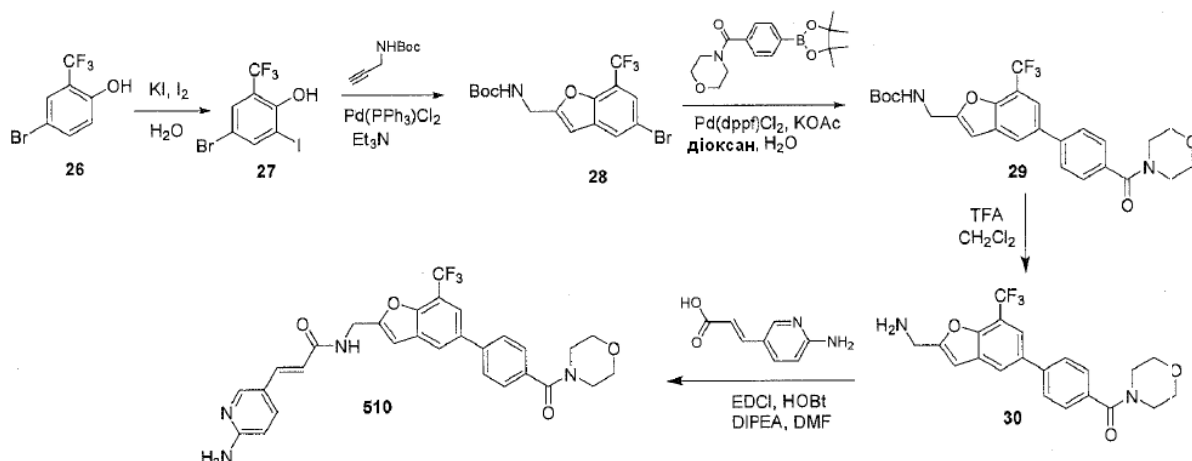
[00391] Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метилкарбамат (24) (100 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл). Додавали TFA (3 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (4-(2-(амінометил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-іл)феніл)(3,3-дифторазетидин-1-іл)метанону (25), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 378,1 [M+H]⁺; t_R=1,69 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід (509)



[00392] (4-(2-(Амінометил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-іл)феніл)(3,3-дифторазетидин-1-іл)метанон (25) (100 мг, 0,265 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (44 мг, 0,65 ммоль) при 0 °C. Краплями додавали EDCI (100 мг, 0,53 ммоль) та HOBT (72 мг, 0,53 ммоль) при 0 °C, а потім DIPEA (68 мг, 0,53 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (25 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід (509). Вихід (46 мг, 33 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09-8,08 (m, 1H), 7,92 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 6H), 7,5 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,54 (d, J=15,7 Гц, 1H), 4,85-4,83 (m, 4H), 4,63-4,51 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 524,2[M+H]⁺; t_R=1,35 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (510)



[00393] Синтез 4-бром-2-йод-6-(трифторметил)фенолу (27) Суміш 4-бром-2-(трифторметил)фенолу (26) (8 г, 33,3 ммоль), KI (16 г, 99,9 ммоль) та I₂ (8,5 г, 33,3 ммоль) в 50 мл NH₃OH та 50 мл H₂O перемішували при 30 °С протягом 16 год. Додавали HCl в розчин для досягнення pH 7. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 4-бром-2-йод-6-(трифторметил)фенолу (27) у вигляді білої твердої речовини (вихід: 8 г, 67 %). LCMS: t_R=1,53 хв.

[00394] Синтез трет-бутил(5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (28) Суміш 4-бром-2-йод-6-(трифторметил)фенолу (27) (1 г, 2,7 ммоль), трет-бутил проп-2-інілкарбамату (500 мг, 3,24 ммоль), Pd(PPh₃)Cl₂ (118 мг, 0,27 ммоль) та CuI (51 мг, 0,27 ммоль) в 20 мл триетиламіну перемішували при 80 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (28) у вигляді білої твердої речовини (вихід: 600 мг, 57 %). LCMS: маса/заряд 417,9 [M+Na]⁺; t_R=2,04 хв.

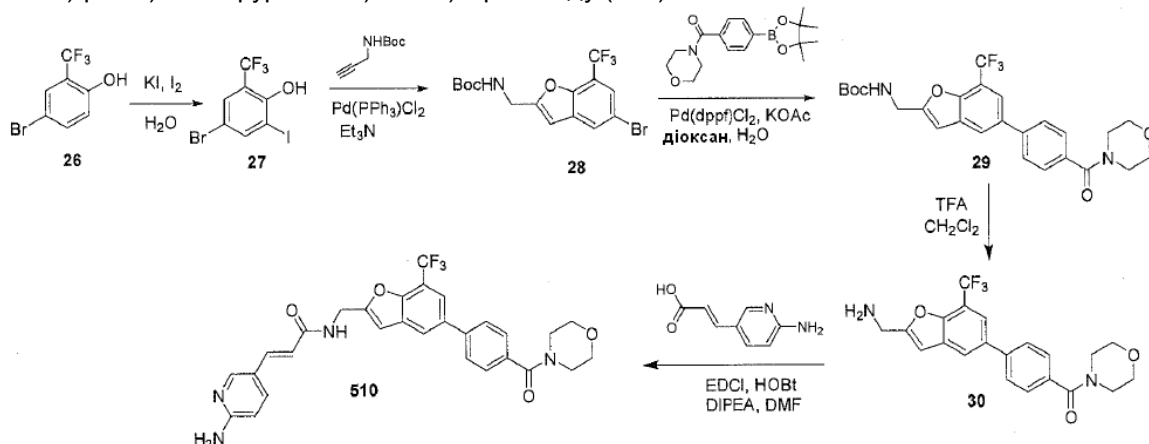
[00395] Синтез трет-бутил(5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (29) Суміш трет-бутил(5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (28) (200 мг, 0,51 ммоль), морфоліно(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метанону (193 мг, 0,61 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0,051 ммоль) та KOAc (100 мг, 1,02 ммоль) в 8 мл діоксану та 2 мл H₂O перемішували при 85 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (40 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату 7 у вигляді білої твердої речовини. (Вихід: 150 мг, 47 %). LCMS: маса/заряд 505,0 [M+H]⁺; t_R=1,85 хв.

[00396] Синтез (4-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанону (30) Трет-бутил(5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат 29 (120 мг, 0,24 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (4 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (4-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанону (30), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 405,0[M+H]⁺; t_R=1,316 хв.

[00397] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (510) (4-(2-(Амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанон (30) (неочищений продукт з попередньої стадії, 0,24 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилової кислоти (39 мг, 0,24 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Краплями додавали EDCI (55 мг, 0,28 ммоль) та HOBt (32 мг, 0,24 ммоль) в дану реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (93 мг, 0,72 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 2 год. Реакційну суміш переносили в воду (20 мл) та екстрагували за

допомогою EtOAc (25 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (вихід: 68 мг, 52 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,25-8,21 (m, 4H), 8,11 (dd, J=2,0 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 7,87-7,82 (m, 3H), 7,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=15,8 Гц, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 6,62 (d, J=15,8 Гц, 1H), 4,64 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,41-3,32 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 551,1 [M+H]⁺; t_R=1,423 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-трет-бутил-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (511)



[00398] 4-Бром-2-трет-бутил-6-йодфенол (32) синтезували згідно з процедурою, описаною вище для перетворення 26 в 27. Вихід (37 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 1,39 (s, 9H).

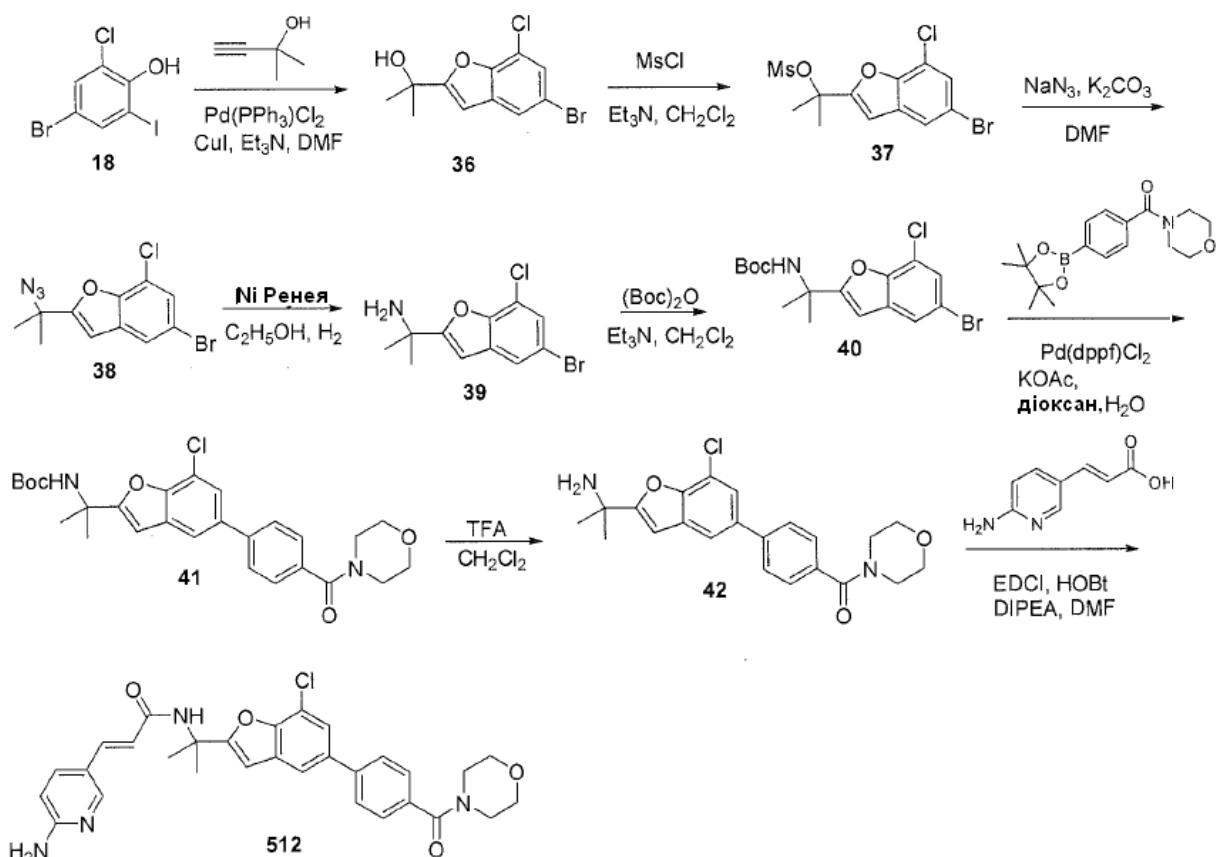
[00399] Трет-бутил(5-бром-7-трет-бутилбензофуран-2-іл)метилкарбамат (33) синтезували згідно з процедурою, описаною вище для перетворення 27 в 28. Вихід (27 %). LCMS: t_R=1,427 хв.

[00400] Трет-бутил(7-трет-бутил-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (35) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (59 %). LCMS: маса/заряд 493,2 [M+H]⁺; t_R=1,945 хв.

[00401] (4-(2-(Амінометил)-7-трет-бутилбензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанон 35 синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 393,1 [M+H]⁺; t_R=0,874 хв.

[00402] ((E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-трет-бутил-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (511) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (40 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (t, J=6,2 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15-8,08 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 3H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,37 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,61 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3,71-3,40 (m, 8H), 1,50 (s, 9H). LCMS: маса/заряд 539,2 [M+H]⁺; t_R=1,477 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)пропан-2-іл)акриламід (512)



[00403] Синтез 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-олу (36) 2-(5-Бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-ол (36) синтезували згідно з процедурою, описаною вище для перетворення 27 в 28. Вихід (71 %). LCMS: маса/заряд=271,0 $[\text{M}-\text{OH}]^+$; $t_R=1,192$ хв.

5 [00404] Синтез 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-ілметансульфонату (37) 2-(5-Бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-ол (36) (500 мг, 1,74 ммоль) розчиняли в дихлорметані (15 мл). Додавали метансульфонілхлорид (299 мг, 2,08 ммоль) та триетиламін (263 мг, 2,61 ммоль) при 0°C , забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували дихлорметаном (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-ілметансульфонату (37), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: маса/заряд 270,9 $[\text{M}-\text{OMs}]^+$; $t_R=1,38$ хв.

10 [00405] Синтез 2-(2-азидпропан-2-іл)-5-бром-7-хлорбензофурану (38) 2-(5-Бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-ілметансульфонат (37) (неочищений, 1,74 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл). Додавали натрію азид (226 мг, 3,48 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 80°C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням 450 мг неочищеного 2-(2-азидпропан-2-іл)-5-бром-7-хлорбензофурану (38), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: маса/заряд 270,9 $[\text{M}-\text{N}_3]^+$; $t_R=1,37$ хв.

20 [00406] Синтез 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-аміну (39) 2-(2-Азидпропан-2-іл)-5-бром-7-хлорбензофуран (38) (100 мг, 0,32 ммоль) розчиняли в метанолі (2 мл). Додавали Ni Ренея (100 мг, вологий) в атмосфері водню та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 70 мг неочищеного 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-аміну (39), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. LCMS: маса/заряд 271 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; $t_R=0,87$ хв.

30 [00407] Синтез трет-бутил-2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-ілкарбамату (40) 2-(5-Бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-аміну (39) (220 мг, 0,77 ммоль) розчиняли в дихлорметані (5 мл) та додавали де-трет-бутилдикарбонат (184 мг, 0,847 ммоль) при 0°C . Додавали триетиламін (116 мг, 1,15 ммоль) в реакційну суміш та перемішували при кімнатній температурі

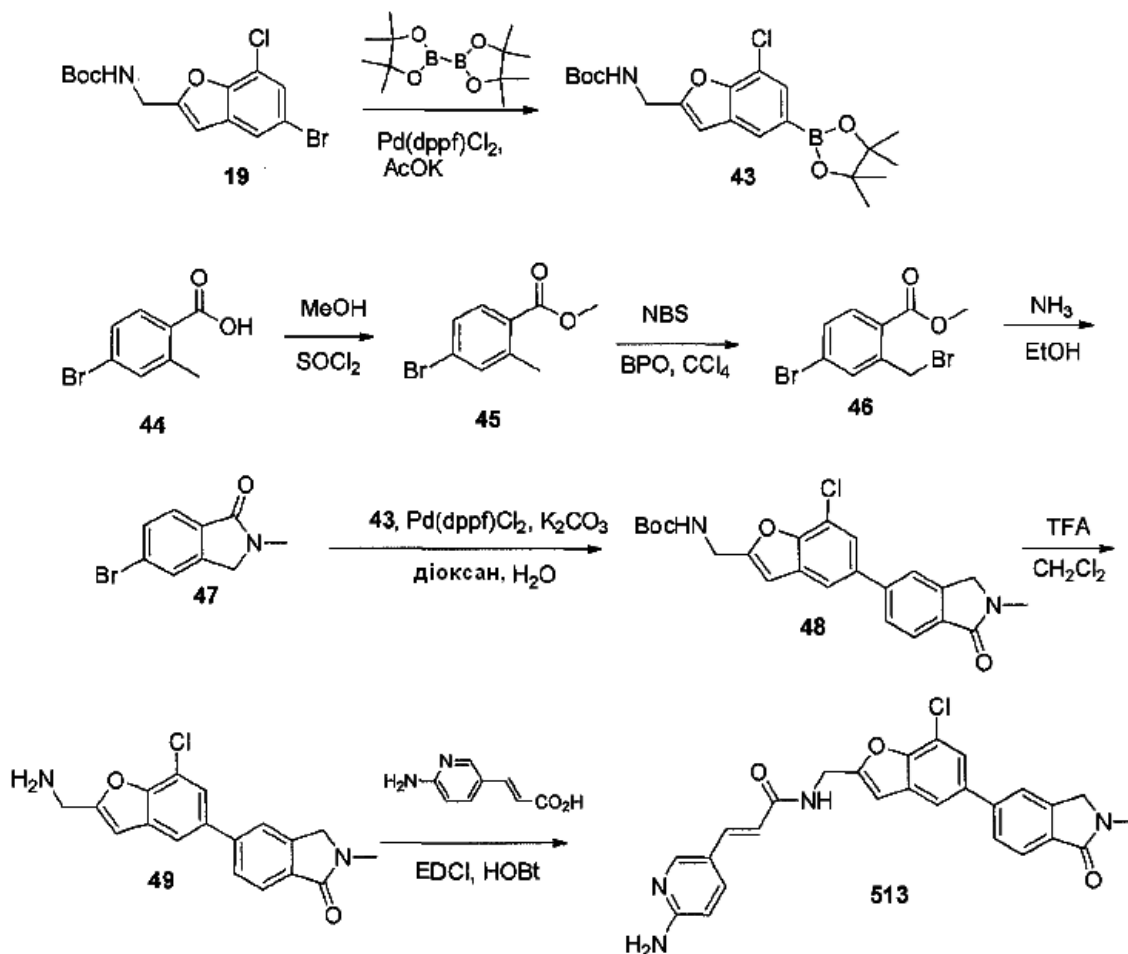
протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували дихлорметаном (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією (0-10 % етилацетат/н-гексан) з одержанням трет-бутил-2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)пропан-2-ілкарбамату 57. Вихід (100 мг, 87 %). LCMS: маса/заряд 410,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $t_R=1,33$ хв.

[00408] Синтез трет-бутил-2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)пропан-2-ілкарбамату (41) Трет-бутил-2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)пропан-2-ілкарбамат (41) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (78 %). LCMS: маса/заряд 499,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,90$ хв.

[00409] Синтез (4-(2-(2-амінопропан-2-іл)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанону (42) (4-(2-(2-Амінопропан-2-іл)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанон (42) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 382,0 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$, $t_R=1,337$ хв.

[00410] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)пропан-2-іл)акриламід (512) (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-(2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)пропан-2-іл)акриламід (512) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (11 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=9,9$ Гц, 2H), 7,87 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,61 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 3,71-3,55 (m, 8H), 1,72 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 545,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,498$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (513)



[00411] Синтез трет-бутил((7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)карбамату (43) Трет-бутил((7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)карбамат (43) синтезували згідно з процедурою, описаною нижче для синтезу трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-

(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (60).

[00412] Синтез метил-4-бром-2-метилбензоату (45) 4-Бром-2-метилбензойну кислоту (44) (2,5 г, 11,6 ммоль) розчиняли в метанолі (30 мл). Додавали SOCl_2 (4069 мг, 34,2 ммоль) при 0 °C. Після додавання суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрували з одержанням неочищеного метил-4-бром-2-метилбензоату 45, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Вихід (75,5 %). LCMS: маса/заряд 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,91$ хв.

[00413] Синтез метил-4-бром-2-(бромметил)бензоату (46) Розчин метил-4-бром-2-метилбензоату 45 (2000 мг, 8,77 ммоль), N-бромсукциніміду (NBS) (3035 мг, 17,54 ммоль), бензоїл пероксиду (BPO) (1061 мг, 4,39 ммоль) в CCl_4 (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури, суміш промивали сольовим розчином (20 мл X 2) та сушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (2-5 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням метил-4-бром-2-(бромметил)бензоату 46 у вигляді білої твердої речовини (вихід: 1,8 г, 67 %). LCMS: маса/заряд 308,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,88$ хв.

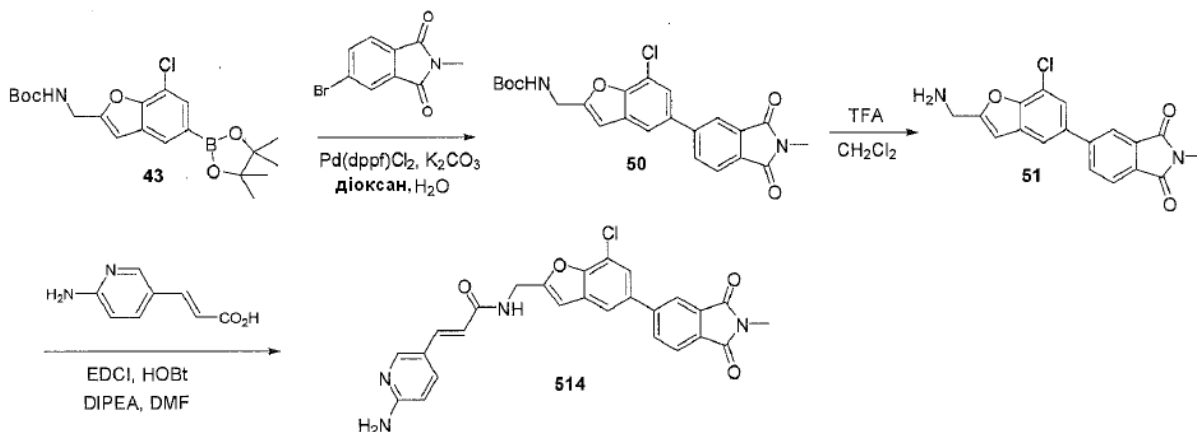
[00414] Синтез 5-бром-2-метилізоіндолін-1-ону (47) Розчин 4-бром-2-(бромметил)бензоату 46 (1000 мг, 3,27 ммоль) в 30 % аміаці в етанолі (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли при пониженому тиску, а залишок виливали в 10 мл води та екстрагували етилацетатом (15 мл X 3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 5-бром-2-метилізоіндолін-1-ону 47 у вигляді білої твердої речовини (вихід: 400 мг, 54 %). LCMS: маса/заряд 226,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,49$ хв.

[00415] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (48) Трет-бутил(7-хлор-5-(2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (48) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (79 %). LCMS: маса/заряд 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,20$ хв.

Синтез 5-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)-2-метилізоіндолін-1-ону (49) 5-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)-2-метилізоіндолін-1-он (49) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (70 %). LCMS: маса/заряд 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,17$ хв.

[00416] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (513) (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (513) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (13,8 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67-8,64 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 2H), 7,82-7,61 (m, 5H), 7,36 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 3H), 4,61-4,52 (m, 4H), 3,10 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 473,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,55$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2-метил-1,3-діоксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (514)



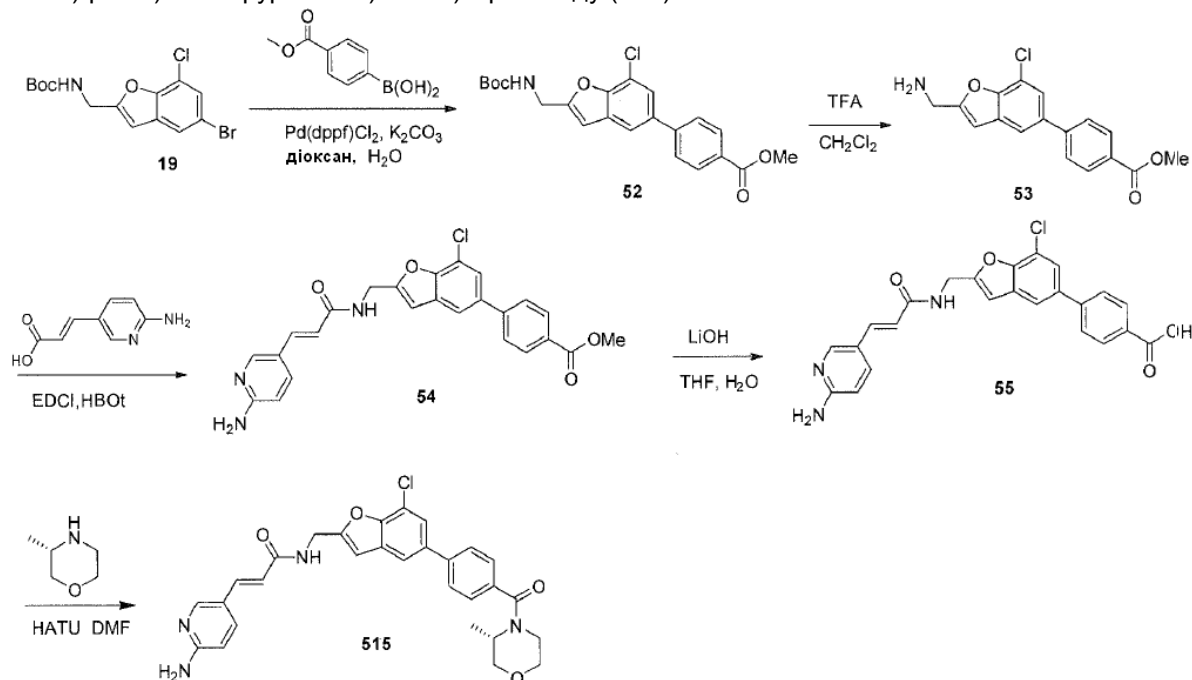
[00417] Трет-бутил(7-хлор-5-(2-метил-1,3-діоксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (50) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (63 %). LCMS: маса/заряд 463,7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R=1,90$ хв.

[00418] 5-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)-2-метилізоіндолін-1,3-діон (51) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (65 %). LCMS: маса/заряд 324 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; $t_R=1,22$ хв.

[00419] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2-метил-1,3-діоксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (514)

іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (514) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (35 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66-8,34 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,17-8,05 (m, 4H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,62 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 3H), 4,61 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,07 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 488,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,79$ хв.

5 Синтез (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-метилморфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламиду (515)



[00420] Метил-4-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензоат (52) Метил-4-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензоат (52) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (60 %). LCMS: маса/заряд:438 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R=1,95$ хв.

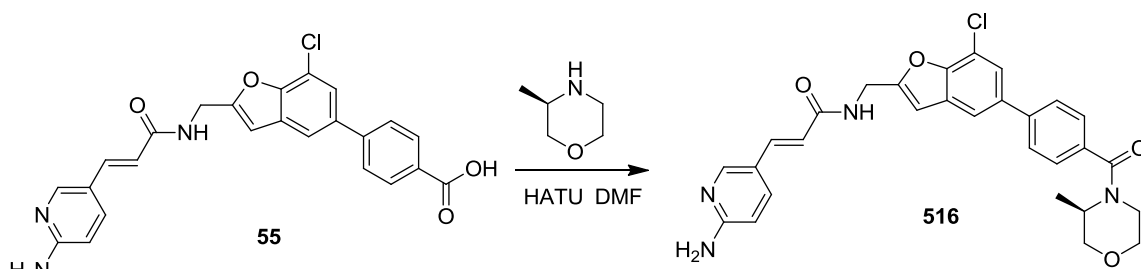
[00421] Метил-4-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензоат (53) Метил-4-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензоат (53) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (79 %). LCMS: маса/заряд:299 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; $t_R=1,01$ хв.

15 [00422] (E)-Метил-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензоат (54) (E)-Метил-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензоат (54) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (47,8 %). LCMS: маса/заряд:462,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,35$ хв.

[00423] (E)-4-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензойна кислота (55) (E)-Метил-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензоат (54) (350 мг, 0,759 ммоль) розчиняли в 5 мл THF та 5 мл H₂O. Додавали LiOH (64 мг, 1,52 ммоль) при 0 °C. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в воду та нейтралізували розведеною HCl (1 н, до pH 3). Суміш екстрагували етилацетатом (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням (E)-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензойної кислоти (55). Вихід (300 мг, 88 %). LCMS: маса/заряд:447,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,29$ хв.

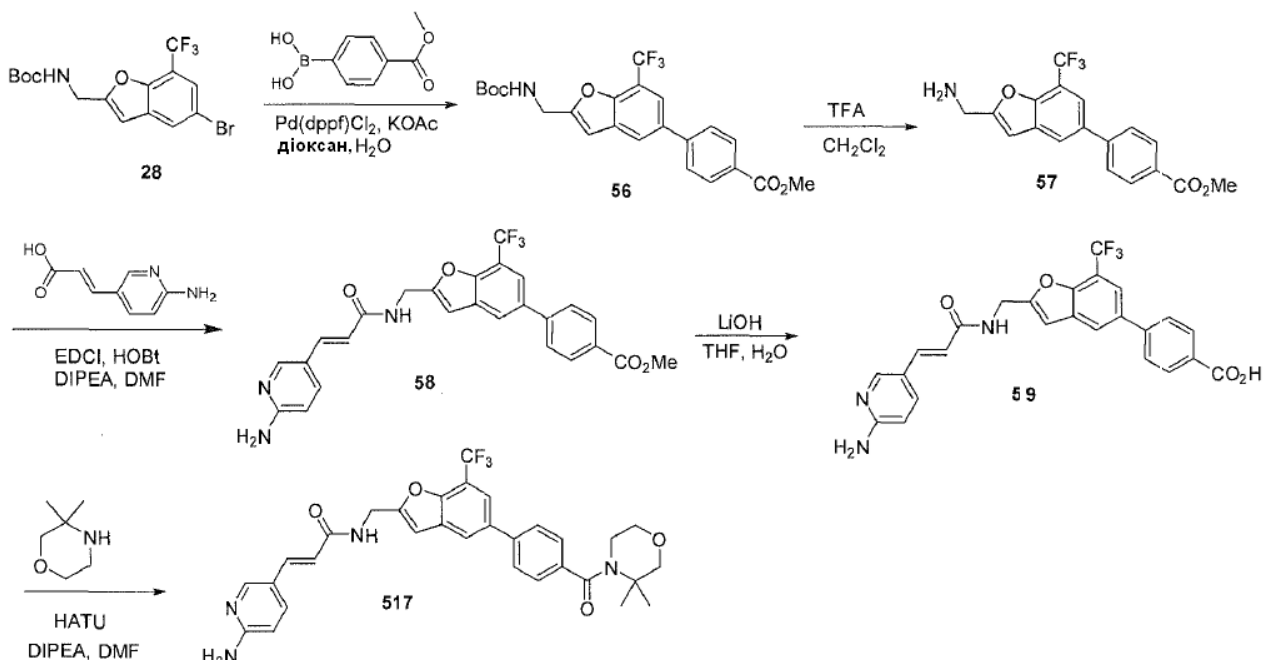
[00424] Синтез (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-метилморфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламиду (515) (E)-4-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензойну кислоту (55) (60 мг, 0,134 ммоль) розчиняли в DMF (2 мл) та додавали (S)-2-метилморфолін (16 мг, 0,161 ммоль) при 0 °C. Додавали HATU (102 мг, 0,268 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °C. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Суміш очищали безпосередньо хроматографією з одержанням (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-метилморфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламиду (515). Вихід (12 мг, 14 %). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,08-7,34 (m, 9H), 6,89 (s, 1H), 6,41 (s, 4H), 4,60 (s, 2H), 3,81-3,35 (m, 7H), 1,25 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 531,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,72$ хв.

35 Синтез (R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-метилморфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламиду (516)



[00425] (R, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-метилморфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (516) синтезували згідно з процедурою, описаною вище для синтезу (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-метилморфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (515). Вихід (17 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,64 (t, J=4,8 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 4H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,35 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 4H), 4,60 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,80-3,31 (m, 7H), 1,27 (d, J=7,20 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 531,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,74$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-диметилморфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (517)



[00426] Синтез метил-4-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоату (56) Суміш трет-бутил(5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (28) (3,5 г, 8,9 ммоль), 4-(метоксикарбоніл)фенілборонової кислоти (2,0 г, 10,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (679 мг, 0,89 ммоль) та KOAc (1,8 г, 17,8 ммоль) в 20 мл діоксану та 1 мл H₂O перемішували при 85 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та розчинники видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (40 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням метил-4-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоату (56) у вигляді білої твердої речовини. Вихід (2,5 г, 63 %). LCMS: маса/заряд 472,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $t_R=2,03$ хв.

[00427] Синтез метил-4-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоату (57) Метил-4-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоат (56) (2,4 г, 5,5 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (20 мл). Додавали TFA (6 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного метил-4-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоату (57), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 367,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,71$ хв. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 333,0 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; $t_R=1,49$ хв.

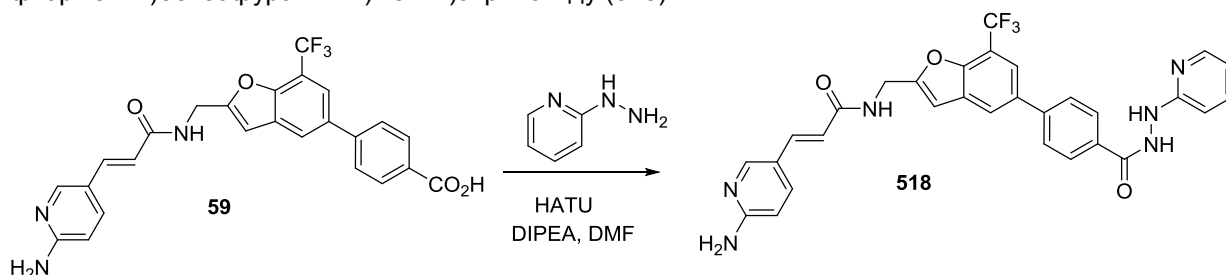
[00428] Синтез (E)-метил-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-

(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоату (58) Розчиняли неочищений метил-4-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоат (57) (неочищену суміш з попередньої стадії, 5,5 ммоль) в DMF (20 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (918 мг, 5,6 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали EDCI (1,3 г, 6,7 ммоль) та HOBt (756 мг, 5,6 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (2,2 г, 16,8 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням (Е)-метил-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоату (58). Вихід (1,5 г, 55 %). LCMS: маса/заряд 496,0 [M+H]⁺, t_R=0,99 хв.

[00429] Синтез (Е)-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензойної кислоти (59) (Е)-Метил-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоат 5 (1,0 г, 2 ммоль) розчиняли в THF (4 мл), LiOH (169 мг, 4 ммоль) та в цю суміш додавали воду (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 год., потім додавали 1 н розчин HCl та pH регулювали до pH 6. (Е)-4-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензойну кислоту (59) збирали фільтрацією. Вихід (600 мг, 83 %). LCMS: маса/заряд 482,0 [M+H]⁺, t_R=1,29 хв.

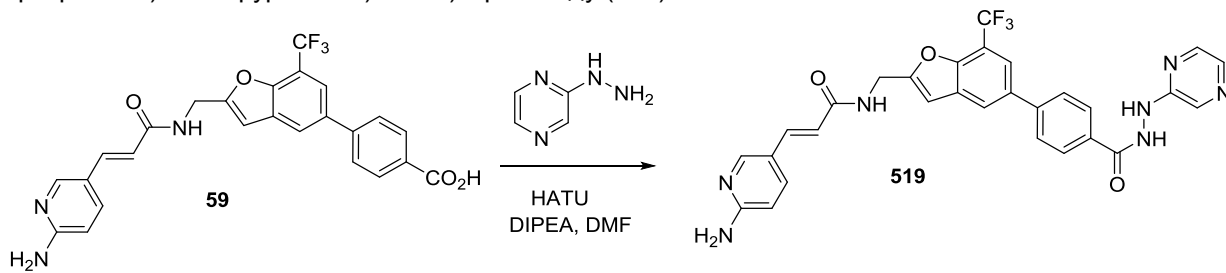
[00430] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-диметилморфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (517) (Е)-4-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензойну кислоту (59) (60 мг, 0,12 ммоль) розчиняли в DMF (2 мл) та додавали 3,3-диметилморфолін (14 мг, 0,12 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали HATU (57 мг, 0,15 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (31 мг, 0,24 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 4 год. Реакційну суміш переносили в воду (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (25 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням (517). (Вихід: 20 мг, 27 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,19 (dd, J=2 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,80-7,75 (m, 3H), 7,56 (d, J=8 Гц, 2H), 7,49 (d, J=15,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,65 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,78 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,46 (t, J=5,2 Гц, 2H), 1,54 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 579,3 [M+H]⁺; t_R=1,85 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2-(піридин-2-іл)гідразинкарбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (518)



[00431] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2-(піридин-2-іл)гідразинкарбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (518) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (31 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 4H), 7,85-7,83 (m, 3H), 7,76 (dd, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,50 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,94-6,83 (m, 3H), 6,62-6,47 (m, 2H), 4,73 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 573,3 [M+H]⁺; t_R=1,70 хв.

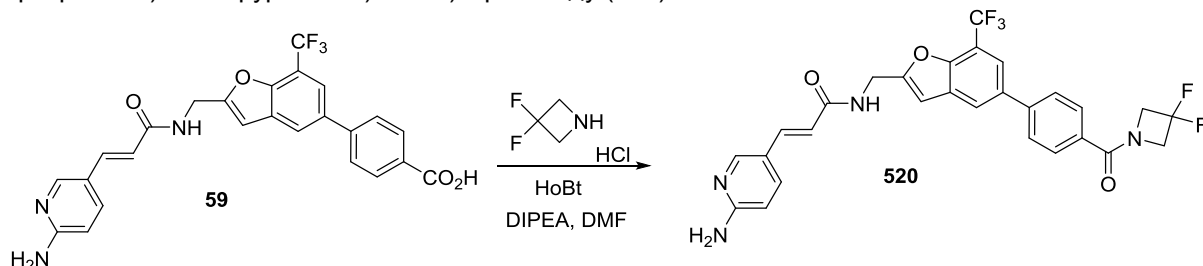
Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2-(піразин-2-іл)гідразинкарбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (519)



[00432] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2-(піразин-2-іл)гідразинкарбоніл)феніл)-7-

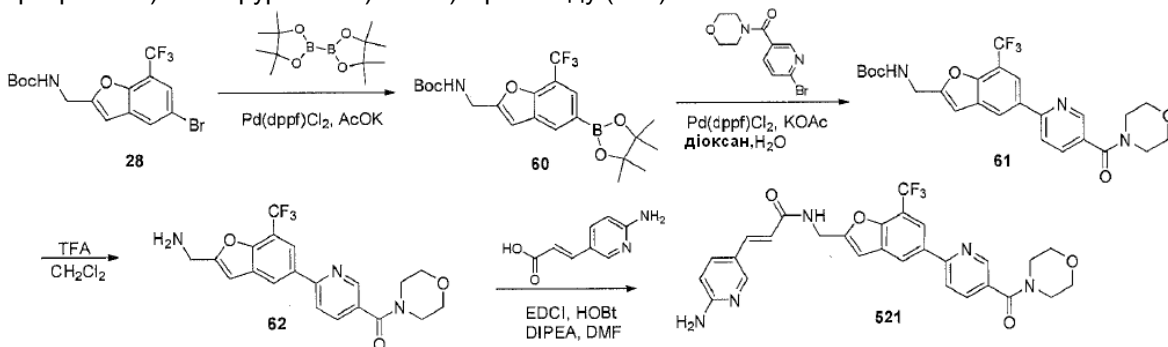
(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (519) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (9,8 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (s, 2H), 8,12-8,06 (m, 4H), 7,96 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,87-7,77 (m, 3H), 7,76 (dd, $J=2,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=14$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 574,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,63$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-дифторацетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (520)



[00433] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-дифторацетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (520) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (32 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 7H), 7,50 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,61 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,72-4,59 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 557,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,80$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (521)



[00434] Синтез трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (60) Суміш трет-бутил(5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (28) (1,0 г, 2,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (839 мг, 3 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (184 мг, 0,25 ммоль) та АсОК (485 мг, 5 ммоль) в 20 мл діоксану перемішували при 90 °С в атмосфері азоту протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (60) у вигляді білої твердої речовини (вихід: 1,0 г, 89 %). LCMS: маса/заряд 386,0 $[\text{M}-55]^+$, $t_R=2,17$ хв.

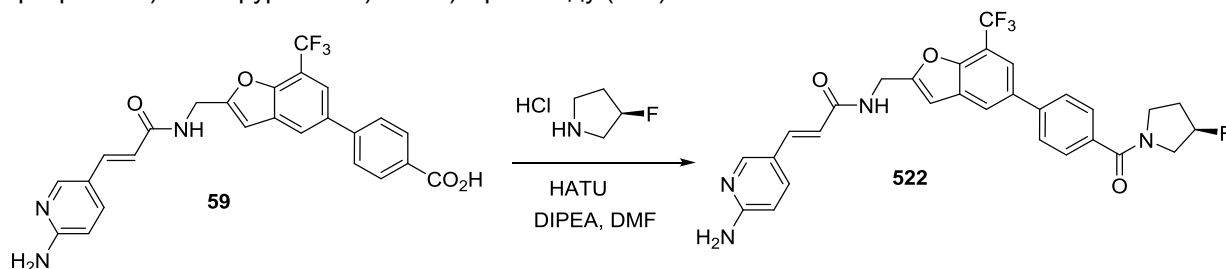
[00435] Синтез трет-бутил(5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (61) Трет-бутил(5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (61) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (40 %). LCMS: маса/заряд 506,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,127$ хв.

[00436] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(морфоліно)метанону (62) (6-(2-(Амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(морфоліно)метанон (62) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 406,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,13$ хв.

[00437] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (521) (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (521) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (5 %). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,77-8,76 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,76 (dd, $J=2,2$ Гц, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,62 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J=15,6$ Гц, 1H),

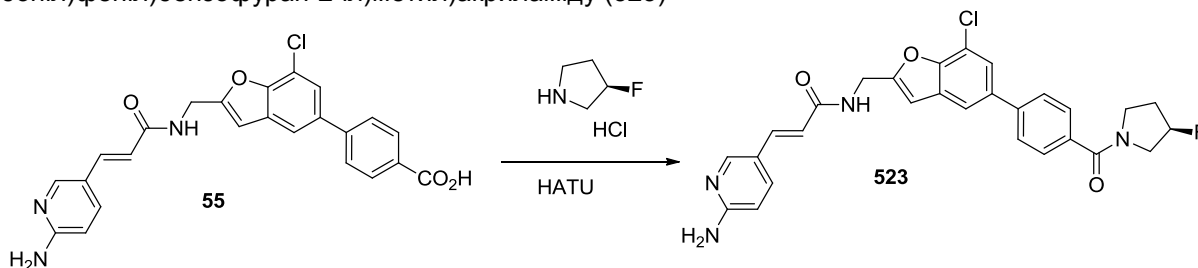
4,73 (s, 2H), 3,81-3,71 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 552,2 [M+H]⁺, t_R=1,65 хв.

Синтез (R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторпіролідин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (522)



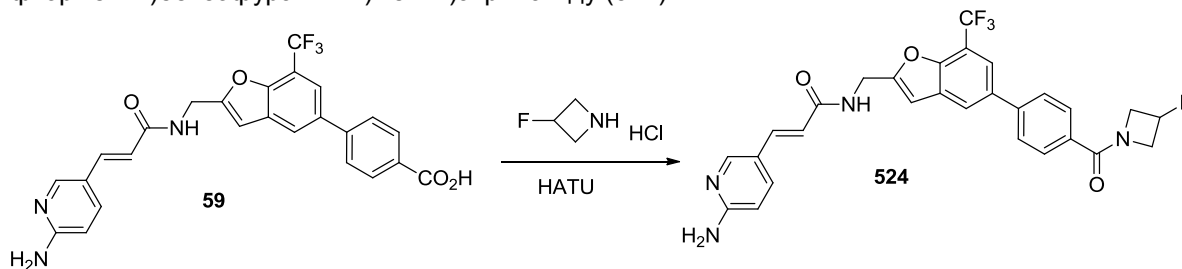
[00438] (R, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторпіролідин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (522) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (15 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,06 (d, J=12 Гц, 2H), 7,78-7,64 (m, 6H), 7,48 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 (d, J=15,6 Гц, 1H), 5,44-5,31 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,90-3,67 (m, 4H), 2,29-2,04 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 553,3 [M+H]⁺; t_R=1,76 хв.

Синтез (R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (523)



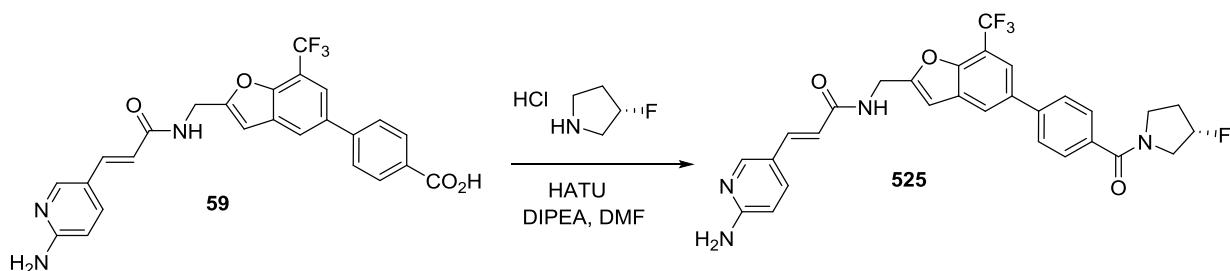
[00439] (R, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (523) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (11 %). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₆) δ 8,15 (dd, J=2,0 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 3H), 7,69-7,63 (m, 3H), 7,50 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,99 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,92-3,78 (m, 4H), 2,33-2,178 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 519,7 [M+H]⁺; t_R=1,61 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (524)



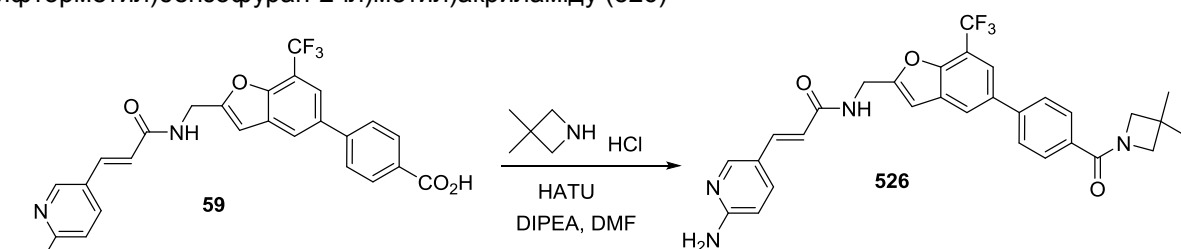
[00440] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (524) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (34 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,12 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,81-7,73 (m, 6H), 7,49 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,48 (d, J=15,6 Гц, 1H), 5,52-5,34 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,72-4,23 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 539,3 [M+H]⁺; t_R=1,75 хв.

Синтез (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторпіролідин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (525)



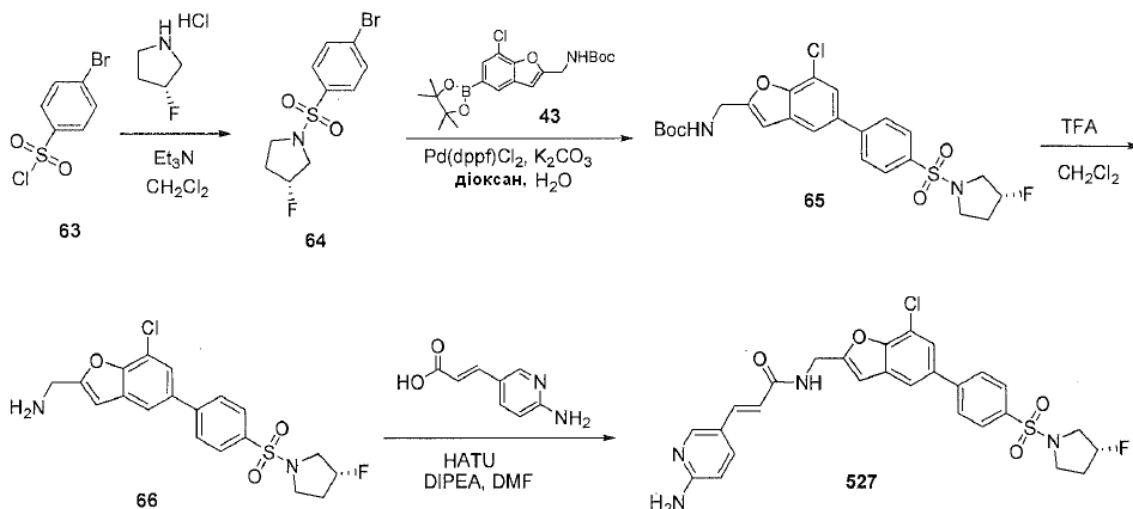
[00441] (S, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (525) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (17 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10-8,05 (m, 2H), 7,80-7,65 (m, 6H), 7,49 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,45-5,32 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,91-3,65 (m, 4H), 2,28-2,05 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 553,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,76$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (526)



[00442] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (526) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (28 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,73 (m, 5H), 7,62 (dd, $J=2$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 3H), 4,61 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,05-4,02 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 1,25 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 549,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,87$ хв.

Синтез (R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідін-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (527)



[00443] Синтез (R)-1-(4-бромфенілсульфоніл)-3-фторпіролідину (64) (R)-3-Фторпіролідину гідрохлорид (125 мг, 1 ммоль) розчиняли в 10 мл CH_2Cl_2 . Суміш охолоджували до 0°C та в цю суміш додавали Et_3N (202 мг, 2 ммоль) та 4-бромбензол-1-сульфонілхлорид (63) (255 мг, 1 ммоль). Забезпечували нагрівання одержаної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Суміш промивали з H_2O (10 мл \times 2), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували з одержанням 308 мг (R)-1-(4-бромфенілсульфоніл)-3-фторпіролідину (64) (100 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: маса/заряд 307,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,74$ хв.

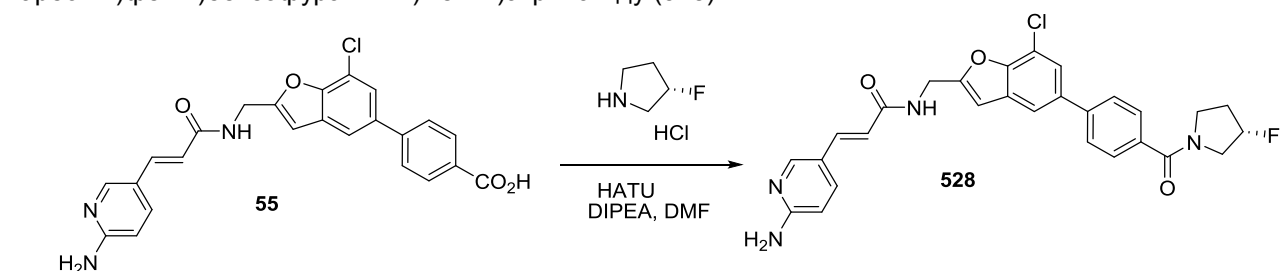
[00444] Синтез (R)-трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідін-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (65) (R)-Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3-

фторпіролідин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (65) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (68 %). LCMS: маса/заряд 509,2 [M+H]⁺; t_R=2,10 хв.

[00445] Синтез (R)-(7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (66) (R)-(7-Хлор-5-(4-(3-фторпіролідин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанамін (66) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 409,2 [M+H]⁺; t_R=1,83 хв.

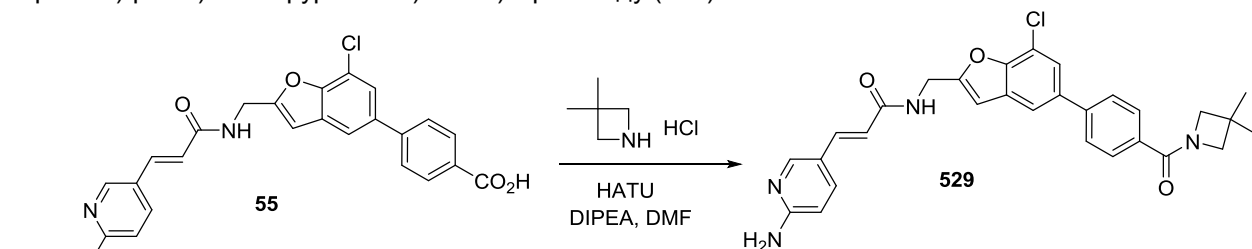
[00446] Синтез (R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (527) (R, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (527) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (15 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,84 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,19-7,88 (m, 8H), 7,79 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J=13,2 Гц, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,59 (d, J=15,6 Гц, 1H), 5,29-5,16 (m, 1H), 4,62 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,08-2,01 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 555,1 [M+H]⁺; t_R=1,70 хв.

[00447] Синтез (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (528) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (26 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,36 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 4H), 4,60 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,79-3,56 (m, 4H), 2,16-2,03 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 519,7 [M+H]⁺; t_R=1,63 хв.



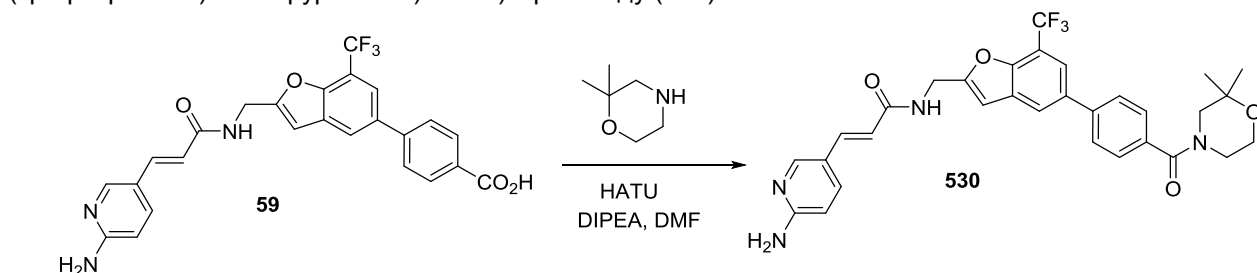
[00447] (S, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (528) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (26 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,36 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 4H), 4,60 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,79-3,56 (m, 4H), 2,16-2,03 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 519,7 [M+H]⁺; t_R=1,63 хв.

[00448] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (529) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,80-7,60 (m, 6H), 7,35 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 4H), 4,60 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,26 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 515,7 [M+H]⁺; t_R=1,74 хв.



[00448] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (529) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,80-7,60 (m, 6H), 7,35 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 4H), 4,60 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,26 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 515,7 [M+H]⁺; t_R=1,74 хв.

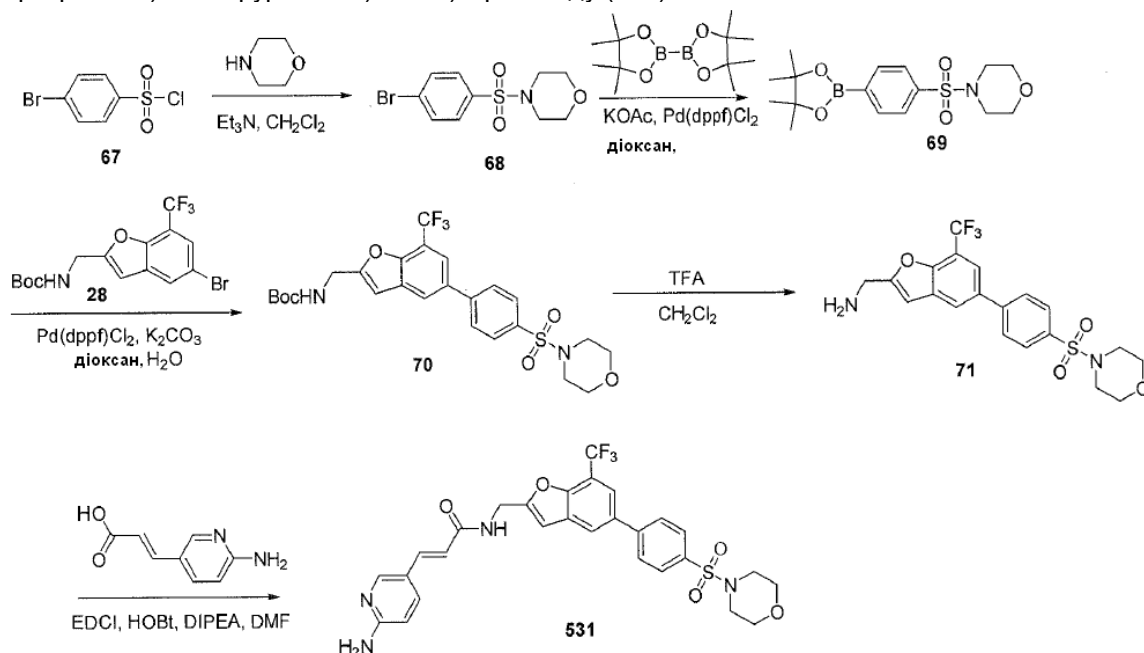
[00449] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2,2-диметилморфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (530) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (27 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ



[00449] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2,2-диметилморфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (530) синтезували згідно з загальною процедурою 1 з використанням зазначених реагентів. Вихід (27 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ

8,11 (s, 1H), 8,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,80-7,73 (m, 4H), 7,56 (s, 2H), 7,49 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,48 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,82-3,49 (m, 4H), 1,31-1,16 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 579,2 [M+H]⁺; t_R=1,68 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (531)



[00450] Синтез 4-(4-бромфенілсульфоніл)морфоліну (68) 4-(4-Бромфенілсульфоніл)морфолін (68) синтезували згідно з процедурою, описаною вище для синтезу (R)-1-(4-бромфенілсульфоніл)-3-фторпіролідину (64). Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 306,0 [M+H]⁺, t_R=1,06 хв.

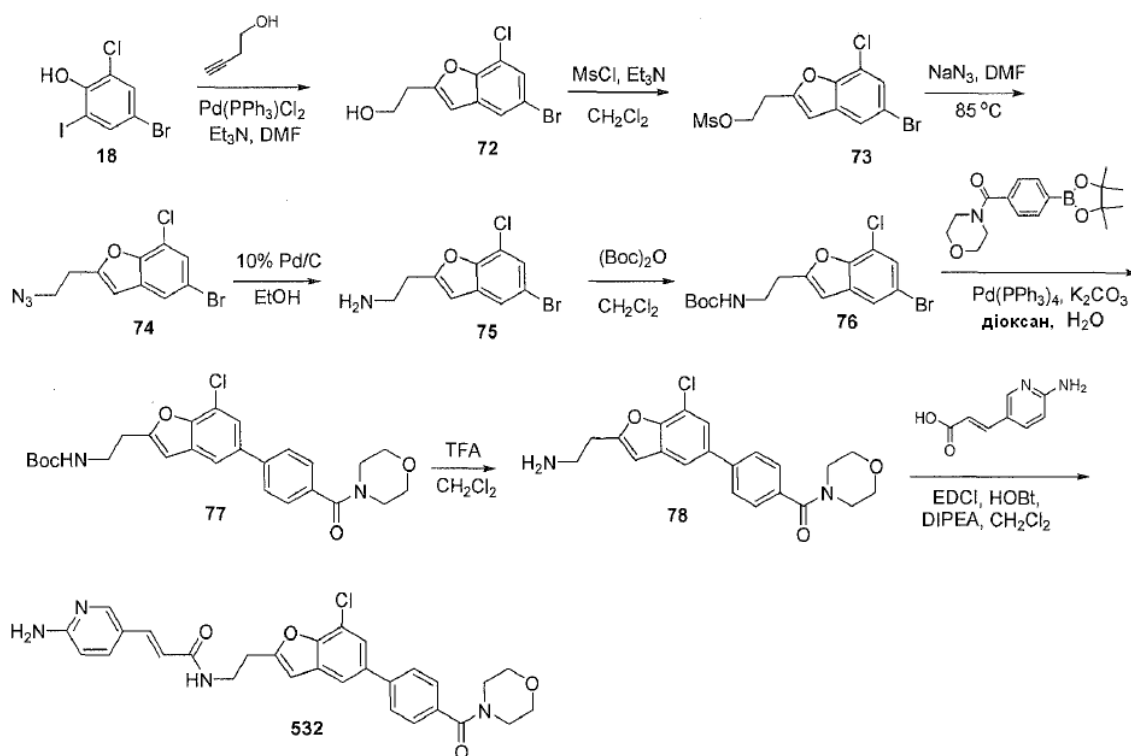
[00451] Синтез 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенілсульфоніл)морфоліну (69) Суміш 4-(4-бромфенілсульфоніл)морфоліну (68) (6,0 г, 19,7 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (5,0 г, 19,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,6 г, 1,97 ммоль) та АсОК (3,8 г, 39,4 ммоль) в 100 мл діоксану перемішували при 90 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 5,2 г 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенілсульфоніл)морфоліну (69) у вигляді жовтуватої твердої речовини (вихід: 75 %). LCMS: маса/заряд 354,0 [M+H]⁺, t_R=1,89 хв.

[00452] Синтез трет-бутил(5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (70) Трет-бутил(5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (70) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (47 %). LCMS: маса/заряд 541,0 [M+H]⁺, t_R=1,97 хв.

[00453] Синтез (5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанаміну (71) (5-(4-(Морфоліносульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанамін (71) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (88 %). LCMS: маса/заряд 441,1 [M+H]⁺, t_R=1,29 хв.

[00454] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (531) (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (531) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (77 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,06-7,95 (m, 5H), 7,85-7,36 (m, 5H), 6,83-6,35 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,63-6,22 (m, 4H), 2,92-2,90 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 587,0 [M+H]⁺, t_R=1,47 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)етил)акриламід (532)



[00455] Синтез 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)етанолу (72) Суміш 4-бром-2-йод-6-(трифторметил)фенолу (18) (6,8 г, 20,48 ммоль), трет-бутил проп-2-інілкарбамату (1,48 г, 20,48 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (710 мг, 1,02 ммоль) та CuI (503 мг, 2,66 ммоль) в 20 мл Et_3N перемішували при 80°C в атмосфері азоту протягом 4 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , а розчинники видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням 2,8 г 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)етанолу (72) у вигляді білої твердої речовини (вихід: 50 %). LCMS: маса/заряд 256,8 $[\text{M}-17]^+$; $t_R=1,79$ хв.

[00456] Синтез 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)етилметансульфонату (73) 2-(5-Бром-7-хлорбензофуран-2-іл)етанол (72) (500 мг, 1,83 ммоль) розчиняли в дихлорметані (8 мл). Додавали метансульфонілхлорид (416 мг, 3,66 ммоль) та триетиламін (370 мг, 3,66 ммоль) при 0°C . Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували дихлорметаном (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням 600 мг неочищеного 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)етил метансульфонату 72, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: маса/заряд 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,85$ хв.

[00457] Синтез 2-(2-азидоетил)-5-бром-7-хлорбензофурану (74) 2-(5-Бром-7-хлорбензофуран-2-іл)етилметансульфонат (73) (600 мг, 1,71 ммоль) розчиняли в DMF (10 мл). Додавали натрію азид (222 мг, 3,42 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 8 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (30 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням 600 мг неочищеного продукту, який очищали хроматографією (0-10 % етилацетат/н-гексан) з одержанням 2-(2-азидоетил)-5-бром-7-хлорбензофурану 93 (вихід: 400 мг, 80 %). LCMS: маса/заряд 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,96$ хв.

[00458] Синтез 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)етанаміну (75) 2-(2-Азидоетил)-5-бром-7-хлорбензофуран (74) (100 мг, 0,34 ммоль) розчиняли в етанолі (8 мл). Додавали 10 % Pd/C (вологість 50 % (10 мг)) та реакційну колбу продували газоподібним воднем. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 60 мг неочищеного 2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)етанаміну (75), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. LCMS: маса/заряд 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,32$ хв.

[00459] Синтез трет-бутил-2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)етилкарбамату (76) (2-(5-Бром-

7-хлорбензофуран-2-іл)етанамін (75) (250 мг, 0,92 ммоль) розчиняли в дихлорметані (10 мл) та додавали ди-трет-бутилдикарбонат (400 мг, 1,84 ммоль) при 0 °С. Потім додавали триетиламін (185 мг, 1,84 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували дихлорметаном (15 мл х 3).

Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням 300 мг неочищеного трет-бутил-2-(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)етилкарбамату (76), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. LCMS: маса/заряд 395 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R=2,11$.

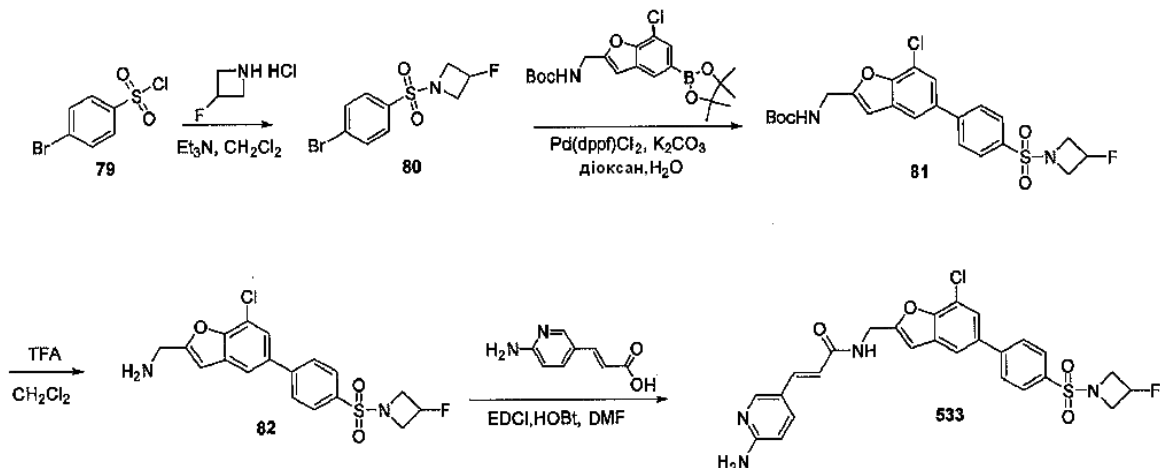
[00460] Синтез трет-бутил-2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)етилкарбамату (77) Трет-бутил-2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)етилкарбамат (77) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (77 %). LCMS: маса/заряд 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,02$.

[00461] Синтез (4-(2-(2-аміноетил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанону (78) ((4-(2-(2-Аміноетил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанон (78) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (72 %), LCMS: маса/заряд 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,28$.

[00462] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)етил)акриламід (532) (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-(2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)етил)акриламід (532) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (47 %).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,14 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,67 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=2,4 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,46-6,30 (m, 4H), 3,60-3,55 (m, 8H), 3,04 (t, J=5,6 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд: 531,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,71$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (533)



[00463] Синтез 1-(4-бромфенілсульфоніл)-3-фторазетидину (80) 1-(4-Бромфенілсульфоніл)-3-фторазетидин (80) синтезували згідно з процедурою, описаною вище для синтезу (R)-1-(4-бромфенілсульфоніл)-3-фторпіролідину (64). Вихід (90 %). LCMS: маса/заряд 294,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,08$ хв.

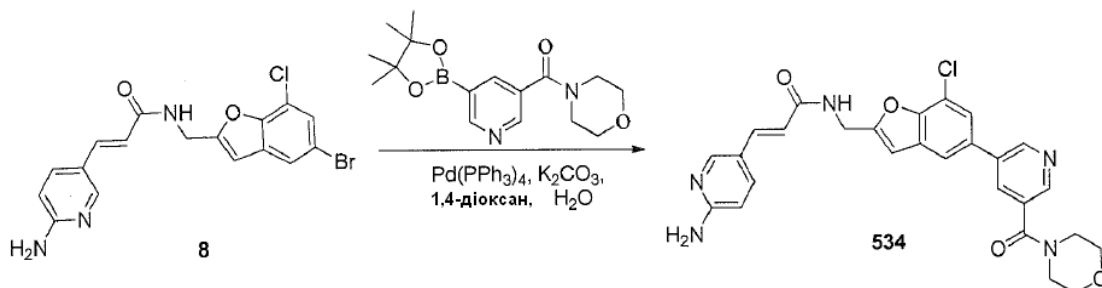
[00464] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3-фторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (81) Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3-фторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (81) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (73 %). LCMS: маса/заряд 517,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R=1,82$ хв.

[00465] Синтез (7-хлор-5-(4-(3-фторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (82) (7-Хлор-5-(4-(3-фторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанамін (82) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,28$ хв.

[00466] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (533) (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (533) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (35 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18 (dd, J=9,6 Гц J=2 Гц, 1H), 8,07 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (s, 4H), 7,89 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=15,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (d, J=15,6 Гц, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H). LCMS:

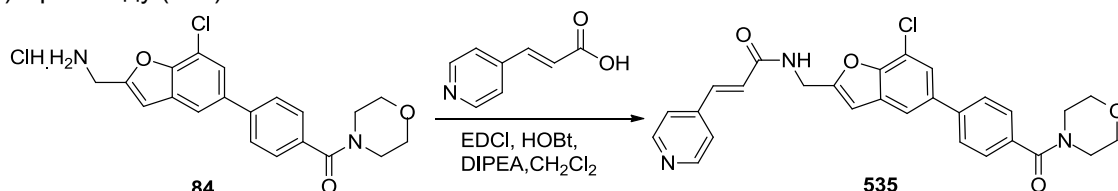
маса/заряд 541,0 $[M+H]^+$, $t_R=1,48$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (534)



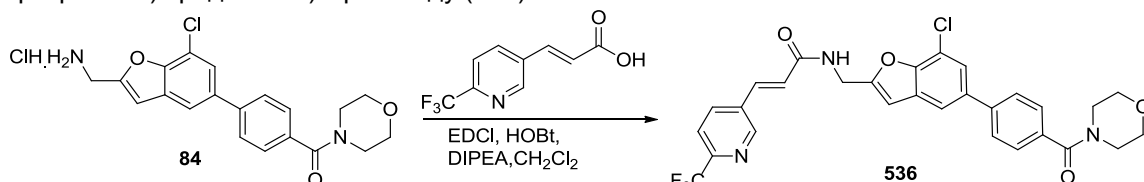
5 [00467] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (534) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,06 г, 22 %). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,02 (d, J=4 Гц, 1H), 8,67-8,62 (m, 2H), 8,18 (t, J=2 Гц, 1H), 8,09 (d, J=4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (d, J=4 Гц, 1H), 7,62 (dd, J₁, J₂=4 Гц, 1H), 7,35 (d, J=16 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,42 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (d, J=8 Гц, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,41 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 518,4 $[M+H]^+$, $t_R=1,70$ хв.

10 Синтез (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-4-іл)акриламід (535)



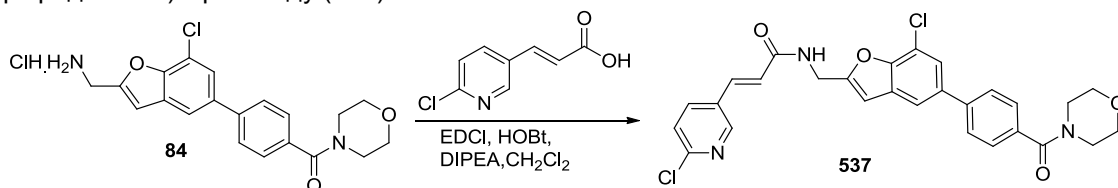
15 [00468] (Е)-N-((7-Хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-4-іл)акриламід (535) синтезували з використанням загальної процедури 1. (Вихід: 0,01 г, 37 %). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,01 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,62 (d, J=6 Гц, 2H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,56-7,47 (m, 5H), 6,95-6,91 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,62-3,38 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 502,63 $[M+H]^+$, $t_R=1,90$ хв.

20 Синтез (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)акриламід (536)



25 [00469] (Е)-N-((7-Хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)акриламід (536) синтезували з використанням загальної процедури 1. (Вихід: 0,02 г, 13 %). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,03-8,99 (m, 2H), 8,31-8,28 (m, 1H), 7,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,76-3,62 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 570,39 $[M+H]^+$, $t_R=2,32$ хв.

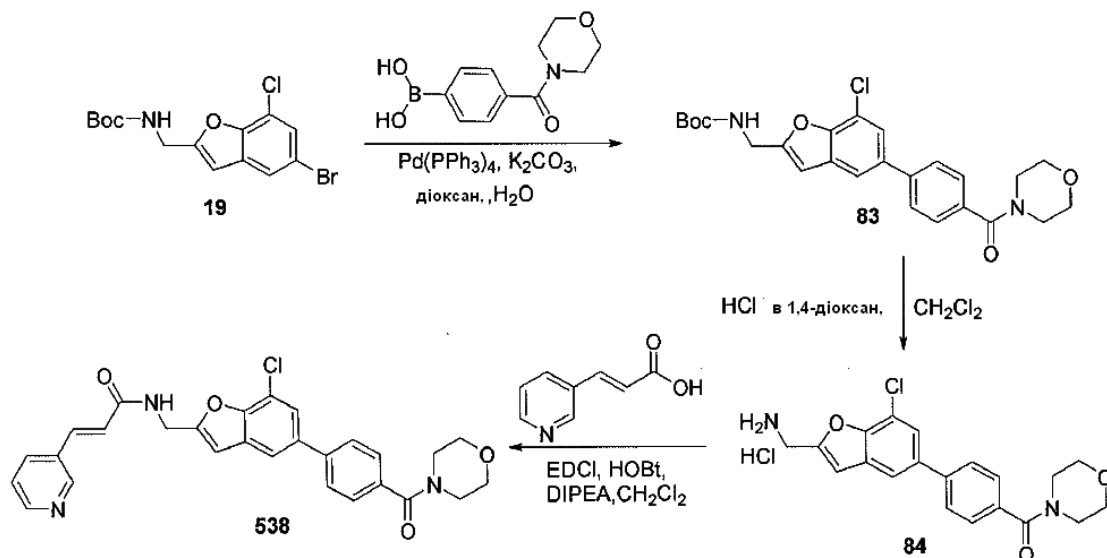
Синтез (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-хлорпіридин-3-іл)акриламід (537)



30 [00470] (Е)-N-((7-Хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-хлорпіридин-3-іл)акриламід (537) синтезували з використанням загальної процедури 1. (Вихід: 0,01 г, 7 %). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,93 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,09 (dd, J₁, J₂=2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,60-7,51 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (d, J=16 Гц, 1H), 4,64 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,63-3,16 (m, 8H). LCMS:

маса/заряд 536,20 [M]⁺, t_R=2,22 хв.

Синтез ((Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (538)



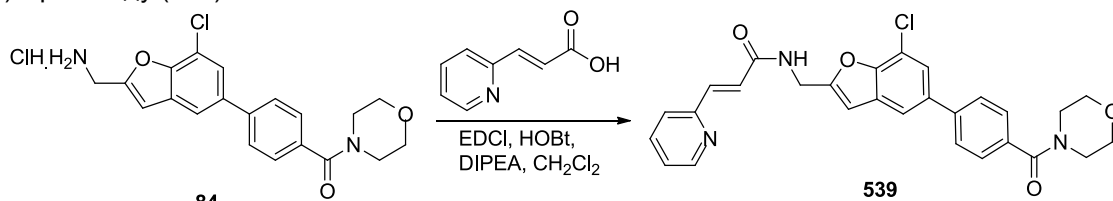
[00471] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (83) Трет-бутил(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамат (19) (0,85 г, 2,35 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (8 мл) при кімнатній температурі та дегазували газоподібним N₂ протягом 5 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,25 г, 0,21 ммоль) та 4-(морфолін-4-карбоніл)фенілборонову кислоту (0,83 г, 3,55 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували протягом 5 хв. Додавали дегазований розчин K₂CO₃ (0,65 г, 4,71 ммоль) в воді (2 мл) та реакційну суміш піддавали опроміненню мікрохвилями протягом 30 хв. при 90 °С. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної сполуки, яку очищали хроматографією на силікагелі (0-90 % етилацетат/н-гексан) з одержанням трет-бутил(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (83). (Вихід: 0,50 г, 45 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,10 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,42-3,37 (m, 8H), 1,42 (s, 9H).

[00472] Синтез 4-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл(морфоліно)метанону гідрохлориду (84) Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (83) (0,5 г, 1,06 ммоль) розчиняли в дихлорметані (15 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та краплями додавали HCl в діоксані (5 мл). Забезпечували повільне нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та неочищений продукт кристалізували діетиловим етером та сушили при зниженому тиску з одержанням 4-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл(морфоліно)метанону гідрохлориду (84). (Вихід: 0,33 г, 85 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (bs, 3H), 8,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,83-7,80 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,63-3,41 (m, 8H).

[00473] Синтез (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (538) 4-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл(морфоліно)метанонгідрохлорид (84) (0,1 г, 0,26 ммоль) розчиняли в дихлорметані (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали (Е)-3-(піридин-3-іл)акрилову кислоту (0,06 г, 0,40 ммоль), EDCI (0,077 г, 0,40 ммоль) та HOBT (0,054 г, 0,4 ммоль), а потім DIPEA (0,05 мл, 0,53 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-5 % MeOH в CH₂Cl₂) з одержанням (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (538). (Вихід: 0,01 г, 7 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,79 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,57 (dd, J₁=1,6 Гц, J₂=1,2 Гц, 1H), 8,03-7,92 (m, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 6,94 (s, 1H),

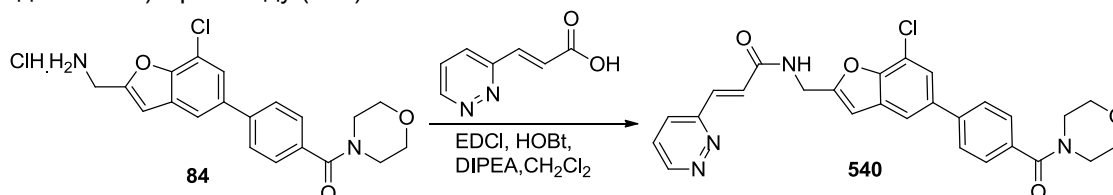
6,83 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,63-3,49 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 502,63 [M+H]⁺, t_R=1,96 хв.

Синтез (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-2-іл)акриламід (539)



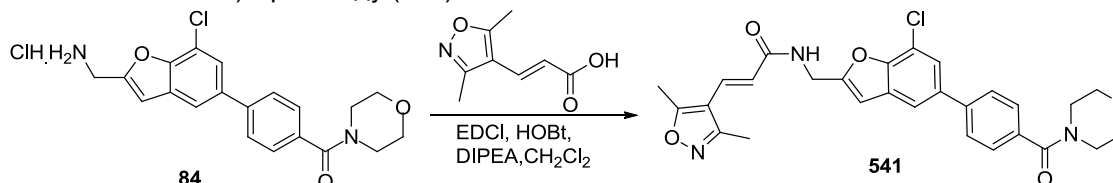
[00474] (Е)-N-((7-Хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-2-іл)акриламід (539) синтезували з використанням загальної процедури 1. (Вихід: 0,015 г, 11 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,63 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,16 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,62-3,38 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 502,38 [M+H]⁺, t_R=2,06 хв.

Синтез (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридазин-3-іл)акриламід (540)



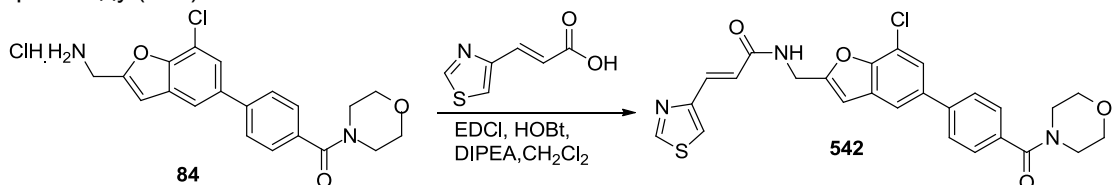
[00475] (Е)-N-((7-Хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридазин-3-іл)акриламід (540) синтезували з використанням загальної процедури 1. (Вихід: 0,02 г, 13 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,20 (dd, J₁, J₂=1,6 Гц, 1H), 9,15 (t, J=11,2 Гц, 1H), 7,99-7,91 (m, 3H), 7,81-7,76 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (d, J=16 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,62-3,35 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 503,43 [M+H]⁺, t_R=1,94 хв.

Синтез (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акриламід (541)



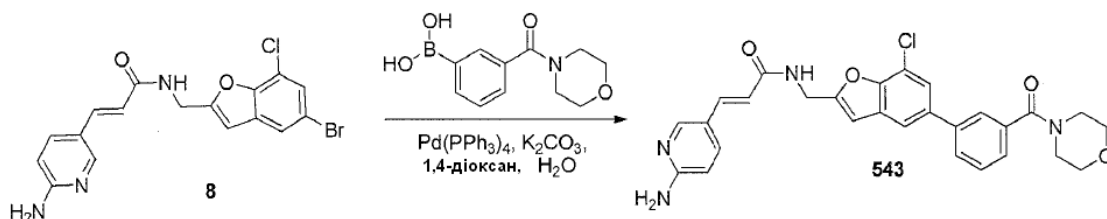
[00476] (Е)-N-((7-Хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акриламід (541) синтезували з використанням загальної процедури 1. (Вихід: 0,012 г, 9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (t, J=11,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (d, J=16,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,51 (d, J=16 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,63-3,35 (m, 8H), 2,49 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 520,4 [M+H]⁺, t_R=2,19 хв.

Синтез (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(тіазол-2-іл)акриламід (542)



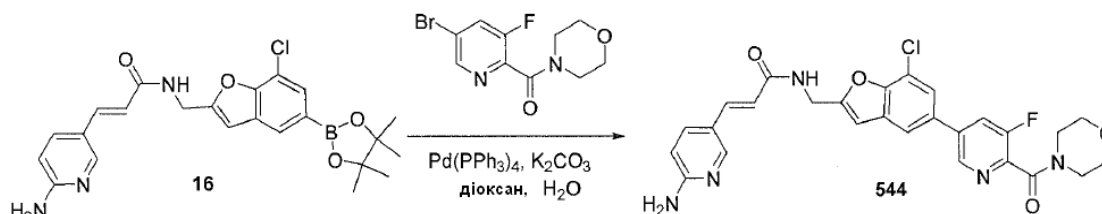
[00477] (Е)-N-((7-Хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(тіазол-2-іл)акриламід (542) синтезували з використанням загальної процедури 1. (Вихід: 0,02 г, 15 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,96 (t, J=10,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,54-7,51 (m, 3H), 6,94 (d, J=14,4 Гц, 2H), 4,63 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,63-3,35 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 508,33 [M+H]⁺, t_R=2,07 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (543)



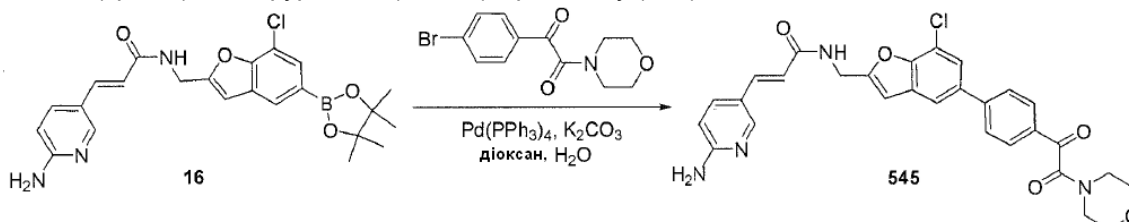
[00478] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (543) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,05 г, 20 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J_1, J_2=4$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=4$ Гц, 2H), 7,61 (dd, $J_1, J_2=4$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,47 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,42 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J=4$ Гц, 2H), 3,65-3,38 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 517,63 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,84$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (544)



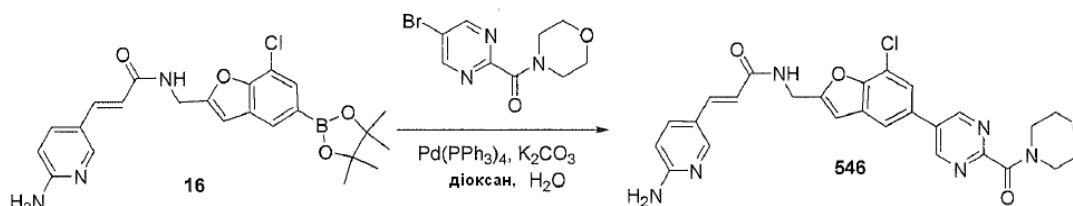
[00479] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (544) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,02 г, 18 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (t, $J=4$ Гц, 1H), 8,66 (t, $J=4$ Гц, 1H), 8,30 (dd, $J_1, J_2=4$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (dd, $J_1, J_2=2$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,51 (d, $J=4$ Гц, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,43 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=4$ Гц, 2H), 3,69-3,29 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 536,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,77$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-морфоліно-2-оксоацетил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (545)



[00480] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-морфоліно-2-оксоацетил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (545) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,02 г, 12 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,01-7,96 (m, 5H), 7,81 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J_1=2,0$ Гц, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 4H), 4,61 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,73-3,67 (m, 4H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 545,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,87$ хв.

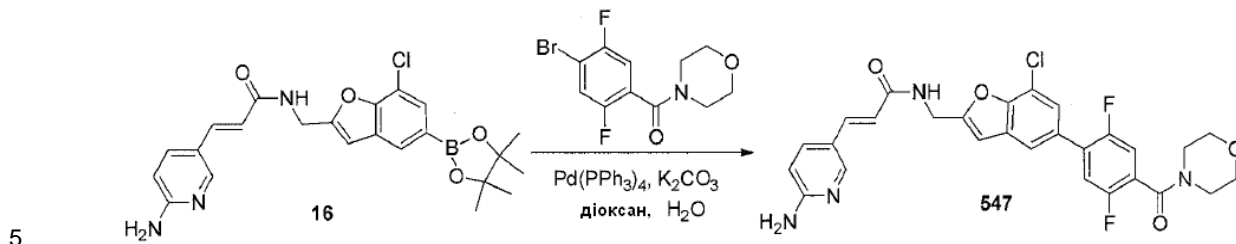
Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-5-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (546)



[00481] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-5-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (546) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,03 г, 17 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (d, $J=4$ Гц, 2H), 7,94 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,36 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,48 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,46

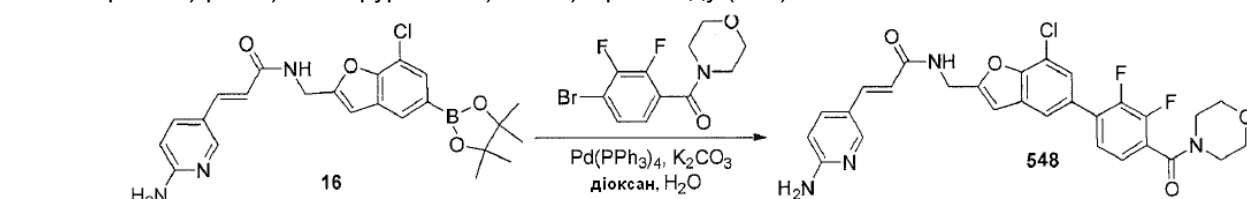
(s, 2H), 6,43 (d, J=16 Гц, 1H), 4,59 (d, J=4 Гц, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,54 (t, J=4 Гц, 2H), 3,25 (t, J=4 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 519,03 [M+H]⁺, t_R=1,69 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2,5-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламіду (547)



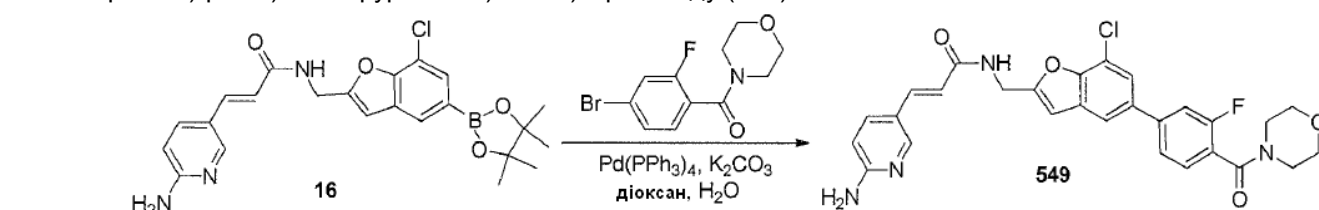
[00482] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2,5-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (547) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,02 г, 11 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (t, J=4 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 3H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,48 (d, J=8 Гц, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,43 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,34 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 553,39 [M+H]⁺, t_R=1,89 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2,3-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламіду (548)



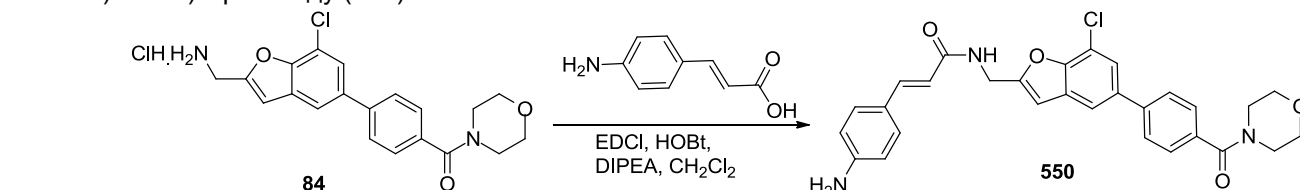
[00483] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2,3-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (548) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,02 г, 11 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 4H), 4,61 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,56-3,55 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 554,21 [M+H]⁺, t_R=1,86 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(3-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламіду (549)



[00484] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(3-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (549) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,02 г, 12 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,73-7,61 (m, 3H), 7,61-7,49 (m, 1H), 7,35 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 4H), 4,61 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 535,13 [M+H]⁺, t_R=1,85 хв.

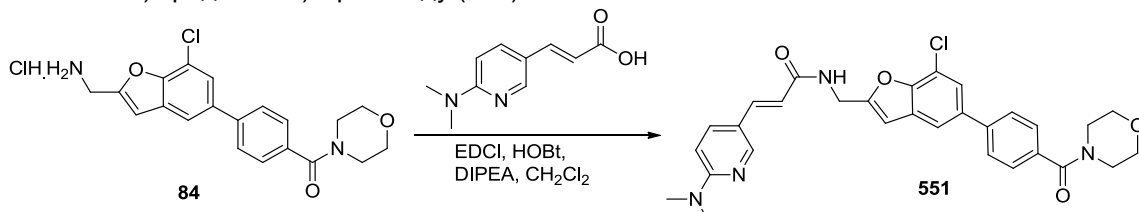
Синтез (Е)-3-(4-амінофеніл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламіду (550)



[00485] (Е)-3-(4-Амінофеніл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (550) синтезували з використанням загальної процедури 1. (Вихід: 0,012 г, 9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (t, J=5,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,72 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,33 (d, J=15,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 2H),

6,89 (s, 1H), 6,56 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,36 (d, J=15,6 Гц, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,59 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,68-3,41 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 516,18 [M+H]⁺, t_R=2,08 хв.

Синтез (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-(диметиламіно)піридин-3-іл)акриламід (551)

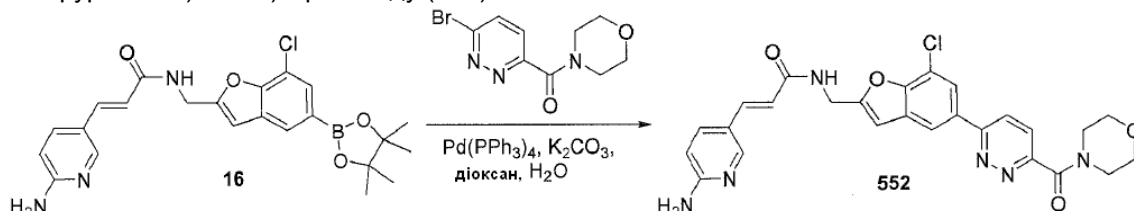


5

[00486] (Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-(диметиламіно)піридин-3-іл)акриламід (551) синтезували з використанням загальної процедури 1. (Вихід: 0,02 г, 14 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,48 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,62-3,47 (m, 8H), 3,02 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 545,44 [M]⁺, t_R=1,90 хв.

10

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(6-(морфолін-4-карбоніл)піридазин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (552)

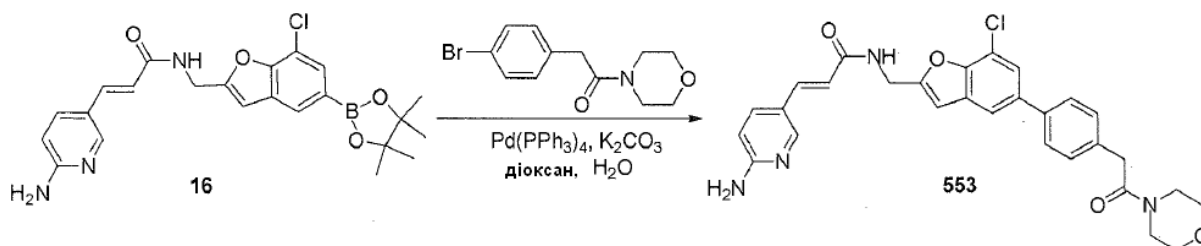


15

[00487] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(6-(морфолін-4-карбоніл)піридазин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (552) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,012 г, 7 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,43 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (d, J=4,8 Гц, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,62 (d, J=4 Гц, 2H), 3,53 (d, J=4 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 519,28 [M+H]⁺, t_R=1,69 хв.

20

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-морфоліно-2-оксоетил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (553)



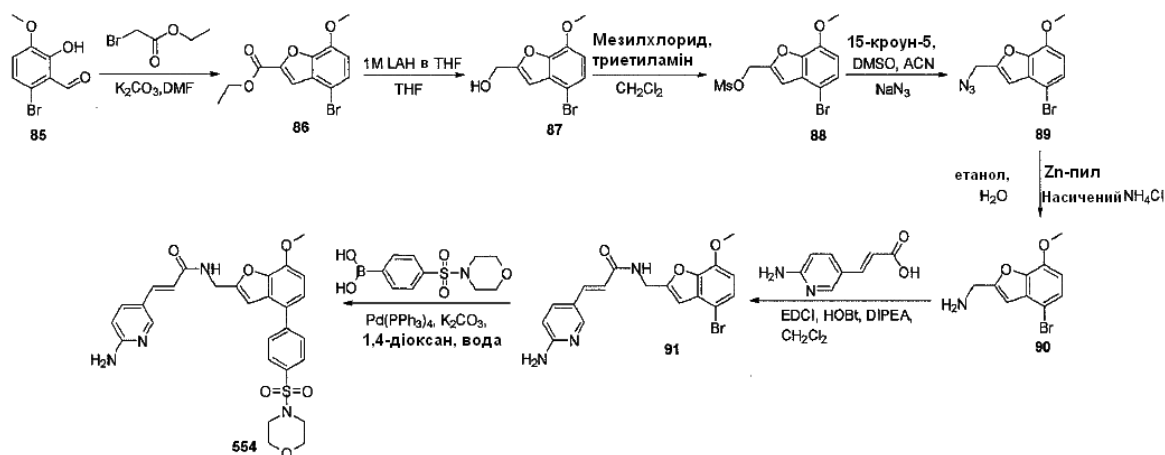
[00488]

(Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-морфоліно-2-оксоетил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (553) синтезували з використанням загальної процедури 2. (Вихід: 0,01 г, 4 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,37-7,31 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 4H), 4,60 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 4H), 3,48-3,30 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 531,28 [M]⁺, t_R=1,87 хв.

25

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-4-(4-(морфолінсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (554)

30



[00489] Синтез етил-4-бром-7-метоксибензофуран-2-карбоксилат (86) 6-Бром-2-гідрокси-3-метоксибензальдегід (85) (10 г, 43,2 ммоль) розчиняли в DMF (100 мл) при кімнатній температурі. Додавали K_2CO_3 (14,92 г, 108,0 ммоль) та етилбромацетат (7,47 мл, 64,9 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 6 год. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-5 % етилацетату в гексані) з одержанням етил-4-бром-7-метоксибензофуран-2-карбоксилату (86). (Вихід: 6,7 г, 52 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, J=8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,34-4,40 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,36-1,33 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 299,12 $[M]^+$, t_R =2,72 хв.

[00490] Синтез (4-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метанолу (87) Етил-4-бром-7-метоксибензофуран-2-карбоксилат (86) (1,7 г, 5,6 ммоль) розчиняли в THF (40 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та краплями додавали 1 М ЛАН в THF (3,9 мл, 0,02 ммоль) при тій же температурі та перемішували протягом 15 хв. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який кристалізували з використанням н-пентану з одержанням (4-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метанолу (87). (Вихід: 1,40 г, 97 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,35 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 4,58 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H).

[00491] Синтез (4-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метилметансульфонату (88) (4-Бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метанол (87) (1,48 г, 5,7 ммоль) розчиняли в дихлорметані (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та краплями додавали метансульфонілхлорид (0,54 мл, 6,9 ммоль), а потім додавали триетиламін (1,19 мл, 8,5 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (4-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метилметансульфонату (88), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[00492] Синтез 2-(азидометил)-4-бром-7-метоксибензофурану (89) (4-Бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метилметансульфонат (88) (1,55 г, 4,6 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (ACN) (20 мл) при кімнатній температурі. Додавали натрію азид (0,60 г, 9,2 ммоль), $DMSO$ (0,48 мл, 6,9 ммоль) та 15-кроун-5 (0,15 г, 0,70 ммоль) в реакційну суміш, яку нагрівали при 95 °C протягом 30 хв. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного 2-(азидометил)-4-бром-7-метоксибензофурану (89), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[00493] Синтез (4-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метанаміну (90) 2-(Азидометил)-4-бром-7-метоксибензофуран (89) (1,4 г, 4,96 ммоль) розчиняли в етанолі (15 мл) та воді (7 мл) при кімнатній температурі. Додавали амонію хлорид (0,618 г, 115,6 ммоль) та цинковий пил (0,42 г, 6,50 ммоль) в реакційну суміш, яку нагрівали при 90 °C протягом 1 год. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в етилацетат (20 мл з 0,2

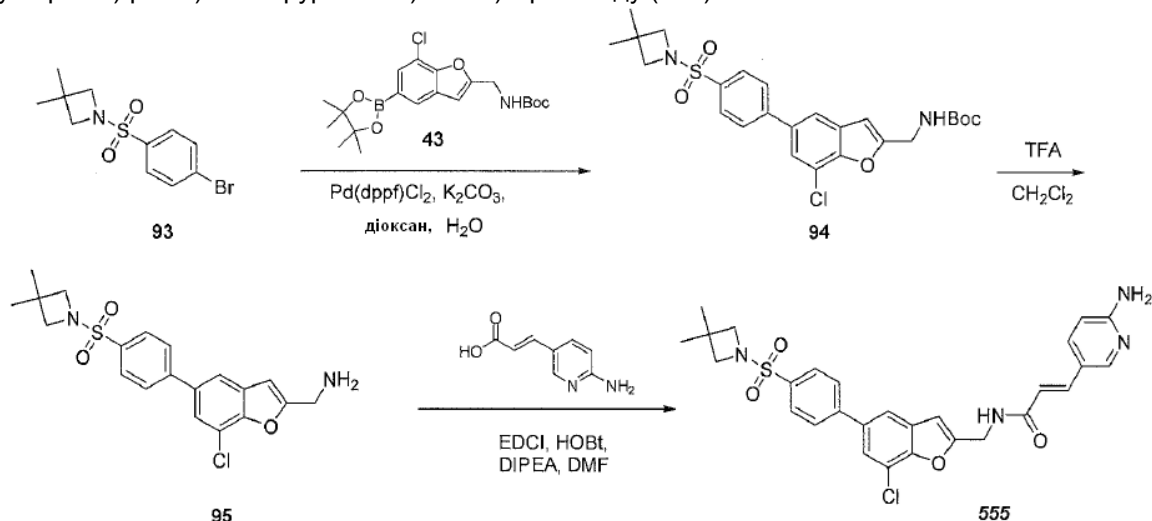
мл розчину аміаку). Реакційну суміш фільтрували через целіт та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (4-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метанаміну (90), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,32 (d, J=8,4 Гц 1H), 6,85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 2H).

5 [00494] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((4-бром-7-трет-бутил-2,3-дигідробензофуран-2-іл)метил)акриламід (91) (4-Бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метанамін (90) (1,05 г, 4,09 ммоль) розчиняли в дихлорметані (10 мл) при кімнатній температурі. Додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (1,00 г, 6,14 ммоль), EDCI (0,94 г, 4,91 ммоль), HOBT (0,66 г, 4,91 ммоль) та DIPEA (2,1 мл, 12,2 ммоль) при 0 °С. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної

10 температури та перемішували протягом 2 год., переносили в крижану воду та екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0-3 % MeOH в CH_2Cl_2) з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((4-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метил)акриламід (91) (вихід: 1,5 г, 91 %) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2 Гц, 1H), 7,65 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=2$ Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,60 (bs, 2H), 6,52 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,43 (d, J=16 Гц, 1H), 4,54 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H). LCMS маса/заряд 403,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,87$ хв.

[00495] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-4-(4-(морфолінсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (554) (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((4-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метил)акриламід (91) (0,3 г, 0,74 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (5 мл) при кімнатній температурі. Додавали (4-(морфолінсульфоніл)феніл)боронову кислоту (0,30 г, 1,11 ммоль) та дегазований розчин K_2CO_3 (0,20 г, 1,48 ммоль) в 1 мл води при кімнатній температурі та дегазували з використанням N_2 протягом 10 хв. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,04 г, 0,03 ммоль) та реакційну суміш піддавали опроміненню мікрохвилями протягом 1 год. при 80 °С. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної сполуки, яку очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-4-(4-(морфолінсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (554). (Вихід: 0,18 г, 44 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,88-7,82 (m, 4H), 7,60 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=2$ Гц 1H), 7,42 (d, J=8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=15,6 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,47-6,38 (m, 4H), 4,53 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,66 (t, J=8,8 Гц, 4H), 2,93 (t, J=4,4 Гц, 4H). LCMS: маса/заряд 549,61 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,90$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (555)



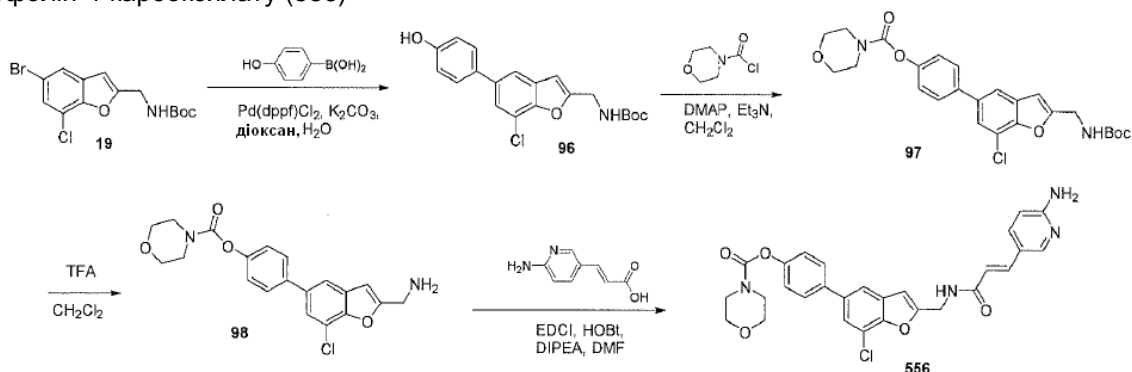
[00496] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (94): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (94) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (64 %). LCMS: маса/заряд 505,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,30$ хв.

[00497] Синтез (7-хлор-5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (95): (7-Хлор-5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-

іл)метанамін (95) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 405,1 [M+H]⁺; t_R=0,95 хв.

[00498] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (555): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (555) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (31 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,97-7,88 (m, 5H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J=16 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,60 (d, J=9 Гц, 1H), 6,48 (d, J=16 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,50 (s, 4H), 1,07 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 551,2 [M+H]⁺; t_R=1,92 хв.

Синтез (Е)-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл морфолін-4-карбоксилату (556)



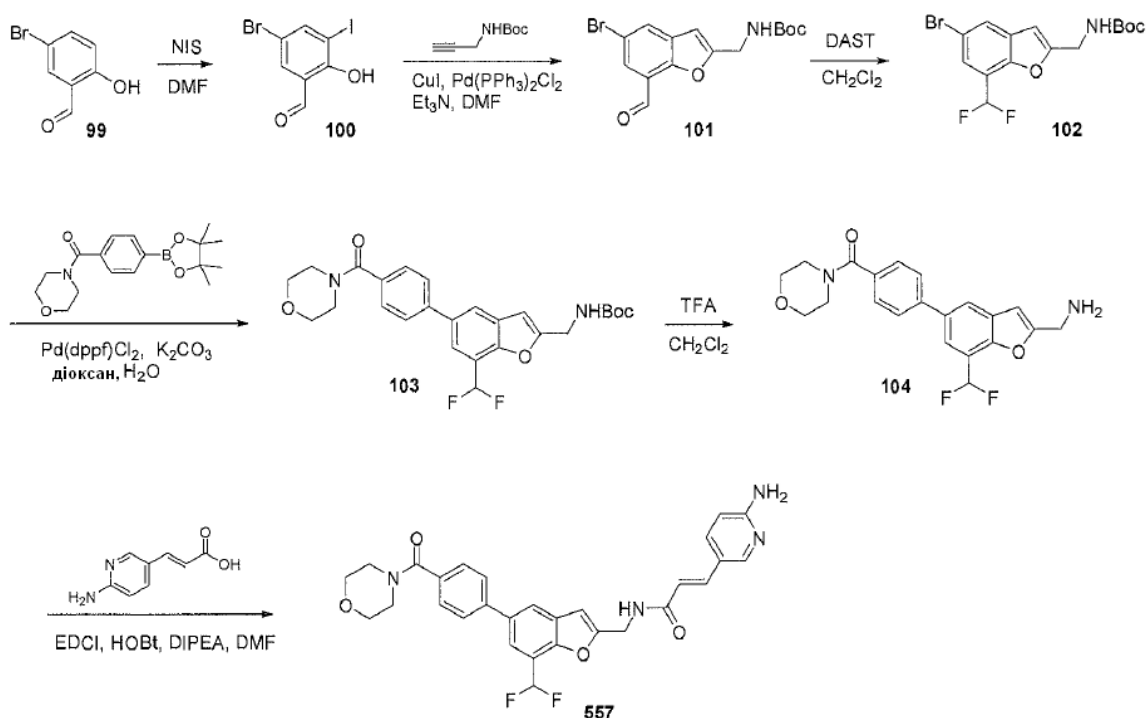
[00499] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-гідроксифеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (96) Трет-бутил(7-хлор-5-(4-гідроксифеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (96) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (92 %). LCMS: маса/заряд 396,0 [M+Na]⁺; t_R=1,88 хв.

[00500] Синтез 4-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл морфолін-4-карбоксилату (97): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-гідроксифеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (96) (311 мг, 0,83 ммоль) розчиняли в 20 мл CH₂Cl₂. Послідовно додавали N,N-диметилпіридин-4-амін (97 мг, 0,83 ммоль), Et₃N (167 мг, 1,66 ммоль) та морфолін-4-карбонілхлорид (148 мг, 1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., гасили водою (20 мл), екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (20 мл X 2). Об'єднані органічні розчинники промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували насухо з одержанням 298 мг 4-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилату (97), який використовували безпосередньо без додаткового очищення. Вихід (74 %). LCMS: маса/заряд 487,0 [M+H]⁺; t_R=1,98 хв.

[00501] Синтез 4-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилату (98): 4-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилат (98) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 387,0 [M+H]⁺; t_R=1,29 хв.

[00502] Синтез (Е)-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилату (556): (Е)-4-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилат (556) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (51 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,69-6,59 (m, 1H), 8,05 (d, J=2 Гц, 1H), 7,75-7,45 (m, 5H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,04 (d, J=9 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (d, J=16 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,82-3,52 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 533,2 [M+H]⁺; t_R=1,31 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(дифторметил)-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (557)



[00503] Синтез 5-бром-2-гідрокси-3-йодбензальдегіду (100): 5-Бром-2-гідроксибензальдегід (99) (10 г, 50 ммоль) розчиняли в DMF (100 мл). Додавали NIS (11 г, 50 ммоль) при кімнатній температурі та реакційну суміш перемішували протягом 48 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували етилацетатом (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 14 г 5-бром-2-гідрокси-3-йодбензальдегіду (100), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (85 % вихід). LCMS: t_R=1,93 хв.

[00504] Синтез трет-бутил(5-бром-7-формілбензофуран-2-іл)метилкарбамату (101): Суміш 5-бром-2-гідрокси-3-йодбензальдегіду (100) (3,3 г, 10 ммоль), трет-бутил проп-2-інілкарбамату (1,6 г, 10 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (700 мг, 1 ммоль) та CuI (191 мг, 1 ммоль) в 3 мл Et₃N та 20 мл DMF дегазували та нагрівали при 80 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили 20 мл води, екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 2,2 г трет-бутил(5-бром-7-формілбензофуран-2-іл)метилкарбамату (101) у вигляді жовтої твердої речовини (вихід: 63 %). LCMS: маса/заряд 378,0 [M+H]⁺; t_R=1,18 хв.

[00505] Синтез трет-бутил(5-бром-7-(диформетил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (102): Трет-бутил(5-бром-7-формілбензофуран-2-іл)метилкарбамат (101) (353 мг, 1 ммоль) розчиняли в дихлорметані (10 мл). Додавали DAST (386 мг, 2,4 ммоль) при 0 °C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури, при якій її перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували дихлорметаном (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (15 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 200 мг трет-бутил(5-бром-7-(диформетил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (102) (53 % вихід). LCMS: маса/заряд 375,9 [M+H]⁺, t_R=1,89 хв.

[00506] Синтез трет-бутил(7-(диформетил)-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (103): Трет-бутил(5-бром-7-(диформетил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (102) (375 мг, 1 ммоль) та морфоліно(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метанон (317 мг, 1 ммоль) розчиняли в діоксані (10 мл) та дегазували протягом 5 хв. Додавали Pd(dppf)Cl₂ (82 мг, 0,1 ммоль), K₂CO₃ (276 мг, 2 ммоль) та 1 мл води. Реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 2 год. Реакційну суміш переносили в воду (20 мл), екстрагували етилацетатом (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали хроматографією (10-20 % етилацетат/нафта) з одержанням трет-бутил(7-(диформетил)-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату 103 (200 мг, 41 % вихід) у вигляді жовтуватої твердої речовини. LCMS:

маса/заряд 487,2 $[M+1]^+$, $t_R=1,73$ хв.

[00507]

Синтез

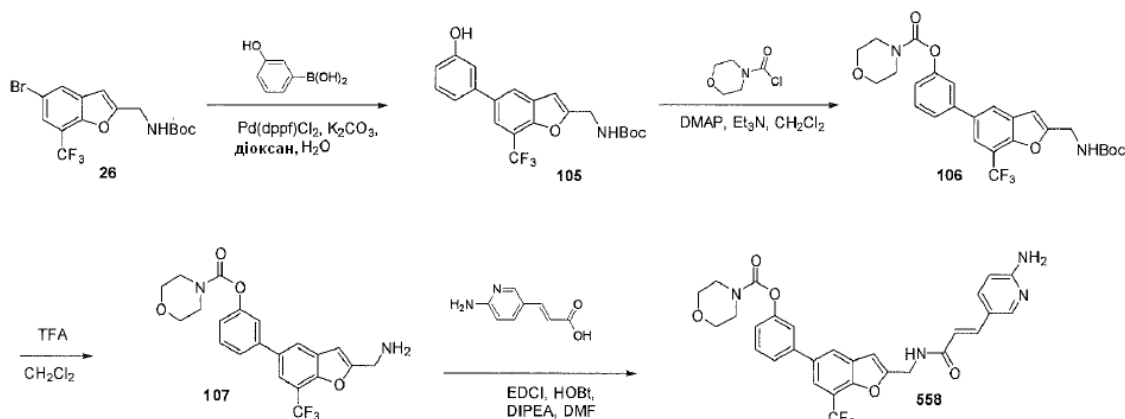
(4-(2-(амінометил)-7-(дифторметил)бензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанону (104): Трет-бутил(7-(дифторметил)-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензо-фуран-2-іл)метилкарбамат (103) (200 мг, 0,41 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (6 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0 °C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (4-(2-(амінометил)-7-(дифторметил)бензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанону (104), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. (120 мг, 76 % вихід). LCMS: маса/заряд 387,2 $[M+H]^+$; $t_R=1,20$ хв.

[00508]

Синтез

(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(дифторметил)-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (557): (4-(2-(Амінометил)-7-(дифторметил)бензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанон (104) (120 мг, 0,31 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл) та додавали (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (51 мг, 0,31 ммоль), а потім DIPEA (80 мг, 0,62 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(дифторметил)-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (557) у вигляді білої твердої речовини (80 мг, 49 % вихід). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,90 (t, J=6 Гц, 1H), 8,46-8,19 (m, 2H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,58-7,37 (m, 4H), 7,01 (d, J=9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,64 (d, J=16 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5 Гц, 2H), 3,68-3,43 (m, 9H). LCMS: маса/заряд 533,3 $[M+H]^+$; $t_R=1,29$ хв.

Синтез (E)-3-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилату (558)



[00509] Синтез трет-бутил(5-(3-гідроксифеніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (105): Трет-бутил(5-(3-гідроксифеніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (105) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (96 %). LCMS: маса/заряд 430,1 $[M+Na]^+$; $t_R=1,80$ хв.

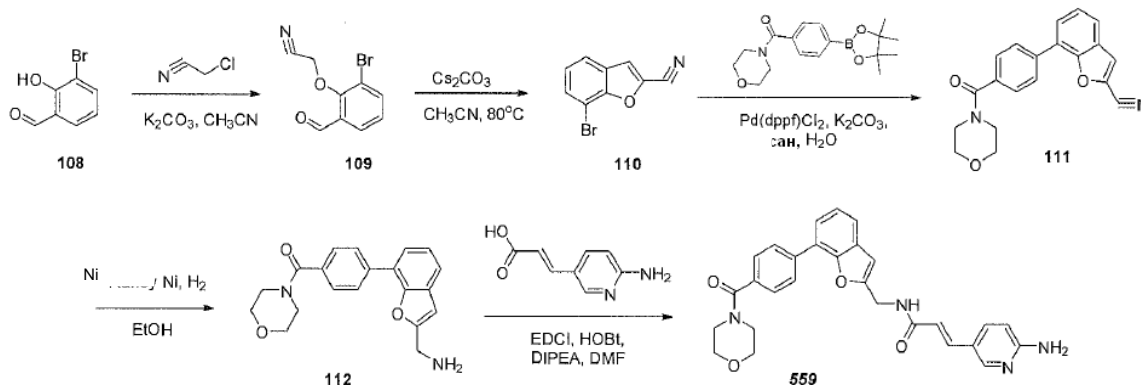
[00510] Синтез 3-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилату (106): Трет-бутил(5-(3-гідроксифеніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (105) (268 мг, 0,66 ммоль) розчиняли в 20 мл CH_2Cl_2 . Послідовно додавали N, N-диметилпіридин-4-амін (80 мг, 0,66 ммоль), Et_3N (132 мг, 1,32 ммоль) та морфолін-4-карбонілхлорид (196 мг, 1,31 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., гасили водою (20 мл), екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (20 мл X 2). Об'єднані органічні розчинники промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували насухо з одержанням 279 мг 3-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилату (106), який використовували безпосередньо без додаткового очищення. Вихід (82 %). LCMS: маса/заряд 521,1 $[M+H]^+$; $t_R=1,26$ хв.

[00511] Синтез 3-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилату (107): 3-(2-(Амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилат (107) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 421,3 $[M+H]^+$; $t_R=1,27$ хв.

[00512] Синтез (E)-3-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилату (558): (E)-3-(2-((3-(6-

Амінопіридин-3-іл)акриламід(ометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)фенілморфолін-4-карбоксилат (558) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (60 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20 (d, $J=9$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=13$ Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,60-7,43 (m, 4H), 7,18 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,66 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,80-3,55 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,35$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (559)



[00513] Синтез 2-(2-бром-6-формілфенокси)ацетонітрилу (109): 3-Бром-2-гідроксибензальдегід (108) (1,2 г, 6 ммоль) розчиняли в 30 мл CH_3CN . Додавали 2-хлорацетонітрил (450 мг, 6 ммоль) та K_2CO_3 (1,66 г, 12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Після завершення в цю суміш додавали 30 мл H_2O . Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл X 3). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (10 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням 1,28 г 2-(2-бром-6-формілфенокси)ацетонітрилу (109). Вихід (91 %). LCMS: маса/заряд 239,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,56$ хв.

[00514] Синтез 7-бромбензофуран-2-карбонітрилу (110): 2-(2-Бром-6-формілфенокси)ацетонітрил (109) розчиняли в CH_3CN . Додавали Cs_2CO_3 (5,7 г, 17,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали 30 мл H_2O , реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл X 3). Об'єднані органічні розчинники промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (10 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням 210 мг 7-бромбензофуран-2-карбонітрилу (110). Вихід (11 %). LCMS: $t_R=1,78$ хв.

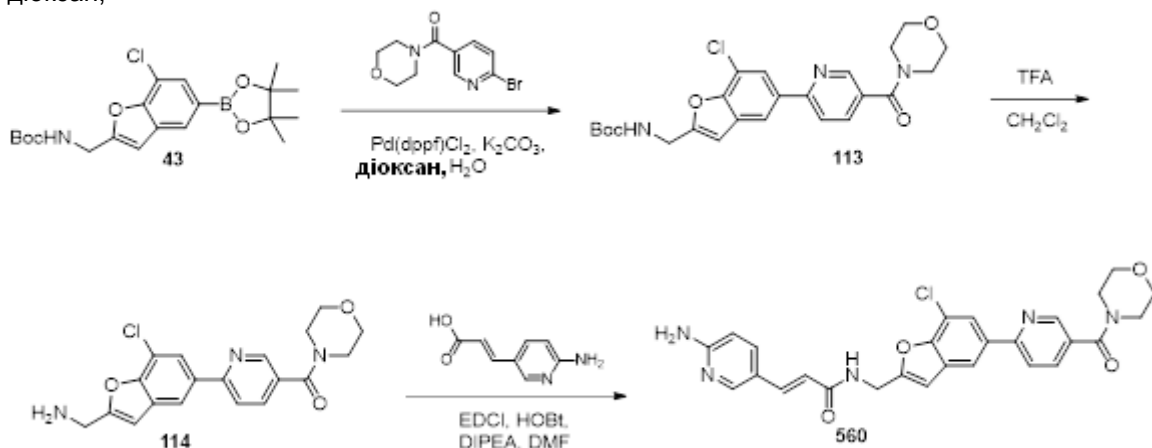
[00515] Синтез 7-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-карбонітрилу (111): Суміш морфоліно(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метанону (301 мг, 0,95 ммоль), 7-бромбензофуран-2-карбонітрилу (110) (210 мг, 0,95 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73 мг, 0,1 ммоль) та K_2CO_3 (262 мг, 1,95 ммоль) в 10 мл діоксану та 2 мл H_2O перемішували при 90 °C в атмосфері азоту протягом 3 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та розчинники видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (30 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням 185 мг 7-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-карбонітрилу (111). Вихід (58 %). LCMS: маса/заряд 333,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,62$ хв.

[00516] Синтез (4-(2-(амінометил)бензофуран-7-іл)феніл)(морфоліно)метанону (112): 7-(4-(Морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-карбонітрил (111) (154 мг, 0,46 ммоль) розчиняли в 15 мл EtOH . Додавали 100 мг Ni Ренея. Суміш перемішували в атмосфері H_2 протягом 20 хв. Суміш фільтрували, фільтрат концентрували та очищали препаративною TLC (50 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням 132 мг (4-(2-(амінометил)бензофуран-7-іл)феніл)(морфоліно)метанону (112). Вихід (85 %). LCMS: маса/заряд 337,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,83$ хв.

[00517] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (559): (4-(2-(Амінометил)бензофуран-7-іл)феніл)(морфоліно)метанон (112; 100 мг, 0,3 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (49 мг, 0,3 ммоль) при 0 °C. Краплями додавали EDCI (84 мг, 0,44 ммоль) та HOBT (59 мг, 0,44 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °C, а потім DIPEA (77 мг, 0,6 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 4 год. Реакційну суміш переносили в воду (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (25 мл X

3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (559) (43 мг, вихід: 30 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,22-8,18 (m, 1H), 8,07-7,99 (m, 3H), 7,61-7,46 (m, 5H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,05 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,63 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,83-3,53 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 483,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,22$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (560)

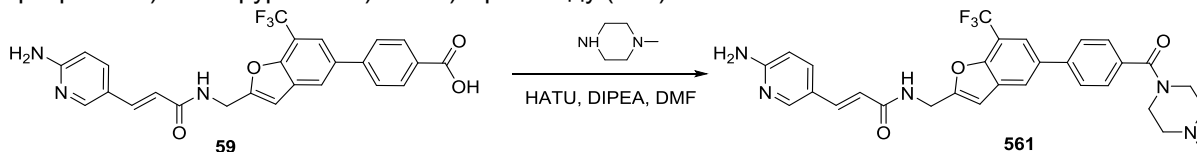


[00518] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (113): Трет-бутил(7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (113) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (69 %). LCMS: маса/заряд: 472,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,70$ хв.

[00519] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(морфоліно)метанону (114): (6-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(морфоліно)метанон (114) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд: 372,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=0,78$ хв.

[00520] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (560): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (560) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (69 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,85 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,72 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,27-7,92 (m, 7H), 7,44 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,60 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,78-3,36 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 518,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,26$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (561)



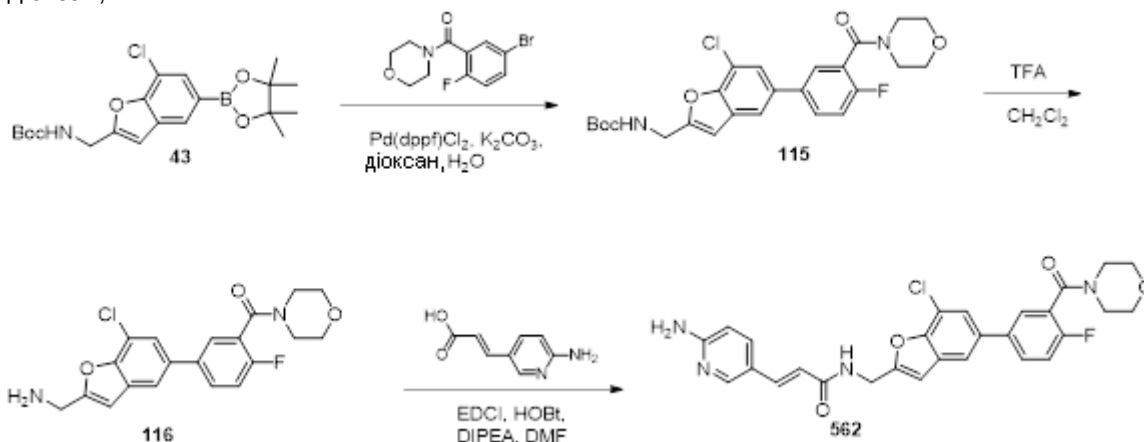
[00521] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (561)

Загальна процедура 4: Амідне сполучення з використанням HATU

[00522] (Е)-4-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензойну кислоту (59) (60 мг, 0,12 ммоль) розчиняли в DMF (2 мл) та додавали 1-метилпіперазин (12 мг, 0,12 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали HATU (68 мг, 0,18 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (31 мг, 0,24 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в воду (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (25 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (561). Вихід (9 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD)

δ 8,03-7,93 (m, 3H), 7,73-7,61 (m, 5H), 7,49-7,35 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,50 (d, J=9 Гц, 1H), 6,37 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,77-3,38 (m, 4H), 2,51-2,30 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 564,3 [M+H]⁺; t_R=1,71 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (562)
діоксан,

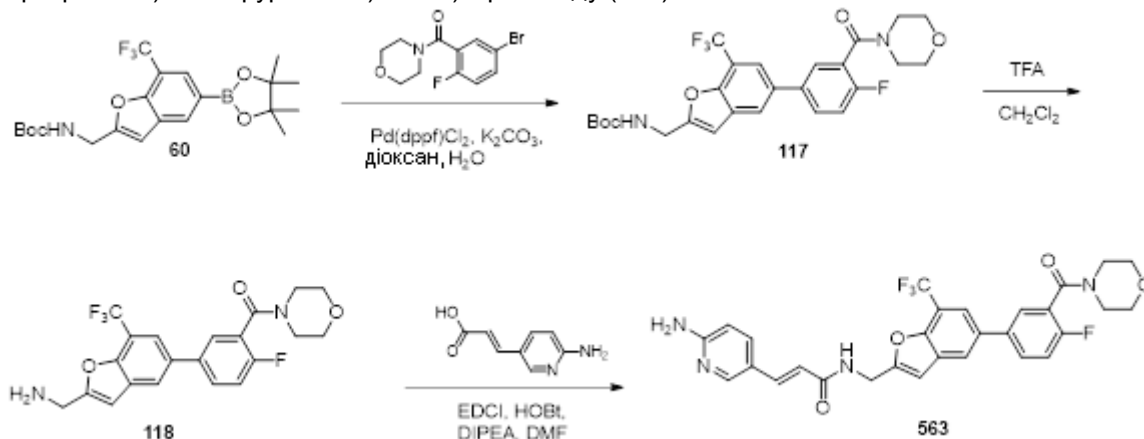


[00523] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (115): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (115) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (60 %). LCMS: маса/заряд: 489,1 [M+H]⁺, t_R=1,72 хв.

[00524] Синтез (5-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)-2-фторфеніл)(морфоліно)метанону (116): (5-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)-2-фторфеніл)(морфоліно)метанон (116) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: t_R=1,26 хв.

[00525] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (562): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (562) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (23 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,15-8,06 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70-7,34 (m, 5H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,95 (d, J=9 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,54 (d, J=16 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,75-3,52 (m, 6H), 3,36-3,29 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 535,2 [M+H]⁺; t_R=1,73 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (563)

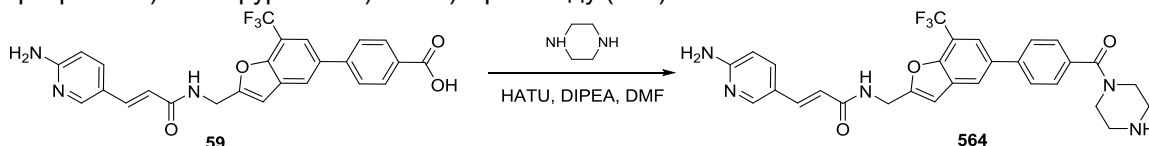


[00526] Синтез трет-бутил(5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (117): Трет-бутил(5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (117) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (70 %). LCMS: маса/заряд: 523,2 [M+H]⁺, t_R=1,91 хв.

[00527] Синтез (5-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-2-фторфеніл)(морфоліно)метанону (118): (5-(2-(Амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-2-фторфеніл)(морфоліно)метанон (118) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд: 423,0 [M+H]⁺, t_R=0,90 хв.

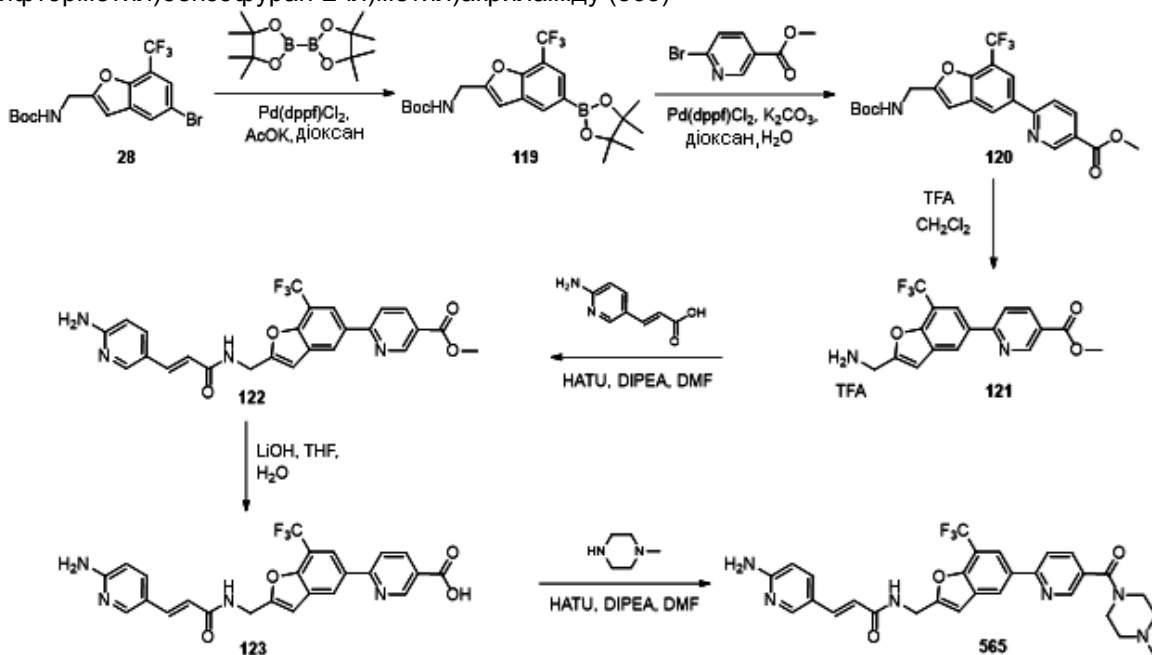
[00528] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (563): (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (563) синтезували з використанням загальної процедури 1. Вихід (23 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,06 (s, 2H), 7,85-7,69 (m, 4H), 7,49 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,61 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,86-3,75 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,47-3,40 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 569,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,66$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (564)



Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (564): (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (564) синтезували з використанням загальної процедури 4. Вихід (9 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,02-7,94 (m, 2H), 7,72-7,61 (m, 4H), 7,47-7,35 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,50 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,87-2,64 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 550,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,51$ хв. 4.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (565)



[00529] Синтез трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (119): Додавали трет-бутил(5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (28) (140 г, 356 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (100 г, 392 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30 г, 36 ммоль) та калію ацетат (70 г, 712 ммоль) в 1,5 л діоксану та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 6 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (5-20 % EtOAc /петролейний етер) з виходом 143 г трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (119) у вигляді жовтої твердої речовини (90 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,42 (d, $J=5$ Гц, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (s, 12H). LCMS: маса/заряд 464,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_{\text{R}}=2,05$ хв.

[00530] Синтез метил-6-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинату (120): Суміш трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (119) (2,4 г, 5,52 ммоль), метил 6-бромнікотинату (1 г, 4,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (337 мг, 0,46 ммоль) та K_2CO_3 (1,26

г, 9,2 ммоль) в 20 мл діоксану та 4 мл H₂O перемішували при 85 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (40 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 2 г метил-6-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинату (120) у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід (96 %). LCMS: маса/заряд 451,1 [M+H]⁺, t_R=1,88 хв.

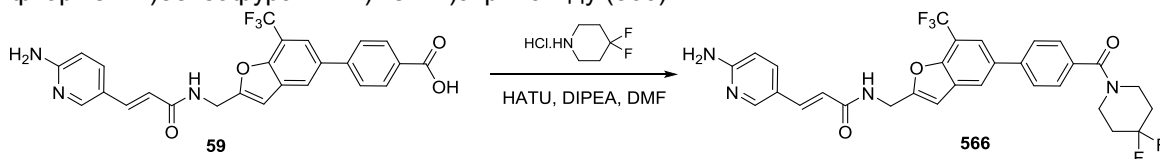
[00531] Синтез метил-6-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинату (121): Метил-6-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинат (120) (2 г, 4,4 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (20 мл). Додавали TFA (6 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного метил-6-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинату (121), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 351,0 [M+H]⁺; t_R=0,89 хв.

[00532] Синтез (Е)-метил 6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинату (122): Неочищений метил-6-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинат (121) (неочищену суміш з попередньої стадії, 4,4 ммоль) розчиняли в DMF (8 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (722 мг, 4,4 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали HATU (2,5 г, 6,6 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (1,13 г, 8,8 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням 800 мг (Е)-метил-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинату (122). Вихід (36 %). LCMS: маса/заряд 497,1 [M+H]⁺, t_R=1,38 хв.

[00533] Синтез (Е)-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинової кислоти (123): (Е)-Метил 6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинат (122) (800 мг, 1,6 ммоль) розчиняли в THF (10 мл). Додавали LiOH (98 мг, 2,4 ммоль) та воду (2 мл) в цю суміш. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 год., додавали 1 н розчин HCl та регулювали до pH ~ 6. Фільтрацією збирали 700 мг (Е)-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотинової кислоти (123) та сушили in vacuo. Вихід (90 %). LCMS: маса/заряд 483,1 [M+H]⁺, t_R=1,34 хв.

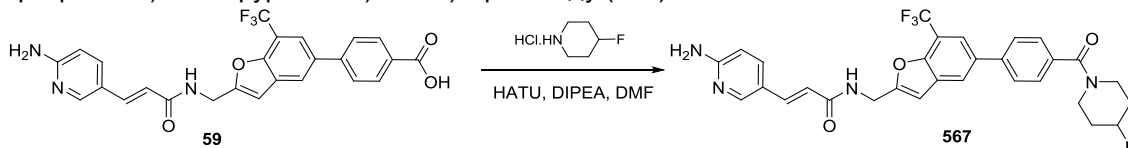
[00534] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (565): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (565) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. (10 мг; вихід: 14 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,74-8,73 (m, 1H), 8,49 (d, J=1 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07-8,06 (m, 2H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,49 (d, J=16 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,60 (d, J=9 Гц, 1H), 6,48 (d, J=16 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,56-2,49 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 565,2 [M+H]⁺; t_R=1,53 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (566)



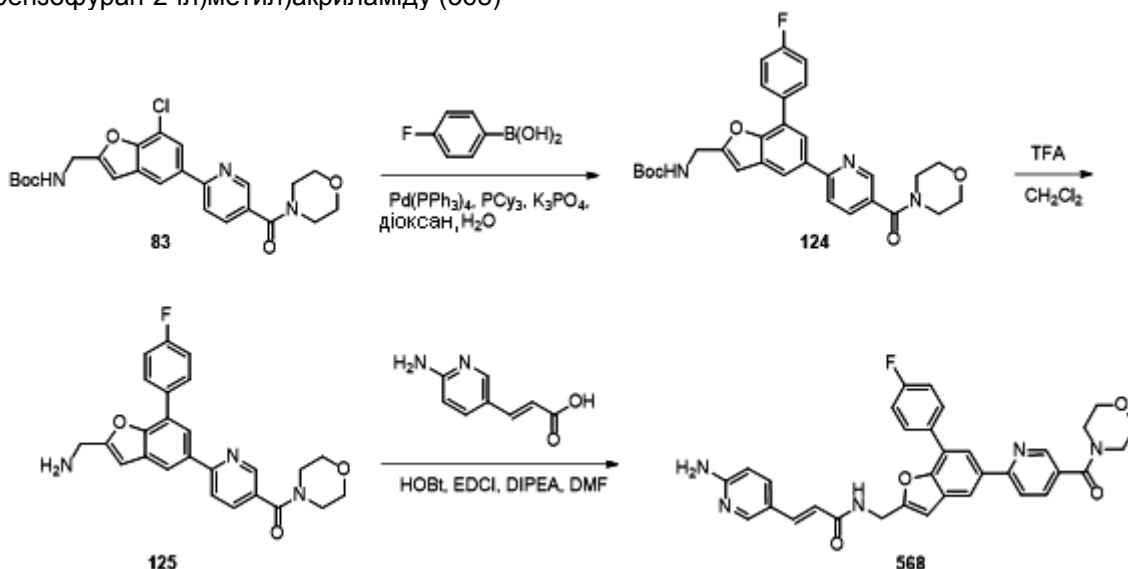
[00535] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (566) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (77 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24-8,18 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,47 (m, 7H), 6,80 (s, 1H), 6,49 (d, J=8 Гц, 1H), 6,34-6,20 (m, 2H), 4,77 (d, J=6 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,98-3,49 (m, 4H), 2,15-1,92 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 585,3 [M+H]⁺; t_R=1,81 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-фторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (567)



[00536] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-фторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (567) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (55 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66 (t, J=6 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (d, J=2 Гц, 1H), 7,87-7,82 (m, 3H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,53 (d, J=8 Гц, 2H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 4H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,02 (d, J=6 Гц, 2H), 3,68-3,47 (m, 4H), 1,96-1,75 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,70$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламиду (568)



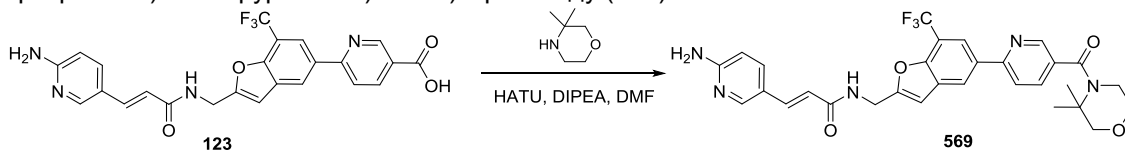
[00537] Синтез трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (124): Додавали трет-бутил(7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (83) (140 мг, 0,3 ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (125 мг, 0,9 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 мг, 0,03 ммоль), трициклогексилфосфін (17 мг, 0,06 ммоль) та K_3PO_4 (201 мг, 0,9 ммоль) в 10 мл діоксану та 1 мл води. Реакційну суміш дегазували та нагрівали при 130°C в атмосфері азоту протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в 5 мл води, екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (124) у вигляді білої твердої речовини (100 мг, 63 % вихід). LCMS: маса/заряд 532,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,78$ хв.

[00538] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(морфоліно)метанону (125): Трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (124) (110 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл). Краплями додавали TFA (1 мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (6-(2-(амінометил)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(морфоліно)метанону (125), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (80 мг, 89 % вихід). LCMS: маса/заряд 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,87$ хв.

[00539] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламиду (568): (6-(2-(Амінометил)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(морфоліно)метанон (125) (80 мг, 0,2 ммоль), (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (35 мг, 0,2 ммоль), HOBT гідрат (40 мг, 0,3 ммоль), EDCI (55 мг, 0,3 ммоль) та DIPEA (74 мг, 0,6 ммоль) додавали в DMF (6 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Реакційну суміш розводили водою (10 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламиду (568) (36 мг, 34 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26-7,94 (m, 9H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,60 (d, J=16 Гц, 1H), 4,62 (d, J=5 Гц, 2H), 3,94-3,42 (m, 8H).

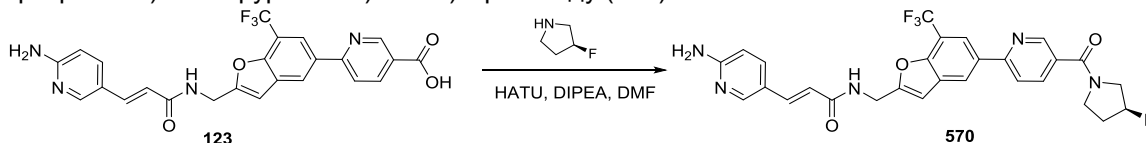
LCMS: маса/заряд 578,2 [M+H]⁺, t_R=1,32 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-диметилморфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (569)



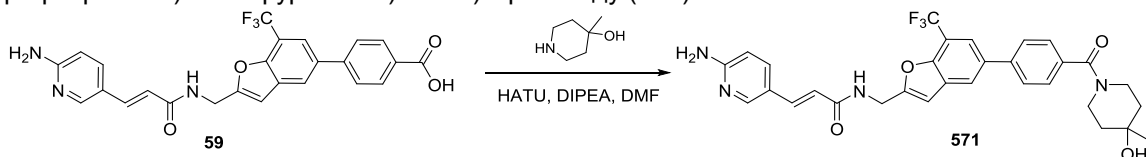
5 [00540] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-диметилморфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (569) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (49 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73-8,66 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (d, J=8 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,48-6,41 (m, 4H), 4,62 (d, J=6 Гц, 2H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 1,44 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 580,0 [M+H]⁺; t_R=1,37 хв.

10 Синтез (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (570)



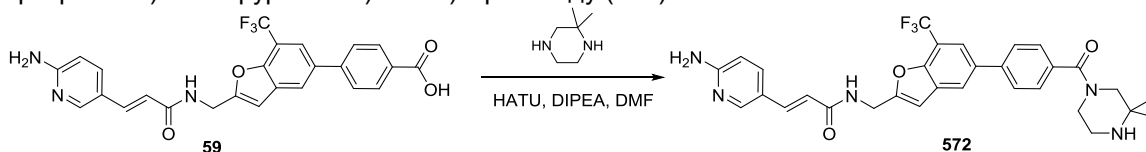
15 [00541] (S, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (570) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (22 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89-8,85 (m, 1H), 8,70-8,65 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,22-8,08 (m, 3H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 4H), 5,48-5,29 (m, 1H), 4,62 (d, J=6 Гц, 2H), 3,80-3,60 (m, 4H), 2,19-2,17 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 554,2 [M+H]⁺; t_R=1,31 хв.

20 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (571)



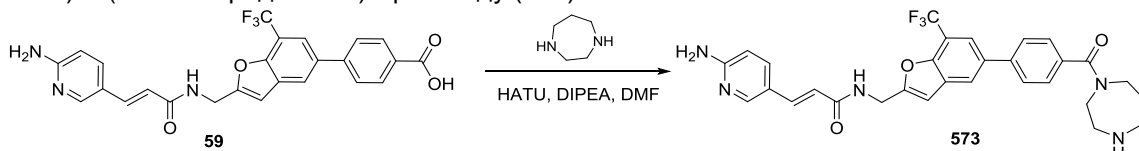
25 [00542] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (571) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (45 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,98-7,94 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,49 (d, J=5 Гц, 1H), 6,37 (d, J=16 Гц, 1H), 4,67-4,51 (m, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,43-3,21 (m, 3H), 1,60-1,47 (m, 4H), 1,17 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 579,3 [M+H]⁺; t_R=1,69 хв.

30 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (572)



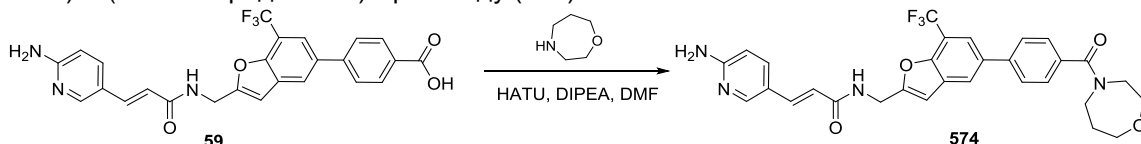
35 [00543] (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (572) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (52 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,11 (s, 1H), 8,06 (d, J=2 Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 4H), 7,54-7,48 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,49 (d, J=4 Гц, 1H), 4,72-4,64 (m, 4H), 3,74-3,45 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 578,3 [M+H]⁺; t_R=1,63 хв.

Синтез (Е)-N-((5-(4-(1,4-діазепан-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (573)



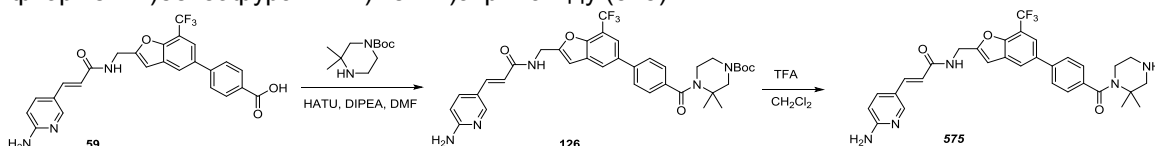
[00544] (E)-N-((5-(4-(1,4-Діазепан-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (573) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (24 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,12-8,04 (m, 2H), 7,84-7,74 (m, 4H), 7,61-7,46 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,61 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,13-2,87 (m, 4H), 2,00-1,78 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 564,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,19$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(4-(1,4-оксазепан-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (574)



[00545] (E)-N-((5-(4-(1,4-Оксазепан-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (574) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (51 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,86-7,81 (m, 3H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,51 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,50-6,41 (m, 4H), 4,61 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,75-3,59 (m, 8H), 1,91-1,73 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 565,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,62$ хв.

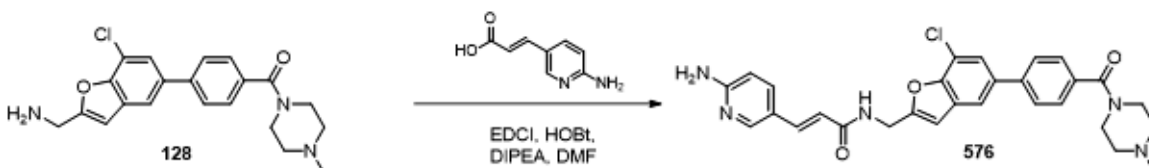
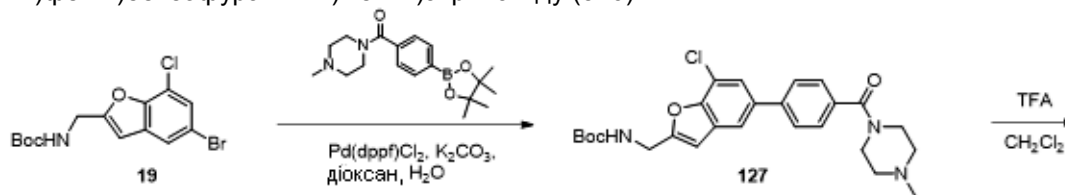
Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2,2-диметилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (575)



[00546] Синтез (E)-трет-бутил 4-(4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоїл)-3,3-диметилпіперазин-1-карбоксилату (126): (E)-Трет-бутил 4-(4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)бензоїл)-3,3-диметилпіперазин-1-карбоксилат (126) синтезували з використанням загальної процедури 4. Вихід (35 %). LCMS: маса/заряд 678,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,86$ хв.

[00547] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2,2-диметилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (575): (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2,2-диметилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (575) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід (14 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,77 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,26-8,08 (m, 3H), 7,86-7,92 (m, 2H), 7,50 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,55-6,31 (m, 5H), 5,80 (d, $J=13$ Гц, 1H), 4,62-4,56 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 4H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,44 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 578,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,59$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (576)

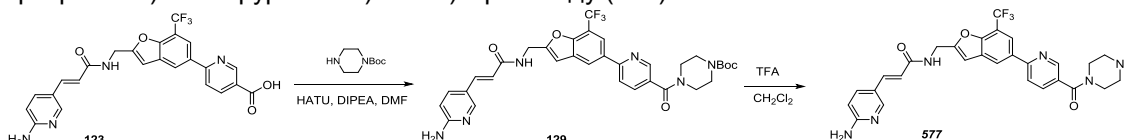


[00548] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (127): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (127) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 2. Вихід (87 %). LCMS: маса/заряд 484,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,39$ хв.

[00549] Синтез (4-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанону (128): (4-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанон (128) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 385,2 [M+H]⁺; t_R=1,54 хв.

[00550] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (576): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (576) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 1. Вихід (100 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, J=6 Гц, 1H), 8,08-7,61 (m, 6H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 4H), 4,61-4,59 (m, 2H), 3,78-3,54 (m, 4H), 2,34-2,33 (m, 4H), 2,20 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 530,2 [M+H]⁺; t_R=1,54 хв.

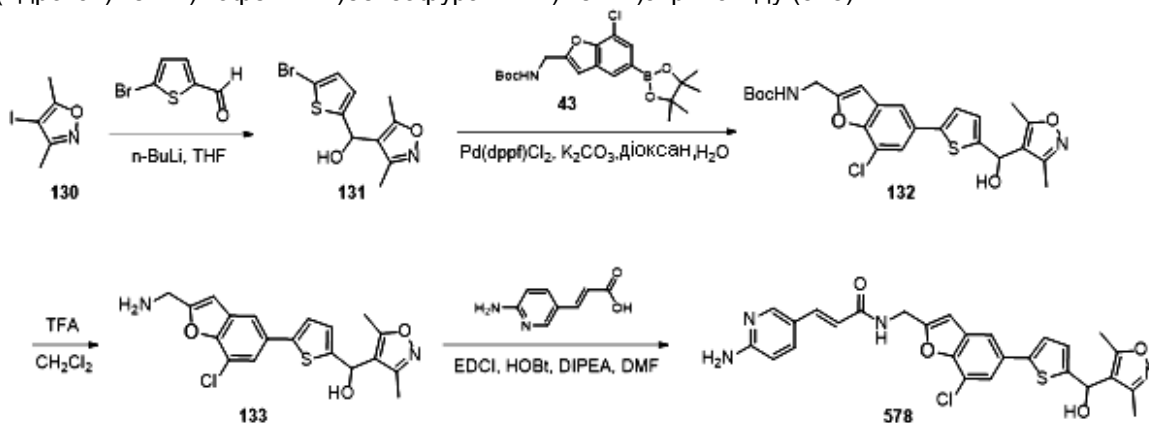
Синтез (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (577)



[00551] Синтез (Е)-трет-бутил 4-(6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотиніол)піперазин-1-карбоксилату (129): (Е)-Трет-бутил 4-(6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)нікотиніол)піперазин-1-карбоксилат (136) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. (52 % вихід). LCMS: маса/заряд 651,2 [M+H]⁺; t_R=1,73 хв.

[00552] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (577): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (577) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід (50 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10-7,93 (m, 4H), 7,50 (d, J=16 Гц, 1H), 6,95 (d, J=13 Гц, 1H), 6,66-6,51 (m, 1H), 6,47-6,37 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 2H), 3,79-3,50 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 551,2 [M+H]⁺; t_R=1,45 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)(гідрокси)метил)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (578)



[00553] Синтез (5-бромтіофен-2-іл)(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метанолу (131): 4-Йод-3,5-диметилізоксазол (130) (3,35 г, 15 ммоль) розчиняли в 45 мл THF. Суміш дегазували та охолоджували до -78 °С. Повільно додавали n-BuLi (6,6 мл, 16,5 ммоль, 2,5 н в гексанах). Після перемішування протягом 1 год. при -78 °С додавали 5-бромтіофен-2-карбальдегід (3,15 г, 16,5 ммоль). Суміш перемішували при -78 °С ще 1 год., а потім забезпечували повільне нагрівання до 0 °С. Додавали 10 мл водного розчину NH₄Cl для гашення реакції та суміш екстрагували за допомогою EtOAc (35 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (10 % 20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 455 мг (5-бромтіофен-2-іл)(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метанолу (131) у вигляді жовтого масла (вихід: 8 %). LCMS: маса/заряд 290,0 [M+H]⁺; t_R=1,66 хв.

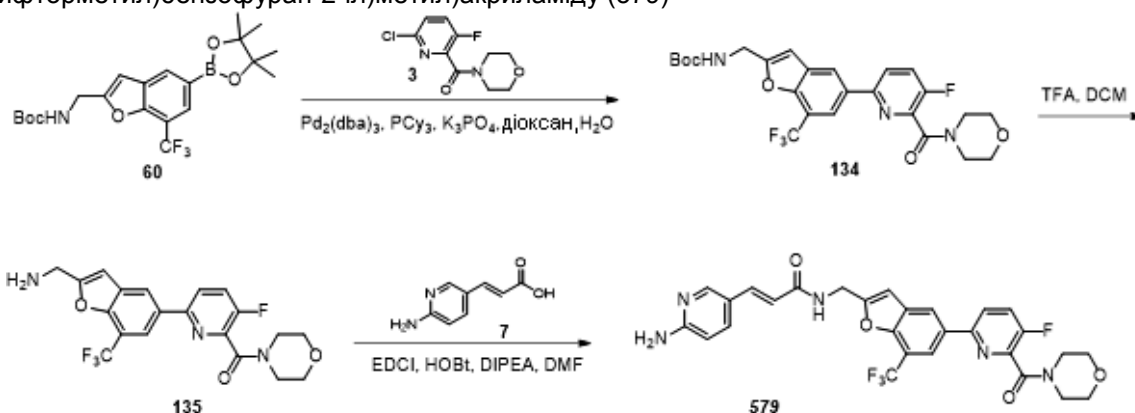
[00554] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)(гідрокси)метил)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (132): (5-Бромтіофен-2-іл)(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метанол (131) (160 мг, 0,55 ммоль) та трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (203 мг, 0,5 ммоль) розчиняли в діоксані (6

мл) та дегазували. Додавали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (40 мг, 0,05 ммоль), K_2CO_3 (138 мг, 1 ммоль) та 0,6 мл води. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш переносили в воду та екстрагували етилацетатом (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією (20-30 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(7-хлор-5-(5-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)(гідрокси)метил)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (132) (160 мг, 66 % вихід) у вигляді жовтуватої твердої речовини. LCMS: маса/заряд 489,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,85$ хв.

[00555] Синтез (5-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)тіофен-2-іл)(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метанолу (133): Трет-бутил(7-хлор-5-(5-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)(гідрокси)метил)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (132) (80 мг, 0,16 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (4 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0 °C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (5-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)тіофен-2-іл)(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метанолу (133), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. (80 мг, вихід: 100 %). LCMS: маса/заряд 371,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,38$ хв.

[00556] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)(гідрокси)метил)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (578): (5-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)тіофен-2-іл)(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метанол (133) (80 мг, 0,16 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та додавали (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (32 мг, 0,19 ммоль) при 0 °C. Краплями додавали EDCI (37 мг, 0,19 ммоль) та HOBT (26 мг, 0,19 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °C, а потім DIPEA (41 мг, 0,32 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 18 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC з одержанням (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)(гідрокси)метил)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (578) (6 мг, 7 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (d, J=2 Гц, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,27 (d, J=4 Гц, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,48 (d, J=16 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 535,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,64$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (579)



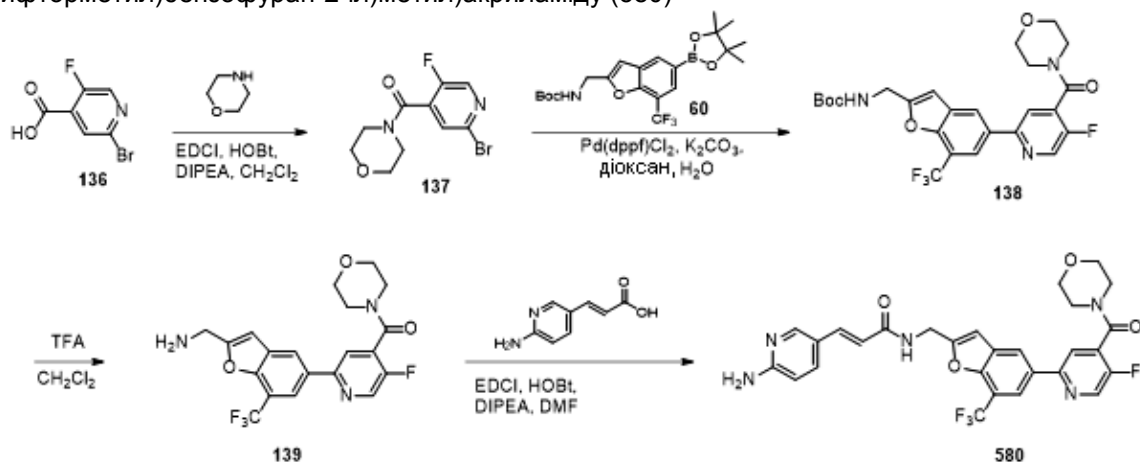
[00557] Синтез трет-бутил(5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (134): (5-(5-Фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (134) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 2. Вихід: 68 %. LCMS: маса/заряд 524,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,78$ хв.

[00558] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-3-фторпіридин-2-іл)(морфоліно)метанолу (135): (6-(2-(Амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-3-фторпіридин-2-іл)(морфоліно)метанол (135) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід: 75 %. LCMS: маса/заряд 424,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,22$ хв.

[00559] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (579): (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (579) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 1. Вихід: 38 %. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,86 (t, J=6 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34-7,98 (m, 7H), 7,44 (d, J=16 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (d, J=9 Гц, 1H), 6,60 (d, J=16 Гц, 1H), 4,64 (d, J=6 Гц, 2H), 3,75-3,56 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 570,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,32$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-

(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (580)



[00560] Синтез (2-бром-5-фторпіридин-4-іл)(морфоліно)метанону (137): 2-Бром-5-фторізонікотину кислоту (136) (1,0 г, 4,6 ммоль) розчиняли в DCM (20 мл) та додавали морфолін (0,4 г, 4,6 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали EDCI (1,3 г, 6,8 ммоль) та HOBT гідрат (0,9 г, 6,8 ммоль) в цю реакційну суміш, а потім DIPEA (1,2 г, 9,0 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 4 год. Реакційну суміш промивали водою (10 мл), сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (15 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 1,2 г (2-бром-5-фторпіридин-4-іл)(морфоліно)метанону (137). Вихід (90 %). LCMS: маса/заряд 289,0 [M+H]⁺, t_R=1,50 хв.

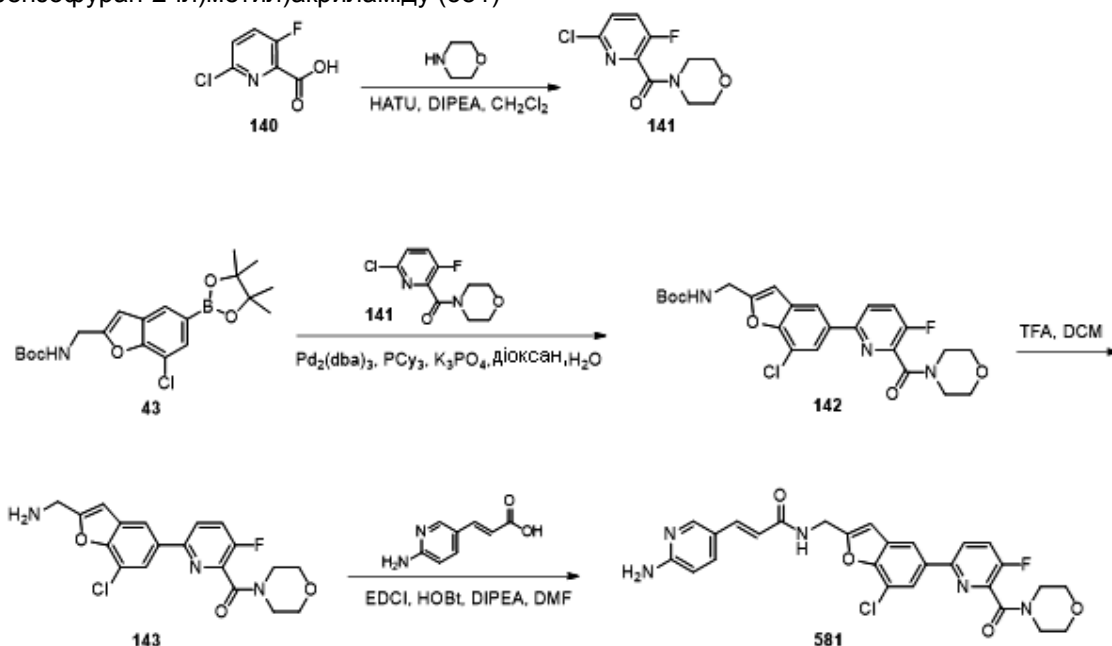
[00561] Синтез трет-бутил(5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (138): Суміш (2-бром-5-фторпіридин-4-іл)(морфоліно)метанону (137) (100 мг, 0,34 ммоль), трет-бутил(7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (60) (150 мг, 0,34 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0,034 ммоль) та K₂CO₃ (94 мг, 0,68 ммоль) в 5 мл діоксану та 1 мл H₂O дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 85 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в крижану воду (10 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною TLC (30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 124 мг трет-бутил(5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (138) у вигляді білої твердої речовини. Вихід (70 %). LCMS: маса/заряд 524,2 [M+H]⁺, t_R=1,89 хв.

[00562] Синтез (2-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-5-фторпіридин-4-іл)(морфоліно)метанону (139): Трет-бутил(5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (138) (90 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0 °С (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 75 мг неочищеного (2-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-5-фторпіридин-4-іл)(морфоліно)метанону (139), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 424,0 [M+H]⁺; t_R=1,63 хв.

[00563] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (580): Розчиняли (2-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-5-фторпіридин-4-іл)(морфоліно)метанон (139) (75 мг, 0,17 ммоль) в DMF (5мл) та додавали (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (31 мг, 0,19 ммоль) при 0 °С (крижана баня). Краплями додавали EDCI (54 мг, 0,28 ммоль) та HOBT гідрат (38 мг, 0,28 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (49 мг, 0,38 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 4 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням 23 мг (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (580). Вихід (20 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,64 (d, J=9 Гц, 1H), 7,38 (d, J=16 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,50 (d, J=9 Гц, 1H), 6,37 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,75-3,66 (m, 4H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 570,2 [M+H]⁺, t_R=1,63 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-

іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (581)



[00564] Синтез (6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)(морфоліно)метанону (141): 6-Хлор-3-фторпіколінову кислоту (140) (700 мг, 4,0 ммоль) розчиняли в DCM (20 мл). Додавали морфолін (348 мг, 4,0 ммоль), HATU (1,5 г, 4,0 ммоль) та DIPEA (774 мг, 6,0 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш промивали водою (20 мл), сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 694 мг (6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)(морфоліно)метанону (141) у вигляді білої твердої речовини, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Вихід (60 %). LCMS: маса/заряд 245,1 [M+H]⁺; t_R=1,56 хв.

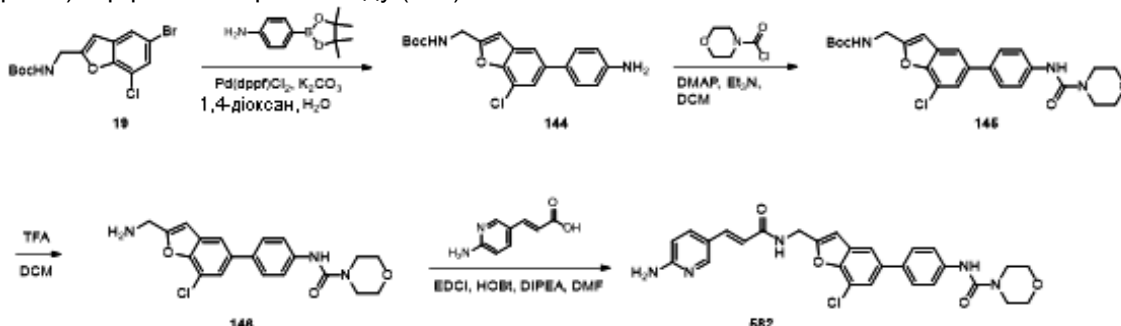
[00565] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (142): Суміш трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (43) (322 мг, 0,79 ммоль), (6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)(морфоліно)метанону (141) (193 мг, 0,79 ммоль), Pd₂(dba)₃ (56 мг, 0,08 ммоль), PCy₃ (45 мг, 0,16 ммоль) та K₃PO₄ (335 мг, 1,58 ммоль) в 8 мл діоксану та 2 мл H₂O дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (25 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 160 мг трет-бутил(7-хлор-5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (142) у вигляді масла. Вихід (70 %). LCMS: маса/заряд 490,2 [M+H]⁺; t_R=1,85 хв.

[00566] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)-3-фторпіридин-2-іл)(морфоліно)метанону (143): Трет-бутил(7-хлор-5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (142) (160 мг, 0,33 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл). Додавали TFA (0,5 мл) при 0 °C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (6-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)-3-фторпіридин-2-іл)(морфоліно)метанону (143), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (130 мг, 100 %). LCMS: маса/заряд 390,0 [M+H]⁺; t_R=1,29 хв.

[00567] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (581): (6-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)-3-фторпіридин-2-іл)(морфоліно)метанон (143) (370 мг, 0,95 ммоль) розчиняли в DMF (8 мл) та додавали (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (7; 156 мг, 0,95 ммоль) при 0 °C (крижана баня). Краплями додавали EDCI (274 мг, 1,42 ммоль) та HOBT гідрат (192 мг, 1,42 ммоль) в цю реакційну суміш, а потім DIPEA (245 мг, 1,9 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш виливали в воду (30 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали

препаративною HPLC з одержанням 33 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (581) у вигляді білої твердої речовини. Вихід (83 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,31-7,94 (m, 8H), 7,43 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,71 (s, 4H), 3,60-3,56 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 536,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,21$ хв.

Синтез (Е)-N-(4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)морфолін-4-карбоксаміду (582)



[00568] Синтез трет-бутил(5-(4-амінофеніл)-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (144): Суміш трет-бутил(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (19) (360 мг, 1 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензенаміну (219 мг, 1 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (82 мг, 0,1 ммоль) та K_2CO_3 (276 мг, 2 ммоль) в 10 мл діоксану та 1 мл H_2O дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливали в крижану воду (10 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (25 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням 300 мг трет-бутил(5-(4-амінофеніл)-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (144) у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: (81 %). LCMS: маса/заряд 373,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,66$ хв.

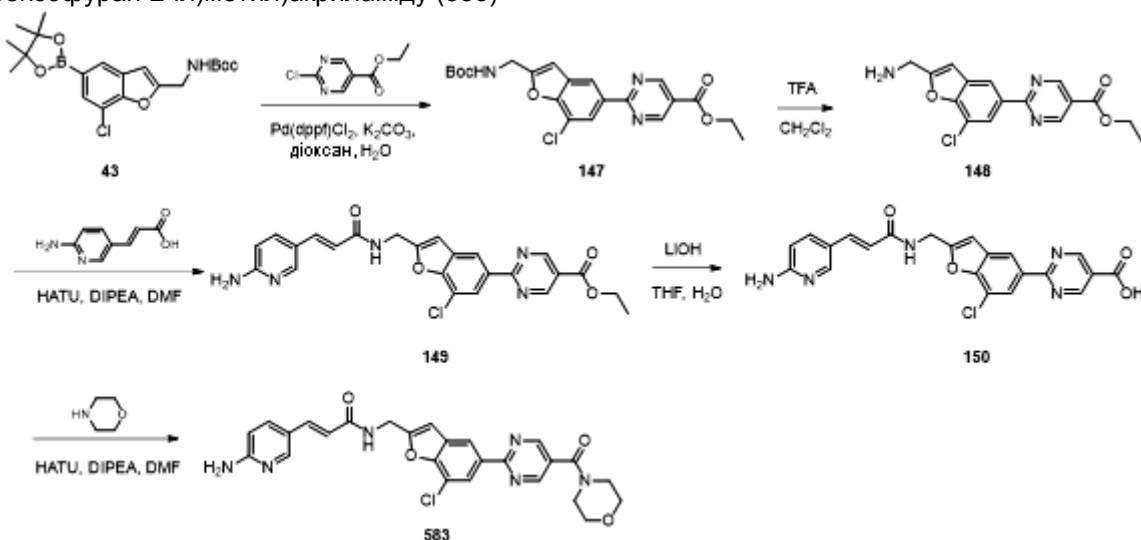
[00569] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоксамідо)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (145): Суміш трет-бутил(5-(4-амінофеніл)-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (144) (300 мг, 0,8 ммоль) розчиняли в 15 мл CH_2Cl_2 . Додавали морфолін-4-карбонілхлорид (120 мг, 0,8 ммоль), DMAP (98 мг, 0,8 ммоль) та Et_3N (162 мг, 1,6 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш промивали за допомогою H_2O (15 мл), сольового розчину, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням 280 мг трет-бутил(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоксамідо)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (145) у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: (72 %). LCMS: маса/заряд 486,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,30$ хв.

[00570] Синтез N-(4-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)морфолін-4-карбоксаміду (146): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоксамідо)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (145) (280 мг, 0,58 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0°C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 230 мг неочищеного N-(4-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)морфолін-4-карбоксаміду (146), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід: (100 %). LCMS: маса/заряд 386,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,22$ хв.

[00571] Синтез (Е)-N-(4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)морфолін-4-карбоксаміду (582): N-(4-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)морфолін-4-карбоксамід (146) (220 мг, 0,57 ммоль) розчиняли в DMF (8 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (94 мг, 0,57 ммоль) при 0°C (крижана баня). Краплями додавали EDCI (163 мг, 0,85 ммоль) та HOBT гідрат (115 мг, 0,85 ммоль) в цю реакційну суміш, а потім DIPEA (147 мг, 1,14 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Суміш виливали в воду (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням 53 мг (Е)-N-(4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)морфолін-4-карбоксаміду (582) у вигляді білої твердої речовини. Вихід: (17 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

d_6) δ 8,85 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35-8,06 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 5H), 7,44 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,61 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,67-3,58 (m, 4H), 3,48-3,41 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 532,2 $[M+H]^+$, $t_R=1,23$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (583)



[00572] Синтез етил-2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (147): Трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (43) (1,2 г, 2,9 ммоль), етил-2-хлорпіримідин-5-карбоксилат (460 мг, 2,5 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (190 мг, 0,25 ммоль) та K_2CO_3 (680 мг, 4,9 ммоль) додавали в суміш діоксану (10 мл) та H_2O (1 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при $90^\circ C$ в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розріджували крижаною водою (50 мл), екстрагували за допомогою $EtOAc$ (50 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % $EtOAc$ /петролейний етер) з одержанням 370 мг етил-2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (147) у вигляді білої твердої речовини. Вихід (35 %). LCMS: маса/заряд 432,1 $[M+H]^+$, $t_R=2,02$ хв.

[00573] Синтез етил-2-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (148): Етил-2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилат (147) (370 мг, 0,86 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл). Додавали TFA (0,5 мл) при $0^\circ C$ (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного етил-2-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (148), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (290 мг, 100 %). LCMS: маса/заряд 332,0 $[M+H]^+$; $t_R=1,98$ хв.

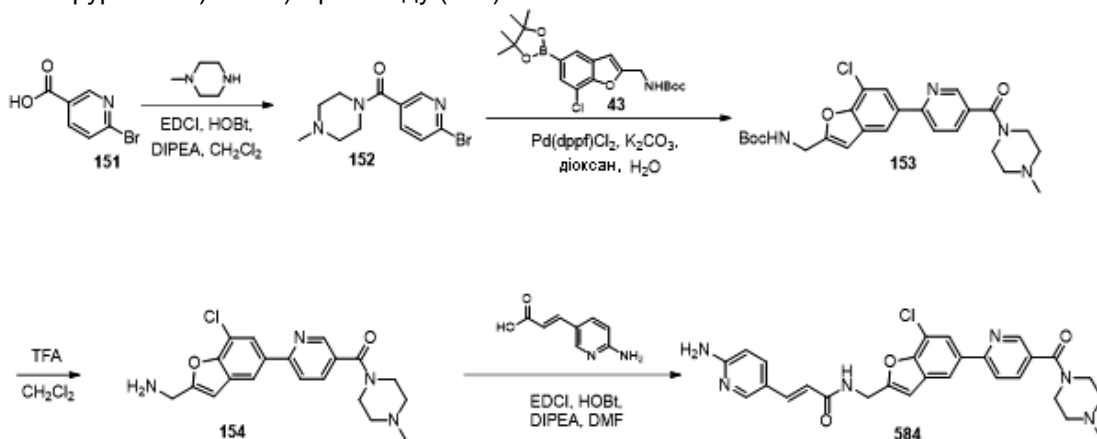
[00574] Синтез (Е)-етил-2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (149): Етил-2-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилат (148) (150 мг, 0,34 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (55 мг, 0,34 ммоль) при $0^\circ C$ (крижана баня). Краплями додавали HATU (155 мг, 0,41 ммоль), а потім DIPEA (87 мг, 0,68 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш виливали в крижану воду (10 мл), екстрагували за допомогою $EtOAc$ (20 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (50 % $EtOAc$ /петролейний етер) з одержанням 120 мг (Е)-етил-2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (149). Вихід (75 %). LCMS: маса/заряд 478,2 $[M+H]^+$, $t_R=1,92$ хв.

[00575] Синтез (Е)-2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (150): (Е)-Етил-2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилат (149) (120 мг, 0,25 ммоль) розчиняли в THF (4 мл). Додавали LiOH (32 мг, 0,75 ммоль) та воду (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год.

Реакційну суміш охолоджували до 0 °С (крижана баня), додавали 2 н водний розчин HCl та регулювали до pH=6. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням 100 мг (Е)-2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (150). Вихід (89 %). LCMS: маса/заряд 450,1 [M+H]⁺, t_R=1,28 хв.

[00576] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (583): (Е)-2-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піримідин-5-карбонову кислоту (150) (50 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл). Морфолін (10 мг, 0,11 ммоль), HATU (84 мг, 0,22 ммоль) та DIPEA (28 мг, 0,22 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще 2 год. Додавали 15 мл EtOAc та 10 мл H₂O. Органічну фазу відділяли, а водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (15 мл X 2). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали препаративною HPLC з одержанням 15 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (583). Вихід (26 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02-8,97 (m, 2H), 8,65 (t, J=4 Гц, 2H), 8,39 (d, J=2 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2 Гц, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,50-6,39 (m, 4H), 4,61 (d, J=6 Гц, 2H), 3,73-3,43 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 519,2 [M+H]⁺, t_R=1,62 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (584)



[00577] Синтез (6-бромпіридин-3-іл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанону (152): 6-Бромнікотинову кислоту (151) (500 мг, 2,5 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (15 мл) та додавали 1-метилпіперазин (274 мг, 2,7 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали EDCI (573 мг, 3 ммоль) та HOBT (402 мг, 3 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (642 мг, 5 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш переносили в воду (20 мл) та екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (30 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням (6-бромпіридин-3-іл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанону (152). Вихід (400 мг, 52 %). LCMS: маса/заряд 285,1 [M+H]⁺; t_R=1,35 хв.

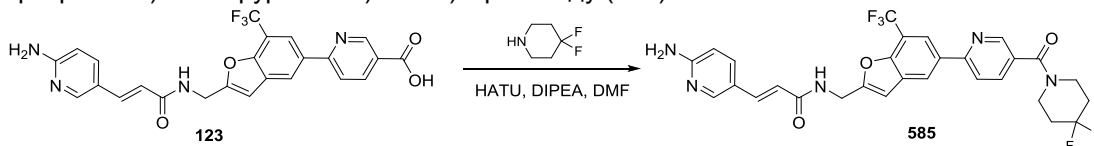
[00578] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (153): Трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (153) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 2. Вихід (47 %). LCMS: маса/заряд 485,2 [M+H]⁺; t_R=1,26 хв.

[00579] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанону (154): (6-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанон (154) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 385,1 [M+H]⁺; t_R=1,45 хв.

[00580] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (584): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (584) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 1. Вихід (52 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72-8,64 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,19-8,07 (m, 3H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,51-6,39 (m, 4H), 4,60 (d, J=6 Гц,

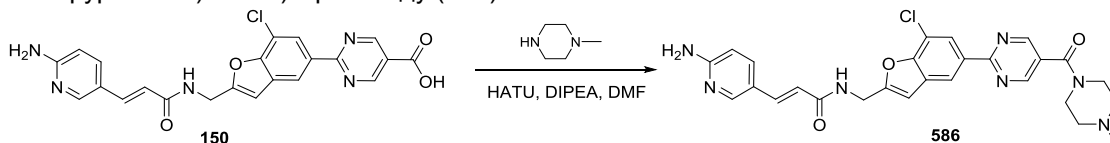
2H), 3,64 (s, 4H), 2,41-2,29 (m, 4H), 2,20 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 531,2 [M+H]⁺, t_R=1,05 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (585)



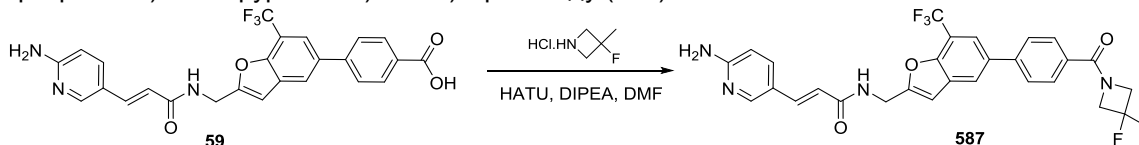
5 [00581] (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (585) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (28 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10-8,00 (m, 3H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,50 (d, J=16 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,49 (d, J=16 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91-3,65 (m, 4H), 2,17-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 586,2 [M+H]⁺; t_R=1,81 хв.

10 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (586)



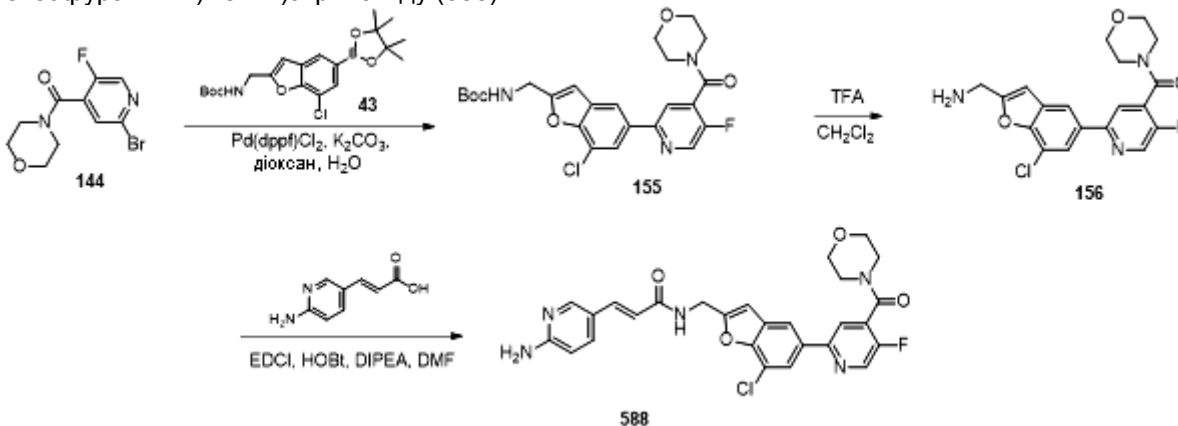
15 [00582] (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (586) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 17 %. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 2H), 8,66 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (d, J=8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,52-6,38 (m, 4H), 4,61 (d, J=5 Гц, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 532,3 [M+H]⁺, t_R=1,61 хв.

20 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (587)



25 [00583] (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (587) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (18 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (t, J=6 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91-7,75 (m, 5H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,51-6,39 (m, 4H), 4,62 (d, J=6 Гц, 2H), 4,57-4,07 (m, 4H), 1,61 (d, J=22 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 553,2 [M+H]⁺, t_R=1,39 хв.

30 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (588)

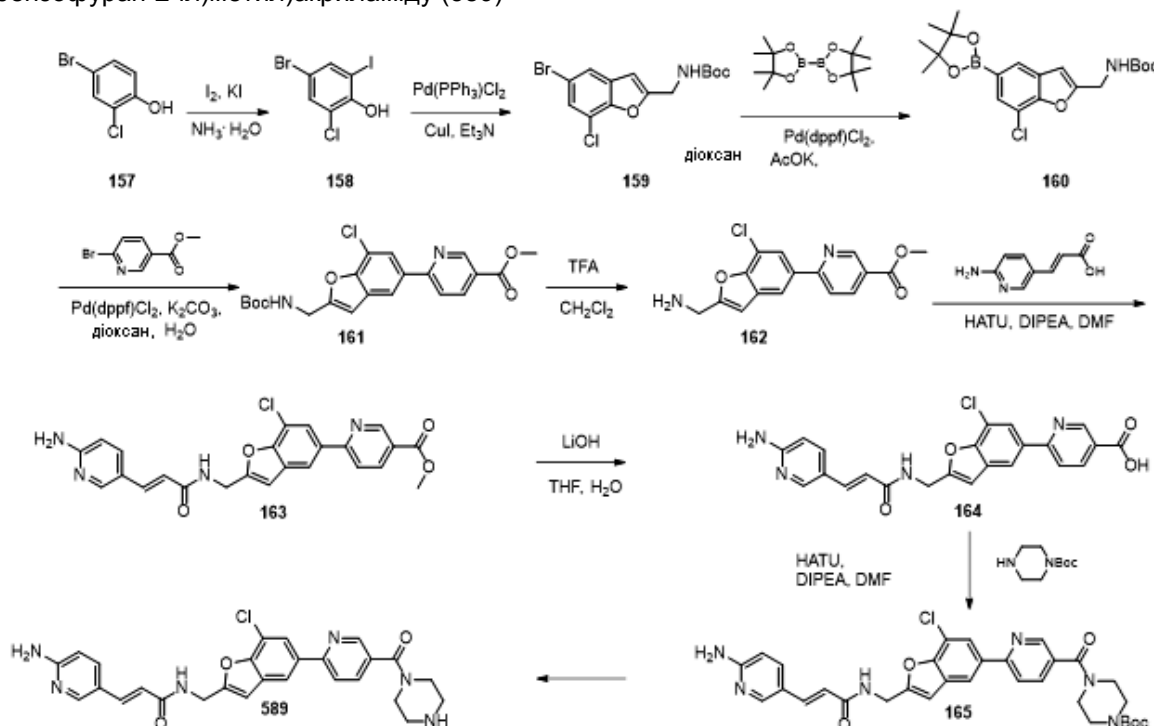


[00584] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (155): Трет-бутил(7-хлор-5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (155) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 2. Вихід: 44 %. LCMS: маса/заряд 490,2 [M+H]⁺, t_R=1,85 хв.

[00585] Синтез (2-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)-5-фторпіридин-4-іл)(морфоліно)метанону (156) (2-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)-5-фторпіридин-4-іл)(морфоліно)метанон (156) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід: 100 %. LCMS: маса/заряд 390,1 [M+H]⁺; t_R=1,30 хв.

5 [00586] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (588): (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (588) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 1. Вихід: 23 %. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (t, J=6 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,37-8,06 (m, 7H), 7,44 (d, J=16 Гц, 1H), 6,98 (d, J=9 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,61 (d, J=16 Гц, 1H), 4,63 (d, J=6 Гц, 2H), 3,78-3,48 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 536,1 [M+H]⁺; t_R=1,28 хв.

10 Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (589)



15 [00587] Синтез 4-бром-2-хлор-6-йодфенолу (158): 4-Бром-2-хлор-6-йодфенол (158) синтезували з використанням зазначених реагентів, подібних таким в процедурі для проміжної сполуки (18). Вихід (63 %).

[00588] Синтез трет-бутил(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (159): Трет-бутил(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамат (159) синтезували з використанням реагентів, подібних таким в процедурі для проміжної сполуки (19). Вихід (75 %). LCMS: маса/заряд 306,0 [M-55]⁺; t_R=2,07 хв.

[00589] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (160): Трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (160) синтезували з використанням зазначених реагентів, подібних таким в процедурі для проміжної сполуки (20). Вихід (92 %). LCMS: маса/заряд 352,1 [M-55]⁺; t_R=2,15 хв.

[00590] Синтез метил 6-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)нікотинату (161): Метил 6-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)нікотинат (161) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 2. Вихід (96 %). LCMS: маса/заряд 417,1 [M+H]⁺; t_R=2,16 хв.

[00591] Синтез метил 6-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)нікотинату (162): Метил-6-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)нікотинат (162) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 317,1 [M+H]⁺; t_R=1,83 хв.

35 [00592] Синтез (E)-метил 6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)нікотинату (163): (E)-Метил-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)нікотинат (163) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (89 %). LCMS: маса/заряд 463,1

[M+H]⁺; t_R=1,81 хв.

[00593] Синтез (E)-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)нікотинової кислоти (164): (E)-6-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)нікотинову кислоту (164) синтезували з використанням зазначених

реагентів згідно з подібною процедурою для проміжної сполуки (55). Вихід (78 %). LCMS: маса/заряд 449,1 [M+H]⁺; t_R=1,25 хв.

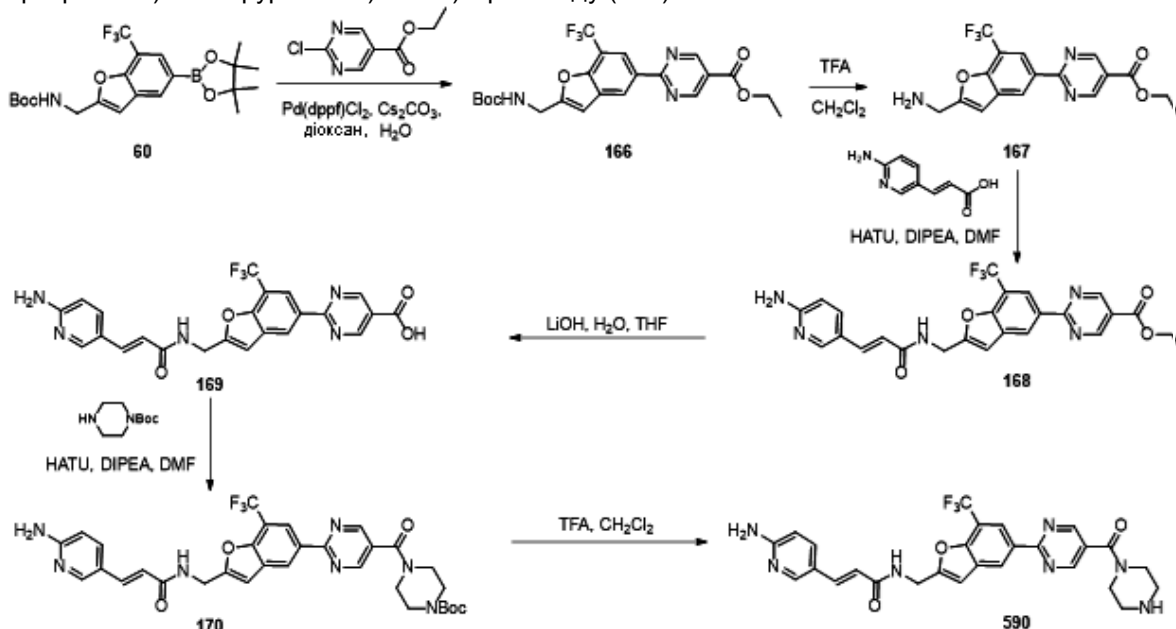
[00594] Синтез (E)-трет-бутил 4-(6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)нікотиноїл)піперазин-1-карбоксилату (165): (E)-Трет-бутил 4-(6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)нікотиноїл)піперазин-1-

карбоксилат (165) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (37 %). LCMS: маса/заряд 617,2 [M+H]⁺; t_R=1,70 хв.

[00595] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (589): (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (589) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід (61 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68-8,62 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,17-8,08 (m, 4H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,35 (d, J=16 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 4H), 4,60 (d, J=6 Гц, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,76-2,65 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 517,2 [M+H]⁺; t_R=1,50 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-

(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (590)



[00596] Синтез етил-2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (166): Трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (60) (3,0 г, 6,8 ммоль), етил-2-хлорпіримідин-5-карбоксилат (1,5 г, 38,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (450 мг, 0,6 ммоль) та Cs₂CO₃ (4,4 г, 13,6 ммоль) додавали в суміш діоксану (50 мл) та H₂O (5 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 90 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили крижаною водою (50 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 2,8 г етил-2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (166) у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід (81 %). LCMS: маса/заряд 466,2 [M+H]⁺, t_R=1,97 хв.

[00597] Синтез етил-2-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (167): Етил-2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилат (166) (0,75 г, 1,6 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (20 мл). Додавали TFA (5 мл) при 0 °C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного етил-2-(2-(амінометил)-7-

(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (167), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії вихід (0,6 г, 100 %). LCMS: маса/заряд 366,1 [M+H]⁺; t_R=1,31 хв.

[00598] Синтез (Е)-етил-2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-

(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (168): Етил-2-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилат (167) (0,6 г, 1,6 ммоль) розчиняли в DMF (15 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (0,3 г, 1,8 ммоль) при 0 °С (крижана баня). Краплями додавали HATU (0,71 г, 1,8 ммоль), а потім DIPEA (0,4 г, 3,1 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш виливали в крижану воду (50 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 700 мг (Е)-етил-2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилату (168). Вихід (88 %). LCMS: маса/заряд 512,2 [M+H]⁺, t_R=1,36 хв.

[00599] Синтез (Е)-2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-

(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (169): (Е)-Етил-2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилат (168) (630 мг, 1,2 ммоль) розчиняли в THF (10 мл). Додавали LiOH (150 мг, 3 ммоль) та воду (2,5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С (крижана баня), додавали 2 н водний розчин HCl та регулювали до pH=6. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням 550 мг (Е)-2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (169). Вихід (92 %). LCMS: маса/заряд 484,1 [M+H]⁺, t_R=1,22 хв.

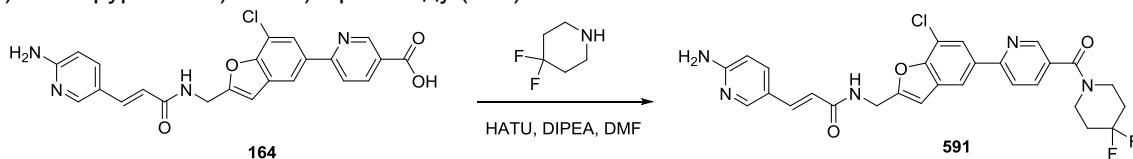
[00600] Синтез (Е)-трет-бутил 4-(2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-

(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоніл)піперазин-1-карбоксилату (170): (Е)-2-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоніву кислоту (169) (20 мг, 0,04 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл). Трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (8 мг, 0,04 ммоль), HATU (30 мг, 0,08 ммоль) та DIPEA (10 мг, 0,08 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням 20 мг (Е)-трет-бутил 4-(2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоніл)піперазин-1-карбоксилату (170). Вихід (60 %). LCMS: маса/заряд 652,7 [M+H]⁺, t_R=1,89 хв.

[00601] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-

(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (590): (Е)-Трет-бутил-4-(2-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоніл)піперазин-1-карбоксилат (170) (20 мг, 0,03 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0 °С (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням 18 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (590) у вигляді білої твердої речовини. (90 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,07-8,97 (m, 4H), 8,65-8,67 (m, 3H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,50-6,39 (m, 3H), 4,67-4,59 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 4H), 1,35-1,13 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 552,2 [M+H]⁺; t_R=1,48 хв.

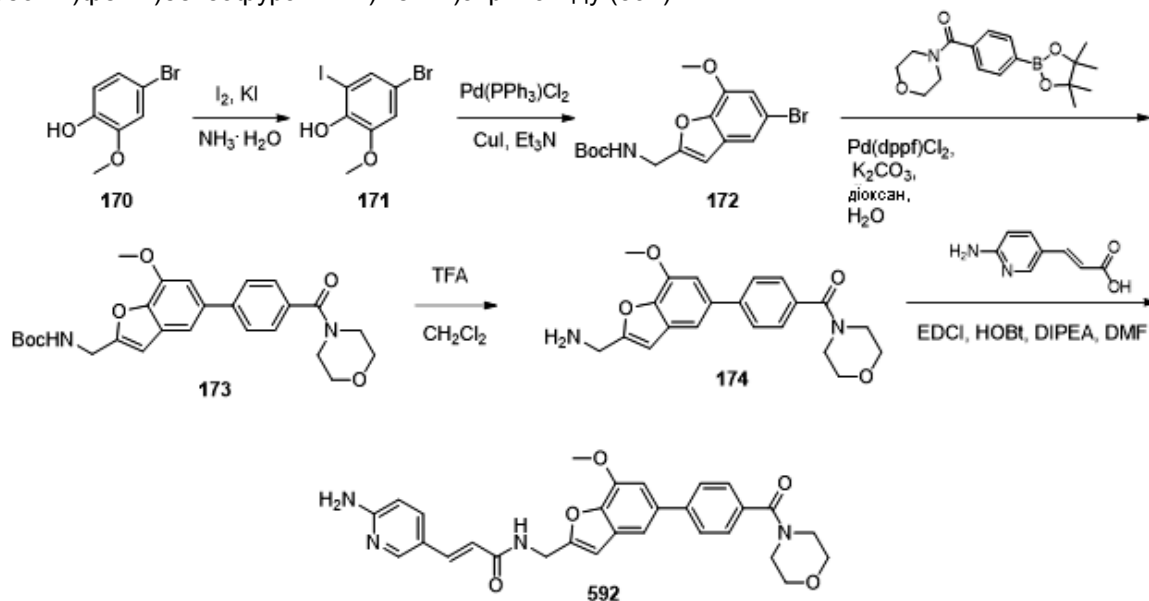
Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (591)



[00602] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (591) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (16 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,66-8,63 (m, 1H), 8,37 (d, J=2 Гц, 1H), 8,17-8,03 (m, 3H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,49-6,41 (m, 4H), 4,61 (d, J=6 Гц, 2H), 3,75-3,49 (m, 4H), 2,08-2,07 (m,

4H). LCMS: маса/заряд 552,2 [M+H]⁺; t_R=1,65 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (592)



5 [00603] Синтез 4-бром-2-йод-6-метоксифенолу (171): 4-Бром-2-метоксифенол (1; 14,5 г, 71,8 ммоль) розчиняли в 500 мл NH₄OH. Додавали розчин KI (36,0 г, 220 ммоль) та I₂ (18,2 г, 71,8 ммоль) в 120 мл H₂O в цю суміш та реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 4 год. Додавали HCl в реакційну суміш до pH=7. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 12,0 г 4-бром-2-йод-6-метоксифенолу (171) у вигляді жовтої твердої речовини (вихід: 52 %). LCMS: t_R=1,83

10 хвилини.
[00604] Синтез трет-бутил(5-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метилкарбамату (172): Суміш 4-бром-2-йод-6-метоксифенолу (171) (12,0 г, 36,6 ммоль), трет-бутил проп-2-інілкарбамату (6,84 г, 44,1 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,56 г, 3,66 ммоль) та CuI (695 мг, 3,66 ммоль) в 100 мл Et₃N перемішували при 80 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливали в крижану воду та екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 6,7 г трет-бутил(5-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метилкарбамату (172) у вигляді білої твердої речовини (вихід: 51 %). LCMS: маса/заряд 380,0 [M+Na]⁺, t_R=1,92 хв.

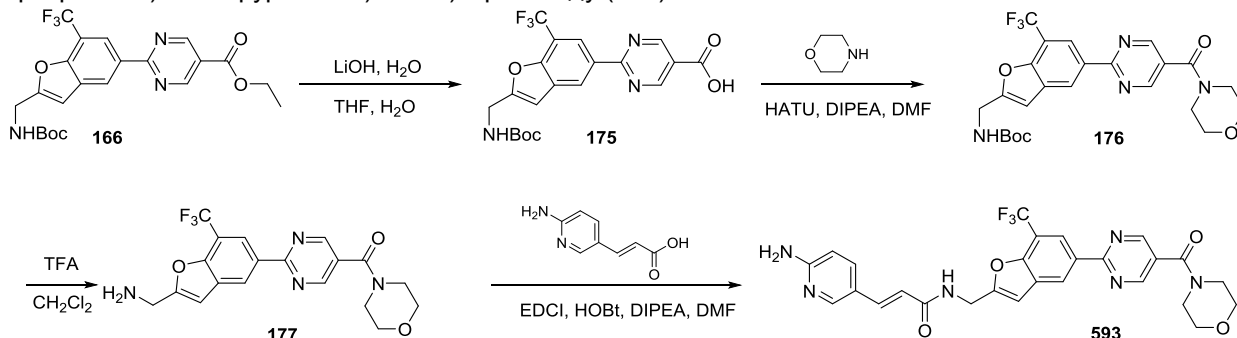
25 [00605] Синтез трет-бутил(7-метокси-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (173): Суміш трет-бутил(5-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метилкарбамату (172) (200 мг, 0,56 ммоль), морфоліно(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метанону (213 мг, 0,67 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (44 мг, 0,06 ммоль) та K₂CO₃ (155 г, 1,1 ммоль) в 6 мл діоксану та 0,6 мл H₂O перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (15 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (25 %-50 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 140 мг трет-бутил(7-метокси-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (173) у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід (95 %). LCMS: маса/заряд 467,1 [M+H]⁺, t_R=1,68 хв.

35 [00606] Синтез (4-(2-(амінометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанону (174): Трет-бутил(7-метокси-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (173) (140 мг, 0,3 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (4-(2-(амінометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанону (174), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 367,2 [M+H]⁺; t_R=1,17 хв.

[00607] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(морфолін-4-

карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (592): (4-(2-(Амінометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанон (174) (110 мг, 0,3 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (74 мг, 0,45 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали EDCI (86 мг, 0,45 ммоль) та HOBt (61 мг, 0,45 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (77 мг, 0,6 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 18 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (592) (5 мг, вихід: 3 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,18 (d, J=9 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, J=8 Гц, 2H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (d, J=9 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,64 (d, J=16 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,82-3,53 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 513,2 [M+H]⁺, t_R=1,18 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (593)



[00608] Синтез 2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (175): Етил-2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбоксилат (166) (300 мг, 0,82 ммоль) розчиняли в THF (6 мл), додавали LiOH (103 мг, 2,46 ммоль) та воду (1,5 мл) в цю суміш. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали 1 н розчин HCl та регулювали до pH=3. 250 мг 2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (175) збирали фільтрацією (90 % вихід). LCMS: маса/заряд 438,1 [M+H]⁺; t_R=1,3 хв.

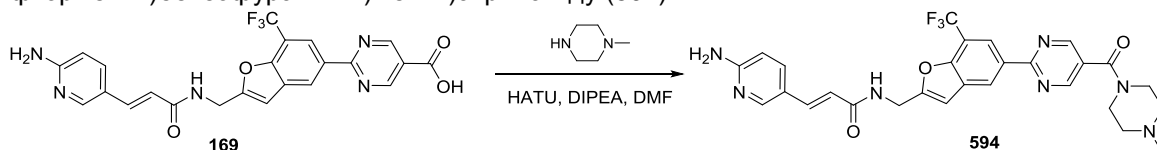
[00609] Синтез трет-бутил(5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (176): 2-(2-((Трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-карбонову кислоту (175) (200 мг, 0,46 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл). Додавали морфолін (40 мг, 0,46 ммоль), HATU (348 мг, 0,92 ммоль) та DIPEA (119 мг, 0,92 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще 2 год. Додавали 15 мл EtOAc та 10 мл H₂O. Органічну фазу відділяли, а водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (15 мл X 2). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 70 мг трет-бутил(5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (176). Вихід (30 %). LCMS: маса/заряд 507,1 [M+H]⁺, t_R=1,84 хв.

[00610] Синтез 2-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-іл)(морфоліно)метанону (177): Трет-бутил(5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (176) (70 мг, 0,14 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0 °С. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного 2-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-іл)(морфоліно)метанону (177), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (80 мг). Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 407,1 [M+H]⁺, t_R=1,55 хв.

[00611] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (593): 2-(2-(Амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піримідин-5-іл)(морфоліно)метанон (177) (20 мг, 0,05 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл) та (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (9 мг, 0,05 ммоль) додавали при 0 °С. Краплями додавали EDCI (14 мг, 0,075 ммоль) та HOBt (10 мг, 0,075 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (13 мг, 0,10 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 18 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-

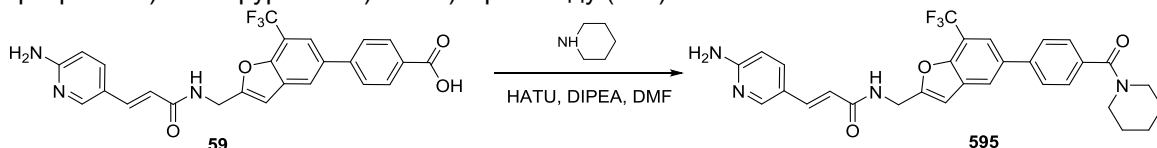
(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (593) (10 мг, вихід: 36 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,88-8,84 (m, 3H), 8,63 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,38 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,50 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,72-3,46 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 553,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,57$ хв.

5 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (594)



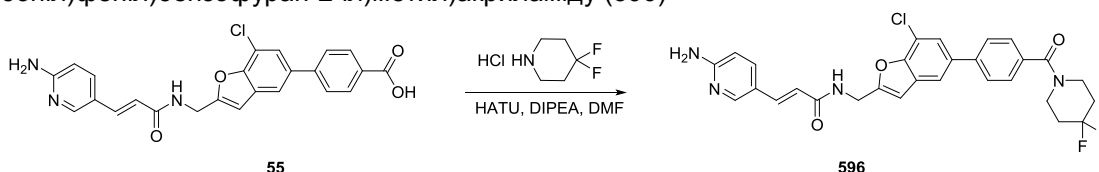
[00612] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (594) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (50 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,84 (s, 3H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,38 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,49 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,75-3,46 (m, 4H), 2,50-2,36 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 566,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,55$ хв.

10 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (595)



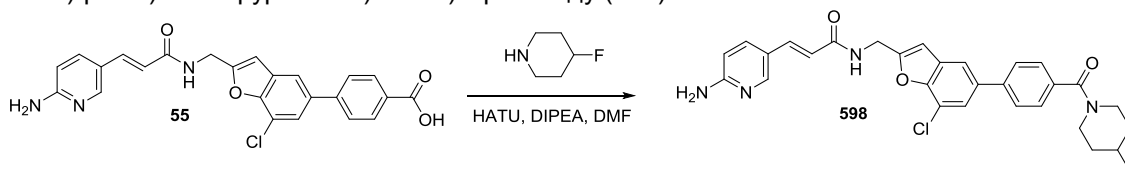
[00613] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (595) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (79 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,86 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,30-7,77 (m, 8H), 7,55-7,39 (m, 3H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,60 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,65-3,54 (m, 4H), 1,69-1,45 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 549,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,33$ хв.

15 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (596)



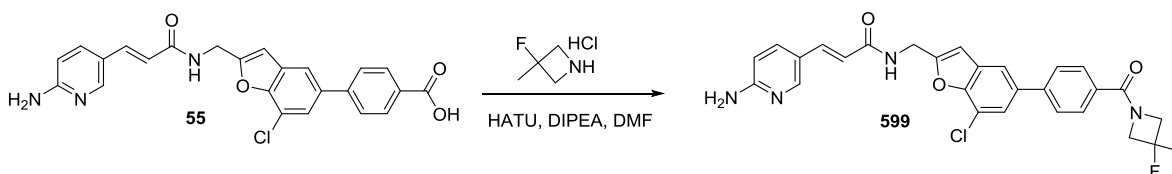
20 [00614] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (596) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (37 мг, 43 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,34-8,07 (m, 4H), 7,92 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,74 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,62 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,82-3,66 (m, 4H), 2,14-1,97 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 551,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,31$ хв.

30 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4-фторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (598)



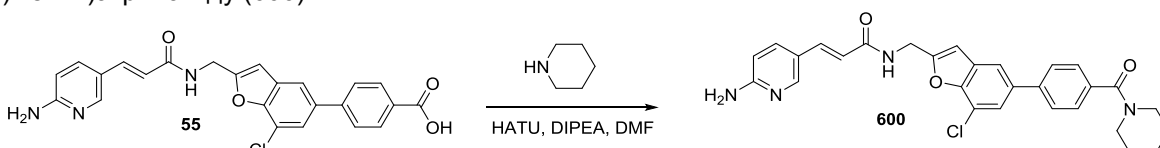
35 (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4-фторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (598) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (32 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,36-8,06 (m, 4H), 7,94-7,70 (m, 4H), 7,56-7,40 (m, 3H), 7,03-6,89 (m, 2H), 6,62 (d, $J=16$ Гц, 1H), 5,04-4,83 (m, 1H), 4,64 (t, $J=9$ Гц, 2H), 3,75-3,64 (m, 4H), 2,02-1,64 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 533,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,28$ хв.

40 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (599)



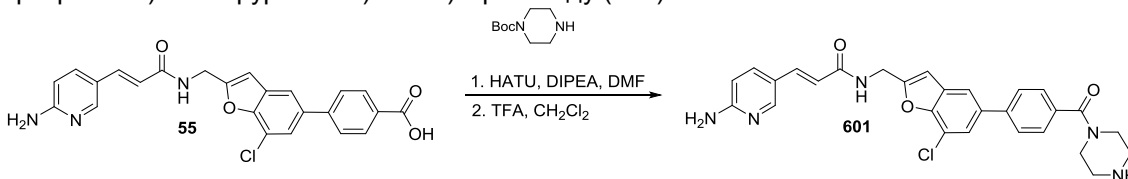
[00615] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (599) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (10 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (t, J=6 Гц, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,84-7,73 (m, 6H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 3H), 4,60 (d, J=6 Гц, 2H), 4,54-4,40 (m, 2H), 4,20-4,11 (m, 2H), 1,61 (d, J=22 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 519,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,65$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (600)



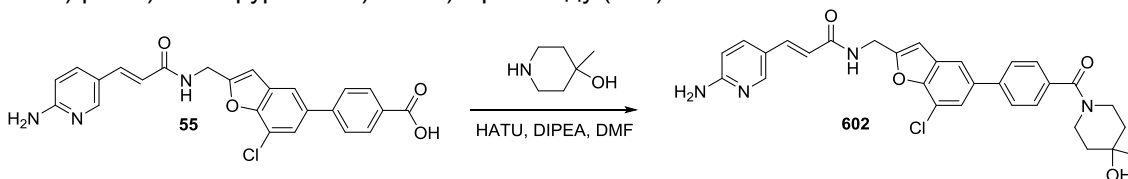
[00616] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (600) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (70 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,84 (t, J=6 Гц, 1H), 8,24-7,97 (m, 4H), 7,91 (d, J=2 Гц, 1H), 7,81-7,70 (m, 3H), 7,50-7,39 (m, 3H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,60 (d, J=16 Гц, 1H), 4,62 (d, J=6 Гц, 2H), 3,64-3,55 (m, 4H), 1,68-1,42 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 515,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,31$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (601)



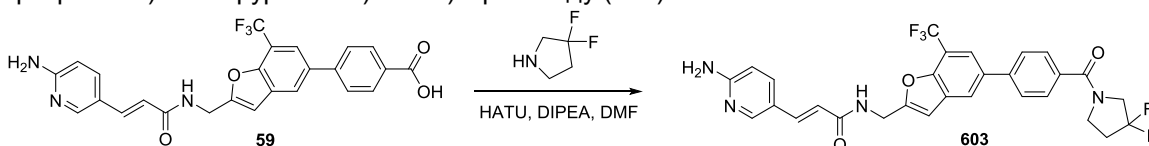
[00617] (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (601) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальними процедурами 4 та 3. Вихід (90 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,96-7,91 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 4H), 7,50-7,35 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 6,49 (d, J=9 Гц, 1H), 6,37 (d, J=16 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76-3,34 (m, 4H), 2,92-2,71 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 516,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,17$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (602)



[00618] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (602) синтезували згідно з загальною процедурою 4. Вихід (47 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,13-8,04 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,72-7,60 (m, 3H), 7,50 (d, J=2 Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,93 (d, J=9 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (d, J=16 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,49-3,25 (m, 3H), 1,65-1,40 (m, 4H), 1,17 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 545,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,21$ хв.

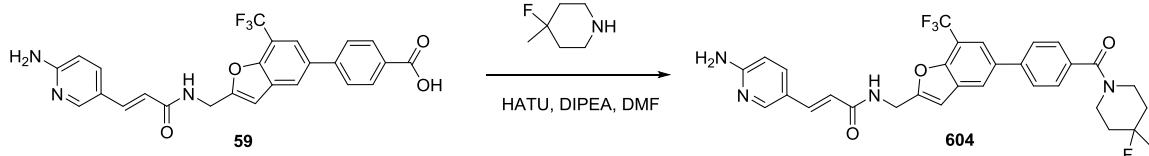
Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-дифторпіролідин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (603)



[00619] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-дифторпіролідин-1-карбоніл)феніл)-7-

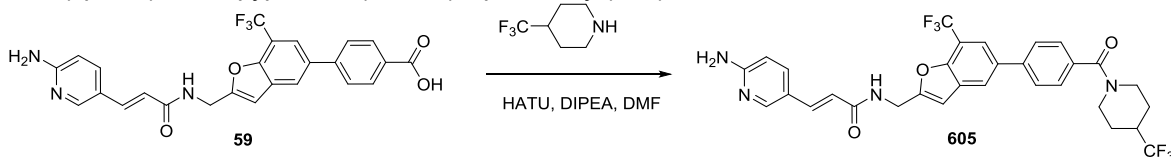
(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (603) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (49 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,13-7,90 (m, 3H), 7,74-7,52 (m, 5H), 7,38 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,55 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,94-3,65 (m, 4H), 2,47-2,28 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 571,2 [M+H] $^+$; $t_R=1,32$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (604)



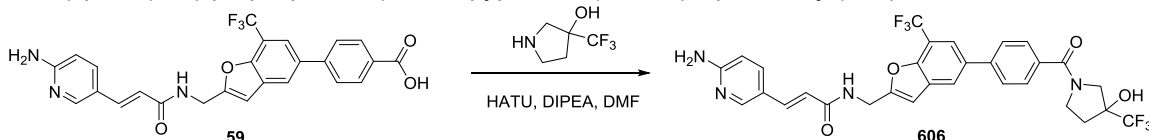
[00620] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (604) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (4 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,14-7,91 (m, 3H), 7,73-7,62 (m, 3H), 7,52-7,34 (m, 3H), 6,96 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,55 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,41-3,27 (m, 4H), 2,09-1,50 (m, 4H), 1,36-1,15 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 581,2 [M+H] $^+$; $t_R=1,07$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(4-(4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (605)



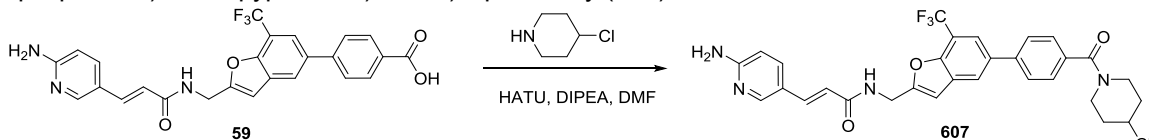
[00621] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(4-(4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (605) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (46 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,04-7,93 (m, 2H), 7,71-7,62 (m, 4H), 7,48-7,34 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,50 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,56-4,47 (m, 1H), 3,88-3,73 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,52-2,37 (m, 1H), 1,99-1,72 (m, 2H), 1,56-1,35 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 617,3 [M+H] $^+$; $t_R=1,94$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (606)



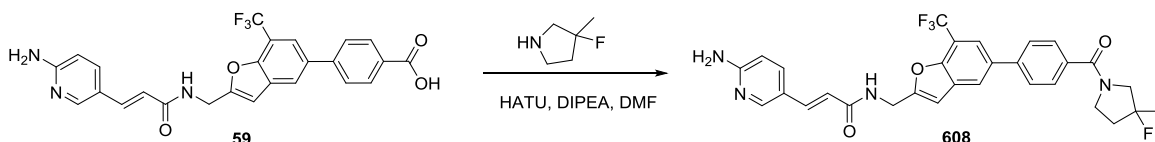
[00622] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (606) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (42 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,14-7,90 (m, 3H), 7,76-7,53 (m, 5H), 7,38 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,55 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,87-3,41 (m, 4H), 2,34-1,92 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 619,2 [M+H] $^+$; $t_R=1,30$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-хлорпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (607)



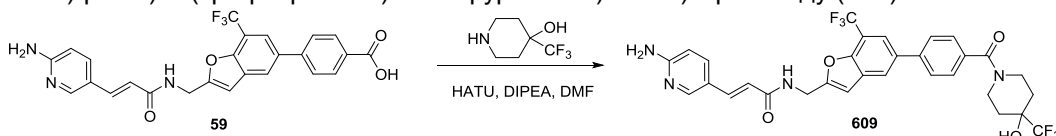
[00623] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-хлорпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (607) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (52 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10-7,94 (m, 3H), 7,70-7,36 (m, 6H), 6,95-6,53 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,97-3,20 (m, 4H), 2,10-1,70 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 583,2 [M+H] $^+$; $t_R=1,46$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (608)



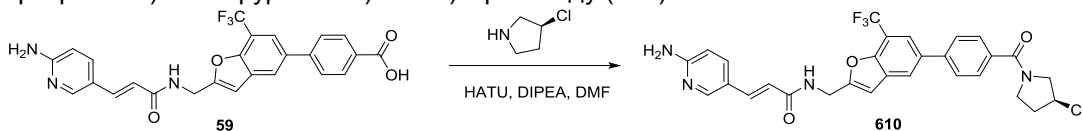
[00624] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (608) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (8 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,03-7,93 (m, 2H), 7,74-7,50 (m, 6H), 7,38 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,51 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,82-3,48 (m, 4H), 2,21-1,95 (m, 2H), 1,56-1,35 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 567,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,83$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-гідрокси-4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (609)



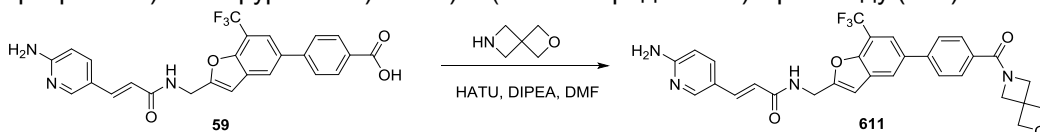
[00625] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-гідрокси-4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (609) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (39 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,94-7,71 (m, 4H), 7,55 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,03-6,93 (m, 3H), 6,64 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,62 (d, $J=5$ Гц, 2H), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,68-3,52 (m, 1H), 3,23-2,93 (m, 2H), 1,84-1,58 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 633,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,70$ хв.

Синтез (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-хлорпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (610)



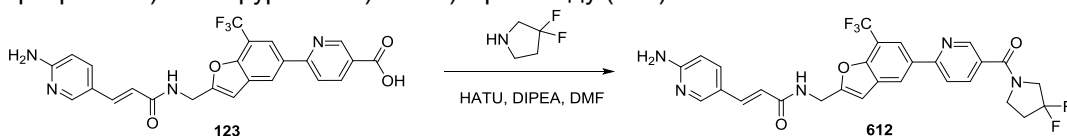
[00626] (S, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-хлорпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (610) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (21 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}-d_6$) δ 7,99-7,90 (m, 2H), 7,71-7,49 (m, 6H), 7,36 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,48 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,68-4,48 (m, 3H), 3,95-3,46 (m, 4H), 2,43-2,07 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 569,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,83$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(4-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (611)



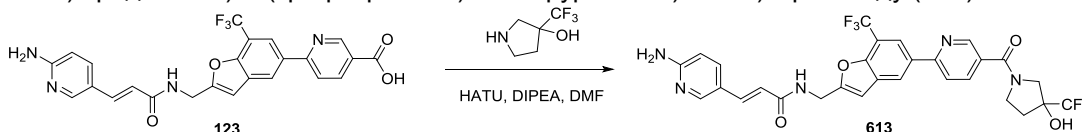
[00627] (E)-N-((5-(4-(2-Окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (611) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 24 %. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,90-8,83 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 3H), 7,92-7,81 (m, 3H), 7,73 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,60 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,70 (s, 4H), 4,64 (d, $J=6$ Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 563,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,33$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-дифторпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (612)



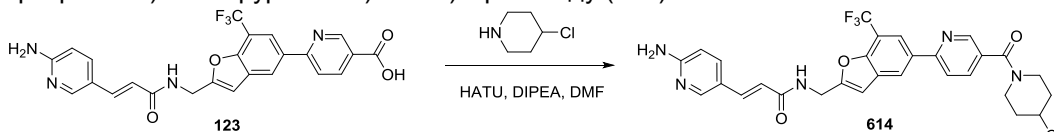
[00628] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-дифторпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (612) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (42 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75-8,07 (m, 3H), 7,98-7,92 (m, 4H), 7,39-6,53 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 3,93-3,74 (m, 4H), 2,41-2,37 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 572,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,28$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (613)



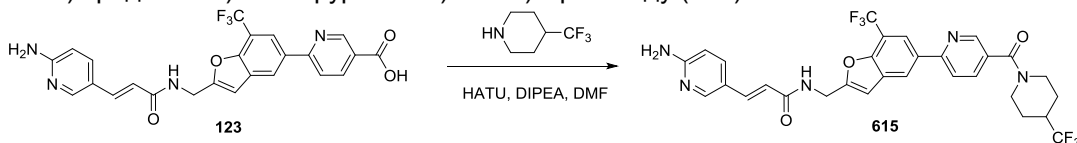
[00629] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (613) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (48 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81-8,71 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24-7,87 (m, 4H), 7,38 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,55 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,96-3,44 (m, 4H), 2,32-1,94 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 620,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,26$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-хлорпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (614)



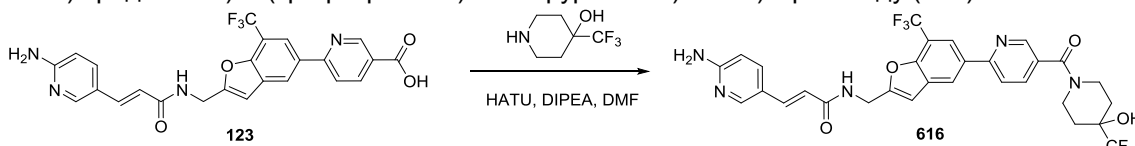
[00630] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-хлорпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (614) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (33 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64-8,09 (m, 4H), 7,98-7,86 (m, 3H), 7,40-6,53 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,96-3,20 (m, 4H), 2,11-1,77 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 584,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,40$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(5-(4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (615)



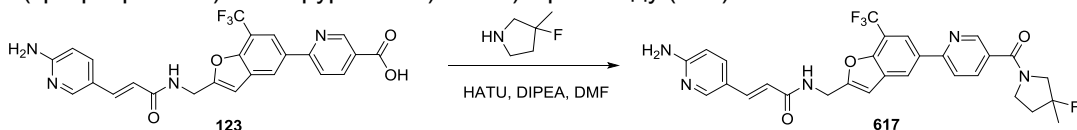
[00631] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(5-(4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (615) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (16 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,77-8,61 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,36 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,52-6,39 (m, 4H), 4,69-4,53 (m, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,94-2,60 (m, 2H), 2,00-1,72 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 618,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,87$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-гідрокси-4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (616)



[00632] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-гідрокси-4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (611) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (23 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83-8,60 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,24-7,97 (m, 3H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,38 (d, $J=15,7$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,55-6,39 (m, 4H), 6,21 (s, 1H), 4,70-4,42 (m, 3H), 3,71-3,52 (m, 1H), 3,22-2,94 (m, 2H), 1,89-1,57 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 634,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,62$ хв.

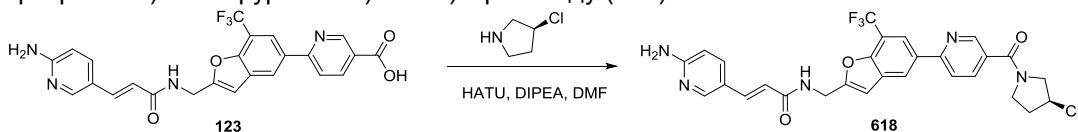
Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (617)



[00633] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (617) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (14 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD)

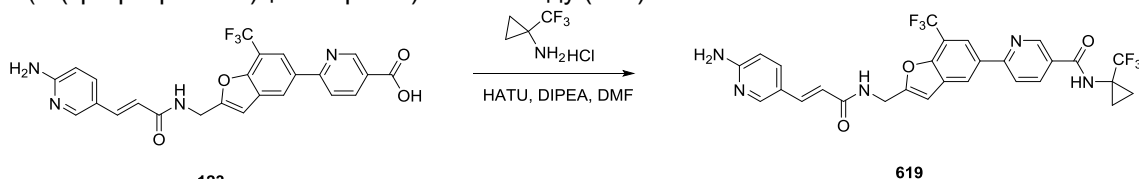
δ 8,74 (d, J=8 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03-7,90 (m, 3H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,38 (d, J=16 Гц, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,51 (d, J=9 Гц, 1H), 6,38 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,85-3,47 (m, 4H), 2,20-1,94 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 568,2 [M+H]⁺; t_R=1,76 хв.

Синтез (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-хлорпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (618)



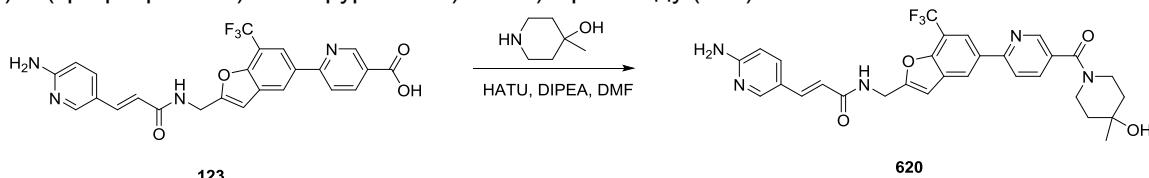
[00634] (S, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-хлорпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (618) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (7 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (d, J=16 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-7,91 (m, 3H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,38 (d, J=16 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,50 (d, J=9 Гц, 1H), 6,37 (d, J=16 Гц, 1H), 4,70-4,54 (m, 3H), 4,02-3,56 (m, 4H), 2,45-2,08 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 570,2 [M+H]⁺; t_R=1,65 хв.

Синтез (E)-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-N-(1-(трифторметил)циклопропіл)нікотинамід (619)



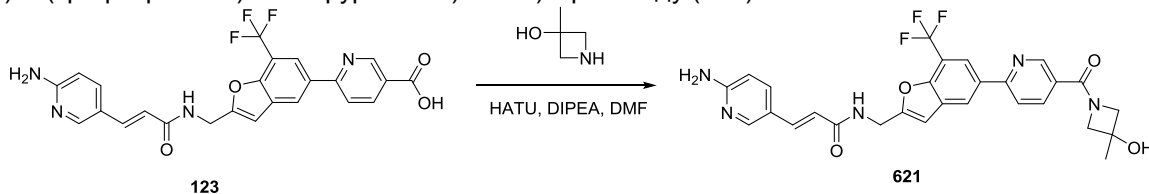
[00635] (E)-6-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-N-(1-(трифторметил)циклопропіл)нікотинамід (619) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (28 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 9,10 (d, J=2 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39-8,31 (m, 2H), 8,25 (dd, J=9 Гц, 2 Гц, 1H), 8,12 (d, J=9 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (d, J=16 Гц, 1H), 7,08 (d, J=9 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (d, J=16 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 1,43 (t, J=7 Гц, 2H), 1,30-1,25 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 590,2 [M+H]⁺; t_R=1,26 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (620)



[00636] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (620) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (30 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (t, J=6 Гц, 1H), 8,73-8,67 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,25-8,16 (m, 4H), 8,11 (d, J=9 Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,45 (d, J=16 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,99 (d, J=9 Гц, 1H), 6,61 (d, J=16 Гц, 1H), 4,65 (d, J=6 Гц, 2H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,42-3,20 (m, 4H), 1,62-1,39 (m, 4H), 1,17 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 580,3 [M+H]⁺; t_R=1,26 хв.

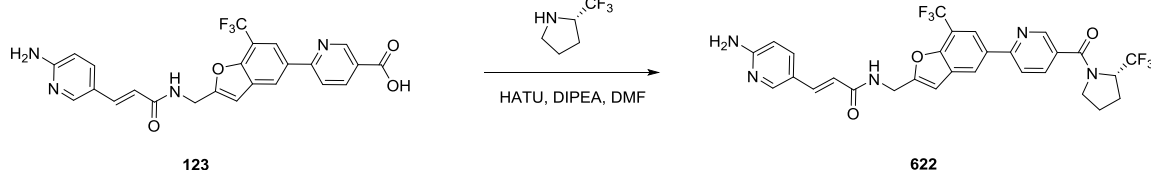
Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (621)



[00637] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (621) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (6 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27-8,02 (m, 4H), 7,50 (d, J=15 Гц, 1H), 7,11-6,94 (m, 2H), 6,67 (d, J=15 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,40-4,06 (m, 4H), 1,55 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 552,2 [M+H]⁺; t_R=1,36 хв.

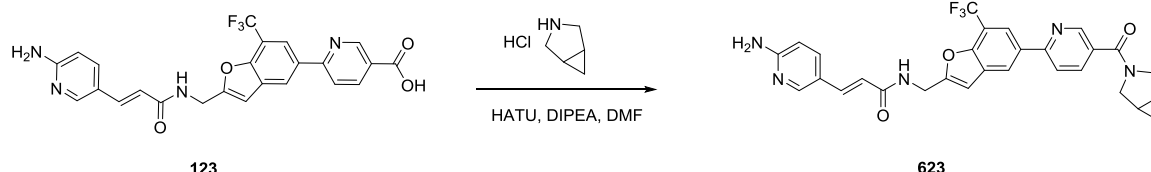
Синтез (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(5-(2-(трифторметил)піролідин-

1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (622)



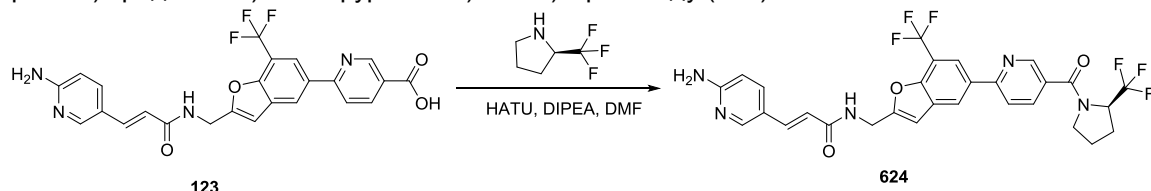
[00638] (S, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(5-(2-(трифторметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (622) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (40 %). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,75-8,65 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 7,64 (dd, $J=9$ Гц, 2 Гц, 1H), 7,38 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,51-6,42 (m, 4H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,64 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,77-3,47 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,08-1,85 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 604,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,80$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(5-(3-азабікло[3.1.0]гексан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (623)



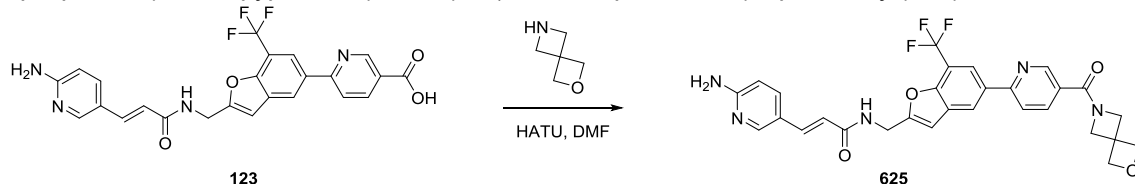
[00639] (E)-N-((5-(5-(3-Азабікло[3.1.0]гексан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (623) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (8 %). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,77-8,70 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=8$ Гц, 2 Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=8$ Гц, 2 Гц, 1H), 7,41 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,56-6,36 (m, 4H), 4,67 (d, $J=6$ Гц, 2H), 4,00 (d, $J=12$ Гц, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 2H), 0,72 (dd, $J=12$ Гц, 7 Гц, 1H), 0,25-0,18 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 548,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,73$ хв.

Синтез (R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(5-(2-(трифторметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (624)



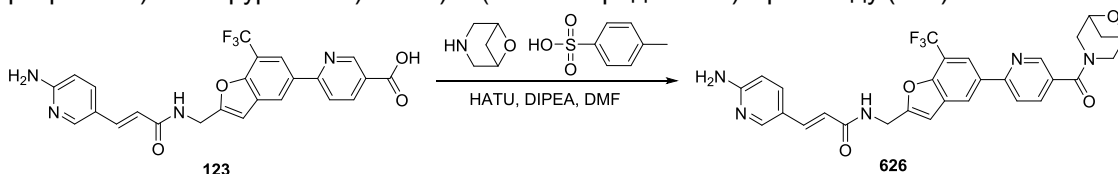
[00640] (R, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(5-(2-(трифторметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (624) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (17 %). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,74-8,66 (m, 2H), 8,39 (d, $J=16$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 7,63 (dd, $J_1=9$ Гц, $J_2=2$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,51-6,40 (m, 4H), 5,17-5,02 (m, 1H), 4,63 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,77-3,45 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 1H), 2,07-1,84 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 604,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,39$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(5-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (625)



[00641] (E)-N-((5-(5-(2-Окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (625) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (36 %). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,73-8,65 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,15-8,06 (m, 2H), 7,63 (dd, $J_1=9$ Гц, $J_2=2$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,51-6,40 (m, 4H), 4,70 (q, $J=7$ Гц, 4H), 4,62 (d, $J=6$ Гц, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,26 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 564,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,25$ хв.

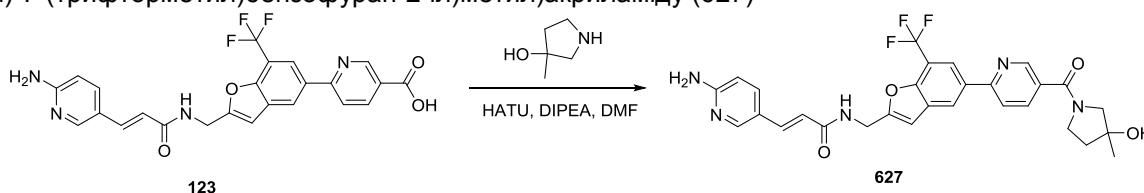
Синтез (Е)-N-((5-(5-(6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (626)



[00642] (Е)-N-((5-(5-(6-Окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-

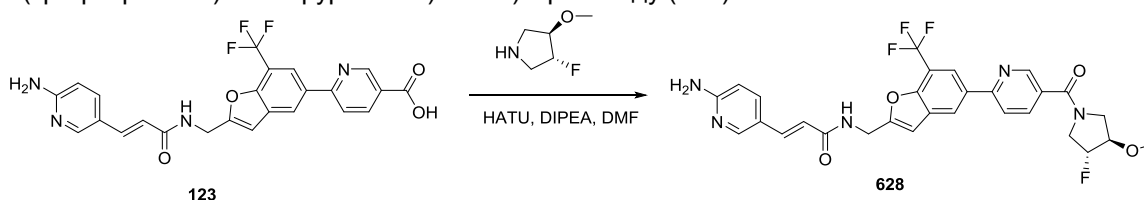
(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (626) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (42 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,74-8,65 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (d, J=8 Гц, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 7,63 (d, J=8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,52-6,31 (m, 4H), 4,70-4,47 (m, 4H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 563,9 [M+H]⁺; t_R=1,77 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (627)



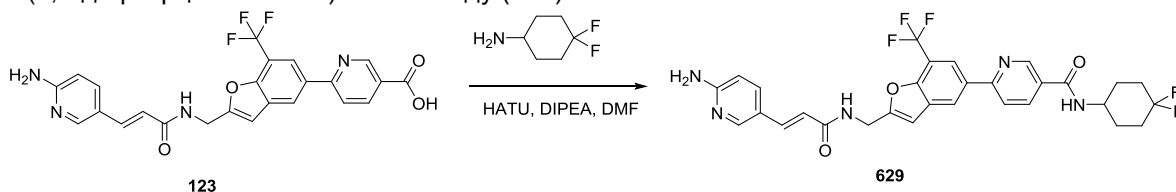
[00643] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (627) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (16 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,77-8,69 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 3H), 7,63 (dd, J₁=9 Гц, J₂=2 Гц, 1H), 7,38 (d, J=16 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,49 (d, J=9 Гц, 1H), 6,37 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,78-3,48 (m, 3H), 3,35 (dd, J₁=43 Гц, J₂=12 Гц, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 566,2 [M+H]⁺; t_R=1,23 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-4-метоксипіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (628)



[00644] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-4-метоксипіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (628) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (50 мг, 17 % вихід). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93-8,85 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (t, J=6 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24-8,06 (m, 3H), 7,63 (d, J=9 Гц, 1H), 7,37 (d, J=16 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,52-6,39 (m, 4H), 5,28 (dd, J₁=50 Гц, J₂=30 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5 Гц, 2H), 4,15-3,53 (m, 5H), 3,38 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 584,2 [M+H]⁺; t_R=1,32 хв.

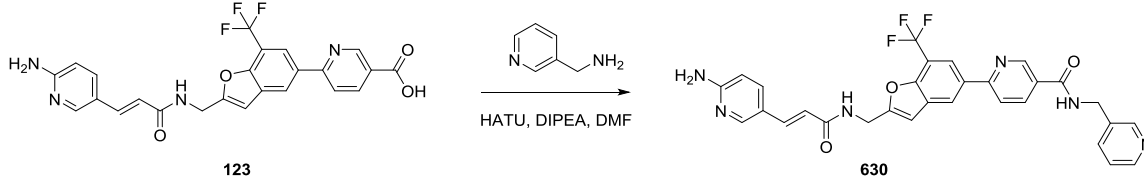
Синтез (Е)-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-N-(4,4-дифторциклогексил)нікотинамід (629)



[00645] (Е)-6-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-N-(4,4-дифторциклогексил)нікотинамід (629) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (40 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J=2 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (t, J=6 Гц, 1H), 8,56 (d, J=6 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (dd, J=8 Гц, 2 Гц, 1H), 8,24 (d, J=8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8 Гц, 2 Гц, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,51-6,39 (m, 4H), 4,63 (d, J=6 Гц, 2H), 4,10-3,99 (m, 1H), 2,15-1,88 (m, 6H), 1,73-1,61

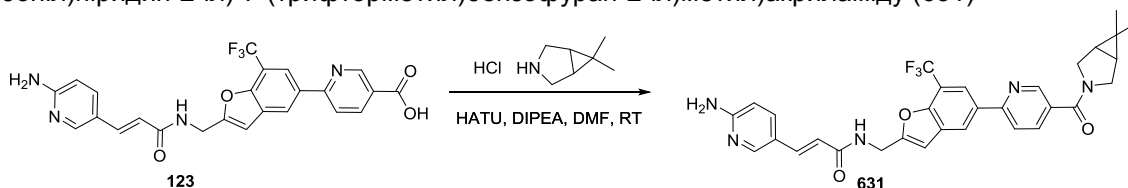
(m, 2H). LCMS: маса/заряд 600,2 [M+H]⁺; t_R=1,74 хв.

Синтез (Е)-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-N-(піридин-3-ілметил)нікотинамід (630)



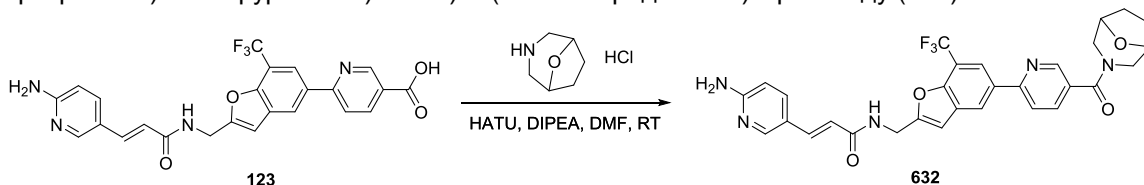
5 [00646] (Е)-6-(2-((3-(6-Амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-N-(піридин-3-ілметил)нікотинамід (630) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (26 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48-9,40 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,93-8,84 (m, 1H), 8,79-8,70 (m, 2H), 8,68-8,61 (m, 1H), 8,44-8,34 (m, 3H), 8,29-8,18 (m, 3H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,46 (d, J=16 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (d, J=9 Гц, 1H), 6,62 (d, J=16 Гц, 1H), 4,68-4,58 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 573,3 [M+H]⁺; t_R=1,63 хв.

10 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(6,6-диметил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (631)



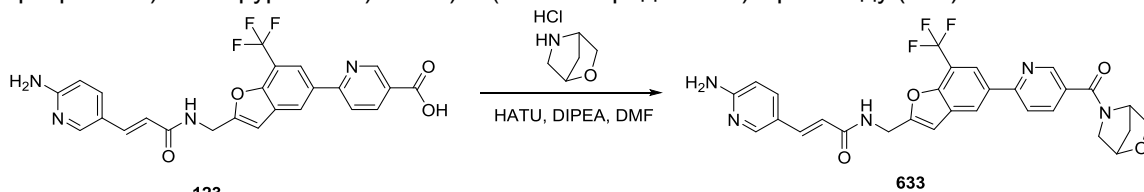
15 [00647] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(6,6-диметил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (631) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (35 мг, 38 % вихід). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, J=2 Гц, 1H), 8,70-8,63 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (d, J=8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=8 Гц, 2 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8 Гц, 2 Гц, 1H), 7,37 (d, J=16 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,51-6,40 (m, 4H), 4,63 (d, J=6 Гц, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,27 (d, J=11 Гц, 1H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,90 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 576,3 [M+H]⁺; t_R=1,86 хв.

20 Синтез (Е)-N-((5-(5-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (632)



25 [00648] (Е)-N-((5-(5-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (632) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (54 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,66 (t, J=6 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (d, J=8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, J=8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=9 Гц, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,50-6,40 (m, 4H), 4,63 (d, J=6 Гц, 2H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 1H), 1,89-1,60 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 578,2 [M+H]⁺; t_R=1,67 хв.

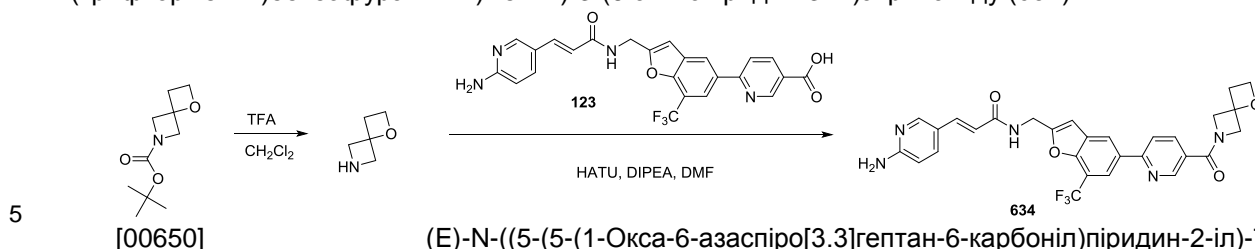
30 Синтез (Е)-N-((5-(5-(2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (633)



35 [00649] (Е)-N-((5-(5-(2-Окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (633) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (9 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88-8,82 (m, 1H), 8,72-8,64 (m, 2H), 8,41 (d, J=6 Гц, 1H), 8,22 (t, J=9 Гц, 1H), 8,14-8,02 (m, 2H), 7,63 (dd, J₁=9 Гц, J₂=2 Гц, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,53-6,37 (m,

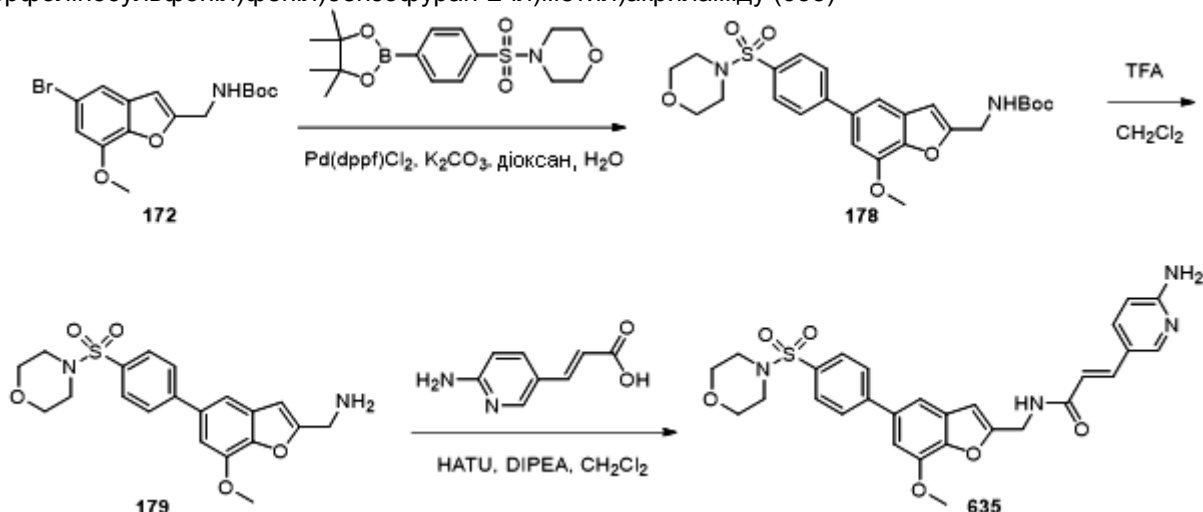
4H), 4,92-4,45 (m, 4H), 4,00-3,52 (m, 4H), 1,98-1,75 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 564,3 [M+H]⁺; t_R=1,62 хв.

Синтез (Е)-N-((5-(5-(1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (634)



(Е)-N-((5-(5-(1-Окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід (634) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальними процедурами 3 та 4. Вихід (21 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, J=2 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (t, J=6 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (d, J=8 Гц, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 8,09 (d, J=2 Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,51-6,39 (m, 4H), 4,67-4,54 (m, 4H), 4,47-4,33 (m, 3H), 4,21-4,12 (m, 1H), 2,86 (t, J=8 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 564,3 [M+H]⁺; t_R=1,65 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (635)

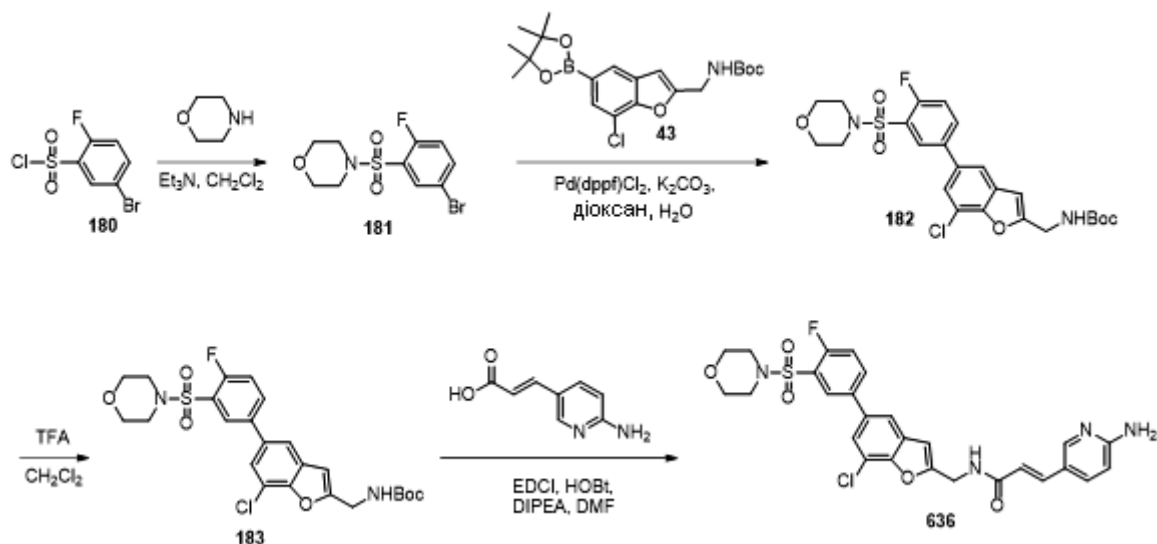


[00651] Синтез трет-бутил(7-метокси-5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (178): Трет-бутил(7-метокси-5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (178) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 2. Вихід (54 %). LCMS: маса/заряд 503,1 [M+H]⁺; t_R=1,70 хв.

[00652] Синтез (7-метокси-5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (179): (7-Метокси-5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанамін (179) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 403,2 [M+H]⁺; t_R=1,10 хв.

[00653] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (635): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (635) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (4 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22-8,20 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 4H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,50 (d, J=8 Гц, 1H), 6,25 (d, J=16 Гц, 1H), 4,75 (d, J=6 Гц, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,79-3,76 (m, 4H), 3,07-3,04 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 549,2 [M+H]⁺; t_R=1,32 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (636)



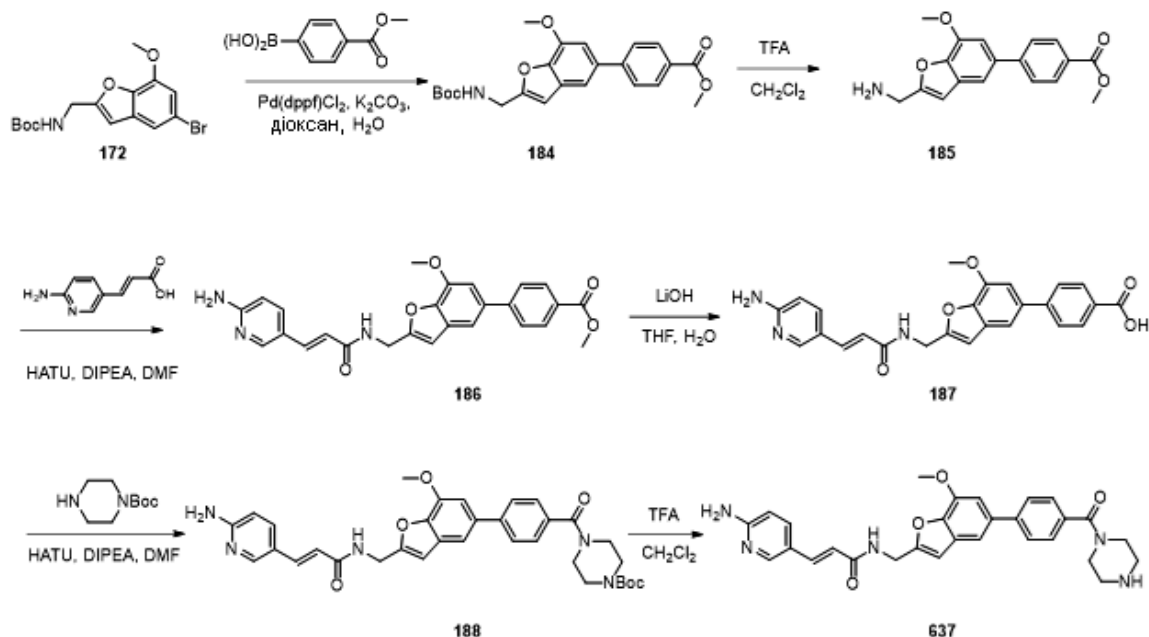
[00654] Синтез 4-(5-бром-2-фторфенілсульфоніл)морфоліну (181): Морфолін (0,64 г, 7,3 ммоль) розчиняли в 20 мл CH_2Cl_2 . Et_3N (0,74 г, 7,3 ммоль) та 5-бром-2-фторбензол-1-сульфонілхлорид (1,0 г, 3,67 ммоль) додавали при 0 °С. Забезпечували нагрівання суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 3 год. Суміш виливали в льодяну воду, екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (10 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-(5-бром-2-фторфенілсульфоніл)морфоліну (181) у вигляді білої твердої речовини (1,18 г, вихід: 100 %). LCMS: маса/заряд 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,63$ хв.

[00655] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (182): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (182) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 2. Вихід (77 %). LCMS: маса/заряд 547,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $t_R=1,78$ хв.

[00656] Синтез (7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (183): (7-Хлор-5-(4-фтор-3-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанамін (183) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 426,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,72$ хв.

[00657] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (636): (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (636): синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 1. Вихід (31 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08 (d, J=9 Гц, 1H), 7,97-7,81 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48-3,30 (m, 3H), 6,94 (d, J=9 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (d, J=16 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,66-3,58 (m, 4H), 3,12-3,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 571,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,40$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (637)



[00658] Синтез метил-4-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензоату (184). Суміш трет-бутил(5-бром-7-метоксибензофуран-2-іл)метилкарбамату (172) (2,0 г, 5,6 ммоль), 4-(метоксикарбоніл)фенілборонової кислоти (1,2 г, 6,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,37 г, 0,84 ммоль) та K₂CO₃ (1,56 г, 11,2 ммоль) в 40 мл діоксану та 4 мл H₂O перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 2,3 г метил-4-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензоату (184) у вигляді жовтої твердої речовини (вихід: 97 %). LCMS: маса/заряд 434,1 [M+Na]⁺, t_R=1,79 хв.

[00659] Синтез метил-4-(2-(амінометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензоату (185). Метил-4-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензоат (184); (2,3 г, 5,6 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (50 мл). Додавали TFA (10 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного метил-4-(2-(амінометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензоату (185), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 334,0 [M+Na]⁺; t_R=1,23 хв.

[00660] Синтез (Е)-метил-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензоату (186): Неочищений метил-метил-4-(2-(амінометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензоат (185); неочищену суміш з попередньої стадії, 5,6 ммоль) розчиняли в DMF (50 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (1,1 г, 6,6 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали HATU (2,5 г, 6,6 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (1,4 г, 11,2 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 1,64 г неочищеного продукту, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (64 %). LCMS: t_R=1,30 хв.

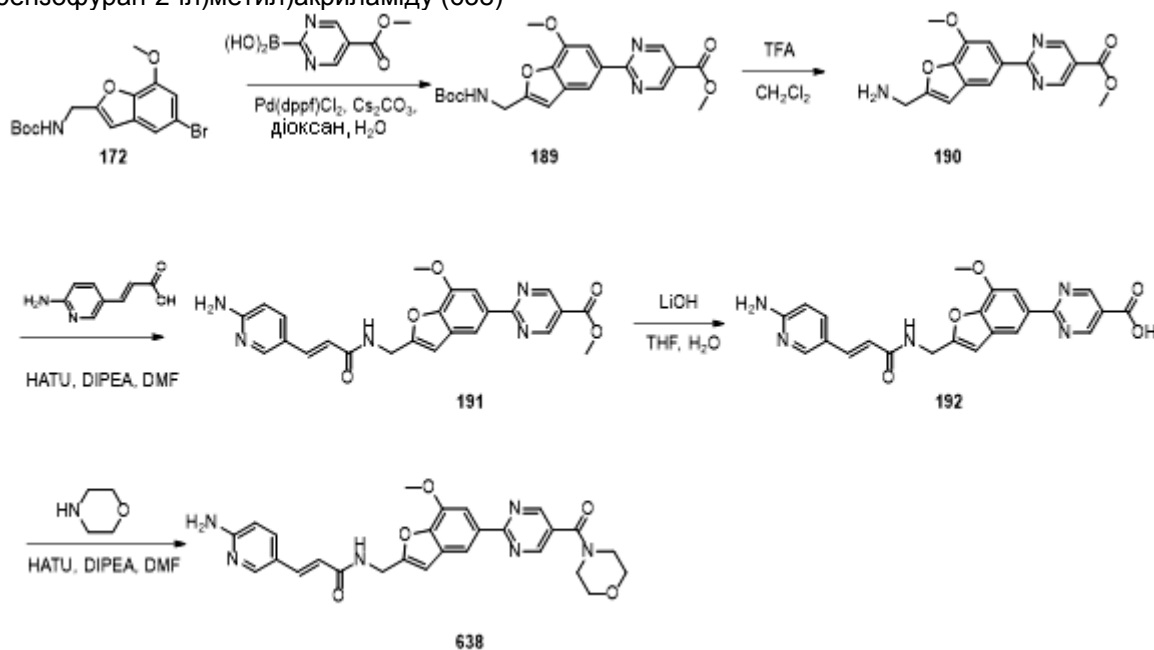
[00661] Синтез (Е)-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензойної кислоти (187): (Е)-Метил-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензоат (186); (200 мг, 0,44 ммоль) розчиняли в THF (10 мл). Додавали LiOH (30 мг, 1,3 ммоль) та воду (2,5 мл) в цю суміш. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., додавали 1 н розчин HCl та регулювали до pH=6. 180 мг (Е)-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензойної кислоти (187) збирали фільтрацією. Вихід (90 %). LCMS: маса/заряд 444,3 [M+H]⁺, t_R=1,17 хв.

[00662] Синтез (Е)-трет-бутил 4-(4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензоїл)піперазин-1-карбоксилату (188): (Е)-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензойну кислоту (187) (180 мг, 0,4 ммоль) розчиняли в DMF (10 мл) та додавали трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (89 мг, 0,48 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали HATU (180 мг, 0,48 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім

DIPEA (31 мг, 0,22 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш переносили в воду (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 200 мг неочищеного продукту, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (81 %). LCMS: маса/заряд 612,3 [M+H]⁺, t_R=1,33 хв.

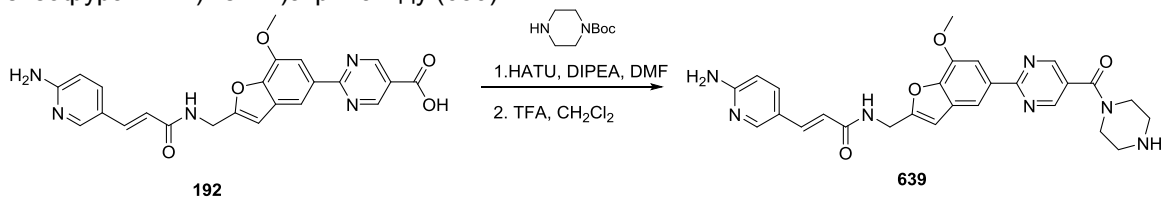
[00663] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (637): (Е)-Трет-бутил 4-(4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-метоксибензофуран-5-іл)бензоїл)піперазин-1-карбоксилат (188) (0,2 г, 0,33 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл). Додавали TFA (2 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням 16 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (637). Вихід (10 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,07-8,00 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, J=8 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8 Гц, 2H), 7,37 (d, J=16 Гц, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (d, J=9 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,52 (d, J=16 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,90-3,67 (m, 4H), 3,27-3,22 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 512,3 [M+H]⁺, t_R=1,06 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (638)



[00664] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (638) синтезували подібно до прикладу 637 з використанням зазначених реагентів. Вихід (10 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,82 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,37 (d, J=16 Гц, 1H), 6,94 (d, J=9 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,53 (d, J=16 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,76-3,44 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 515,2 [M+H]⁺, t_R=1,14 хв.

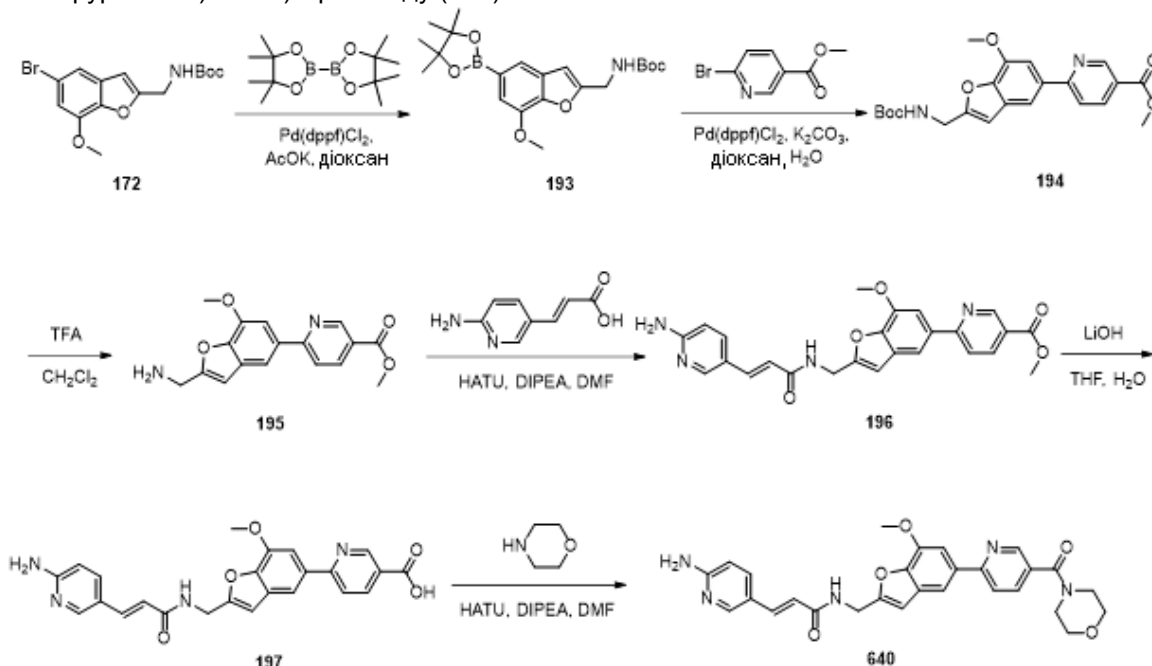
Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (639)



[00665] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (639) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальними процедурами 2 та 3. Вихід (31 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,83 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,34 (d, J=16 Гц, 1H), 6,92 (d, J=9 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,52 (d, J=16 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92-3,76 (m, 4H), 3,31-3,23 (m, 4H). LCMS:

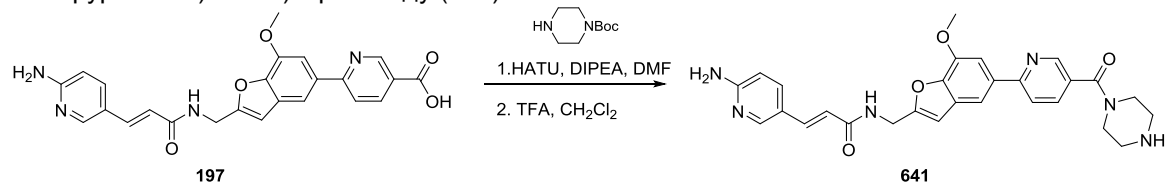
маса/заряд 514,2 [M+H]⁺, t_R=1,04 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (640)



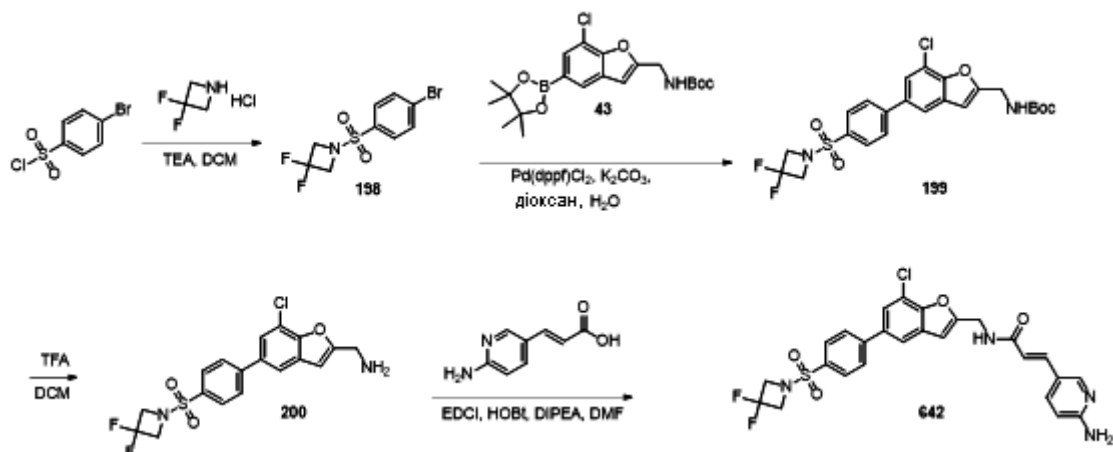
- 5 [00666] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (640) одержували подібно до прикладу 565 з використанням зазначених реагентів. Вихід (50 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,10-7,87 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, J=16 Гц, 1H), 6,92 (d, J=9 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,51 (d, J=16 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,39 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 514,1 [M+H]⁺, t_R=1,15 хв.

Синтез (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (641)



- 15 [00667] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (641) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальними процедурами 2 та 3. Вихід (50 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,08 (d, J=9 Гц, 1H), 7,96-7,87 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,94 (d, J=9 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,53 (d, J=16 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91-3,70 (m, 4H), 3,30-3,22 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 513,2 [M+H]⁺, t_R=1,05 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (642)



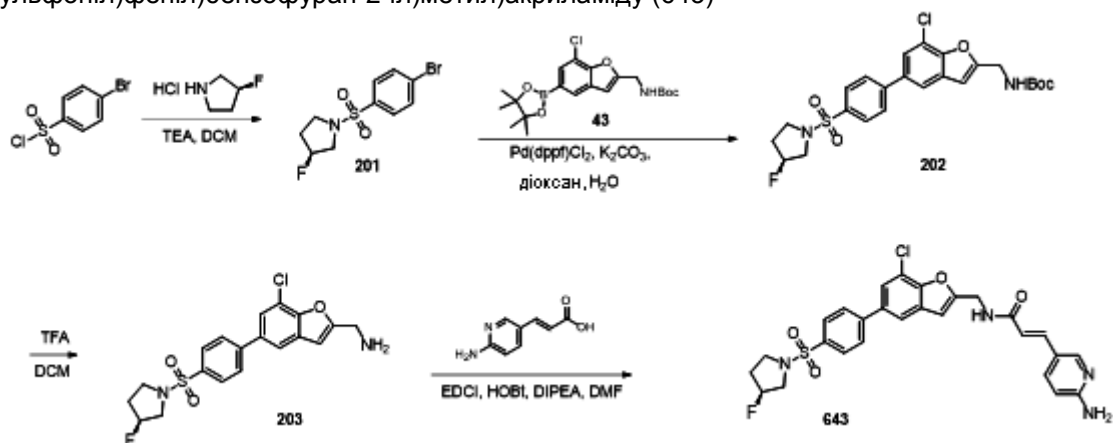
[00668] Синтез 1-(4-бромфенілсульфоніл)-3,3-дифторазетидину (198): 1-(4-Бромфенілсульфоніл)-3,3-дифторазетидин (198) синтезували з використанням подібної процедури для проміжної сполуки (199). Вихід (92 %). LCMS: маса/заряд 311,9 [M+H]⁺, t_R=1,85 хв.

[00669] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (199): Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (199) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід (53 %). LCMS: маса/заряд 513,0 [M+H]⁺, t_R=1,98 хв.

[00670] Синтез (7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (200): (7-Хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанамін (200) синтезували з використанням загальної процедури 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 413,7 [M+H]⁺, t_R=1,29 хв.

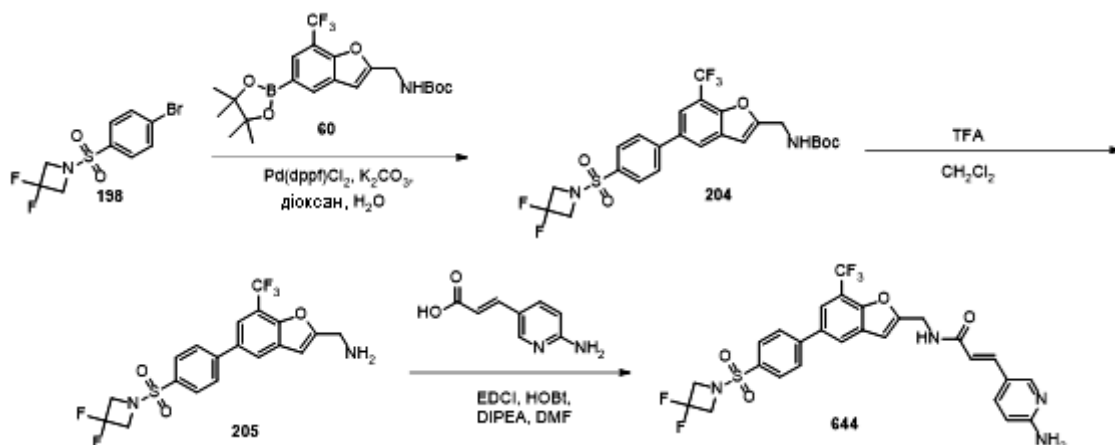
[00671] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (642): (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (642) синтезували з використанням загальної процедури 4. Вихід (25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (d, J=9 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (d, J=16 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,50 (d, J=9 Гц, 1H), 6,37 (d, J=16 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,13 (t, J=12 Гц, 4H). LCMS: маса/заряд 559,1 [M+H]⁺, t_R=1,85 хв.

Синтез (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (643)



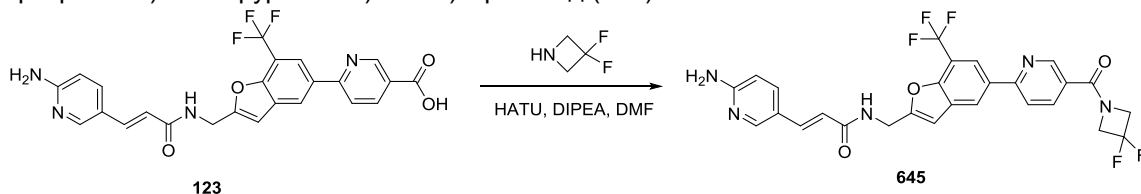
[00672] (S, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідин-1-ілсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (643) синтезували подібно до прикладу 642 з використанням зазначених реагентів. Вихід (12 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,07 (d, J=2 Гц, 1H), 7,97-7,84 (m, 5H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,67 (d, J=2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=16 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,62 (d, J=9 Гц, 1H), 6,49 (d, J=16 Гц, 1H), 5,18 (d, J=52 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,65-3,43 (m, 4H), 2,19-1,90 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 555,2 [M+H]⁺, t_R=1,81 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (644)



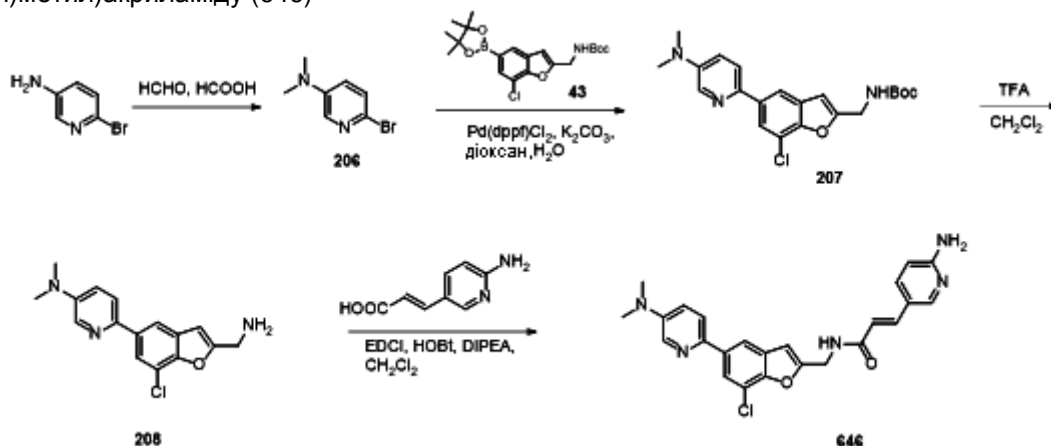
[00673] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (644) синтезували подібно до прикладу (643) з використанням зазначених реагентів. Вихід (27 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,07-8,06 (m, 5H), 7,89 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,50 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,62 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,77-4,73 (m, 2H), 4,28-4,22 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 593,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,89$ хв.

(E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (645)



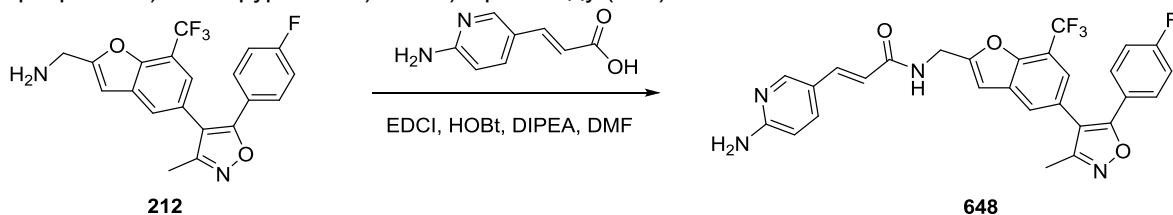
[00674] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (645) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (43 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,50 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,61 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,61 (s, 4H). LCMS: маса/заряд 558,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,78$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(диметиламіно)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (646)



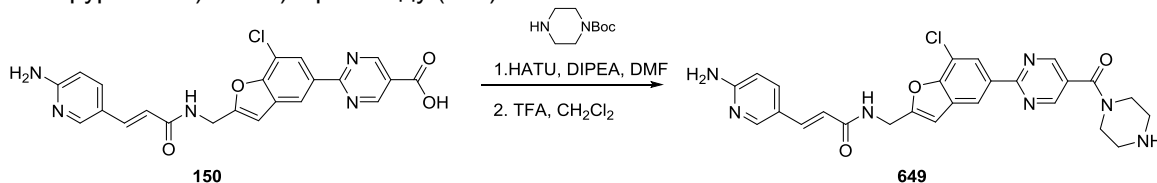
[00675] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(диметиламіно)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (646): (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(диметиламіно)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (646) подібно до прикладу (644) з використанням зазначених реагентів. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,21-8,07 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,35 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,51-6,36 (m, 4H), 4,58 (d, $J=6$ Гц, 2H), 2,99 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 448,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,70$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторфеніл)-3-метилізоксазол-4-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (648)



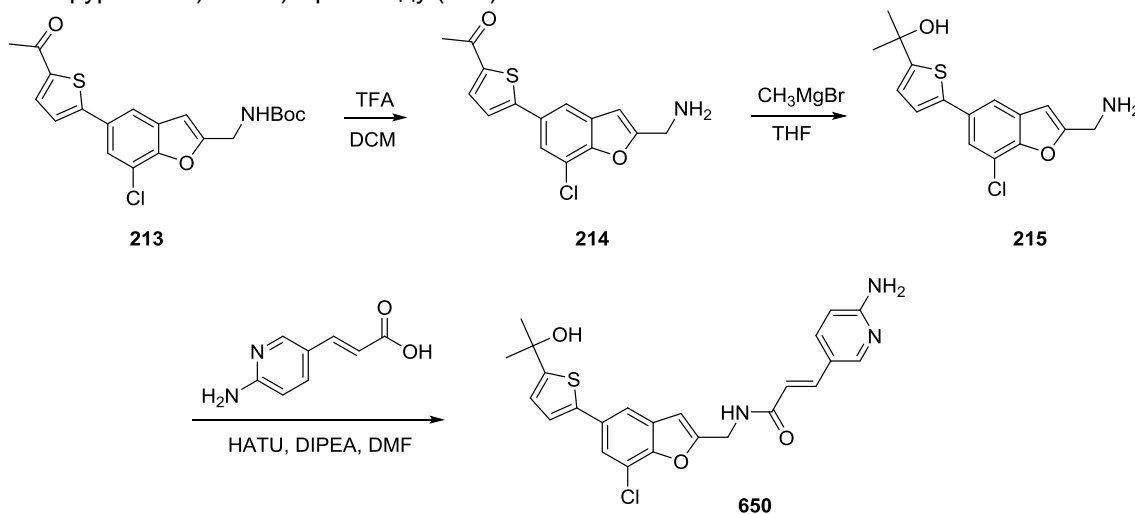
[00676] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторфеніл)-3-метилізоксазол-4-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (648) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 1. Вихід: 41 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 4H), 7,03-6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,48 (d, J=9 Гц, 1H), 6,41-6,29 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,11 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 537,2 [M+H]⁺, t_R=1,83 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (649)



[00677] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (649) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальними процедурами 4 та 3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,04-8,96 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J=9 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (d, J=16 Гц, 1H), 7,05 (d, J=9 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,66 (d, J=16 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,05-3,87 (m, 4H), 3,43-3,34 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 518,2 [M+H]⁺, t_R=1,14 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (650)



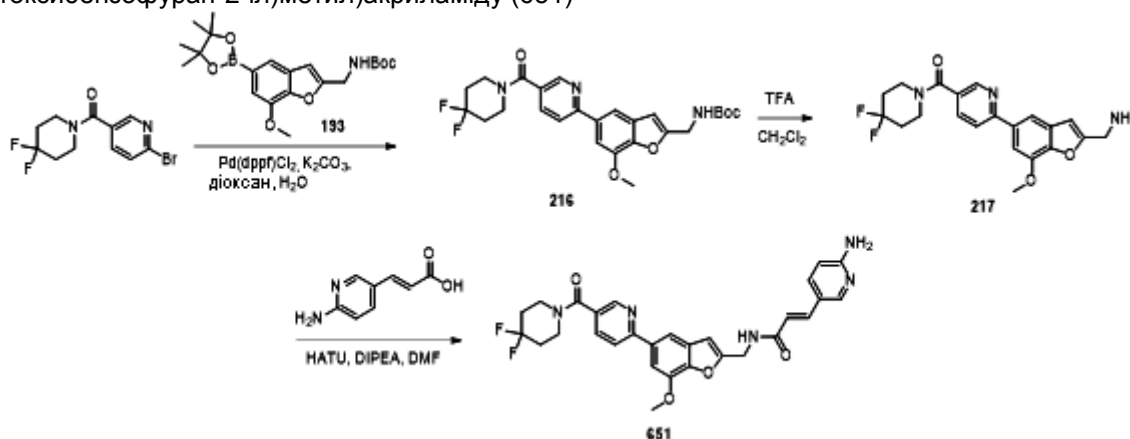
[00678] Синтез 1-(5-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)тіофен-2-іл)етанону (214): Трет-бутил(5-(5-ацетилтіофен-2-іл)-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамат (213; 200 мг, 0,49 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл) та краплями додавали TFA (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною TLC (5 % MeOH/DCM) з одержанням 120 мг 1-(5-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)тіофен-2-іл)етанону (214) (80 % вихід). LCMS: маса/заряд 306,0 [M+H]⁺; t_R=0,97 хв.

[00679] Синтез 2-(5-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)тіофен-2-іл)пропан-2-олу (215): 1-(5-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)тіофен-2-іл)етанон (214); (200 мг, 0,65 ммоль) розчиняли в THF (10 мл) та краплями додавали CH₃MgBr (1,8 мл, 5,2 ммоль, 3 М в THF) при 0 °C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C (крижана баня), додавали

насич. водний розчин NaHCO_3 (10 мл) в реакційну суміш та екстрагували дихлорметаном (15 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням 100 мг 2-(5-(2-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)тіофен-2-іл)пропан-2-олу (215) (48 % вихід). LCMS: маса/заряд 344,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $t_R=1,34$ хв.

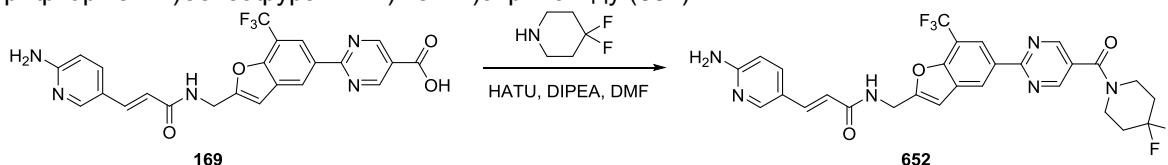
[00680] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (650). 2-(5-(2-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)тіофен-2-іл)пропан-2-ол (215) (100 мг, 0,3 ммоль) розчиняли в DMF (2 мл) та додавали (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (49 мг, 0,3 ммоль), HATU (136 мг, 0,36 ммоль), DIPEA (77 мг, 0,6 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. та очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням 9 мг (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (650). Вихід 6 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,21 (d, J=4 Гц, 1H), 6,94 (d, J=4 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,62 (d, J=9 Гц, 1H), 6,48 (d, J=16 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 1,65 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 468,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,74$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-метоксибензофуран-2-іл)метил)акриламід (651)



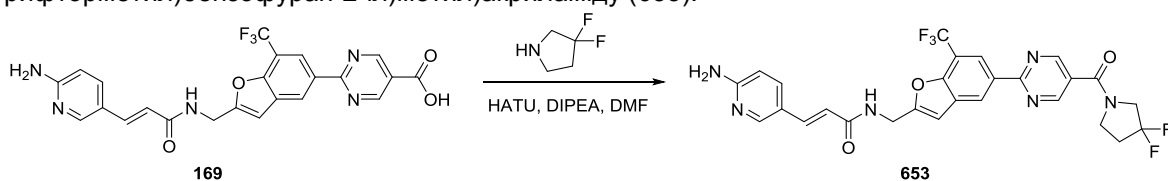
[00681] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(тридейтерометокси)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (651) синтезували подібно до прикладу (640) з використанням зазначених реагентів. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,77-8,71 (m, 1H), 8,64-8,54 (m, 1H), 8,15-7,92 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,83-3,43 (m, 4H), 2,18-2,00 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 548,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,37$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (652)



[00682] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (652) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід 83 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,91-8,82 (m, 3H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, J=9 Гц, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,38 (d, J=16 Гц, 1H), 6,95 (d, J=9 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,55 (d, J=16 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,90-3,50 (m, 4H), 2,11-1,94 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 587,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,30$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-дифторпіролідин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (653).



[00683] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-дифторпіролідин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (652) синтезували з використанням

зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід 50 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,84 (s, 3H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,38 (d, J=16 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,49 (d, J=9 Гц, 1H), 6,37 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,75-3,46 (m, 4H), 2,50-2,36 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 566,2 [M+H]⁺, t_R=1,55 хв.

5 Хіральне розділення (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (617)

[00684] 120 мг сполуки 617 розділяли в наступних умовах хіральної HPLC з одержанням неочищеної суміші цис-транс-ізомерів 654 та 656 та неочищеної суміші цис-транс-ізомерів 655 та 657:

10 Колонка: AD-H (250*4,6 мм x 5 мкм)
Рухомо фаза: н-гексан (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA)=10:90
Потік: 1,0 мл/хвилина
Температура: 40 °C
Довжини хвиль: 214 нм та 254 нм
15 Апарат: SHIMADZU.

Окремий цис-енантіомер 656 утворювався при концентрації окремого транс-енантіомеру 654, а окремий цис-енантіомер 657 утворювався при концентрації окремого транс-енантіомеру 655. Потім 654 та 656 відділяли один від одного шляхом препаративної TLC (6 % MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням окремого транс- (або E-) енантіомеру 654 та окремого цис- (або Z-) енантіомеру 20 656. Одержували 10 мг 654 та 10 мг 656. Також 655 та 657 відділяли один від одного шляхом препаративної TLC (6 % MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням окремого транс-енантіомеру 655 та окремого цис-енантіомеру 657. Одержували 7 мг 655 та 11 мг 657.

[00685] Абсолютну конфігурацію сполук 654, 655, 656 та 657 не визначали. Тому кожна з 654, 655, 656 та 657, як використовується в даному документі відносно конкретної сполуки, 25 відноситься до сполуки з зазначеними аналітичними даними та зазначеним часом утримання в способі хіральною препаративною HPLC, описаному вище для хірального розділення сполуки 617. Аналітичні дані та час утримання для кожної зі сполук 654, 655, 656 та 657 зазначені нижче.

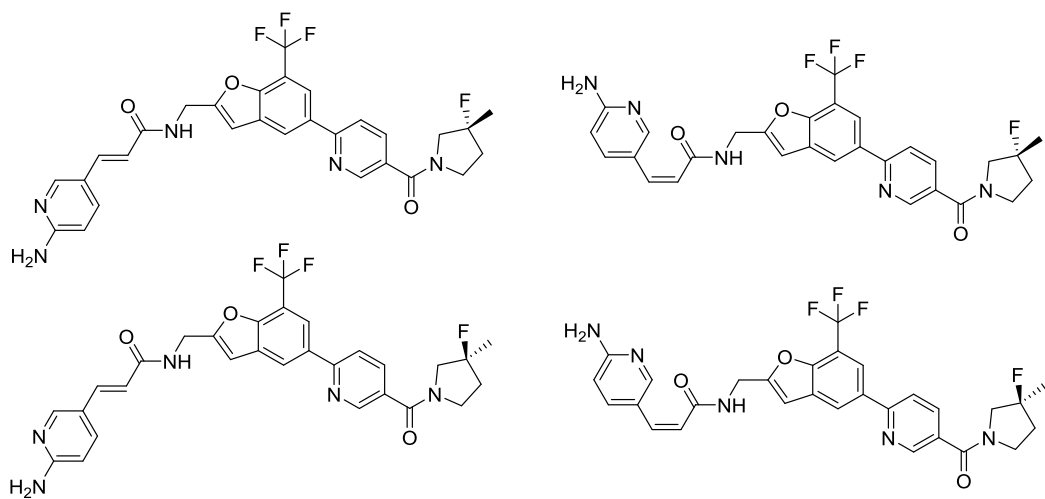
[00686] (654) (t_R=19,46 хв. при хіральній препаративній HPLC). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,77-8,69 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01-7,89 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,37 (d, J=16 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,48 (d, J=9 Гц, 1H), 6,36 (d, J=16 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,85-3,49 (m, 4H), 2,23-1,92 (m, 2H), 1,55-1,37 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 568,2 [M+H]⁺, t_R=1,27 хв.

[00687] (655) (t_R=30,74 хв. при хіральній препаративній HPLC). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,94-8,78 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,13-8,05 (m, 3H), 7,79-7,69 (m, 1H), 7,50 (d, J=16 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,49 (d, J=16 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,98-3,60 (m, 4H), 2,31-2,06 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 568,2 [M+H]⁺, t_R=1,31 хв.

[00688] (657) (t_R=7,51 хв. при хіральній препаративній HPLC). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,76-8,70 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 3H), 7,87-7,79 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,51 (d, J=12 Гц, 1H), 6,26 (d, J=9 Гц, 1H), 5,81 (d, J=12 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,86-3,48 (m, 4H), 2,23-1,89 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 568,2 [M+H]⁺, t_R=1,26 хв.

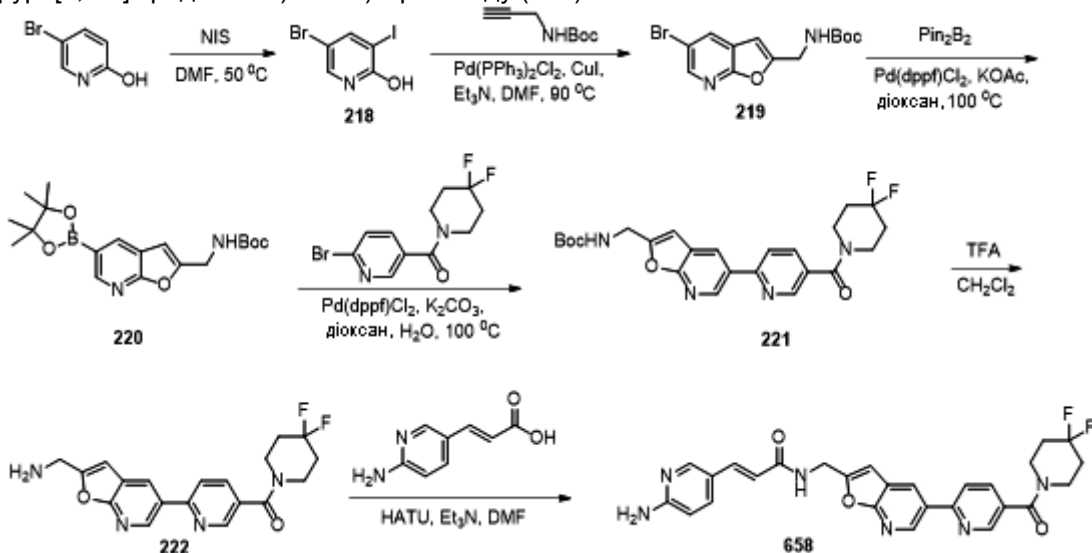
40 [00689] (656) (t_R=8,16 хв. при хіральній препаративній HPLC). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,78-8,67 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-7,89 (m, 3H), 7,86-7,79 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (d, J=13 Гц, 1H), 6,26 (d, J=9 Гц, 1H), 5,80 (d, J=13 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,84-3,49 (m, 4H), 2,21-1,91 (m, 2H), 1,55-1,36 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 568,2 [M+H]⁺, t_R=1,30 хв.

45 [00690] (R, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід, (R, Z)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід, (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід та (S, Z)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід можуть бути зображені наступним чином:
50



Відповідно.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)фууро[2,3-б]піридин-2-іл)метил)акриламід (658)



5

[00691] Синтез 5-бром-3-йодпіридин-2-олу (218): 5-Бромпіридин-2-ол (1,74 г, 10 ммоль) розчиняли в DMF (40 мл) та додавали NIS (2,7 г, 12 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в 50 мл води, екстрагували за допомогою EtOAc (60 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 5-бром-3-йодпіридин-2-олу (218) у вигляді жовтої твердої речовини (1,0 г, 33 % вихід). LCMS: маса/заряд 301,9 [M+H]⁺; t_R=1,34 хв.

[00692] Синтез трет-бутил(5-бромфууро[2,3-б]піридин-2-іл)метилкарбамату (219): 5-Бром-3-йодпіридин-2-ол (218); (200 мг, 0,67 ммоль), трет-бутил-проп-2-інілкарбамат (104 мг, 0,67 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (47 мг, 0,07 ммоль), CuI (13 мг, 0,07 ммоль) та триетиламін (135 мг, 1,34 ммоль) додавали в 10 мл DMF та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 90 °C в атмосфері азоту протягом 3 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (30 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 150 мг трет-бутил(5-бромфууро[2,3-б]піридин-2-іл)метилкарбамату (219) у вигляді жовтої твердої речовини (69 % вихід). LCMS: маса/заряд 329,0 [M+H]⁺; t_R=1,76 хв.

[00693] Синтез трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фууро[2,3-б]піридин-2-іл)метилкарбамату (220): Трет-бутил(5-бромфууро[2,3-б]піридин-2-іл)метилкарбамат (219) (600 мг, 1,8 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (460 мг, 1,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (147 мг, 0,18 ммоль) та калію ацетат (353 мг, 3,6 ммоль) додавали в 10 мл діоксану та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат

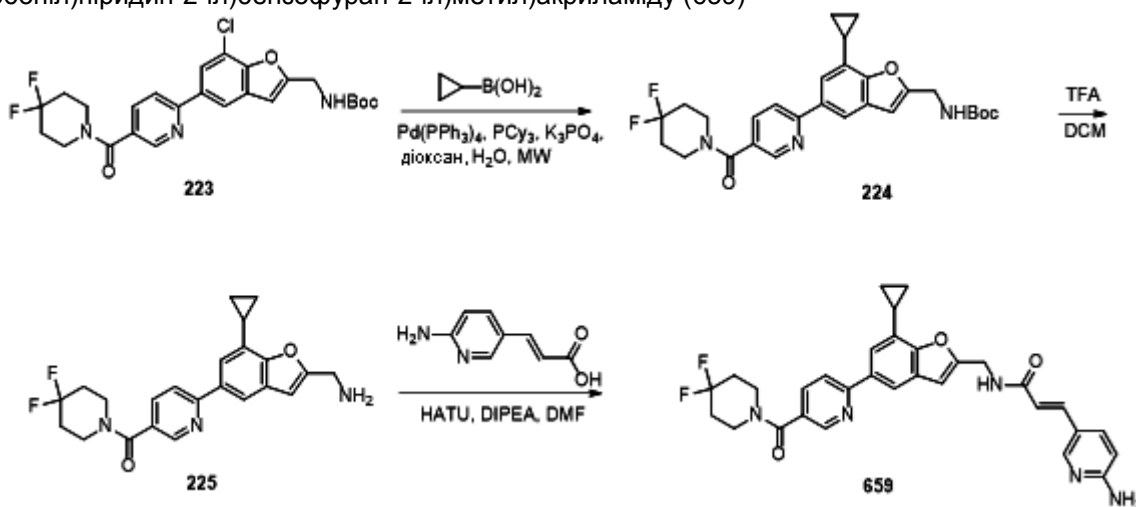
концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (5-20 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 300 мг трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фууро[2,3-б]піридин-2-іл)метилкарбамату (220) у вигляді жовтої твердої речовини (45 % вихід). LCMS: маса/заряд 375,2 [M+H]⁺, t_R=1,36 хв.

[00694] Синтез трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)фууро[2,3-б]піридин-2-іл)метилкарбамату (221): (6-Бромпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (83 мг, 0,27 ммоль), трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фууро[2,3-б]піридин-2-іл)метилкарбамат (220) (100 мг, 0,27 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0,03 ммоль) та K₂CO₃ (75 мг, 0,54 ммоль) додавали в суміш (10:1) діоксану (10 мл) та води (1 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Зібрані тверді речовини промивали етилацетатом та відкидали. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (30 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 100 мг трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)фууро[2,3-б]піридин-2-іл)метилкарбамату (221) у вигляді брудно-білої твердої речовини (вихід 39 %). LCMS: маса/заряд 473,2 [M+H]⁺, t_R=1,65 хв.

[00695] Синтез (6-(2-(амінометил)фууро[2,3-б]піридин-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (222) Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)фууро[2,3-б]піридин-2-іл)метилкарбамат (221) (47,2 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл). Краплями додавали TFA (1 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (6-(2-(амінометил)фууро[2,3-б]піридин-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (222), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (35 мг, вихід 85 %). LCMS: маса/заряд 373,2 [M+H]⁺, t_R=1,21 хв.

[00696] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)фууро[2,3-б]піридин-2-іл)метил)акриламід (658): (6-(2-(Амінометил)фууро[2,3-б]піридин-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (222) (37,2 мг, 0,1 ммоль), (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (16,4 мг, 0,1 ммоль), HATU (38 мг, 0,1 ммоль) та триетиламін (21 мг, 0,2 ммоль) додавали в DMF (5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розводили водою (10 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)фууро[2,3-б]піридин-2-іл)метил)акриламід (658) (30 мг, вихід 57 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (t, J=2 Гц, 1H), 8,83-7,98 (m, 6H), 7,67-7,31 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,58-5,77 (m, 5H), 4,65-4,52 (m, 2H), 3,83-3,48 (m, 4H), 2,18-2,01 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 519,2 [M+H]⁺, t_R=1,50 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-циклопропіл-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (659)



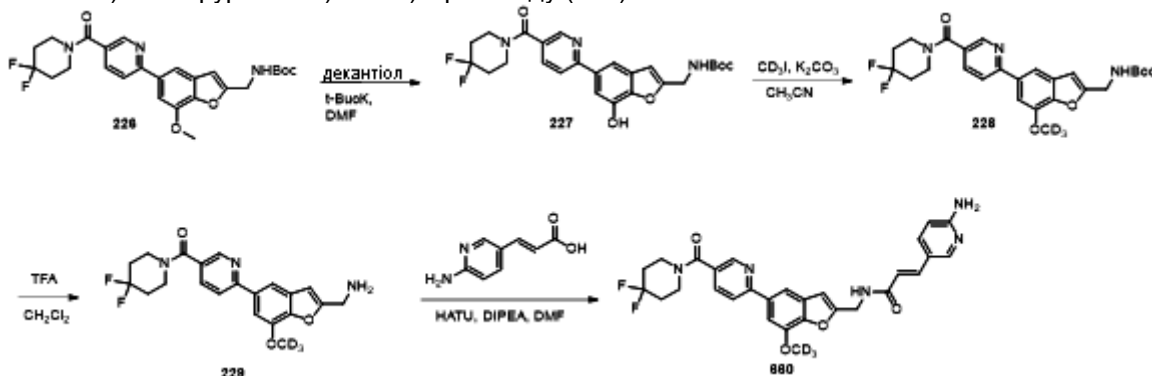
[00697] Синтез трет-бутил(7-циклопропіл-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (224). Трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (223) (300 мг, 0,6 ммоль), циклопропілборонову кислоту (155 мг, 1,8 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (70 мг, 0,06 ммоль), PCy₃ (40 мг,

0,12 ммоль) та калію фосфат (407 мг, 1,8 ммоль) додавали в суміш діоксану (5 мл) та H₂O (0,5 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 140 °С в умовах мікрохвиль протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 150 мг трет-бутил(7-циклопропіл-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (224) у вигляді білої твердої речовини (50 % вихід). LCMS: маса/заряд 512,3 [M+H]⁺, t_R=1,84 хв.

[00698] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-циклопропілбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (225): Трет-бутил(7-циклопропіл-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (224) (100 мг, 0,2 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (12 мл). Краплями додавали TFA (2 мл) при 0 °С. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (6-(2-(амінометил)-7-циклопропілбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (225), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (80 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 412,2 [M+H]⁺; t_R=1,35 хв.

[00699] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-циклопропіл-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (659) (6-(2-(Амінометил)-7-циклопропілбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (225) (80 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (34 мг, 0,21 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали HATU (87 мг, 0,23 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (74 мг, 0,57 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням 40 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-циклопропіл-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (659) (38 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (t, J=6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=2 Гц, 1H), 8,33-8,05 (m, 6H), 7,95 (dd, J₁=8 Гц, J₂=2 Гц, 1H), 7,62 (d, J=2 Гц, 1H), 7,45 (d, J=16 Гц, 1H), 7,00 (d, J=9 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,62 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5 Гц, 2H), 3,83-3,42 (m, 4H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 4H), 1,12-0,96 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 558,2 [M+H]⁺, t_R=1,32 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(метокси-d3)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (660)



[00700] Синтез трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-гідроксибензофуран-2-іл)метилкарбамату (227): Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-метоксибензофуран-2-іл)метилкарбамат (226) (1 г, 2 ммоль) розчиняли в 15 мл DMF. Додавали декантіол (521 мг, 3 ммоль) та t-BuOK (336 мг, 3 ммоль) в цю суміш. Суміш нагрівали до 110 °С та перемішували протягом 1,5 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливали в 20 мл H₂O та екстрагували етилацетатом (30 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10-20 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням 300 мг трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-гідроксибензофуран-2-іл)метилкарбамату (227) (31 % вихід). LCMS: маса/заряд 488,1 [M+H]⁺; t_R=1,58 хв.

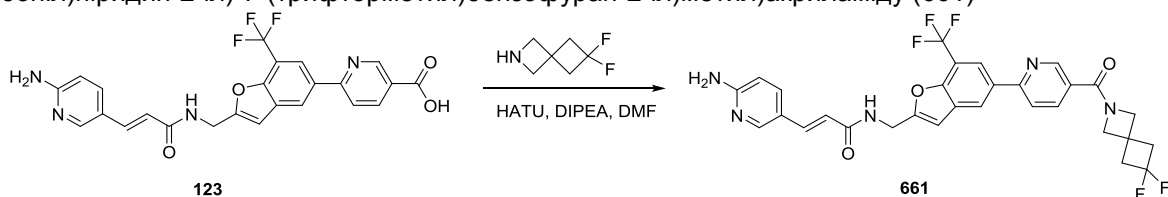
[00701] Синтез трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(тридейтерометокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (228). Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-гідроксибензофуран-2-іл)метилкарбамат (5; 20 мг, 0,05 ммоль) розчиняли в 5 мл CH₃CN. K₂CO₃ (14 мг, 0,1 ммоль) та CD₃I (15 мг, 0,1 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

18 год. Додавали 3 мл H₂O та суміш екстрагували етилацетатом (10 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням 10 мг трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(тридейтерометокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (228) (50 % вихід). LCMS: маса/заряд 505,1 [M+H]⁺; t_R=1,68 хв.

[00702] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-(тридейтерометокси)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (229): Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(тридейтерометокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (228) (100 мг, 0,2 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл) та краплями додавали TFA (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (60 мг, 75 % вихід). LCMS: маса/заряд 405,2 [M+H]⁺; t_R=1,28 хв.

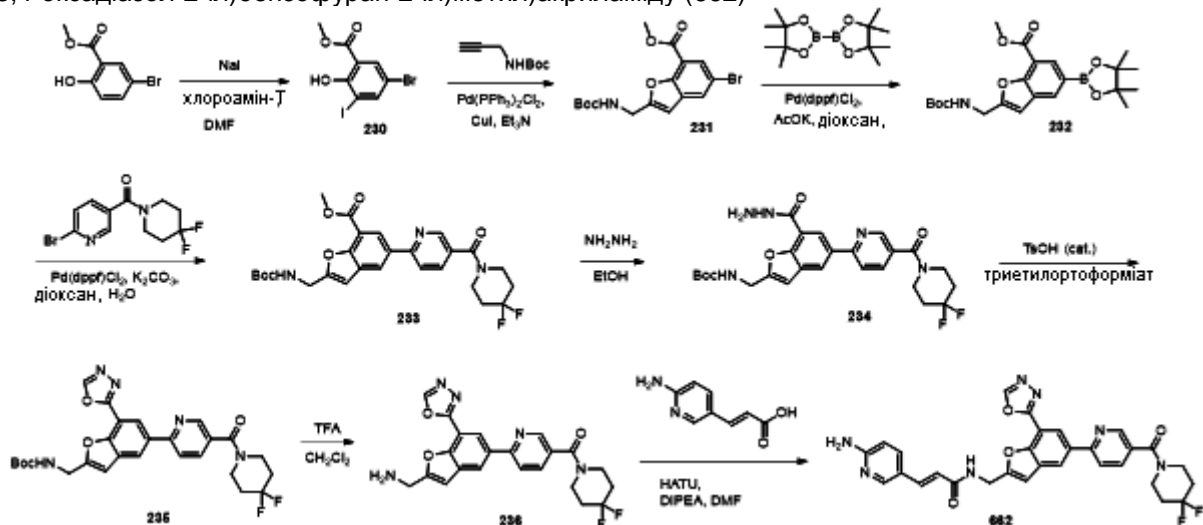
[00703] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(метокси-d₃)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (660): (6-(2-(Амінометил)-7-(тридейтерометокси)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (229) (60 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та додавали (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (25 мг, 0,15 ммоль), HATU (113 мг, 0,3 ммоль), DIPEA (39 мг, 0,3 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням 30 мг (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(метокси-d₃)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (660). Вихід (37 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,49-8,07 (m, 5H), 8,03-7,93 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, J=16 Гц, 1H), 7,03 (d, J=9 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,61 (d, J=16 Гц, 1H), 4,59 (d, J=5 Гц, 2H), 3,82-3,43 (m, 4H), 2,14-2,02 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 551,2 [M+H]⁺; t_R=1,82 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(6,6-дифтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (661)



[00704] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(6,6-дифтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (661) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,82 (d, J=2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,38 (d, J=16 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,49 (d, J=9 Гц, 1H), 6,37 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,78-2,73 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 598,2 [M+H]⁺; t_R=1,25 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (662)



[00705] Синтез метил 5-бром-2-гідрокси-3-йодбензоату (230): Метил-5-бром-2-

гідроксибензоат (10 г, 43,3 ммоль) та NaI (7,8 г, 52 ммоль) додавали в 200 мл DMF. Суміш охолоджували до 0 °С та додавали хлорамін-Т гідрат (14,7 г, 52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 5 год., гасили за допомогою 200 мл H₂O, екстрагували за допомогою EtOAc (500 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали насич. натрію бісульфітом та сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 8,6 г метил-5-бром-2-гідрокси-3-йодбензоату (230) (55 % вихід). LCMS: маса/заряд 356,2 [M-55]⁺; t_R=1,95 хв.

[00706] Синтез метил-5-бром-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)бензофуран-7-карбоксилату (231): Суміш метил-5-бром-2-гідрокси-3-йодбензоату (230) (7,5 г, 21 ммоль), трет-бутил-проп-2-інілкарбамату (3,6 г, 23 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,5 г, 2,1 ммоль), CuI (800 мг, 4,2 ммоль) в 80 мл Et₃N нагрівали при 90 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (33 %-59 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 6,1 г метил-5-бром-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)бензофуран-7-карбоксилату (231) у вигляді жовтуватої твердої речовини (76 % вихід). LCMS: маса/заряд 408,0 [M+Na]⁺; t_R=1,82 хв.

[00707] Синтез метил-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-7-карбоксилату (232): Суміш метил-5-бром-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)бензофуран-7-карбоксилату (231) (5 г, 13 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (4,6 г, 18 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (913 мг, 1,3 ммоль) та AcOK (2,6 г, 26 ммоль) в 50 мл діоксану дегазували та нагрівали при 100 °С в атмосфері азоту протягом 6 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 4,65 г метил-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-7-карбоксилату (232) у вигляді жовтої твердої речовини (83 % вихід). LCMS: маса/заряд 453,9 [M+Na]⁺, t_R=2,12 хв.

[00708] Синтез метил-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-7-карбоксилату (233): Дегазували суміш (6-бромпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (3,1 г, 10 ммоль), метил-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-7-карбоксилату (232) (4,3 г, 10 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (702 мг, 1 ммоль) та K₂CO₃ (2,8 г, 20 ммоль) в 50 мл діоксану та 5 мл H₂O. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С в атмосфері азоту протягом 6 год., охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску для видалення більшої частини розчинника та додавали 50 мл води. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (50 %-70 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 3,2 г метил-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-7-карбоксилату (233) у вигляді жовтої твердої речовини. (60 % вихід). LCMS: маса/заряд 530,2 [M+H]⁺, t_R=1,92 хв.

[00709] Синтез трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(гідазинкарбоніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (234): Метил-2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-7-карбоксилат (233) (1 г, 1,9 ммоль) розчиняли в 9 мл EtOH. Додавали гідазину гідрат (3 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури осад збирали фільтрацією та сушили при зниженому тиску з одержанням 0,81 г трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(гідазинкарбоніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (234). (68 % вихід). LCMS: маса/заряд 530,2 [M+H]⁺, t_R=1,71 хв.

[00710] Синтез трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (235): Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(гідазинкарбоніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (234) (423 мг, 0,8 ммоль) додавали в 26 мл триетилортоформіату. Додавали 4-метилбензолсульфонову кислоту (7 мг, 0,04 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 125 °С протягом 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 215 мг трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (235) (50 %

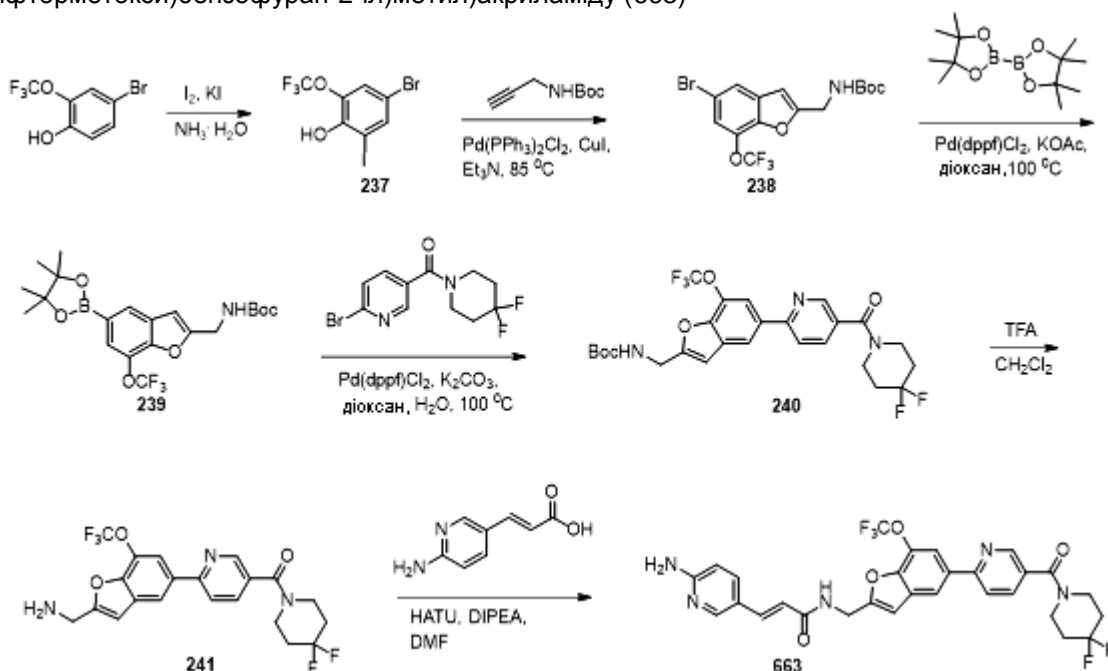
вихід). LCMS: маса/заряд 540,3 $[M+H]^+$, $t_R=1,83$ хв.

[00711] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (236): Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (235) (162 мг, 0,3 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (4 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0 °C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 167 мг неочищеного (6-(2-(амінометил)-7-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (236), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. (100 % вихід). LCMS: маса/заряд 440,2 $[M+H]^+$, $t_R=1,54$ хв.

[00712] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (662)

(6-(2-(Амінометил)-7-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (236) (167 мг, 0,3 ммоль) розчиняли в DMF (4 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (59 мг, 0,36 ммоль) при 0 °C. Краплями додавали HATU (148 мг, 0,39 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °C, а потім DIPEA (77 мг, 0,6 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Додавали 20 мл EtOAc та 10 мл води в цю суміш. Водну фазу відділяли та екстрагували за допомогою EtOAc (15 мл X 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc/петролейний етер - 5 % MeOH/EtOAc) з одержанням 40 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (662) у вигляді жовтої твердої речовини (23 % вихід). 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,20 (s, 1H), 8,80 (d, J=2 Гц, 1H), 8,73 (d, J=2 Гц, 1H), 8,52 (d, J=2 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8 Гц, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,50 (d, J=16 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,50 (d, J=16 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,99-3,63 (m, 4H), 2,23-2,05 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 586,2 $[M+H]^+$, $t_R=1,23$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (663)



[00713] Синтез 4-бром-2-йод-6-(трифторметокси)фенолу (237): 4-Бром-2-(трифторметокси)фенол (3,2 г, 12 ммоль) розчиняли в 100 мл NH_4OH . Розчин KI (6,2 г, 37 ммоль) та I_2 (3,3 г, 13 ммоль) в 50 мл H_2O додавали в реакційну суміш та перемішували при кімнатній температурі до 5 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C (крижана баня), нейтралізували за допомогою HCl (конц.) до pH ~ 6-7; екстрагували за допомогою EtOAc (150 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали насич. водн. розчином натрію бісульфіту, сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням 4 г 4-бром-2-йод-6-(трифторметокси)фенолу (237) у вигляді жовтої твердої

речовини (85 % вихід). LCMS: $t_R=1,79$ хв.

[00714] Синтез трет-бутил(5-бром-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (238): 4-Бром-2-йод-6-(трифторметокси)фенол (237) (4 г, 15,7 ммоль), трет-бутил-проп-2-інілкарбамат (2,9 г, 18,8 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,73 г, 1,6 ммоль), CuI (0,6 г, 3,1 ммоль) додавали в 50 мл триетиламіну та дегазували. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 85°C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (5 % EtOAc /петролейний етер) з виходом 3,6 г трет-бутил(5-бром-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (238) у вигляді світло-жовтої твердої речовини (82 % вихід). LCMS: маса/заряд 354,0 $[\text{M}-55]^+$, $t_R=1,88$ хв.

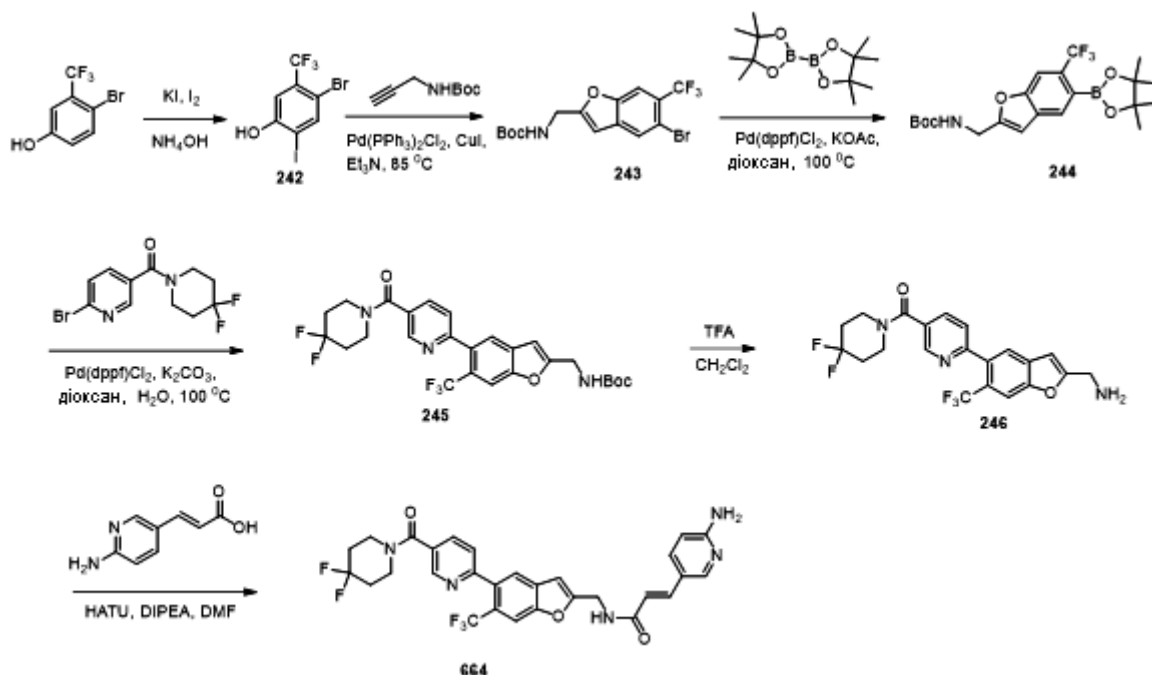
[00715] Синтез трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (239): Трет-бутил(5-бром-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (238) (4,7 г, 11 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (5,8 г, 22 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,9 г, 1,2 ммоль) та калію ацетат (2,3 г, 22 ммоль) додавали в 50 мл діоксану та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc /петролейний етер) з виходом 5,1 г трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (239) у вигляді білої твердої речовини (96 % вихід). LCMS: маса/заряд 480,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R=1,93$ хв.

[00716] Синтез трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (240): Трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (239) (5 г, 11 ммоль), (6-бромпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (3,7 г, 12 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,8 г, 1,1 ммоль) та K_2CO_3 (3 г, 22 ммоль) додавали в суміш діоксану (50 мл) та води (5 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc /петролейний етер) з виходом 4,7 г трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (240) у вигляді білої твердої речовини (вихід 78 %). LCMS: маса/заряд 556,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,06$ хв.

[00717] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-(трифторметокси)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (241): Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (240) (3,7 г, 6,7 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (30 мл). Краплями додавали TFA (3 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (6-(2-(амінометил)-7-(трифторметокси)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (241), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (3 г, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 456,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,83$ хв.

[00718] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (663). (6-(2-(Амінометил)-7-(трифторметокси)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (241) (2,2 г, 4,8 ммоль) розчиняли в DMF (40 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (0,9 г, 5,3 ммоль) при 0°C . Краплями додавали HATU (3,7 г, 9,7 ммоль) в цю реакційну суміш при 0°C , а потім DIPEA (12 г, 96 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш виливали в крижану воду (100 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % MeOH/EtOAc) з одержанням 1 г (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (663) (34 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,77 (d, J=2 Гц, 1H), 8,65 (t, J=6 Гц, 1H), 8,43 (d, J=1 Гц, 1H), 8,17 (d, J=8 Гц, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,52-6,38 (m, 4H), 4,61 (d, J=6 Гц, 2H), 3,83-3,43 (m, 4H), 2,17-2,00 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 602,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,80$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (664)



[00719] Синтез 4-бром-2-йод-5-(трифторметил)фенолу (242): 4-Бром-3-(трифторметил)фенол (2 г, 8,3 ммоль) розчиняли в 100 мл NH_4OH . Розчин KI (4,1 г, 25 ммоль) та I_2 (2,1 г, 8,3 ммоль) в 50 мл H_2O додавали в реакційну суміш та перемішували при кімнатній температурі до 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C (крижана баня), нейтралізували за допомогою HCl (конц.) до $\text{pH} \sim 6-7$; екстрагували за допомогою EtOAc (150 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали насич. водн. розчином натрію бісульфіту, сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням 2,1 г 4-бром-2-йод-5-(трифторметил)фенолу (242) у вигляді жовтої твердої речовини (70 % вихід). LCMS: $t_R=1,22$ хв.

[00720] Синтез трет-бутил(5-бром-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (243): 4-Бром-2-йод-5-(трифторметил)фенол (242) (2,1 г, 5,7 ммоль), трет-бутил-проп-2-інілкарбамат (0,93 г, 6 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,42 г, 0,6 ммоль), CuI (0,1 г, 0,05 ммоль) додавали в 50 мл триетиламіну та дегазували. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 85°C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (5 % EtOAc /петролейний етер) з виходом 2,2 г трет-бутил(5-бром-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (243) у вигляді світло-жовтої твердої речовини (95 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,47 (d, $J=6$ Гц, 2H), 1,47 (s, 9H). LCMS: маса/заряд 339,9 $[\text{M}-55]^+$; $t_R=1,95$ хв.

[00721] Синтез трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (244): Трет-бутил(5-бром-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (243) (1 г, 2,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (2,8 г, 11 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,3 г, 0,42 ммоль) та калію ацетат (1,1 г, 11 ммоль) додавали в 50 мл діоксану та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc /петролейний етер) з виходом 240 мг трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (244) у вигляді білої твердої речовини (22 % вихід). LCMS: $t_R=2,02$ хв.

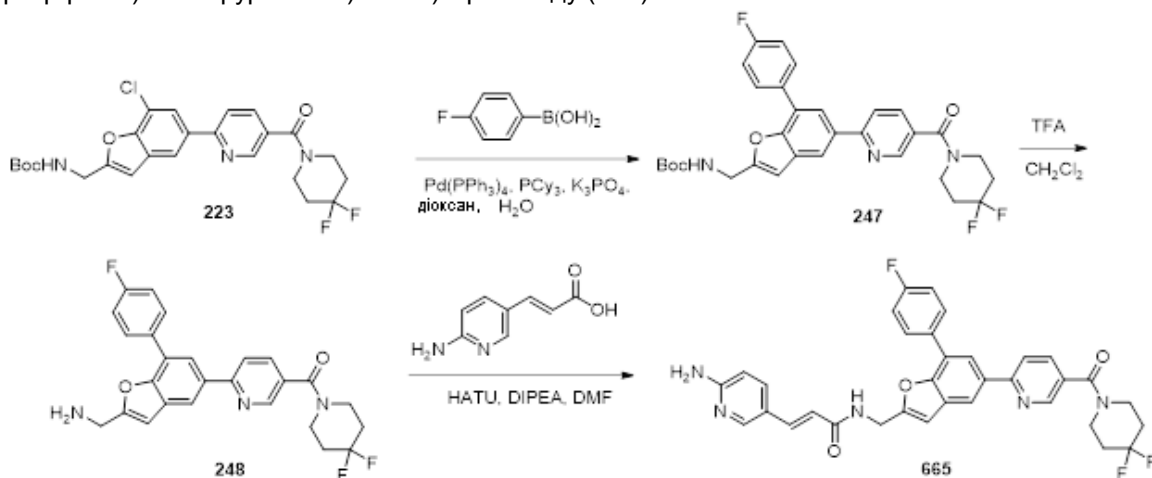
[00722] Синтез трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (245): Трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (244) (200 мг, 0,45 ммоль), (6-бромпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (130 мг, 0,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (48 мг, 0,05 ммоль) та K_2CO_3 (124 мг, 0,9 ммоль) додавали в суміш діоксану (10 мл) та води (1 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали

хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 135 мг трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (245) у вигляді білої твердої речовини (вихід 56 %). LCMS: маса/заряд 540,2 [M+H]⁺, t_R=1,33 хв.

5 [00723] Синтез (6-(2-(амінометил)-6-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (246): Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (245) (135 мг, 0,25 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл). Краплями додавали TFA (1,5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (6-(2-(амінометил)-6-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (246), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (110 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 440,1 [M+H]⁺, t_R=1,36 хв.

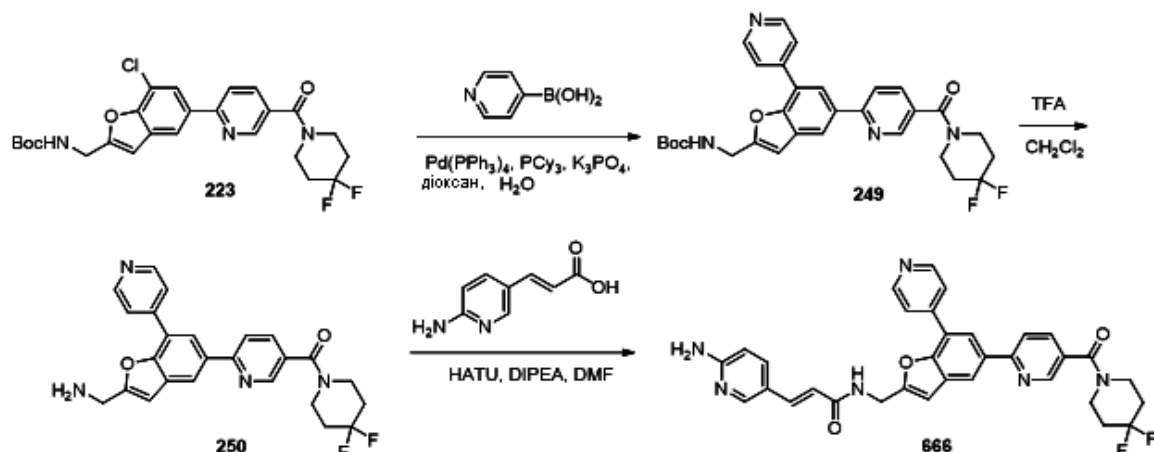
15 [00724] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (664) (6-(2-(Амінометил)-6-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (246) (50 мг, 0,10 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (18 мг, 0,10 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали HATU (46 мг, 0,12 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (65 мг, 0,50 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням 15 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (664) (26 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75-8,71 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, J=2 Гц, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,49-6,39 (m, 4H), 4,63 (d, J=6 Гц, 2H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 586,2 [M+H]⁺, t_R=1,63 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (665)



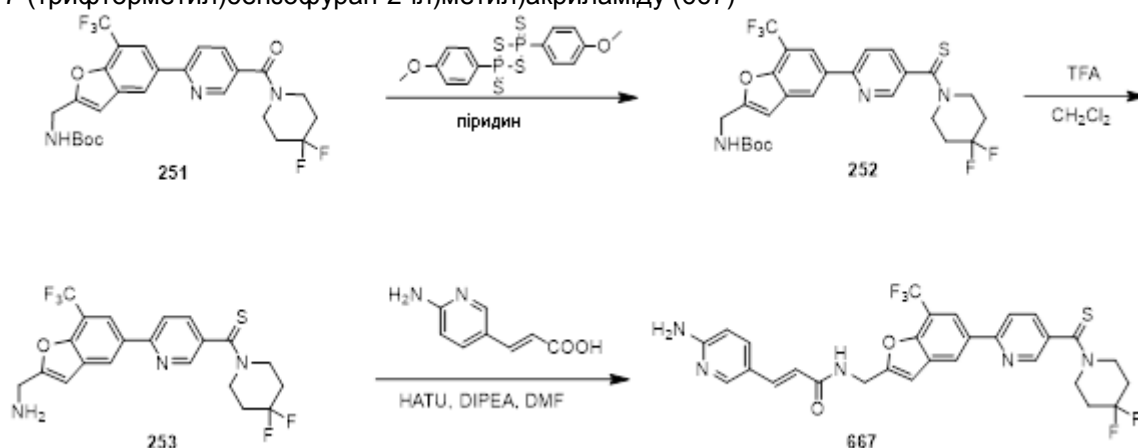
30 [00725] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (665) синтезували подібно до прикладу (659) з використанням зазначених реагентів. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86-8,79 (m, 1H), 8,76 (d, J=2 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2 Гц, 1H), 8,28-8,16 (m, 3H), 8,08-7,97 (m, 4H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,30-6,89 (m, 4H), 6,64-6,54 (m, 1H), 4,62 (d, J=6 Гц, 2H), 3,82-3,68 (m, 4H), 2,15-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 612,2 [M+H]⁺; t_R=1,44 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (666)



[00726] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (666) синтезували подібно до прикладу (659) з використанням зазначених реагентів. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91-8,83 (m, 3H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35-8,18 (m, 6H), 8,12 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=10$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,62 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,67 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,84-3,43 (m, 4H), 2,17-2,02 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 595,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,65$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніол)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (667)



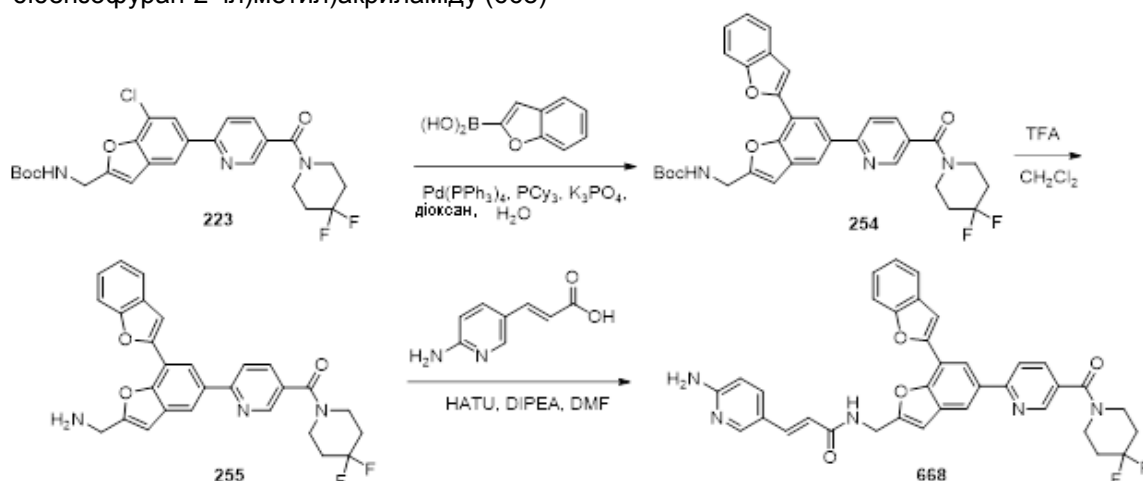
[00727] Синтез трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніол)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (252): Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (251) (200 мг, 0,37 ммоль) та реагент Лавессона (105 мг, 0,26 ммоль) додавали в 10 мл піридину. Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 12 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням 55 мг трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніол)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (252) у вигляді світло-жовтої твердої речовини (27 % вихід). LCMS: маса/заряд 556,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,82$ хв.

[00728] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метантіону (253): Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніол)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (252) (55 мг, 0,10 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл). Краплями додавали TFA (1,5 мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (6-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метантіону (253), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (45 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 456,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,37$ хв.

[00729] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніол)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (667): (6-(2-(Амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метантіон (253) (45 мг, 0,10 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та додавали (Z)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (16 мг, 0,10 ммоль) при 0°C . Краплями додавали HATU (46

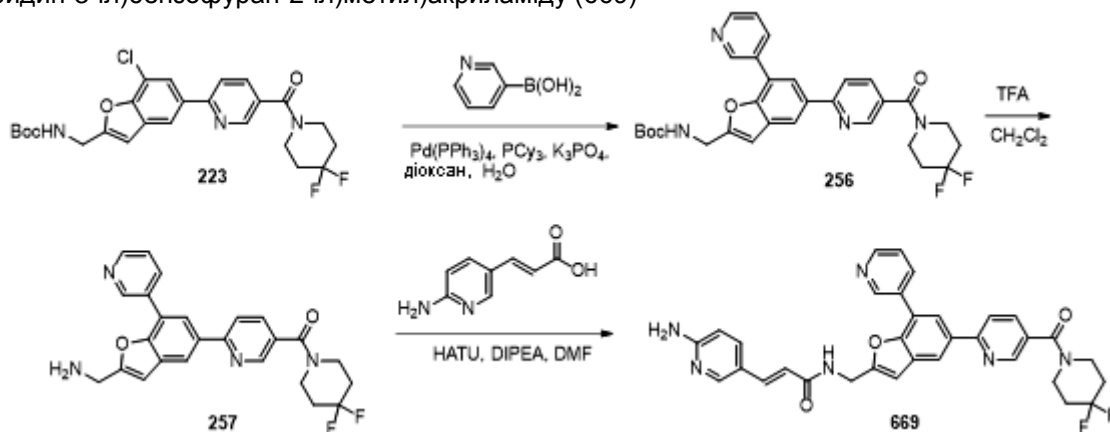
мг, 0,15 ммоль) при 0°C, а потім DIPEA (39 мг, 0,30 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням 25 мг (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніол)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (667) (вихід: 42 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90-8,84 (m, 1H), 8,72-8,66 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, J=8 Гц, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,93 (dd, J=8 Гц, 2 Гц, 1H), 7,46 (d, J=16 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, J=8 Гц, 1H), 6,60 (d, J=16 Гц, 1H), 4,65 (d, J=5 Гц, 2H), 4,48-4,41 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 2H), 2,32-2,11 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 602,2 [M+H]⁺; t_R=1,46 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5'-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-2,7'-бібензофуран-2'-іл)метил)акриламід (668)



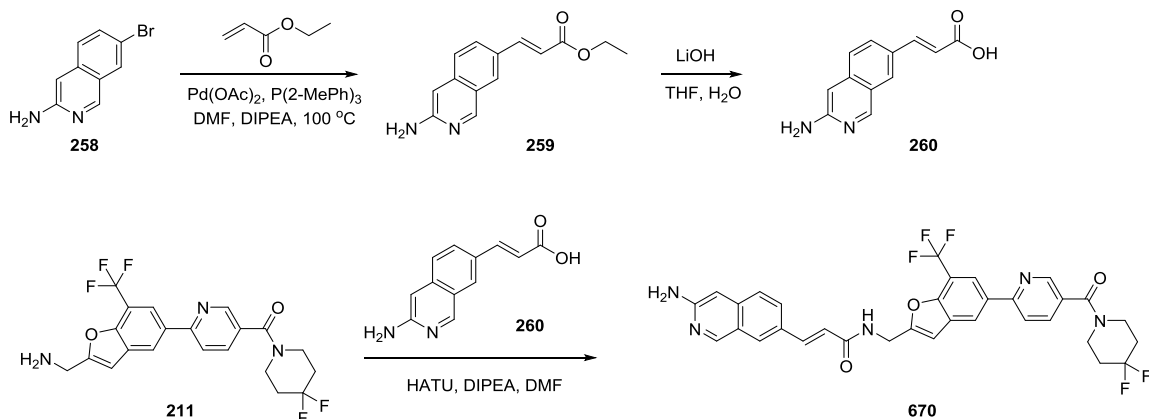
[00730] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5'-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-2,7'-бібензофуран-2'-іл)метил)акриламід (668) синтезували подібно до прикладу (659) з використанням зазначених реагентів. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J=2 Гц, 1H), 8,70 (d, J=2 Гц, 2H), 8,43 (d, J=2 Гц, 1H), 8,21 (d, J=8 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2 Гц, 1H), 8,03 (dd, J₁=8 Гц, J₂=2 Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 3H), 7,64 (dd, J₁=8 Гц, J₂=2 Гц, 1H), 7,46-7,29 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,51-6,41 (m, 4H), 4,71 (d, J=6 Гц, 2H), 3,86-3,44 (m, 4H), 2,17-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 634,5 [M+H]⁺; t_R=1,86 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (669)



[00731] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (669) синтезували подібно до прикладу (659) з використанням зазначених реагентів. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,24-9,14 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69-8,63 (m, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,43-7,95 (m, 6H), 7,66-7,53 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,56-6,36 (m, 3H), 6,36-6,26 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 2H), 3,83-3,67 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 595,6 [M+H]⁺; t_R=1,66 хв.

Синтез (E)-3-(3-аміноізохінолін-7-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (670)

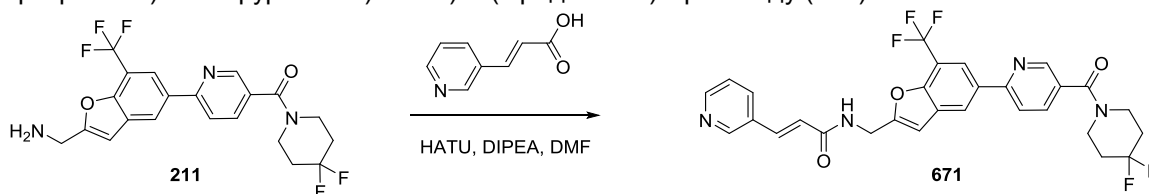


[00732] Синтез (Е)-етил-3-(3-аміноізохінолін-7-іл)акрилату (259): 7-Бромізохінолін-3-амін (258) (450 мг, 2,0 ммоль), етилакрилат (300 мг, 3,0 ммоль), Pd(OAc)₂ (45 мг, 0,2 ммоль), триотолілфосфін (122 мг, 0,4 ммоль) та DIPEA (516 мг, 4,0 ммоль) додавали в DMF (4 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 3 год. в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в крижану воду (20 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням (Е)-етил-3-(3-аміноізохінолін-7-іл)акрилату (259) у вигляді білої твердої речовини (400 мг, 83 % вихід). LCMS: маса/заряд 243,2 [M+H]⁺; t_R=1,34 хв.

[00733] Синтез (Е)-3-(3-аміноізохінолін-7-іл)акрилової кислоти (260): (Е)-Етил-3-(3-аміноізохінолін-7-іл)акрилат (259) (400 мг, 1,7 ммоль) та LiOH (200 мг, 8,3 ммоль) додавали в суміш THF (10 мл) та H₂O (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для видалення THF, розводили водою (10 мл), нейтралізували за допомогою 2 н HCl до pH=3, екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 200 мг (Е)-3-(3-аміноізохінолін-7-іл)акрилової кислоти (260) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії (57 % вихід). LCMS: маса/заряд 215,1 [M+H]⁺; t_R=1,09 хв.

[00734] Синтез (Е)-3-(3-аміноізохінолін-7-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (670): (6-(2-Амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (211) (75 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та (Е)-3-(3-аміноізохінолін-7-іл)акриловою кислотою (260) (35 мг, 0,16 ммоль) додавали при 0 °С. Краплями додавали HATU (122 мг, 0,32 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (62 мг, 0,48 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням 53 мг (Е)-3-(3-аміноізохінолін-7-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (670) (52 % вихід). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,81-8,69 (m, 4H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (d, J=8 Гц, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,77 (d, J=9 Гц, 1H), 7,65 (d, J=9 Гц, 1H), 7,58 (d, J=16 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,75 (d, J=16 Гц, 1H), 4,67 (d, J=5 Гц, 2H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 636,2 [M+H]⁺; t_R=1,46 хв.

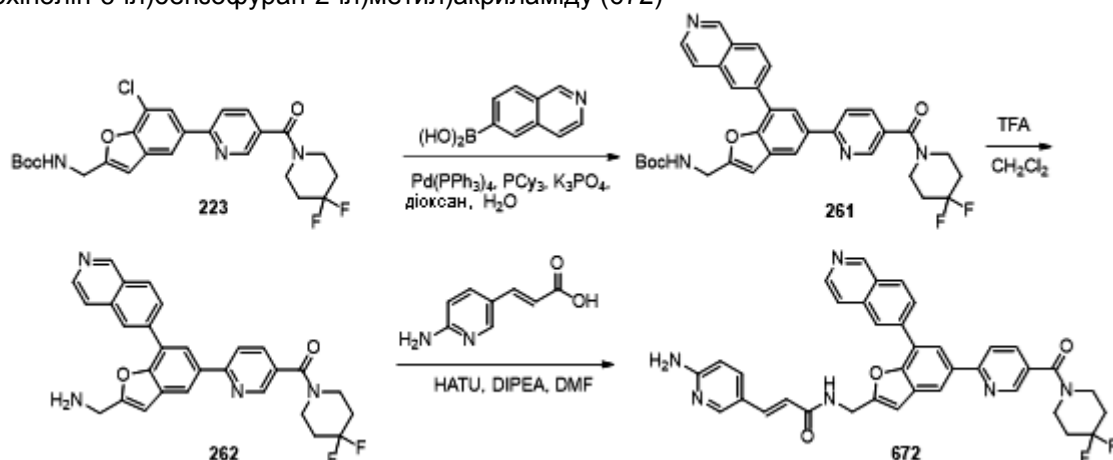
Синтез (Е)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (671)



[00735] (Е)-N-((5-(5-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (671) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 75 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,67 (d, J=2 Гц, 1H), 8,56 (d, J=5 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (d,

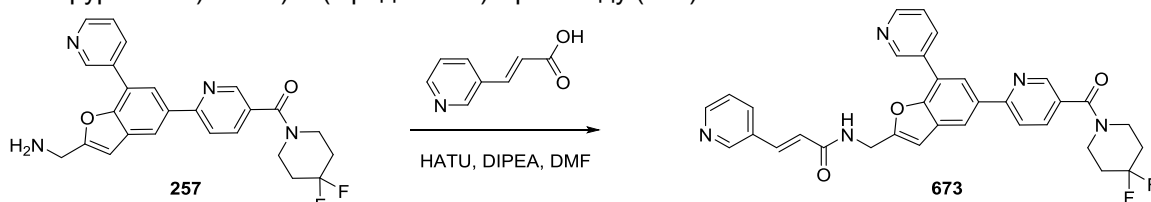
J=8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01-7,88 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,58 (d, J=16 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (d, J=16 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,87-3,49 (m, 4H), 2,11-1,91 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 571,2 [M+H]⁺, t_R=1,50 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(ізохінолін-6-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (672)



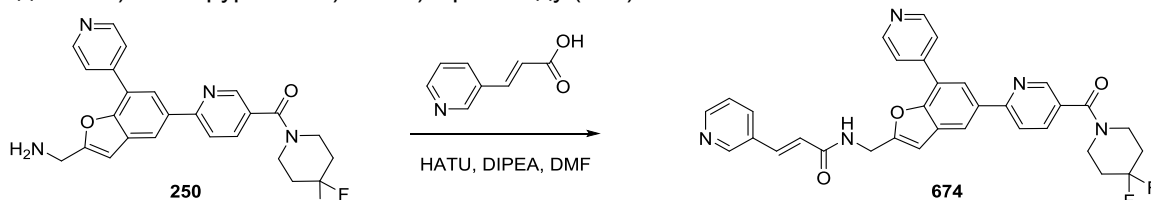
[00736] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(ізохінолін-6-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (672) синтезували подібно до прикладу (658). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,67-9,59 (m, 1H), 8,89-8,73 (m, 3H), 8,68-8,61 (m, 1H), 8,54-8,42 (m, 5H), 8,30-8,00 (m, 6H), 7,48 (d, J=16 Гц, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,62 (d, J=16 Гц, 1H), 4,68 (d, J=5 Гц, 2H), 3,82-3,46 (m, 4H), 2,18-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 645,3 [M+H]⁺; t_R=1,70 хв.

Синтез (Е)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (673)



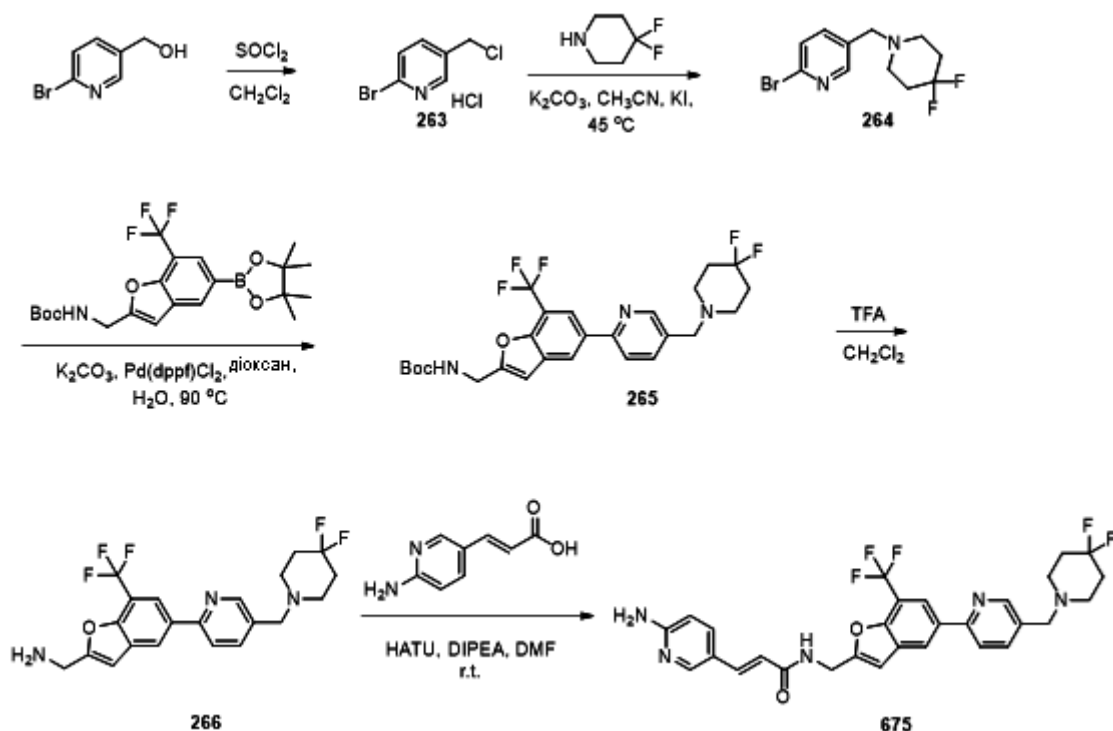
[00737] (Е)-N-((5-(5-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (673) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 17 %. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, J=2 Гц, 1H), 8,91 (d, J=5 Гц, 1H), 8,81-8,75 (m, 2H), 8,69-8,64 (m, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,46 (d, J=2 Гц, 1H), 8,38 (d, J=8 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2 Гц, 1H), 8,26 (d, J=8 Гц, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,55 (d, J=16 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,82 (d, J=16 Гц, 1H), 4,65 (d, J=5 Гц, 2H), 3,81-3,46 (m, 4H), 2,17-2,01 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 580,2 [M+H]⁺, t_R=1,71 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (674)



[00738] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (674) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 10 %. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94-8,88 (m, 1H), 8,81-8,73 (m, 4H), 8,60-8,47 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (d, J=8 Гц, 1H), 8,08-7,96 (m, 4H), 7,56 (d, J=16 Гц, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (d, J=16 Гц, 1H), 4,67 (d, J=6 Гц, 2H), 3,82-3,45 (m, 4H), 2,09 (s, 4H). LCMS: маса/заряд 580,2 [M+H]⁺, t_R=1,70 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (675)



[00739] Синтез 2-бром-5-(хлорметил)піридин гідрохлориду (264): (6-Бромпіридин-3-іл)метанол (1) (1,0 г, 5,3 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (15 мл), краплями додавали SOCl_2 (3 мл, 42 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-бром-5-(хлорметил)піридин гідрохлориду (263) у вигляді білої твердої речовини (1,3 г, 98 % вихід). LCMS: маса/заряд 205,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,78$ хв.

[00740] Синтез 2-бром-5-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридину (264): 2-Бром-5-(хлорметил)піридин гідрохлорид (263) (1,3 г, 5,2 ммоль), 4,4-дифторпіперидин (692 мг, 5,7 ммоль), K_2CO_3 (3,6 г, 26 ммоль) та KI (86 мг, 0,52 моля) додавали в CH_3CN (15 мл). Реакційну суміш нагрівали при 45 °C протягом 6 год. Аналіз LC-MS показував завершення реакції. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили EtOAc (100 мл), промивали H_2O (100 мл), сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-бром-5-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридину (264) у вигляді білої твердої речовини, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (1,3 г, 85 % вихід). LCMS: маса/заряд 291,1 $[M+H]^+$; t_R =1,77 хв.

[00741] Синтез трет-бутил(5-(5-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (265): 2-Бром-5-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридин (264) 190 мг, 0,65 ммоль), трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (300 мг, 0,68 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (48 мг, 0,065 ммоль) та K₂CO₃ (180 мг, 1,3 ммоль) додавали в суміш діоксану (15 мл) та H₂O (0,3 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 90 °C в атмосфері азоту протягом 16 год. Аналіз LC-MS показував завершення реакції. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили водою (20 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-(5-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (265) у вигляді білої твердої речовини (40 мг, 24 % вихід). LCMS: маса/заряд 526,1 [M+H]⁺; t_R=1,48 хв.

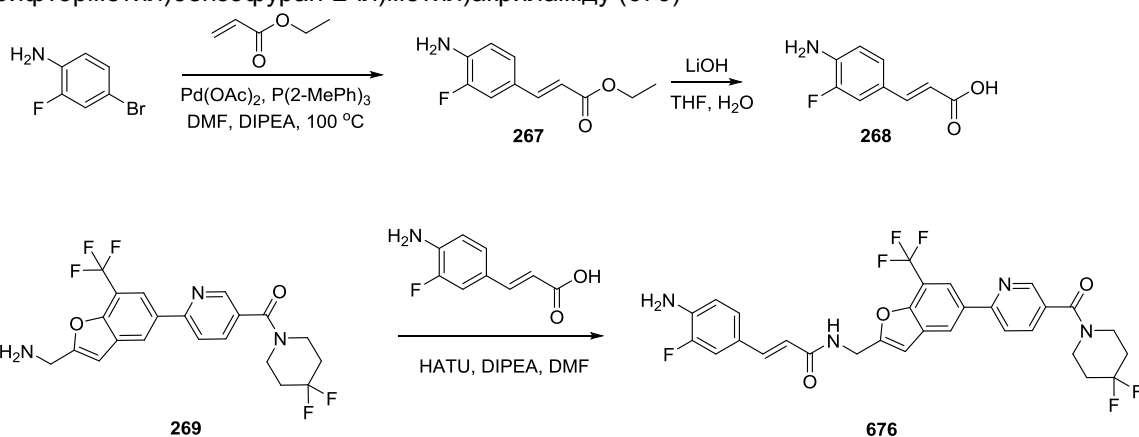
[00742] Синтез (5-(5-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанаміну (266): Трет-бутил(5-(5-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (264) (40 мг, 0,076 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (3 мл) та краплями додавали TFA (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. TLC показувала завершення реакції. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (5-(5-

((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанаміну (266), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (35 мг, 99 % вихід). LCMS: маса/заряд 426,2 [M+H]⁺; t_R=1,81 хв.

[00743] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-((4,4-дифторпіперидин-1-

іл)метил)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (675): (5-(5-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанамін (266) (35 мг, 0,076 ммоль), (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (16 мг, 0,1 ммоль), HATU (0,11 ммоль) та DIPEA (59 мг, 0,46 ммоль) додавали в DMF (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (675) у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 23 % вихід). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69-8,60 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,86 (d, J=8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=9 Гц, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,51-6,40 (m, 4H), 4,62 (d, J=6 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,56-2,51 (m, 4H), 2,03-1,92 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 572,5 [M+H]⁺; t_R=1,90 хв.

Синтез (E)-3-(4-аміно-3-фторфеніл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (676)

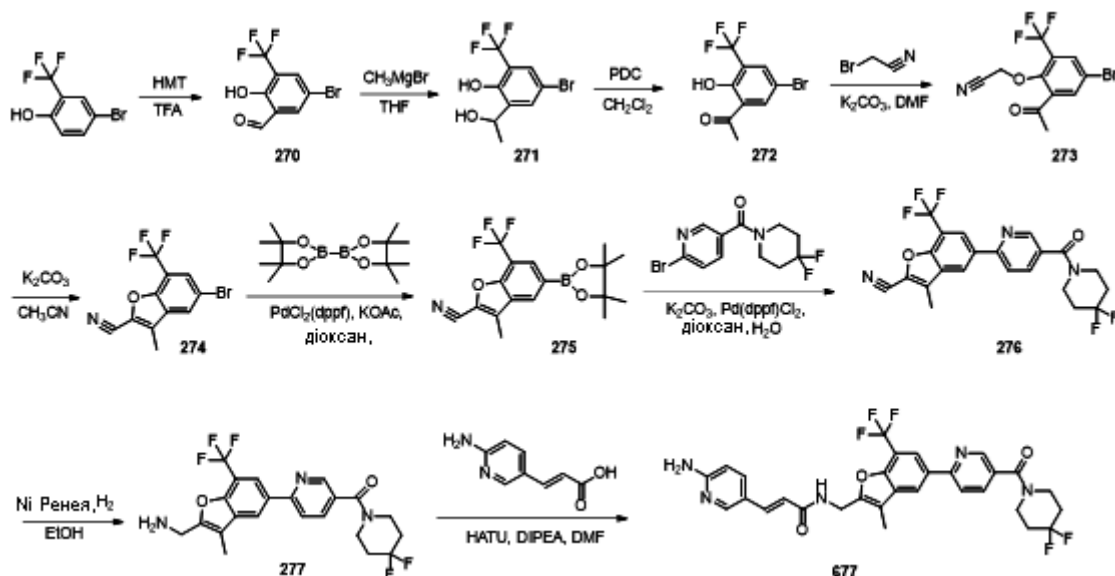


[00744] Синтез (E)-етил-3-(4-аміно-3-фторфеніл)акрилату (267): (E)-Етил-3-(4-аміно-3-фторфеніл)акрилат (267) синтезували подібним чином як проміжну сполуку (259). Вихід: 95 %. LCMS: маса/заряд 210,2 [M+H]⁺; t_R=1,59 хв.

[00745] Синтез (E)-3-(4-аміно-3-фторфеніл)акрилової кислоти (268): (E)-3-(4-Аміно-3-фторфеніл)акрилову кислоту (268) синтезували подібним чином як проміжну сполуку (260). Вихід: 87 %. LCMS: маса/заряд 182,1 [M+H]⁺; t_R=1,30 хв.

[00746] Синтез (E)-3-(4-аміно-3-фторфеніл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (676): (E)-3-(4-Аміно-3-фторфеніл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (676) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 6 %. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, J=2 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,67 (t, J=6 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, J=8 Гц, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,34 (d, J=16 Гц, 1H), 7,24 (d, J=11 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (t, J=9 Гц, 1H), 6,43 (d, J=16 Гц, 1H), 4,62 (d, J=6 Гц, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 603,3 [M+H]⁺; t_R=1,90 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (677)



[00747] Синтез 5-бром-2-гідрокси-3-(трифторметил)бензальдегіду (270): 4-Бром-2-(трифторметил)фенол (20 г, 83 ммоль) розчиняли в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (100 мл), порціями додавали гексаметилентетрамін (23,2 г, 166 ммоль) за 10 хв. Суміш перемішували при 90 °C в атмосфері азоту протягом 18 год. суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали H_2O (100 мл), а потім 50 % H_2SO_4 (60 мл), суміш перемішували протягом 2 год. Додавали H_2O (100 мл), одержаний осад збирали фільтрацією з одержанням неочищеного 5-бром-2-гідрокси-3-(трифторметил)бензальдегіду (270) у вигляді жовтої твердої речовини (12,5 г, 56 % вихід), який використовували безпосередньо. LCMS: маса/заряд 271,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,58$ хв.

[00748] Синтез 4-бром-2-(1-гідроксіетил)-6-(трифторметил)фенолу (271): 5-Бром-2-гідрокси-3-(трифторметил)бензальдегід (270) (12,5 г, 46 ммоль) розчиняли в THF (100 мл), CH_3MgBr (38,3 мл, 115 ммоль, 3М в діетиловому етері) додавали краплями при 0 °C в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., гасили водним розчином NH_4Cl (100 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл X 2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (6 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням 4-бром-2-(1-гідроксіетил)-6-(трифторметил)фенолу (271) у вигляді жовтої твердої речовини (7,5 г, 57 % вихід). LCMS: маса/заряд 269.2 $[\text{M}-\text{OH}]^+$; $t_R=1,70$ хв.

[00749] Синтез 1-(5-бром-2-гідрокси-3-(трифторметил)феніл)етанону (272): PDC (11,8 г, 315 ммоль) додавали в перемішуваний розчин 4-бром-2-(1-гідроксіетил)-6-(трифторметил)фенолу (271) (6,0 г, 21 ммоль) в CH_2Cl_2 (260 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (6 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 1-(5-бром-2-гідрокси-3-(трифторметил)феніл)етанону (272) у вигляді білої твердої речовини (300 мг, 6 % вихід). LCMS: маса/заряд 285.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,70$ хв.

[00750] Синтез 2-(2-ацетил-4-бром-6-(трифторметил)феноксі)ацетонітрилу (273): 1-(5-Бром-2-гідрокси-3-(трифторметил)феніл)етанон (271) (300 мг, 1,06 ммоль) розчиняли в DMF (4 мл). Додавали K_2CO_3 (293 мг, 2,1 ммоль) та 2-бромацетонітрил (0,1 мл, 1,4 ммоль). Суміш перемішували при 40 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш виливали в воду (10 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 2), сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (6 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 2-(2-ацетил-4-бром-6-(трифторметил)феноксі) ацетонітрилу (268) у вигляді білої твердої речовини (150 мг, вихід 44 %). LCMS: маса/заряд 322,0 $[M+H]^+$; t_R =1,66 хв.

[00751] Синтез 5-бром-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-2-карбонітрилу (274): 2-(2-Ацетил-4-бром-6-(трифторметил)фенокі)ацетонітрил (273) (150 мг, 0,46 ммоль) розчиняли в CH_3CN (4 мл). Додавали K_2CO_3 (254 мг, 1,84 ммоль). Суміш перемішували при 95 °C протягом 18 год., концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (6 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 5-бром-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-2-карбонітрилу (274) у вигляді білої твердої речовини (60 мг, 43 % вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 2,48 (s, 3H).

[00752] Синтез 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-карбонітрилу (275): 5-Бром-3-метил-7-

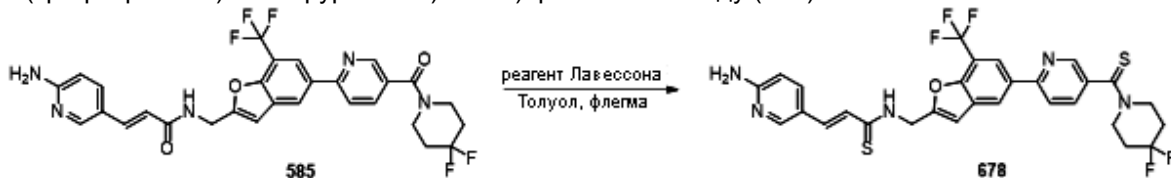
(трифторметил)бензофуран-2-карбонітрил (274) (60 мг, 0,2 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (76 мг, 0,3 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (15 мг, 0,02 ммоль) та калію ацетат (39 мг, 0,4 ммоль) додавали в 3 мл діоксану та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С в атмосфері азоту протягом 3 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 60 мг 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-карбонітрилу (275) у вигляді білої твердої речовини (85 % вихід). LCMS: маса/заряд 352,1 [M+H]⁺; t_R=2,01 хв.

[00753] Синтез 5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-2-карбонітрилу (276): 3-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-карбонітрил (275) (60 мг, 0,17 ммоль), (6-бромпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (61 мг, 0,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (13 мг, 0,02 ммоль) та K₂CO₃ (47 мг, 0,34 ммоль) додавали в суміш діоксану (3 мл) та води (0,2 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С в атмосфері азоту протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 40 мг 5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-2-карбонітрилу (276) у вигляді білої твердої речовини (вихід 53 %). LCMS: маса/заряд 450,1 [M+H]⁺; t_R=1,81 хв.

[00754] Синтез (6-(2-(амінометил)-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метадону (277): Розчин 5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-2-карбонітрилу (276) (40 мг, 0,09 ммоль), Ni Ренея (5 мг) в C₂H₅OH (5 мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш фільтрували, фільтрат концентрували з одержанням (6-(2-(амінометил)-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метадону (277) у вигляді білої твердої речовини (20 мг, вихід 50 %). LCMS: маса/заряд 454,2 [M+H]⁺; t_R=1,83 хв.

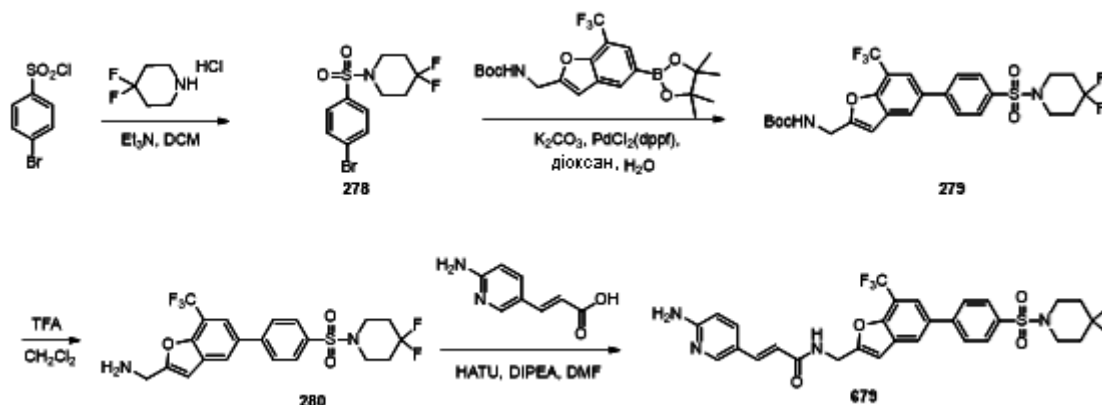
[00755] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (677): (6-(2-(Амінометил)-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метадон (277) (20 мг, 0,04 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (8 мг, 0,05 ммоль) при 0 °С. Додавали НАТУ (23 мг, 0,06 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (8 мг, 0,08 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 2 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням 5 мг ((Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (677). Вихід: 21 %. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83-8,76 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, J=8 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,42 (d, J=16 Гц, 1H), 6,93 (d, J=9 Гц, 1H), 6,54 (d, J=16 Гц, 1H), 4,60 (d, J=6 Гц, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 600,2 [M+H]⁺; t_R=1,43 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніол)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)проп-2-ентіоамід (678)



(Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (585) (293 мг, 0,5 ммоль) та реагент Лавессона (404 мг, 1 ммоль) розчиняли в толуолі (10 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш концентрували при пониженому тиску, очищали препаративною HPLC з одержанням 3 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніол)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)проп-2-ентіоамід (678). Вихід: 1 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,67-7,34 (m, 8H), 7,01-5,97 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,55-4,87 (m, 2H), 3,87-3,76 (m, 2H), 2,34-2,01 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 618,2 [M+H]⁺; t_R=2,00 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (679)



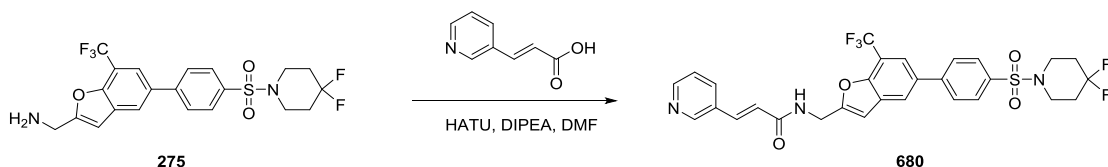
[00757] Синтез 1-(4-бромфенілсульфоніл)-4,4-дифторпіперидину (278): 4-Бромбензол-1-сульфонілхлорид (2,5 г, 10 ммоль) розчиняли в DCM (30 мл) та додавали триетиламін (3 г, 30 ммоль). Додавали 4,4-дифторпіперидину гідрохлорид (1,8 г, 12 ммоль) при 0°C (крижана баня).
 5 Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш розводили за допомогою DCM (100 мл), промивали водою, сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 2,9 г 1-(4-бромфенілсульфоніл)-4,4-дифторпіперидину (278), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (87 % вихід). LCMS: маса/заряд 340,0 [M+H]⁺,
 10 t_R=1,73 хв.

[00758] Синтез трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (279): 1-(4-Бромфенілсульфоніл)-4,4-дифторпіперидин (278) (1,5 г, 4,4 ммоль), трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (2,1 г, 4,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,36 г, 0,44 ммоль) та K₂CO₃ (1,8 г, 13,2 ммоль) додавали в суміш діоксану (30 мл) та води (6 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 90 °C в атмосфері азоту протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10-30 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 1,5 г трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (279) у вигляді білої твердої речовини (58 % вихід). LCMS: маса/заряд 575,1 [M+H]⁺, t_R=1,86 хв.

[00759] Синтез (5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанаміну (280): Трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (279) 1 г, 3,1 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (20 мл). Краплями додавали TFA (5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанаміну (280), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (580 мг, 70 % вихід). LCMS: маса/заряд 475,1 [M+H]⁺, t_R=1,44 хв.

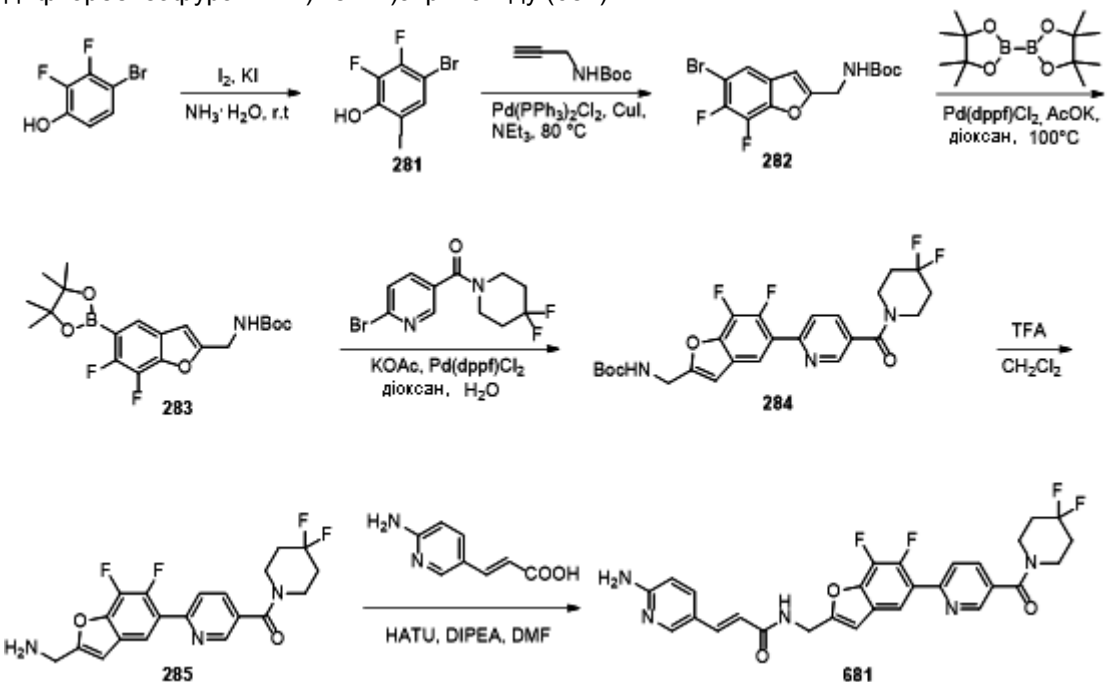
[00760] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (679): (5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанамін (280) (250 мг, 0,53 ммоль) розчиняли в DMF (4 мл) та додавали (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (95 мг, 0,58 ммоль) при 0 °C. Краплями додавали HATU (222 мг, 0,58 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °C, а потім DIPEA (205 мг, 1,6 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 2 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням 70 мг (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (679) (21 % вихід). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88-8,82 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09-7,84 (m, 8H), 7,45 (d, J=16 Гц, 1H), 7,02-6,90 (m, 2H), 6,60 (d, J=16 Гц, 1H), 4,68-4,61 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 4H), 2,16-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 621,2 [M+H]⁺, t_R=1,91 хв.

Синтез (E)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-ілсульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (680)



[00761] (E)-N-((5-(4-((4,4-Дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (680) синтезували подібно до прикладу (677). Вихід: 24 %. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99-8,94 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,68-8,60 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20-8,14 (m, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,18-3,11 (m, 4H), 2,14-2,06 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 606,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,96$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6,7-дифторбензофуран-2-іл)метил)акриламід (681)



[00762] Синтез 4-бром-2,3-дифтор-6-йодфенолу (281): 4-Бром-2,3-дифторфенол (2 г, 9,7 ммоль) розчиняли в 100 мл NH_4OH . Розчин KI (4,8 г, 29 ммоль) та I_2 (2,5 г, 9,7 ммоль) в 50 мл H_2O додавали в реакційну суміш та перемішували при кімнатній температурі до 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C (крижана баня), нейтралізували за допомогою HCl (конц.) до $\text{pH} \sim 6-7$; екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл $\times 3$). Об'єднані органічні шари промивали насич. водн. розчином натрію бісульфіту, сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням 2,8 г 4-бром-2,3-дифтор-6-йодфенолу (281) у вигляді жовтої твердої речовини (85 % вихід). LCMS: маса/заряд $t_R=1,31$ хв.

[00763] Синтез трет-бутил(5-бром-6,7-дифторбензофуран-2-іл)метилкарбамату (282): 4-Бром-2,3-дифтор-6-йодфенол (281) (2 г, 5,9 ммоль), трет-бутил проп-2-інілкарбамат (1,1 г, 7,1 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,6 г, 0,9 ммоль), CuI (0,17 г, 0,9 ммоль) додавали в 30 мл триетиламіну та дегазували. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 80°C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (5 % EtOAc /петролейний етер) з виходом 1,7 г трет-бутил(5-бром-6,7-дифторбензофуран-2-іл)метилкарбамату (282) у вигляді світло-жовтої твердої речовини (80 % вихід). LCMS: маса/заряд 384,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R=2,13$ хв.

[00764] Синтез трет-бутил(6,7-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (283): Трет-бутил(5-бром-6,7-дифторбензофуран-2-іл)метилкарбамат (282) (500 мг, 1,4 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (534 мг, 2,2 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (190 мг, 0,2 ммоль) та калію ацетат (280 мг, 2,8 ммоль) додавали в 10 мл діоксану та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного

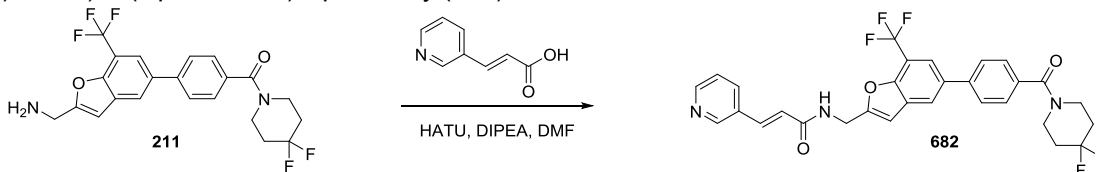
продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 0,4 г трет-бутил(6,7-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (283) у вигляді білої твердої речовини (70 % вихід). LCMS: маса/заряд $t_R=1,87$ хв.

5 [00765] Синтез трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6,7-дифторбензофуран-2-іл)метилкарбамату (284): Трет-бутил(6,7-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (283) (0,4 г, 0,96 ммоль), (6-бромпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (0,29 г, 0,96 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,11 г, 0,14 ммоль) та K₂CO₃ (0,26 г, 1,92 ммоль) додавали в суміш діоксану (10 мл) та води (1 мл) та
10 дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 0,38 г трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6,7-дифторбензофуран-2-іл)метилкарбамату (284) у
15 вигляді білої твердої речовини (вихід 80 %). LCMS: маса/заряд 508,1 [M+H]⁺, $t_R=1,96$ хв.

[00766] Синтез (6-(2-(амінометил)-6,7-дифторбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (285): Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6,7-дифторбензофуран-2-іл)метилкарбамат (284) (100 мг, 0,2 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл). Краплями додавали TFA (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (6-(2-(амінометил)-6,7-дифторбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (285), який використовували без
20 додаткового очищення на наступній стадії (81 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 408,1 [M+H]⁺, $t_R=1,22$ хв.

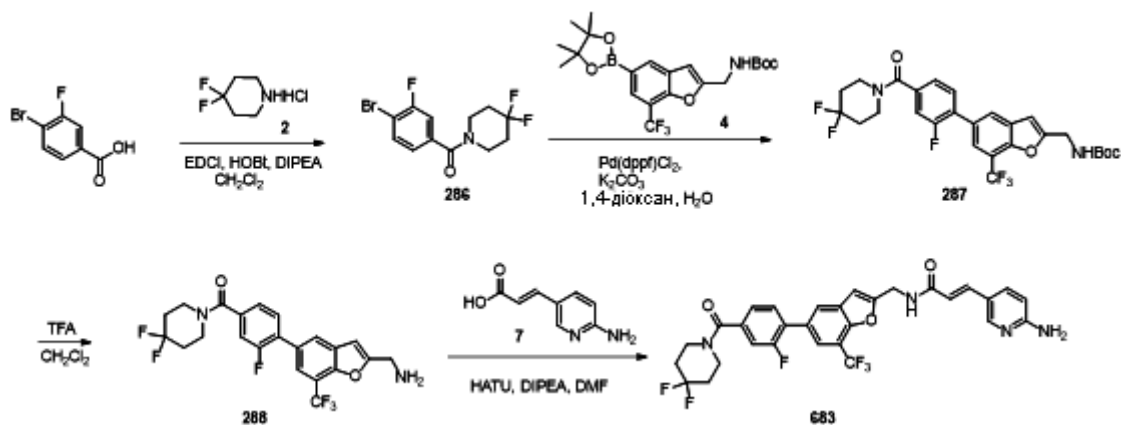
[00767] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6,7-дифторбензофуран-2-іл)метил)акриламід (681): (6-(2-(Амінометил)-6,7-дифторбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (285) (81 мг, 0,2 ммоль) розчиняли в DMF (2 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (33 мг, 0,2 ммоль) при 0 °C. Краплями додавали HATU (152 мг, 0,4 ммоль) в цю реакційну суміш при
30 0 °C, а потім DIPEA (52 мг, 0,4 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 2 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням 23 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6,7-дифторбензофуран-2-іл)метил)акриламід (681) (20 % вихід). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96-8,76 (m, 2H), 8,32-7,82 (m, 7H), 7,45 (d, J=16 Гц, 1H), 7,08-6,89 (m, 2H), 6,60 (d, J=16 Гц, 1H), 4,68-4,58 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,56-3,42 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 4H). LCMS: маса/заряд
35 554,2 [M+H]⁺; $t_R=1,71$ хв.

Синтез (Е)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (682)



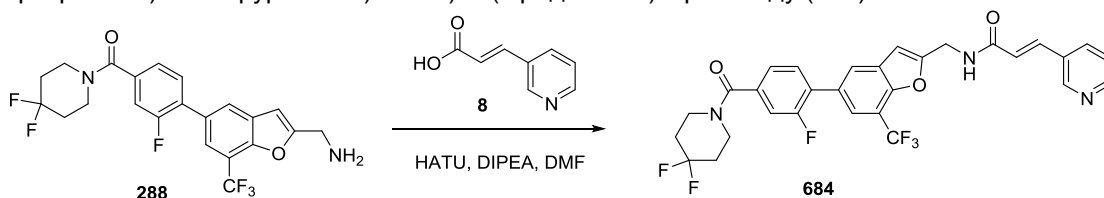
40 [00768] (Е)-N-((5-(4-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (682) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 31 %. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (t, J=6 Гц, 1H), 8,79 (d, J=2 Гц, 1H), 8,62-8,53 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 3H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,49-7,43 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, J=16 Гц, 1H), 4,66 (d, J=6 Гц, 2H), 3,78-3,43 (m, 4H), 2,16-1,96 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 569,9 [M+H]⁺, $t_R=2,03$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (683)



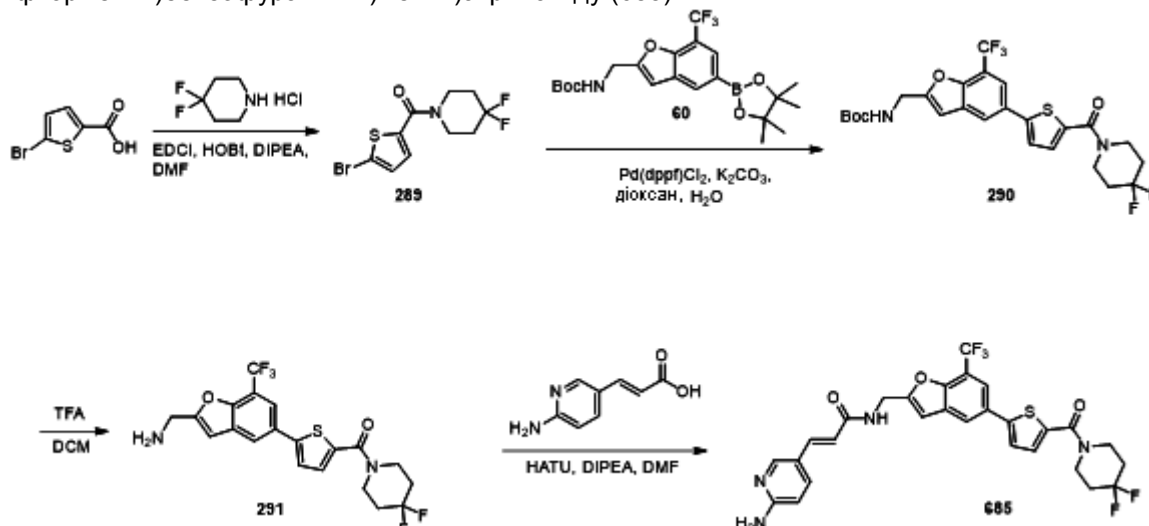
[00769] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (683) синтезували подібно до прикладу (538). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63-8,55 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,78-7,65 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,01-6,91 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,98-3,81 (m, 2H), 3,73-3,57 (m, 2H), 2,20-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 603,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,44$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (684)



[00770] (E)-N-((5-(4-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (684) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 37 %. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,02-8,84 (m, 2H), 8,70-8,61 (m, 1H), 8,29-8,12 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7,68-7,55 (m, 2H), 7,50 (d, $J=11$ Гц, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 4,67 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,54-3,35 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 588,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,58$ хв.

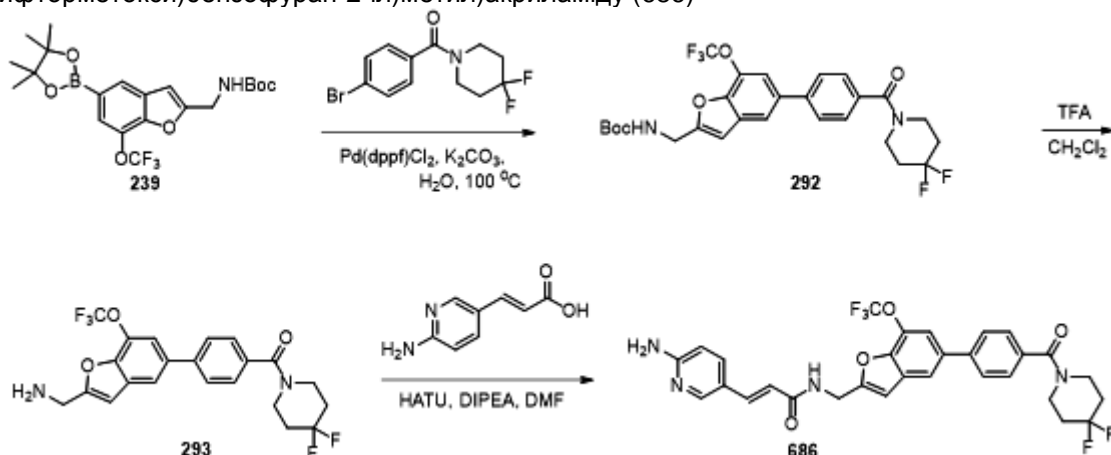
Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)тіофен-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (685)



[00771] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)тіофен-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (685) синтезували подібно до прикладу (521). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,61 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,95-3,89 (m, 4H), 2,18-2,07 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 591,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,84$ хв.

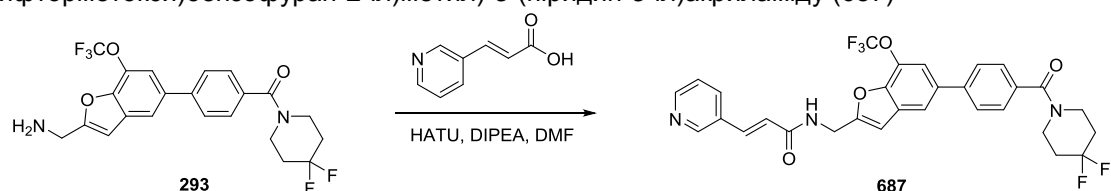
Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-

(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (686)



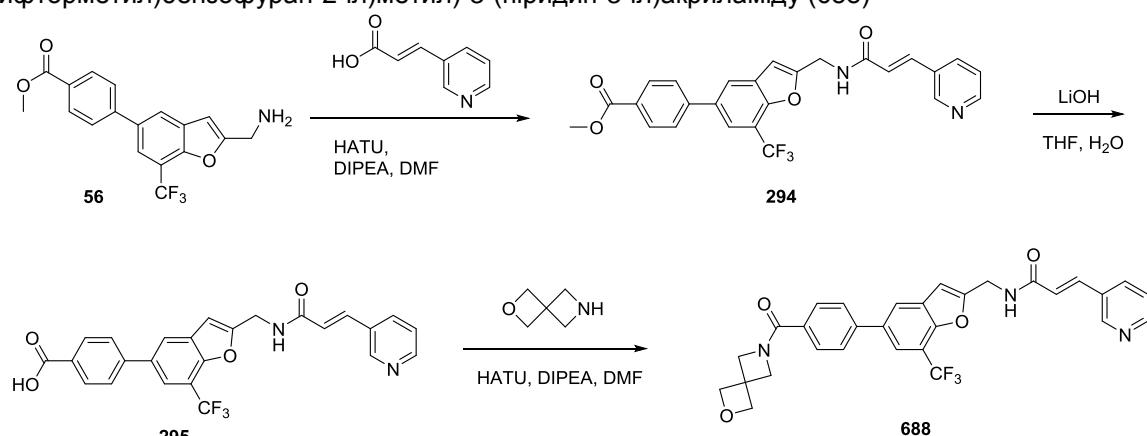
[00772] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (688) синтезували подібно до прикладу (663) з використанням зазначених реагентів. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65 (t, J=6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2 Гц, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,68-7,54 (m, 4H), 7,35 (d, J=16 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,53-6,31 (m, 4H), 4,60 (d, J=6 Гц, 2H), 3,79-3,42 (m, 4H), 2,13-1,98 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 601,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,84$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (687)



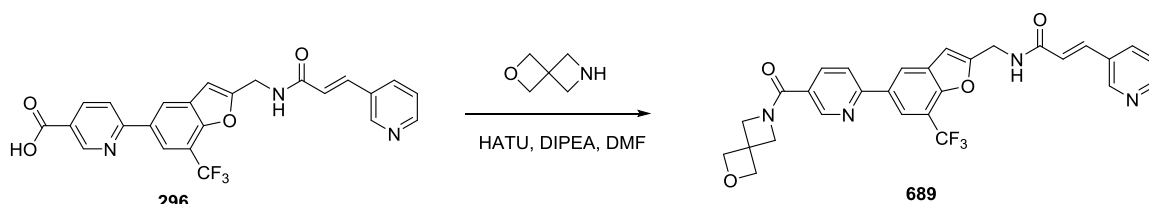
[00773] (E)-N-((5-(4-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (687) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 27 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (t, J=6 Гц, 1H), 8,79 (d, J=2 Гц, 1H), 8,60-8,53 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,60-7,43 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (d, J=16 Гц, 1H), 4,64 (d, J=6 Гц, 2H), 3,79-3,41 (m, 4H), 2,14-1,97 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 586,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,88$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(4-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (688)



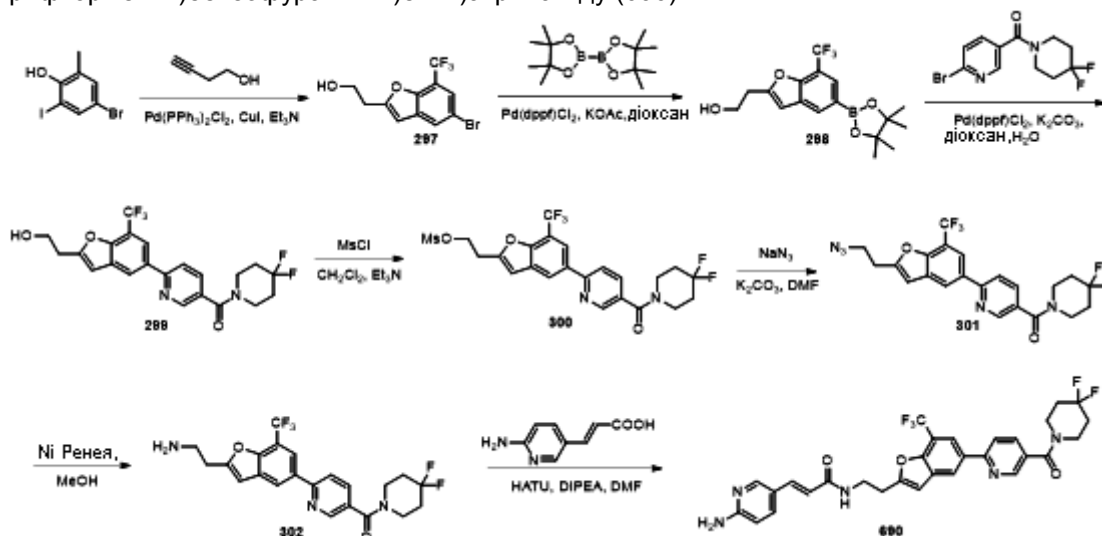
[00774] (E)-N-((5-(4-(2-Окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (688) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (517). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,03-8,85 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,30-8,18 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J=8 Гц, 2H), 7,73 (d, J=8 Гц, 2H), 7,68-7,55 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, J=16 Гц, 1H), 4,75-4,63 (m, 6H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 548,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,39$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(5-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (689)



[00775] (E)-N-((5-(5-(2-Окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (689) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід (22 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98-8,88 (m, 2H), 8,79 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60-8,53 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 8,02 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,84 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,75-4,62 (m, 6H), 4,58 (s, 2H), 4,26 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 549,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,61$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етил)акриламід (690)



[00776] Синтез 2-(5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етанолу (297): 4-Бром-2-йод-6-(трифторметил)фенол (20 г, 55 ммоль), бут-3-ин-1-ол (3,9 г, 55 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3,9 г, 5,5 ммоль), CuI (1,1 г, 5,5 ммоль) додавали в 400 мл триетиламіну та дегазували. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 80°C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc /петролейний етер) з виходом 13,5 г 2-(5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етанолу (297) у вигляді світло-жовтої твердої речовини (80 % вихід). LCMS: $t_R=1,94$ хв.

[00777] Синтез 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етанолу (298): 2-(5-Бром-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етанол (297) (10 г, 32,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (12,4 г, 48,8 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,4 г, 3,3 ммоль) та калію ацетат (6,4 г, 65 ммоль) додавали в 200 мл діоксану та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 80°C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc /петролейний етер) з виходом 9 г 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етанолу (298) у вигляді білої твердої речовини (80 % вихід). LCMS: маса/заряд 357,1, $t_R=1,86$ хв.

[00778] Синтез (4,4-дифторпіперидин-1-іл)(6-(2-(2-гідроксietил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)метанону (299): 2-(5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етанол (298) (8 г, 22,5 ммоль), (6-бромпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (6,9 г, 22,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,6 г, 2,3 ммоль) та K_2CO_3 (3,5 г, 25 ммоль) додавали в суміш діоксану (150 мл) та води (15 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 80°C в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на

силікагелі (50 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 9 г (4,4-дифторпіперидин-1-іл)(6-(2-(2-гідроксіетил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)метанону (299) у вигляді білої твердої речовини (вихід 90 %). LCMS: маса/заряд 455,1 [M+H]⁺, t_R=1,82 хв.

[00779] Синтез 2-(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-

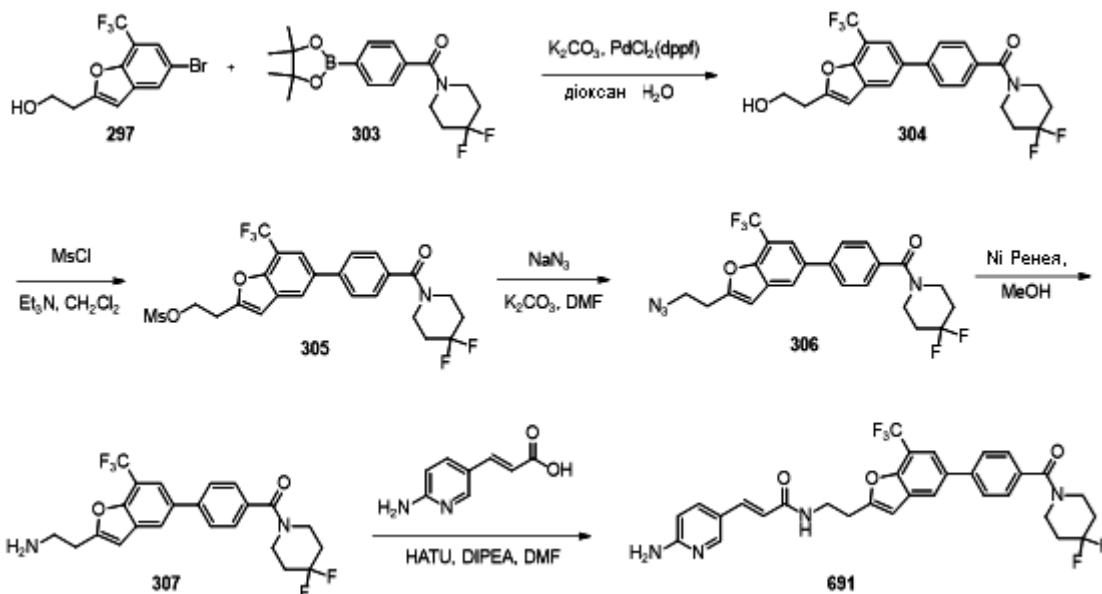
5 (трифторметил)бензофуран-2-іл)етил метансульфонату (300): (4,4-Дифторпіперидин-1-іл)(6-(2-(2-гідроксіетил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)метанон (299) (3 г, 6,6 ммоль) розчиняли в DCM (50 мл) та додавали триетиламін (1,3 г, 13,2 ммоль). Краплями додавали метансульфонілхлорид (0,75 г, 6,6 ммоль) при 0 °С (крижана баня) за 10 хв. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год.
10 Реакційну суміш розводили за допомогою DCM (100 мл), промивали водою, сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 3,3 г 2-(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етилметансульфонату (300), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (95 % вихід). LCMS: маса/заряд 533,1 [M+H]⁺, t_R=1,67 хв.

15 [00780] Синтез (6-(2-(2-азидоетил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (301): 2-(5-(5-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етилметансульфонат (300; 1 г, 1,9 ммоль) розчиняли в 20 мл DMF. Додавали NaN₃ (0,4 г, 5,7 ммоль) та K₂CO₃ (0,5 г, 3,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 2 год., охолоджували до кімнатної температури, виливали в крижану воду
20 (50 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3), промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 0,8 г (6-(2-(2-азидоетил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (301) у вигляді жовтої твердої речовини, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (90 % вихід). LCMS: маса/заряд 480,1 [M+H]⁺, t_R=1,80 хв.

25 [00781] Синтез (6-(2-(2-аміноетил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (302): (6-(2-(2-Азидоетил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (301; 200 мг, 0,42 ммоль) розчиняли в метанолі (10 мл). Додавали 10 % Ni Ренея (50 % волог.) (0,3 г) та продували газоподібним воднем при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат
30 концентрували при зниженому тиску з одержанням 170 мг (6-(2-(2-аміноетил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (302), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (90 % вихід). LCMS: маса/заряд 454,1 [M+H]⁺, t_R=1,33 хв.

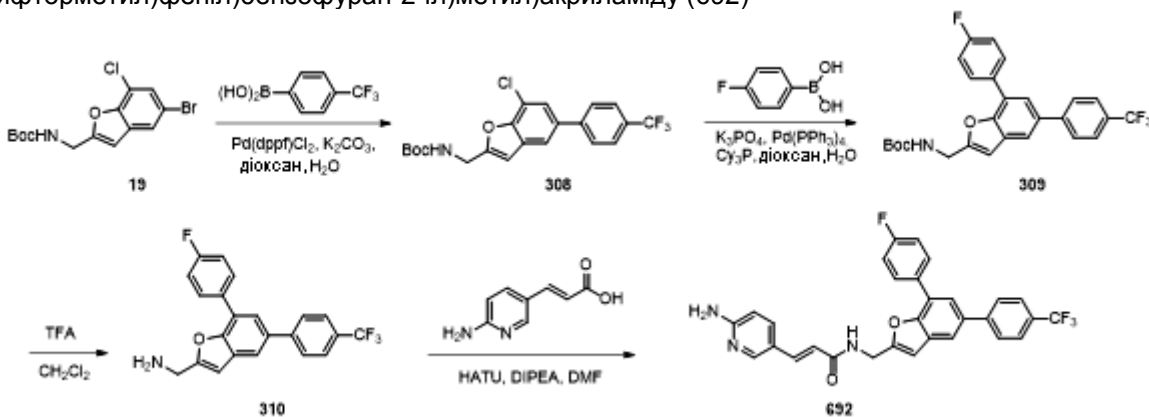
[00782] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етил)акриламід (690) (6-(2-(2-Аміноетил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (302; 50 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в DMF (2 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (18 мг, 0,11 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали HATU (84 мг, 0,22 ммоль)
40 в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (28 мг, 0,22 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 2 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням 38 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етил)акриламід (690) (58 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,82-8,76 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (d, J=9 Гц, 1H), 8,13-8,00 (m, 3H), 7,43 (d, J=16 Гц, 1H), 7,06 (d, J=9 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,57 (d, J=16 Гц, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,77 (t, J=7 Гц, 2H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,19 (t, J=7 Гц, 2H), 2,21-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 600,1 [M+H]⁺, t_R=1,40 хв.

45 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етил)акриламід (691)



[00783] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-(2-(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етил)акриламід (691) одержували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (690). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41-8,15 (m, 5H), 8,09 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,58 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,51 (d, $J=16$ Гц, 1H), 3,80-3,45 (m, 6H), 3,08 (t, $J=7$ Гц, 2H), 2,15-1,98 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 599,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,47$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (692)



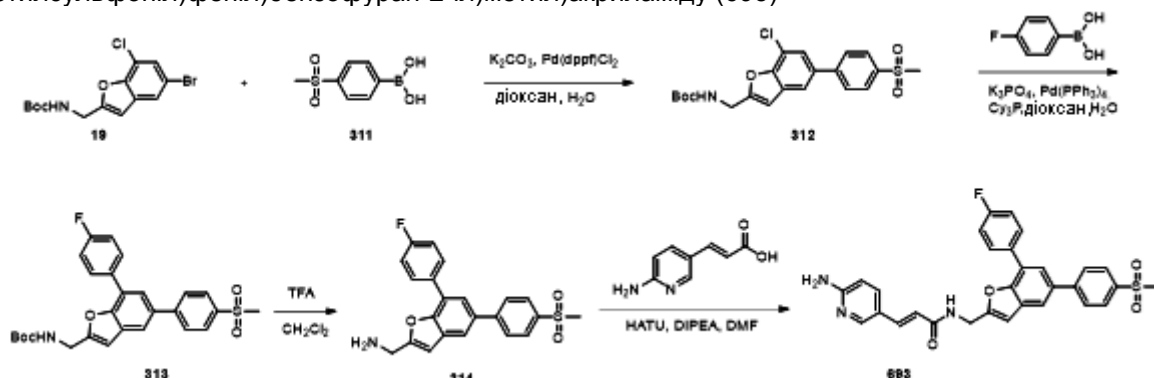
[00784] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (308): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (308) синтезували з використанням загальної процедури 2. Вихід: 91 %. LCMS: маса/заряд 448,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R=1,95$ хв.

[00785] Синтез трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (309): Трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (309) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 2. Вихід: 61 %. LCMS: маса/заряд 508,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R=1,99$ хв.

[00786] Синтез (7-(4-фторфеніл)-5-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (310): (7-(4-Фторфеніл)-5-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метанамін (310) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід: 98 %. LCMS: маса/заряд 369,0 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$, $t_R=1,56$ хв.

[00787] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (692): (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (692) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 45 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,11-7,99 (m, 5H), 7,96 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,86-7,76 (m, 3H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,50-6,39 (m, 4H), 4,60 (d, $J=6$ Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 532,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,05$ хв.

[00788] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (693)



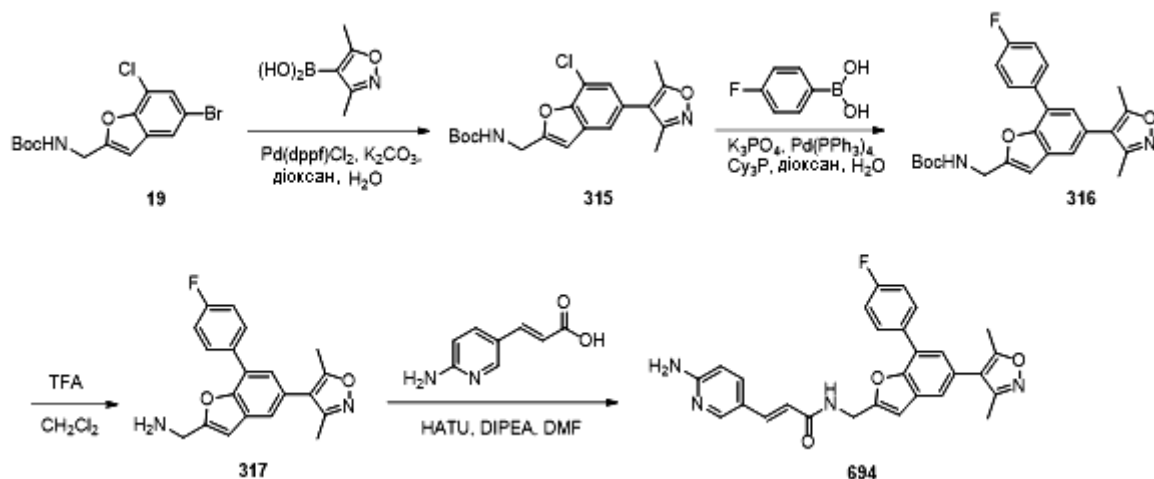
[00789] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (312): Трет-бутил(5-бром-7-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамат (19, 500 мг, 1,9 ммоль), 4-(метилсульфоніл)фенілборонову кислоту (311, 460 мг, 2,3 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (163 мг, 0,2 ммоль) та K_2CO_3 (787 мг, 5,7 ммоль) додавали в суміш діоксану (30 мл) та H_2O (6 мл). Реакційну суміш перемішували при 95 °С в атмосфері азоту протягом 12 год. LCMS показувала завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили за допомогою EtOAc (30 мл), промивали водою, сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(7-хлор-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (312), (450 мг, 54 % вихід) у вигляді жовтуватої твердої речовини. LCMS: маса/заряд 458,0 $[M+23]^+$, $t_R=1,73$ хв.

[00790] Синтез трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (313): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (312, 220 мг, 0,5 ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (84 мг, 0,6 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (58 мг, 0,05 ммоль), PCu_3 (14 мг, 0,05 ммоль) та K_3PO_4 (320 мг, 1,5 ммоль) додавали в суміш діоксану (2 мл) та H_2O (0,2 мл). Суміш нагрівали до 140 °С за допомогою мікрохвиль протягом 1,5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили за допомогою EtOAc (30 мл), промивали водою, сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (313), (200 мг, 80 % вихід) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LCMS: маса/заряд 518,0 $[M+23]^+$, $t_R=1,79$ хв.

[00791] Синтез (7-(4-фторфеніл)-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (314): Трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (313, 200 мг, 0,4 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл). Додавали TFA (4 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (7-(4-фторфеніл)-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (314), (160 мг, 100 % вихід), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. LCMS: маса/заряд 396,1 $[M+H]^+$, $t_R=1,33$ хв.

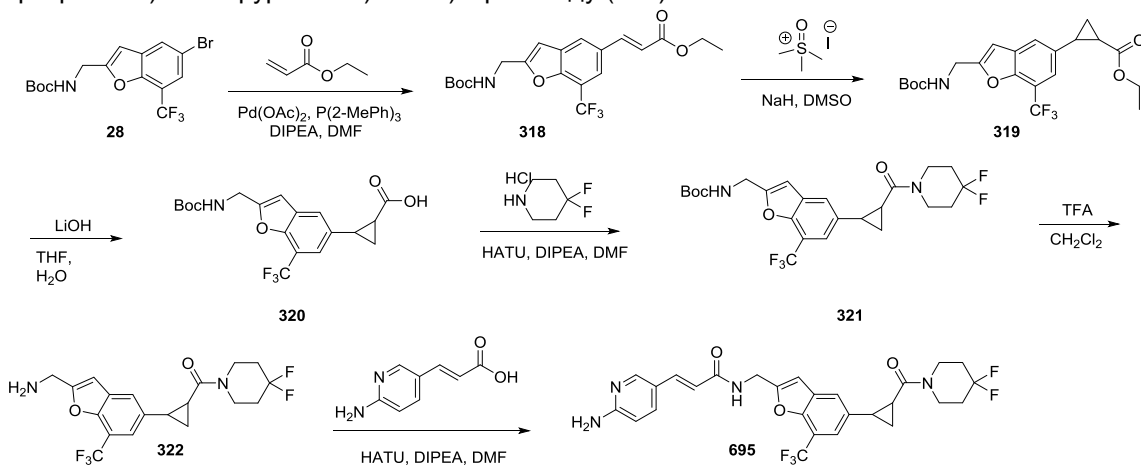
[00792] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (693): (7-(4-фторфеніл)-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метанамін (314, 80 мг, 0,20 ммоль), (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриловою кислоту (36 мг, 0,22 ммоль) та HATU (84 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та повільно додавали DIPEA (78 мг, 0,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 2 год. Суміш очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (693) у вигляді білої твердої речовини (40 мг, 37 % вихід). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,81 (t, J=6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11-7,96 (m, 10H), 7,82 (d, J=2 Гц, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 6,94 (d, J=9 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (d, J=16 Гц, 1H), 4,62 (d, J=6 Гц, 2H), 3,28 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 542,2 $[M+H]^+$, $t_R=1,40$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (694)



[00793] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (694) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (693). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, 1H), 8,01-7,84 (m, 4H), 7,65 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,20 (m, 5H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,53-6,37 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). LCMS: маса/заряд 483,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,84$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)циклопропіл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (695)



[00794] Синтез (E)-етил-3-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)акрилату (318): Суміш трет-бутил(5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (28; 2,0 г, 5,1 ммоль), етилакрилату (1,02 г, 10,2 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (228 мг, 1,02 ммоль), трио-толілфосфіну (620 мг, 2,04 ммоль) та DIPEA (1,32 г, 10,2 ммоль) в 30 мл DMF перемішували при 100°C в атмосфері азоту протягом 16 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 0,7 г (E)-етил-3-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)акрилату (318) у вигляді жовтої рідини. Вихід: 30 %. LCMS: маса/заряд 357,9 $[\text{M}-55]^+$, $t_R=2,29$ хв.

[00795] Синтез етил-2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)циклопропанкарбоксилату (319): Додавали натрію гідрид (20 мг, 0,5 ммоль, 60 % в мінеральному маслі) в перемішуваний розчин триметилсульфоксонію йодиду (198 мг, 0,86 ммоль) в 10 мл DMSO при 0°C . Суміш перемішували при 0°C протягом однієї год. (E)-Етил-3-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)акрилат (318; 206 мг, 0,5 ммоль) в 2 мл DMSO та 2 мл THF додавали в реакційну суміш. Після завершення реакції додавали 1 н HCl та реакційну суміш екстрагували етилацетатом (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 50 мг етил-2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-

іл)циклопропанкарбоксилату (319) у вигляді жовтої рідини. Вихід: 23 %. LCMS: маса/заряд 450,1 [M+Na]⁺, t_R=1,71 хв.

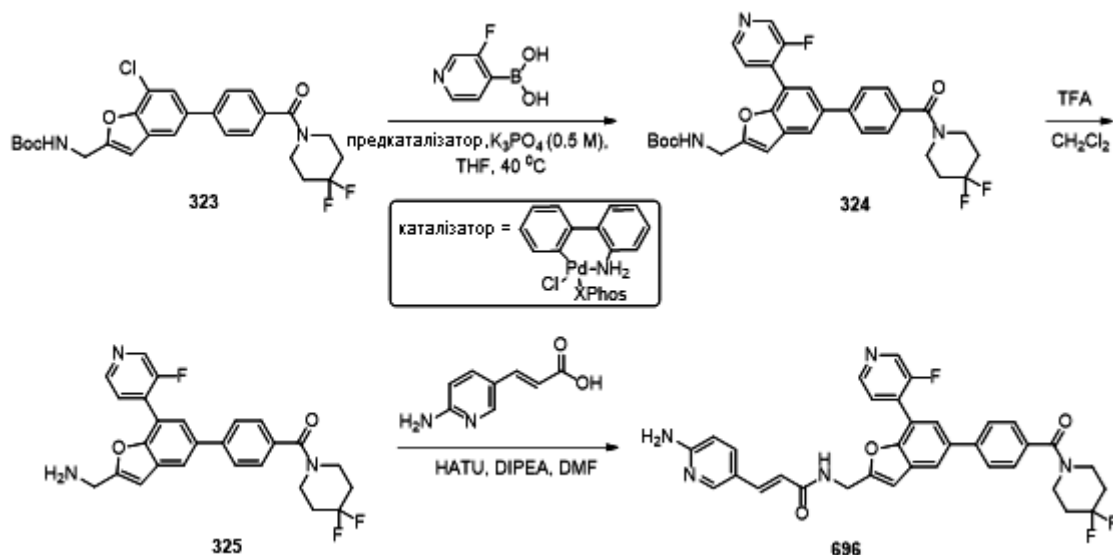
[00796] Синтез 2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (320): Етил-2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)циклопропанкарбоксилат (319; 150 мг, 0,35 ммоль) розчиняли в THF (5 мл). Додавали LiOH (30 мг, 0,7 ммоль) та воду (2 мл) в цю суміш. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., додавали 1 н розчин HCl та регулювали до pH ~ 6. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 110 мг 2-(2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (320) у вигляді жовтуватої твердої речовини. Вихід: 79 %. LCMS: маса/заряд 422,1 [M+Na]⁺, t_R=1,66 хв.

[00797] Синтез трет-бутил(5-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)циклопропіл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (321): 2-(2-((Трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)циклопропанкарбонову кислоту (320; 40 мг, 0,1 ммоль) та 4,4-дифторпіперидину гідрохлорид (16 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл) при 0 °C. Додавали HATU (38 мг, 0,1 ммоль) в цю реакційну суміш, а потім DIPEA (26 мг, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в воду (20 мл) та екстрагували етилацетатом (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 30 мг трет-бутил(5-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)циклопропіл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (321), який використовували на наступній стадії безпосередньо без будь-якого очищення. Вихід: 60 %. LCMS: маса/заряд 503,1 [M+H]⁺, t_R=1,77 хв.

[00798] Синтез (2-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)циклопропіл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (322): Трет-бутил(5-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)циклопропіл)-7-(трифторметил)-бензофуран-2-іл)метилкарбамат (321; 50 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (6 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням 40 мг (2-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)циклопропіл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (322), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід: 99 %. LCMS: маса/заряд 403,1 [M+H]⁺; t_R=1,30 хв.

[00799] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)циклопропіл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (695): (2-(2-(Амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)циклопропіл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (322; 40 мг, 0,1 ммоль) та (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (16,4 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл) при 0 °C. Додавали HATU (38 мг, 0,1 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °C, а потім DIPEA (26 мг, 0,2 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш переносили в воду (20 мл) та екстрагували етилацетатом (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням 30 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)циклопропіл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (695). Вихід: 55 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,10 (d, J=9 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, J=16 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, J=9 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53 (d, J=16 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,78-3,57 (m, 4H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 549,1 [M+H]⁺, t_R=1,38 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторпіридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (696)

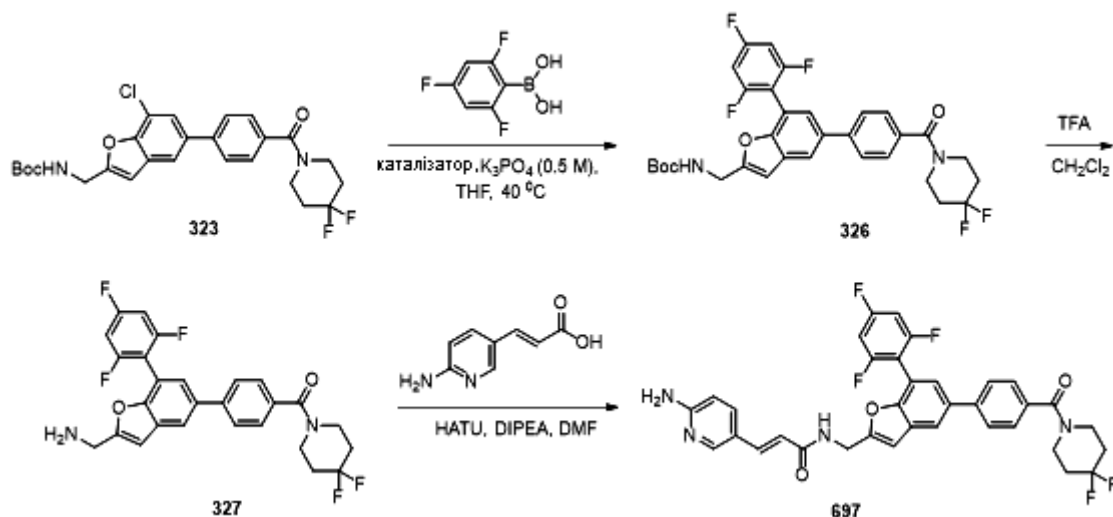


[00800] Синтез трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторпіридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (324): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (323; 200 мг, 0,4 ммоль), 3-фторпіридин-4-ілборонову кислоту (85 мг, 0,6 ммоль), каталізатор (31 мг, 0,04 ммоль) та K_3PO_4 (2 мл, 1 ммоль, 0,5 М) додавали в THF (4 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 40 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторпіридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (324) (200 мг, 88 % вихід). LCMS: маса/заряд 566,2 $[M+H]^+$; $t_R=1,97$ хв.

[00801] Синтез (4-(2-(амінометил)-7-(3-фторпіридин-4-іл)бензофуран-5-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (325): Трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторпіридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (324; 200 мг, 0,35 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл). Краплями додавали TFA (1 мл) при 0 °C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (4-(2-(амінометил)-7-(3-фторпіридин-4-іл)бензофуран-5-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (325), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (200 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 466,1 $[M+H]^+$; $t_R=1,74$ хв.

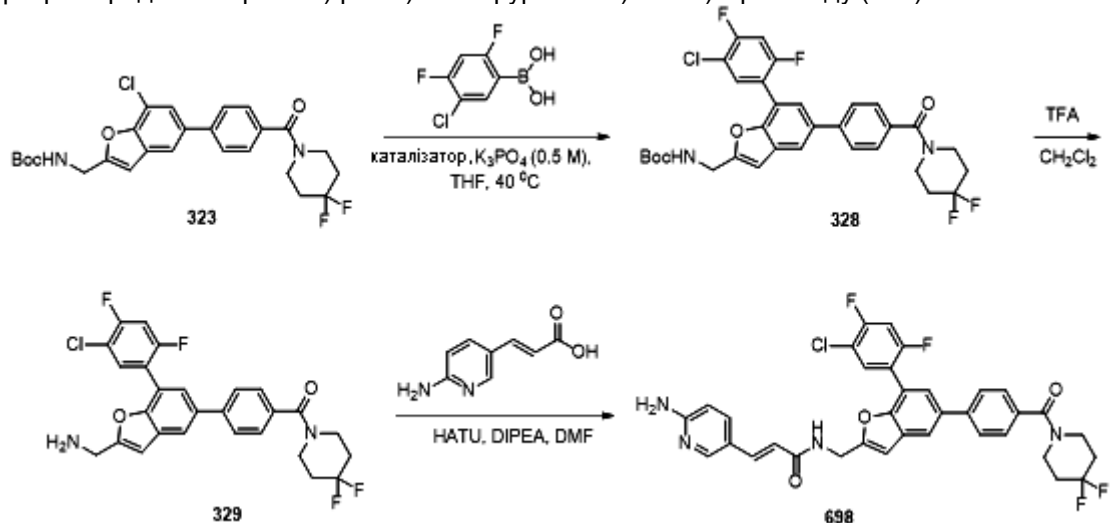
[00802] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторпіридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (696): (4-(2-(амінометил)-7-(3-фторпіридин-4-іл)бензофуран-5-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (325; 200 мг, 0,34 ммоль) розчиняли в DMF (2 мл). (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (85 мг, 0,52 ммоль), HATU (260 мг, 0,68 ммоль) та DIPEA (220 мг, 1,7 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторпіридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (696) (75 мг, 36 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,84-8,74 (m, 2H), 8,61 (d, J=5 Гц, 1H), 8,37-8,01 (m, 5H), 7,91-7,73 (m, 4H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,43 (d, J=16 Гц, 1H), 6,99 (d, J=9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,59 (d, J=16 Гц, 1H), 4,58 (d, J=5 Гц, 2H), 3,78-3,47 (m, 4H), 2,15-1,97 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 612,3 $[M+H]^+$; $t_R=1,38$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(2,4,6-трифторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (697)



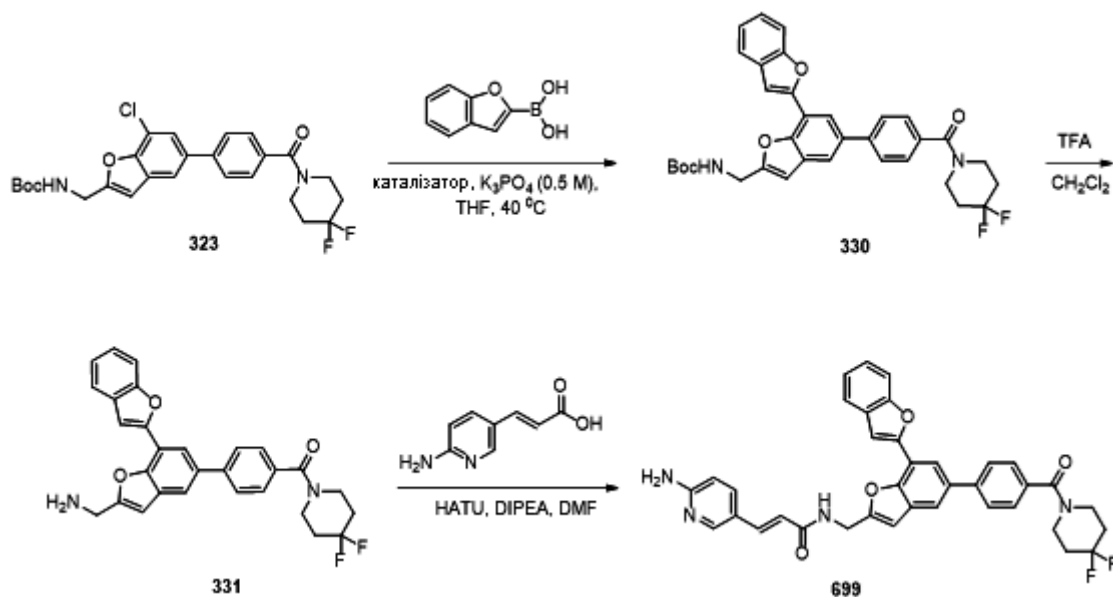
[00803] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(2,4,6-трифторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (697) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (696). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62-8,53 (m, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,80 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,69-7,52 (m, 4H), 7,43 (t, $J=9$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,50-6,35 (m, 4H), 4,52 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,77-3,45 (m, 4H), 2,15-1,97 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 647,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,86$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(5-хлор-2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (698)



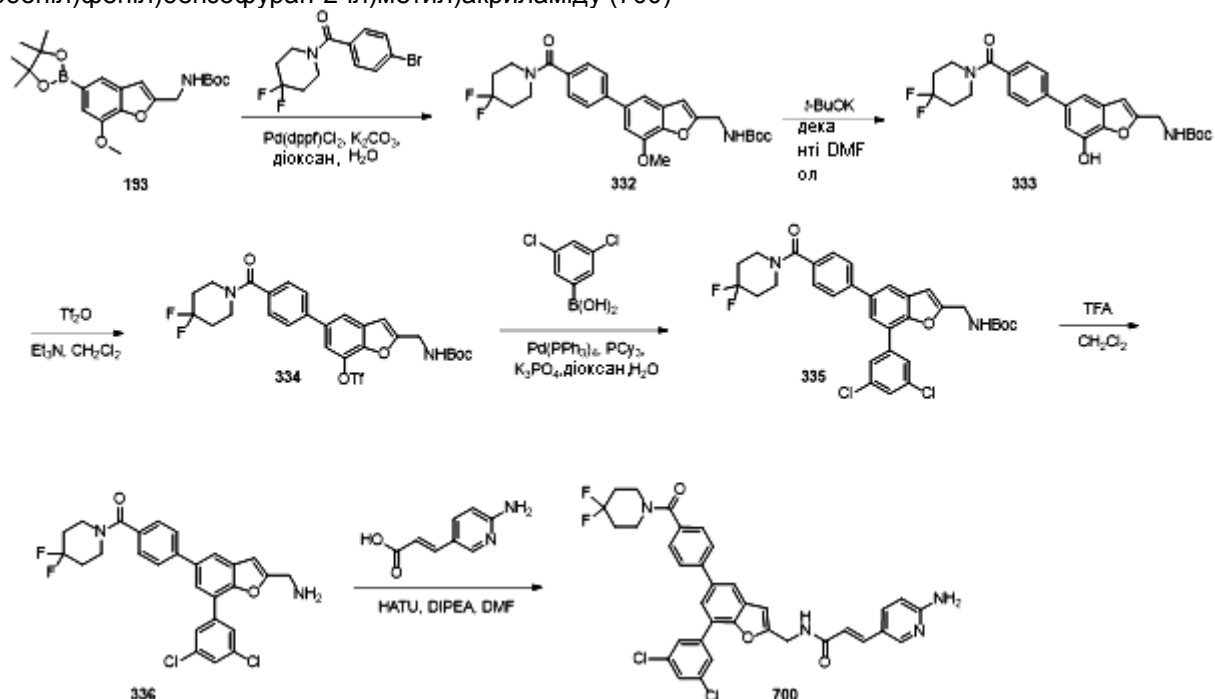
[00804] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(5-хлор-2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (698) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (696). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (t, $J=5$ Гц, 1H), 8,10-7,98 (m, 3H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,76 (t, $J=9$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,34 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,50-6,36 (m, 4H), 4,54 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,75-3,46 (m, 4H), 2,14-1,97 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 663,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,91$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5'-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-2,7'-бібензофуран-2'-іл)метил)акриламід (699)



[00805] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5'-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-2,7'-бібензофуран-2'-іл)метил)акриламід (699) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (696). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20-8,16 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 3H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 3H), 7,56 (d, J=16 Гц, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,62 (d, J=9 Гц, 1H), 6,54 (d, J=16 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,96-3,64 (m, 4H), 2,21-2,01 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 633,3 $[M+H]^+$; t_R =1,94 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3,5-дихлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (700)



[00806] Синтез трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-метоксибензофуран-2-іл)метилкарбамату (332): Суміш (4-бромфеніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (4,1 г, 14,6 ммоль), трет-бутил(7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (193; 5 г, 12,4 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,91 г, 1,2 ммоль) та K_2CO_3 (3,4 г, 24,8 ммоль) в 50 мл діоксану та 5 мл H_2O перемішували при 90 °C протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш переносили в воду (50 мл), екстрагували етилацетатом (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-50 %

етилацетат/петролейний етер) з одержанням 1,75 г трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-метоксибензофуран-2-іл)метилкарбамату (332) (30 % вихід). LCMS: маса/заряд 501,1 [M+H]⁺; t_R=1,72 хв.

5 [00807] Синтез трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-гідроксибензофуран-2-іл)метилкарбамату (333): Трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-метоксибензофуран-2-іл)метилкарбамат (332; 1 г, 2 ммоль) розчиняли в 20 мл DMF. Додавали декантіол (521 мг, 3 ммоль) та t-BuOK (336 мг, 3 ммоль) в цю суміш. Суміш нагрівали до 110 °C та перемішували протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливали в 20 мл H₂O та екстрагували етилацетатом (30 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10-20 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням 500 мг трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-гідроксибензофуран-2-іл)метилкарбамату (333) (31 % вихід). LCMS: маса/заряд 487,1 [M+H]⁺; t_R=1,63 хв.

10 [00808] Синтез 2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-7-іл трифторметансульфонату (334): Трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-гідроксибензофуран-2-іл)метилкарбамат (333; 500 мг, 1,03 ммоль) розчиняли в 20 мл CH₂Cl₂. Et₃N (312 мг, 3,1 ммоль) та Tf₂O (348 мг, 1,23 ммоль) додавали при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., розводили за допомогою 20 мл H₂O, екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (20 мл X 3). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (20 % етилацетат/петролейний етер) з виходом 210 мг 2-((трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-7-іл трифторметансульфонату (334). Вихід: 40 %. LCMS: маса/заряд 619,1 [M+H]⁺; t_R=1,80 хв.

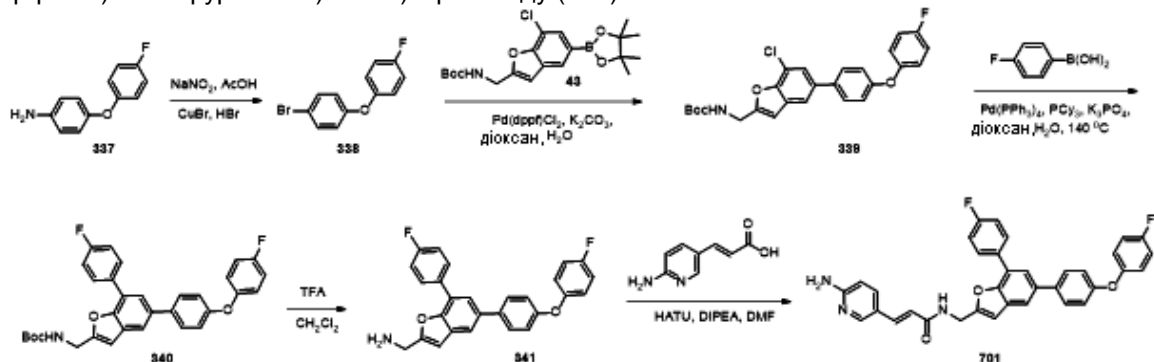
25 [00809] Синтез трет-бутил(7-(3,5-дихлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (335): 2-((Трет-бутоксикарбоніламіно)метил)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-7-іл трифторметансульфонат (334; 40 мг, 0,07 ммоль), 3,5-дихлорфенілборонову кислоту (37 мг, 0,19 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (8 мг, 0,007 ммоль), трициклогексилфосфін (5 мг, 0,02 ммоль) та K₃PO₄ (28 мг, 0,13 ммоль) додавали в суміш діоксану (2 мл) та води (0,2 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання при 140 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в 5 мл води, екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною TLC (50 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(7-(3,5-дихлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (335) у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 75 % вихід). LCMS: маса/заряд 615,1 [M+H]⁺; t_R=1,93 хв.

40 [00810] Синтез (4-(2-(амінометил)-7-(3,5-дихлорфеніл)бензофуран-5-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (336): Трет-бутил(7-(3,5-дихлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (335; 30 мг, 0,05 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл). Краплями додавали TFA (1 мл) при 0 °C. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (4-(2-(амінометил)-7-(3,5-дихлорфеніл)бензофуран-5-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (336), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (25 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 515,0 [M+H]⁺; t_R=1,50 хв.

45 [00811] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3,5-дихлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (700): (4-(2-(Амінометил)-7-(3,5-дихлорфеніл)бензофуран-5-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (336; 25 мг, 0,05 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл). (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (10 мг, 0,06 ммоль), HATU (37 мг, 0,1 ммоль) та DIPEA (13 мг, 0,1 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3,5-дихлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (700) (3 мг, 10 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,11 (d, J=9 Гц, 1H), 7,94-7,83 (m, 6H), 7,75 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,61 (d, J=16 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,99-3,60 (m, 4H), 2,18-2,01 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 661,0 [M+H]⁺; t_R=1,57 хв.

60 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-фторфенокси)феніл)-7-(4-

фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (701)



[00812] Синтез 1-бром-4-(4-фторфенокси)бензолу (338): 4-(4-Фторфенокси)анілін (337; 200 мг, 1 ммоль) розчиняли в 10 мл AcOH, суміш охолоджували до 0 °C та дегазували. Додавали NaNO₂ (76 мг, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 0,5 год. додавали CuBr (240 мг, 1,5 ммоль) та водний розчин HBr (5 мл). Суміш перемішували при 70 °C протягом 3 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили 20 мл H₂O, екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі з одержанням 200 мг 1-бром-4-(4-фторфенокси)бензолу (338) у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 80 %. LCMS: t_R=1,86 хв.

[00813] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4-фторфенокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (339): Суміш 1-бром-4-(4-фторфенокси)бензолу (338; 300 мг, 1,12 ммоль), трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (456 мг, 1,12 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (82 мг, 0,12 ммоль) та K₂CO₃ (309 мг, 2,24 ммоль) в 10 мл діоксану та 1 мл H₂O перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та розчинники видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (40 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 400 мг трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4-фторфенокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (339) у вигляді білої твердої речовини. Вихід (80 %). LCMS: маса/заряд 490,1 [M+Na]⁺, t_R=2,3 хв.

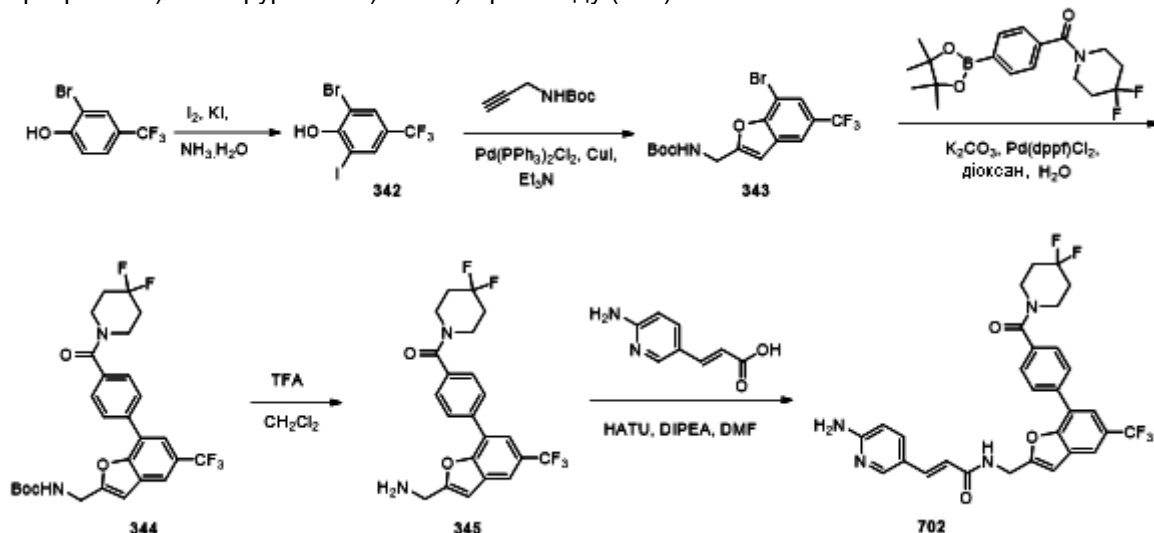
[00814] Синтез трет-бутил(5-(4-(4-фторфенокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (340): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4-фторфенокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (339; 150 мг, 0,32 ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (90 мг, 0,64 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (70 мг, 0,06 ммоль), трициклогексилфосфін (27 мг, 0,1 ммоль) та K₃PO₄ (136 мг, 0,64 ммоль) додавали в суміш діоксану (5 мл) та води (0,5 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання при 140 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в 5 мл води, екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (17-50 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-(4-(4-фторфенокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (340) у вигляді білої твердої речовини (130 мг, 80 % вихід). LCMS: маса/заряд 550,1 [M+H]⁺; t_R=1,99 хв.

[00815] Синтез (5-(4-(4-фторфенокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (341): Трет-бутил(5-(4-(4-фторфенокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (340; 100 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл). Краплями додавали TFA (2 мл) при 0 °C. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (5-(4-(4-фторфенокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (341), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (80 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 411,0 [M-NH₂]⁺; t_R=1,56 хв.

[00816] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-фторфенокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (701): (5-(4-(4-Фторфенокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанамін (341; 80 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл). (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (46 мг, 0,28 ммоль), HATU (108 мг, 0,28 ммоль) та DIPEA (49 мг, 3,8 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без

обробки з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-фторфеноксифеніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід) (701) (5 мг, 5 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 8,01-7,89 (m, 2H), 7,80-7,62 (m, 5H), 7,50 (d, J=16,0 Гц, 1H), 7,30-7,02 (m, 8H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,48 (d, J=16 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 574,2 [M+H]⁺; t_R=2,18 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-5-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід) (702)



[00817] Синтез 2-бром-6-йод-4-(трифторметил)фенолу (342): 2-Бром-4-(трифторметил)фенол (3 г, 12,4 ммоль) розчиняли в 100 мл NH₄OH. Розчин KI (6 г, 37,2 ммоль) та I₂ (3,2 г, 12,4 ммоль) в 200 мл H₂O додавали в цю суміш та реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 6 год. Суміш охолоджували до 0 °C, додавали HCl (конц.) в реакційну суміш до pH=7. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (300 мл X 2). Об'єднані органічні шари промивали насич. натрію бісульфітом та сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-бром-6-йод-4-(трифторметил)фенолу (342), (4,5 г, 99 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. LCMS: t_R=1,76 хв.

[00818] Синтез трет-бутил(7-бром-5-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (343): Суміш 2-бром-6-йод-4-(трифторметил)фенолу (342, 4,5 г, 12,3 ммоль), трет-бутил-проп-2-інілкарбамату (2,1 г, 13,5 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (882 мг, 1,2 ммоль) та CuI (228 мг, 1,2 ммоль) в 100 мл триетиламіну перемішували при 70 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc/петролейний етер 0~15 %) з одержанням трет-бутил(7-бром-5-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (343), (1,7 г, 35 % вихід) у вигляді оранжевої твердої речовини. LCMS: маса/заряд 340 [M-55]⁺; t_R=1,86 хв.

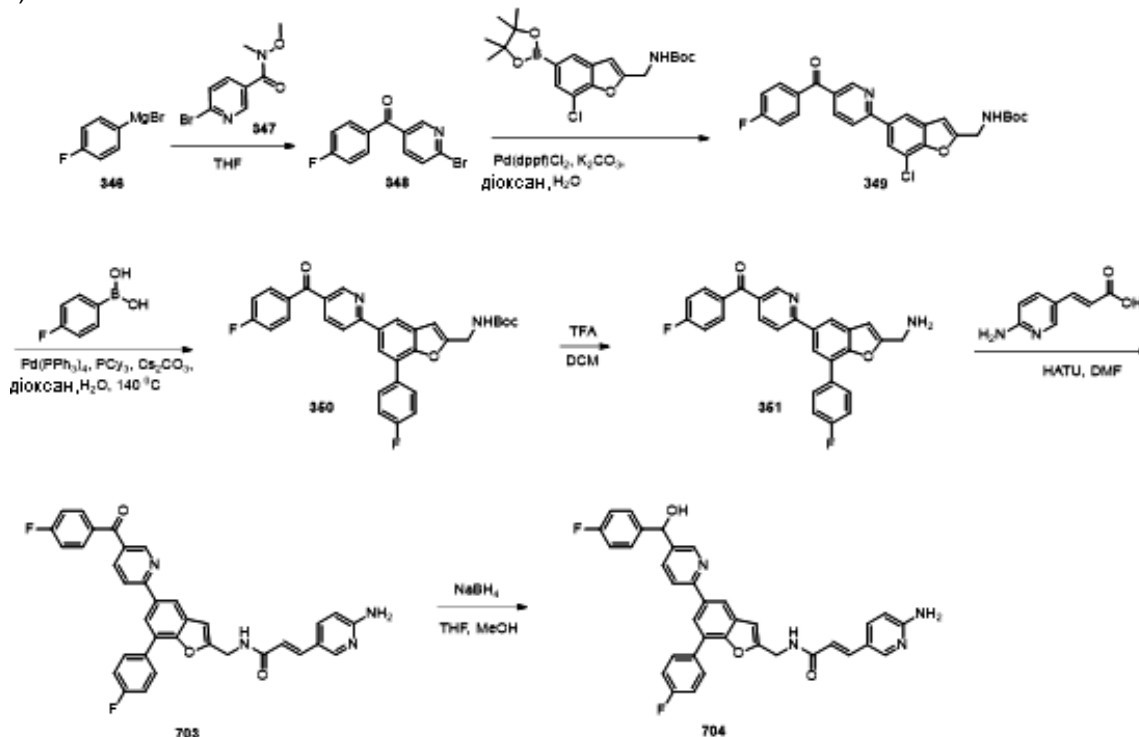
[00819] Синтез трет-бутил(7-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-5-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (344): Трет-бутил(7-бром-5-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (343, 420 мг, 1,1 ммоль), (4,4-дифторпіперидин-1-іл)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метанон (420 мг, 1,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (82 мг, 0,1 ммоль) та K₂CO₃ (455 мг, 3,3 ммоль) додавали в суміш діоксану (20 мл) та H₂O (4 мл). Реакційну суміш перемішували при 95 °C в атмосфері азоту протягом 16 год. LCMS показувала завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили за допомогою EtOAc (30 мл), промивали водою, сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(7-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-5-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (344), (480 мг, 85 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: маса/заряд 483,1 [M-55]⁺; t_R=1,81 хв.

[00820] Синтез (4-(2-(амінометил)-5-(трифторметил)бензофуран-7-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (345): (7-(4-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-5-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (344, 95 мг, 0,18 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл). Додавали TFA (1 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 15 °C протягом 3 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (4-(2-(амінометил)-5-

(трифторметил)бензофуран-7-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (345), (77 мг, 100 % вихід), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. LCMS: маса/заряд 439,1 $[M+H]^+$; $t_R=1,41$ хв.

[00821] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-5-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (702): (4-(2-(Амінометил)-5-(трифторметил)бензофуран-7-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (345, 95 мг, 0,18 ммоль), (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (33 мг, 0,2 ммоль) та HATU (76 мг, 0,2 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та повільно додавали DIPEA (70 мг, 0,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 2 год. Суміш очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-5-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (702) у вигляді білої твердої речовини (40 мг, 39 % вихід). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,88-8,79 (m, 1H), 8,22-7,96 (m, 7H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,44 (d, J=16 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (d, J=9 Гц, 1H), 6,58 (d, J=16 Гц, 1H), 4,64 (d, J=5 Гц, 2H), 3,89-3,38 (m, 4H), 2,20-1,92 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 584,8 $[M+H]^+$, $t_R=2,02$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторбензоїл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (703) та (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(5-(4-фторфеніл)(гідрокси)метил)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (704)



[00822] Синтез (6-бромпіридин-3-іл)(4-фторфеніл)метанону (348): 6-Бром-N-метокси-N-метилнікотинамід (347; 2 г, 8,1 ммоль) розчиняли в THF (10 мл). Краплями додавали (4-фторфеніл)магнію бромід (346; 4,5 мл, 9 ммоль, 2 М в THF) за 5 хвилин при 0 °С (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (10 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 1,7 г (6-бромпіридин-3-іл)(4-фторфеніл)метанону (348) у вигляді білої твердої речовини (75 % вихід). LCMS: маса/заряд 280,1 $[M+H]^+$; $t_R=1,93$ хв.

[00823] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4-фторбензоїл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (349): Трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (1,8 г, 4,3 ммоль), (6-бромпіридин-3-іл)(4-фторфеніл)метанон (348; 1 г, 3,6 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,29 г, 0,4 ммоль) та K_2CO_3 (1 г, 7,2 ммоль) додавали в суміш (10:1) діоксану (10 мл) та води (1 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 80 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (10 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3).

Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням 1,4 г трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4-фторбензоїл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (349), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (81 % вихід). LCMS: маса/заряд 481,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,88$ хв.

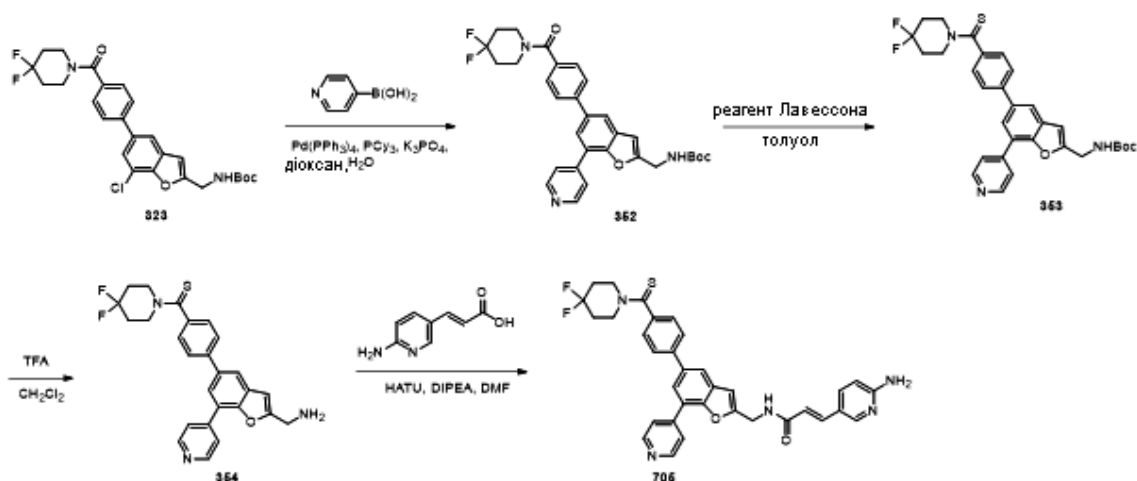
[00824] Синтез трет-бутил(5-(5-(4-фторбензоїл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (350): Трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4-фторбензоїл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (349; 200 мг, 0,42 ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (175 мг, 1,25 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 мг, 0,04 ммоль), трициклогексилфосфін (35 мг, 0,08 ммоль) та Cs_2CO_3 (410 мг, 1,25 ммоль) додавали в суміш діоксану (5 мл) та води (0,5 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання при 140°C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в 10 мл води, екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл \times 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-(5-(4-фторбензоїл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (350) у вигляді білої твердої речовини (120 мг, 54 % вихід). LCMS: маса/заряд 541,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=2,21$ хв.

[00825] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4-фторфеніл)метанону (351): Трет-бутил(5-(5-(4-фторбензоїл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (350; 120 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл). Краплями додавали TFA (1 мл) при 0°C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (6-(2-(амінометил)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4-фторфеніл)метанону (351), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (70 мг, 72 % вихід). LCMS: маса/заряд 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=2,21$ хв.

[00826] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторбензоїл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (703): (6-(2-(Амінометил)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4-фторфеніл)метанон (351; 70 мг, 0,18 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл). (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (30 мг, 0,18 ммоль) та НАТУ (116 мг, 0,31 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторбензоїл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (703) (60 мг, 57 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,99 (s, 1H), 8,66-8,59 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37-8,28 (m, 2H), 8,26-8,18 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06-7,91 (m, 4H), 7,62 (d, J=10 Гц, 1H), 7,50-7,33 (m, 6H), 6,94 (s, 1H), 6,51-6,38 (m, 3H), 4,61 (d, J=5 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 587,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,97$ хв.

[00827] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(5-(4-фторфеніл)(гідрокси)метил)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (704): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторбензоїл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (703; 40 мг, 0,07 ммоль) розчиняли в THF (5 мл) та MeOH (5 мл). Додавали натрію боргідрид (5 мг, 0,14 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(5-(4-фторфеніл)(гідрокси)метил)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (704) (5 мг, 12 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,12-7,99 (m, 4H), 7,96-7,85 (m, 4H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,16 (t, J=9 Гц, 2H), 7,02 (t, J=9 Гц, 2H), 6,94 (d, J=9 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,53 (d, J=16 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,62 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 589,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,44$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (705)



[00828] Синтез трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (352): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (323; 250 мг, 0,5 ммоль), піридин-4-ілборонову кислоту (183 мг, 1,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57 мг, 0,05 ммоль), трициклогексилфосфін (42 мг, 0,15 ммоль) та K_3PO_4 (210 мг, 1 ммоль) додавали в суміш діоксану (3 мл) та води (0,3 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання при 140 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в 5 мл води, екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (17-20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (352) у вигляді білої твердої речовини (209 мг, 71 % вихід). LCMS: маса/заряд 548,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,92$ хв.

[00829] Синтез трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (353): Трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (352; 209 мг, 0,38 ммоль) та реагент Лавессона (170 мг, 0,42 ммоль) додавали в 30 мл толуолу. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10-25 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 145 мг трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (353) у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 67 %. LCMS: маса/заряд 564,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=2,04$ хв.

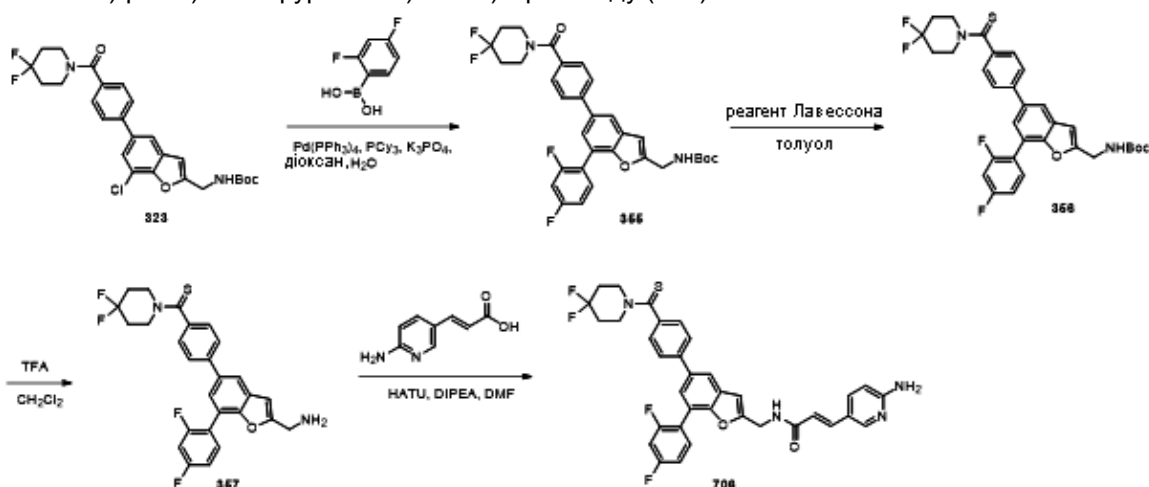
[00830] Синтез (4-(2-(амінометил)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-5-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метантіону (354): Трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (353; 159 мг, 0,28 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл). Краплями додавали TFA (2 мл) при 0 °C. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (4-(2-(амінометил)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-5-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метантіону (354), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (168 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 464,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,82$ хв.

[00831] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (705)

(4-(2-(Амінометил)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-5-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метантіон (354; 138 мг, 0,30 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл). (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (49 мг, 0,3 ммоль), HATU (110 мг, 0,36 ммоль) та DIPEA (192 мг, 1,49 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (705) (22 мг, 11 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (d, $J=6$ Гц, 2H), 8,64 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,11-8,00 (m, 4H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,84 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,48 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,52-6,37 (m, 4H), 4,62 (d, $J=5$ Гц, 2H), 4,51-4,39 (m, 2H), 3,76-3,63 (m,

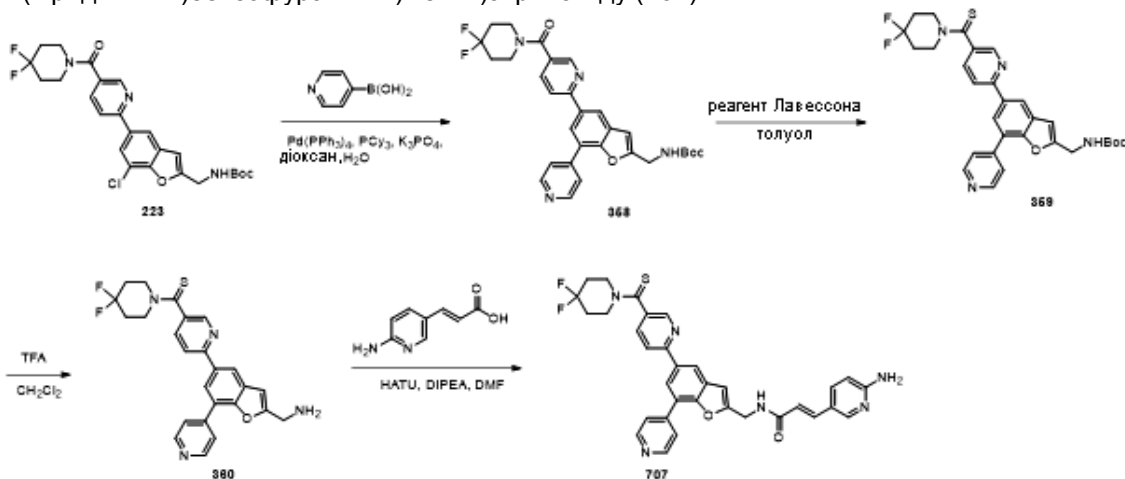
2H), 2,30-2,06 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 610,2 [M+H]⁺; t_R=1,81 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (706)



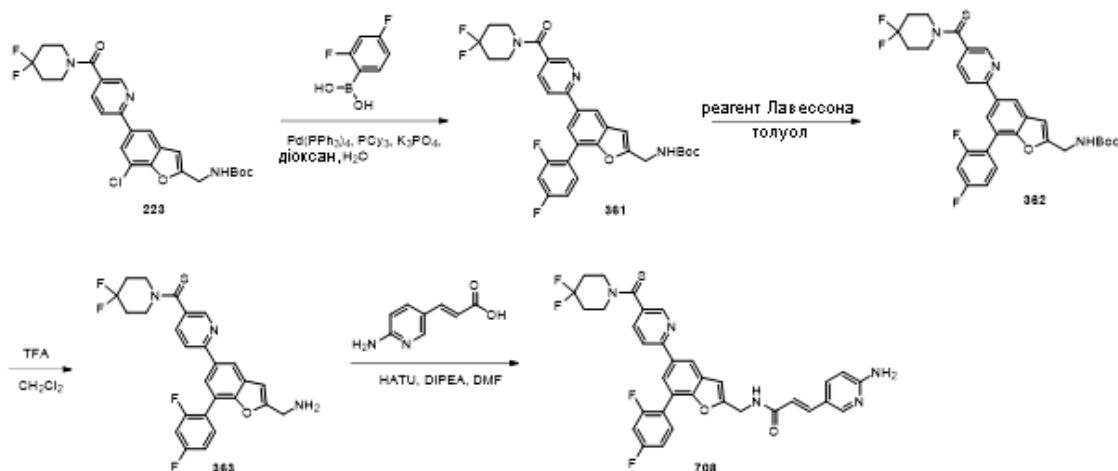
5 [00832] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (706) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (705). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (t, J=6 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84-7,75 (m, 3H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,37-7,25 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,55-6,34 (m, 4H), 4,59-4,39 (m, 4H), 3,75-3,62 (m, 2H), 2,29-2,05 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 645,3 [M+H]⁺, t_R=1,98 хв.

10 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)піридин-2-іл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (707)



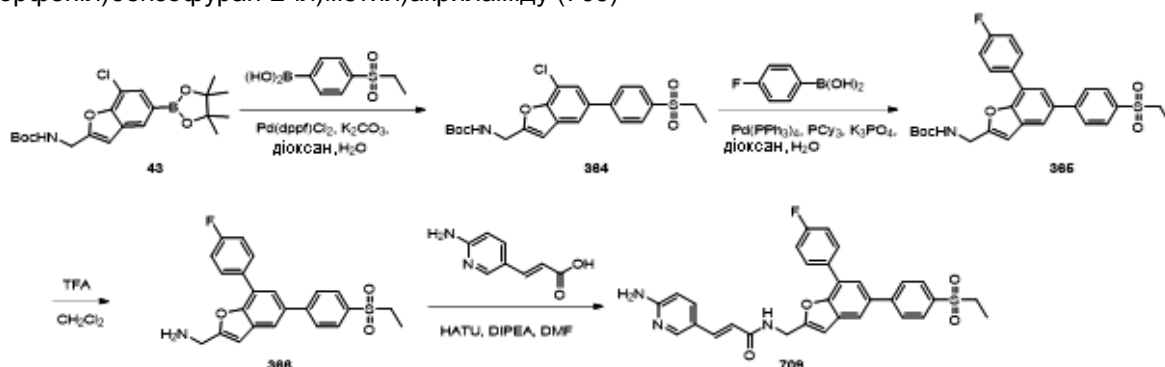
15 [00833] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)піридин-2-іл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (707) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (705). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,61-8,54 (m, 3H), 8,26-8,20 (m, 2H), 8,02-7,89 (m, 4H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,40 (d, J=16 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,51 (d, J=9 Гц, 1H), 6,38 (d, J=16 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,48-4,38 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 2H), 2,23-1,96 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 611,3 [M+H]⁺, t_R=1,90 хв.

20 Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (708)



[00834] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (708) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (706). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,66 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14-8,05 (m, 3H), 7,91-7,75 (m, 2H), 7,60 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,51-6,35 (m, 4H), 4,54 (d, $J=5$ Гц, 2H), 4,47-4,39 (s, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 2,31-2,11 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 646,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,91$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(етилсульфоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (709)



[00835] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(етилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (364): Суміш 4-(етилсульфоніл)фенілборонової кислоти (300 мг, 1,4 ммоль), трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (43) (500 мг, 1,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (100 мг, 0,14 ммоль) та K_2CO_3 (380 мг, 2,8 ммоль) в 20 мл діоксану та 1 мл H_2O нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням 600 мг трет-бутил(7-хлор-5-(4-(етилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (364) у вигляді білої твердої речовини. Вихід (96 %). LCMS: маса/заряд 394,0 $[\text{M}-55]^+$, $t_R=2,01$ хв.

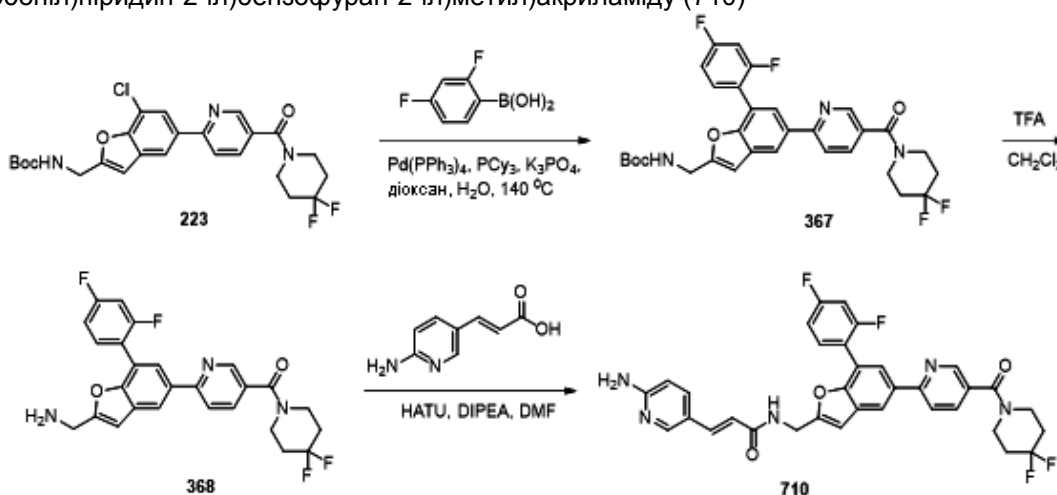
[00836] Синтез трет-бутил(5-(4-(етилсульфоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (365): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(етилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (364; 200 мг, 0,44 ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (187 мг, 1,32 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51 мг, 0,05 ммоль), трициклогексилфосфін (25 мг, 0,10 ммоль) та K_3PO_4 (280 мг, 1,32 ммоль) додавали в суміш діоксану (3 мл) та води (0,3 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання при 140°C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в 5 мл води, екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням 220 мг трет-бутил(5-(4-(етилсульфоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (365) у вигляді білої твердої речовини (98 % вихід). LCMS: маса/заряд 410,1 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$; $t_R=2,08$ хв.

[00837] Синтез (5-(4-(етилсульфоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (366): Трет-бутил(5-(4-(етилсульфоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат

(365; 220 мг, 0,43 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл). Краплями додавали TFA (5 мл) при 0 °C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (5-(4-(етилсульфоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (366), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (175 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,86$ хв.

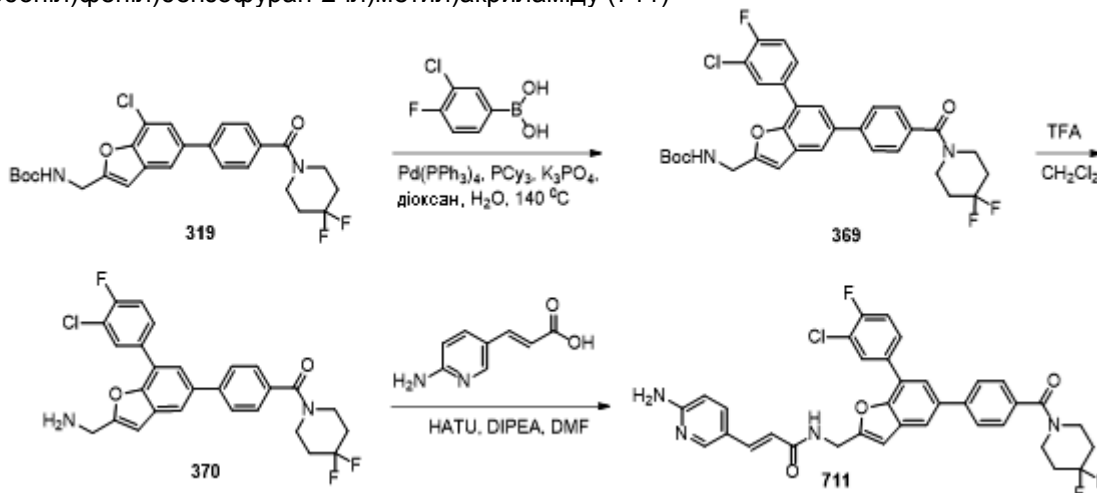
[00838] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(етилсульфоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (709): (5-(4-(етилсульфоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанамін (366; 175 мг, 0,43 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл). (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (78 мг, 0,48 ммоль), HATU (245 мг, 0,64 ммоль) та DIPEA (166 мг, 1,30 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(етилсульфоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (709) (120 мг, 50 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20 (d, J=9 Гц, 1H), 8,07-7,93 (m, 7H), 7,88 (d, J=2 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, J=16 Гц, 1H), 7,26 (t, J=9 Гц, 2H), 7,05 (d, J=9 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,65 (d, J=16 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,27 (q, J=7 Гц, 2H), 1,28 (t, J=7 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 556,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,42$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (710)



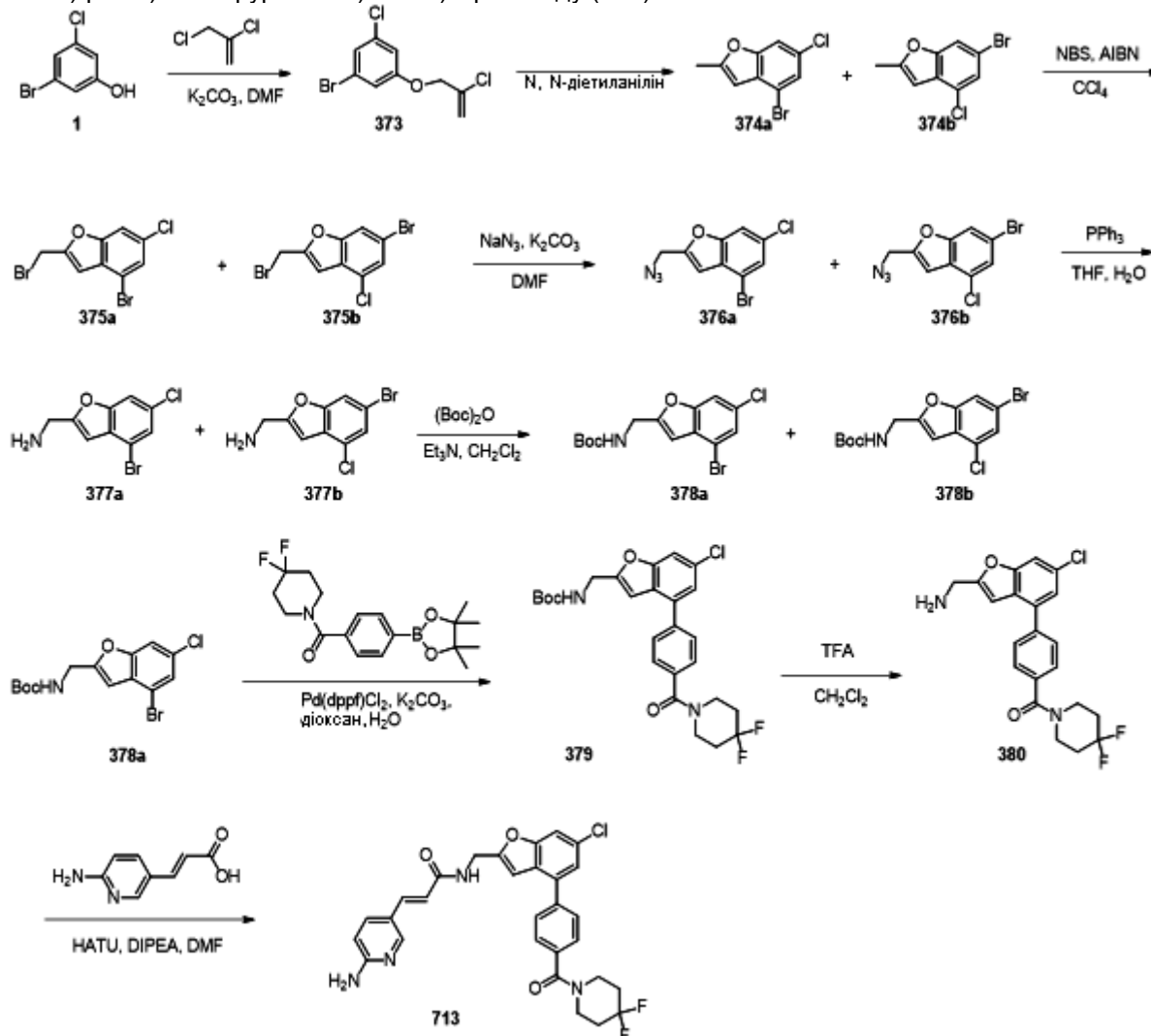
[00839] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (710) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84-8,78 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36-8,08 (m, 6H), 7,99 (d, J=6 Гц, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,01 (d, J=10 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,59 (d, J=16 Гц, 1H), 4,57 (d, J=5 Гц, 2H), 3,80-3,44 (m, 4H), 2,15-2,02 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 630,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,41$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (711)



[00840] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (711) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,61 (t, $J=5$ Гц, 1H), 8,25-8,20 (m, 1H), 8,11-8,00 (m, 2H), 7,97-7,79 (m, 4H), 7,65-7,52 (m, 4H), 7,36 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,50-6,38 (m, 4H), 4,60 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,77-3,42 (m, 4H), 2,14-1,98 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 645,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,91$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((6-хлор-4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (713)



[00841] Синтез 1-бром-3-хлор-5-(2-хлоралілокси)бензолу (373): 3-Бром-5-хлорфенол (13,4 г, 64,6 ммоль) розчиняли в 100 мл DMF. Додавали 2,3-дихлорпроп-1-ен (14,4 г, 129,2 ммоль) та K_2CO_3 (17,8 г, 129,2 ммоль). Суміш перемішували при 110 °C протягом 4 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили за допомогою H_2O (100 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл X 3). Об'єднані органічні розчинники сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (петролейний етер) з одержанням 15,5 г 1-бром-3-хлор-5-(2-хлоралілокси)бензолу (373) у вигляді безбарвної рідини. Вихід (85 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,17-7,16 (m, 1H), 7,01-7,00 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 5,57-5,56 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,57 (s, 2H).

[00842] Синтез 4-бром-6-хлор-2-метилбензофурану (374a) та 6-бром-4-хлор-2-метилбензофурану (374b): 1-Бром-3-хлор-5-(2-хлоралілокси)бензол (373; 22 г, 78 ммоль) розчиняли в 100 мл N, N-діетиламіні. Суміш нагрівали до 220 °C протягом 32 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали 500 мл EtOAc . Суміш промивали 2 н водним розчином HCl (200 мл X 3), сольовим розчином (60 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (петролейний етер) з одержанням 1,4 г суміші 4-бром-6-хлор-2-метилбензофурану (374a) та 6-бром-4-хлор-2-метилбензофурану (374b) у вигляді білої твердої речовини. Вихід (7 %). LCMS: $t_R=2,01$ хв.

[00843] Синтез 4-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензофурану (375a) та 6-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензофурану (375b): 4-Бром-6-хлор-2-метилбензофуран (374a) та 6-бром-4-хлор-2-метилбензофуран (374b) (500 мг, 2 ммоль) розчиняли в 20 мл CCl_4 . Додавали NBS (399 мг, 2,2 ммоль) та AIBN (66 мг, 0,4 ммоль). Суміш дегазували та перемішували протягом 5 год., охолоджували до кімнатної температури та фільтрували, фільтрат концентрували з одержанням 650 мг 4-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензофурану (375a) та 6-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензофурану (375b), який використовували безпосередньо на наступній стадії. Вихід (98 %). LCMS: $t_R=1,95$ хв.

[00844] Синтез 2-(азидометил)-4-бром-6-хлорбензофурану (376a) та 2-(азидометил)-6-бром-4-хлорбензофурану (376b): 4-Бром-2-(бромметил)-6-хлорбензофуран (375a) та 6-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензофуран (375b) (650 мг, 2 ммоль) розчиняли в 10 мл DMF. Додавали NaN_3 (195 мг, 3 ммоль) та K_2CO_3 (553 мг, 4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., розводили за допомогою H_2O (20 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл X 3), промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрували з одержанням 550 мг 2-(азидометил)-4-бром-6-хлорбензофурану (376a) та 2-(азидометил)-6-бром-4-хлорбензофурану (376b) у вигляді жовтої твердої речовини, який використовували безпосередньо. Вихід (96 %). LCMS: $t_R=1,91$ хв.

[00845] Синтез (4-бром-6-хлорбензофуран-2-іл)метанаміну (377a) та (6-бром-4-хлорбензофуран-2-іл)метанаміну (377b): 2-(Азидометил)-4-бром-6-хлорбензофуран (376a) та 2-(азидометил)-6-бром-4-хлорбензофуран (376b) (500 мг, 1,7 ммоль) розчиняли в 20 мл THF. Додавали PPh_3 (668 мг, 2,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та додавали H_2O (10 мл). Суміш перемішували при 60 °C протягом 4 год., охолоджували до кімнатної температури, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc) з одержанням 360 мг (4-бром-6-хлорбензофуран-2-іл)метанаміну (377a) та (6-бром-4-хлорбензофуран-2-іл)метанаміну (377b). Вихід (62 %). LCMS: маса/заряд 244,9 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; $t_R=1,27$ хв.

[00846] Синтез трет-бутил(4-бром-6-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (378a) та трет-бутил(6-бром-4-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (378b): (4-Бром-6-хлорбензофуран-2-іл)метанамін (377a) та (6-бром-4-хлорбензофуран-2-іл)метанамін (377b) (310 мг, 1,2 ммоль) розчиняли в дихлорметані (15 мл). Ди-трет-бутилдикарбонат (523 мг, 2,4 ммоль) та триетиламін (364 мг, 3,6 ммоль) додавали при 0 °C та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (10 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням 360 мг трет-бутил(4-бром-6-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (378a) та трет-бутил(6-бром-4-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (378b) (84 % вихід). LCMS: маса/заряд 388,9.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $t_R=1,87$ хв. Дві сполуки відділяли одну від одної хіральною HPLC (колонка AD-H) з одержанням 100 мг трет-бутил(4-бром-6-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату 374a та 100 мг трет-бутил(6-бром-4-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату 374b.

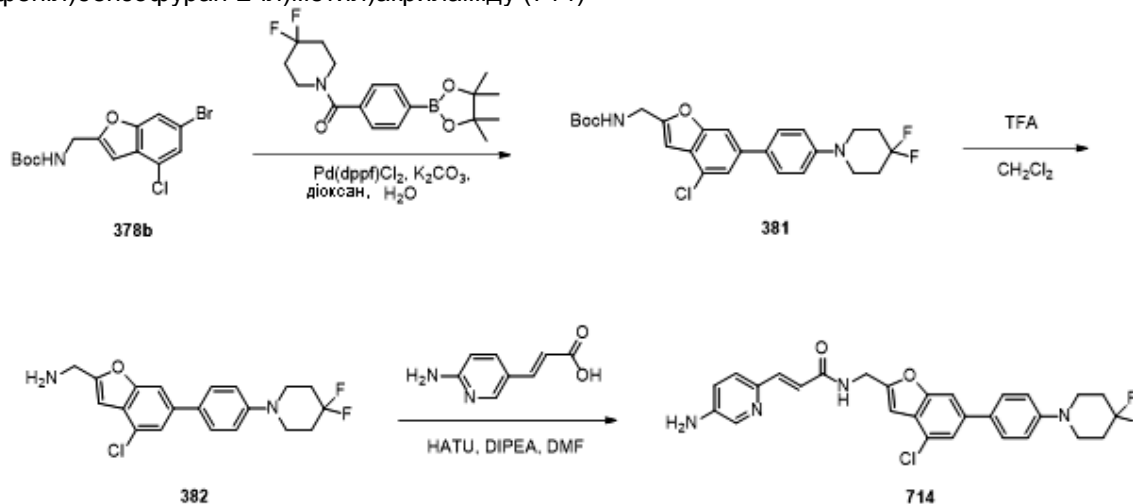
[00847] Синтез трет-бутил(6-хлор-4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (375): Суміш трет-бутил(4-бром-6-хлорбензофуран-2-іл)метилкарбамату (378a; 50 мг, 0,14 ммоль), (4,4-дифторпіперидин-1-іл)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)метанону (73 мг, 0,21 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 мг, 0,01 ммоль) та K_2CO_3 (38 г, 0,28 ммоль), а 10 мл діоксану та 2 мл H_2O перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш концентрували та очищали препаративною TLC (33 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 60 мг трет-бутил(6-хлор-4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (379) у вигляді білої твердої речовини. Вихід (83 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,72 (d, J=8 Гц, 2H), 7,62 (d, J=8 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,92-3,54 (m, 4H), 2,01-2,20 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). LCMS: маса/заряд 449,0 $[\text{M}-55]^+$, $t_R=1,82$ хв.

[00848] Синтез (4-(2-(амінометил)-6-хлорбензофуран-4-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (380): Трет-бутил(6-хлор-4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (379; 60 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл). Додавали TFA (2 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням 47 мг (4-(2-(амінометил)-6-хлорбензофуран-4-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (380), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (98 %). LCMS: маса/заряд 405,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,37$ хв.

[00849] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((6-хлор-4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (713): (4-(2-(Амінометил)-6-хлорбензофуран-4-іл)феніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (380; 47 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в DMF (2 мл) та додавали (Е)-3-(піридин-3-іл)акрилову кислоту (25 мг, 0,15 ммоль) при 0 °C. Краплями

додавали HATU (57 мг, 0,15 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (38 мг, 0,3 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з виходом 25 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((6-хлор-4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (713). Вихід (39 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (t, J=6 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J=8 Гц, 2H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,46 (d, J=2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=16 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,50-6,34 (m, 4H), 4,58 (d, J=5 Гц, 2H), 3,82-3,44 (m, 4H), 2,19-1,97 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 551,2 [M+H]⁺, t_R=1,85 хв.

Синтез (Е)-3-(5-амінопіридин-2-іл)-N-((4-хлор-6-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (714)



[00850] (Е)-3-(5-Амінопіридин-2-іл)-N-((4-хлор-6-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (714) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (713). Вихід (16 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (t, J=5 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, J=8 Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,66-7,53 (m, 3H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,55-6,34 (m, 4H), 4,67-4,56 (m, 2H), 3,83-3,39 (m, 4H), 2,20-1,95 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 551,2 [M+H]⁺, t_R=1,79 хв.

Хіральне розділення сполуки (608)

[00851] 200 мг сполуки (608) розділяли з використанням наступних умов з одержанням 27 мг окремого енантіомеру 715 та 40 мг окремого енантіомеру 716:

Колонка: As-H (250* 4,6 мм, 5 мкм)

Рухома фаза; гексани:метанол (0,1 % DEA) (70:30)

Потік: 3 мл/хвилина

Температура: 40 °С

Довжини хвиль: 214 нм та 254 нм

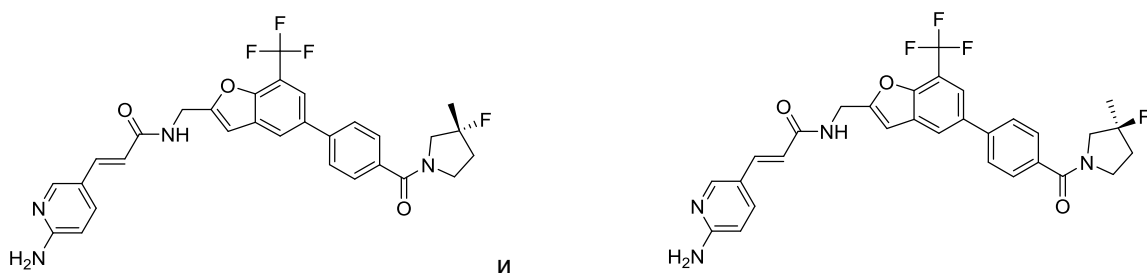
В умовах цієї хіральної HPLC час утримання для сполуки 715 становив 5,09 хв., а час утримання для сполуки 716 становив 5,99 хв.

[00852] Абсолютну конфігурацію сполук 715 та 716 не визначали. Тому 715, використовувана в даному документі відносно конкретної сполуки, відноситься до сполуки, що характеризується зазначеними аналітичними даними, а час утримання 5,09 хв. в способі хіральної HPLC, описаному вище для хірального розділення сполуки 608. 716, використовувана в даному документі відносно конкретної сполуки, відноситься до сполуки, що характеризується зазначеними аналітичними даними, а час утримання 5,99 хв. в способі хіральної HPLC, описаному вище для хірального розділення сполуки 608. Нижче зазначені аналітичні дані для сполук 715 та 716.

[00853] 715: ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84-7,64 (m, 6H), 7,50 (d, J=16 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,62 (d, J=9 Гц, 1H), 6,49 (d, J=16 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,93-3,59 (m, 4H), 2,34-2,01 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 567,3 [M+H]⁺; t_R=1,38 хв.

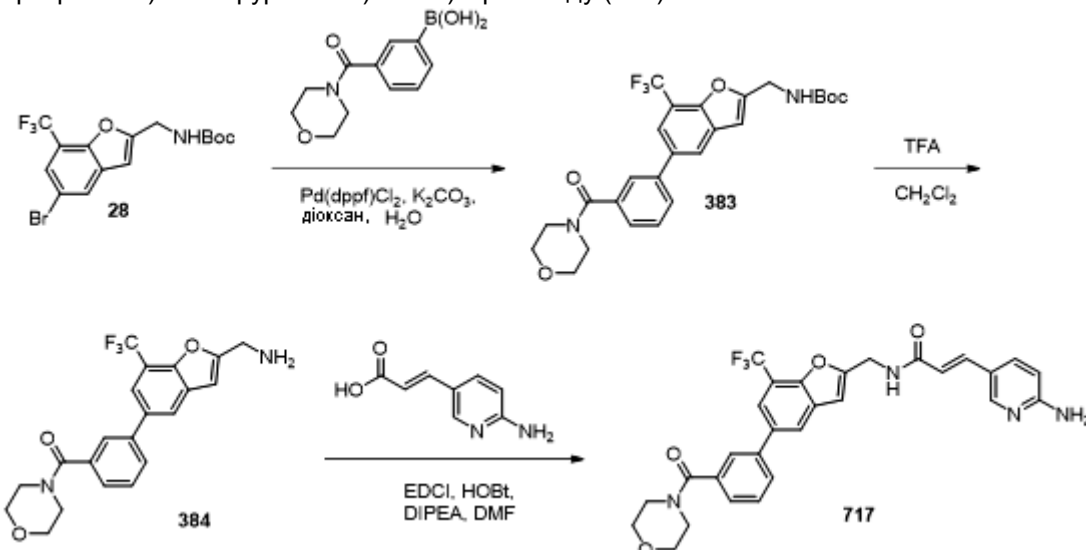
[00854] 716: ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, J=2 Гц, 1H), 7,83-7,64 (m, 6H), 7,50 (d, J=16 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,49 (d, J=16 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,94-3,60 (m, 4H), 2,35-2,01 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 567,3 [M+H]⁺; t_R=1,38 хв.

[00855] (R, E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід та (S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід можуть бути позначені наступним чином:



відповідно.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (717)



5

[00856] Синтез трет-бутил(5-(3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (383): Трет-бутил(5-(3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (383) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 2. Вихід: 67 %. LCMS: маса/заряд 504,9 [M+H]⁺; t_R=1,81 хв.

10

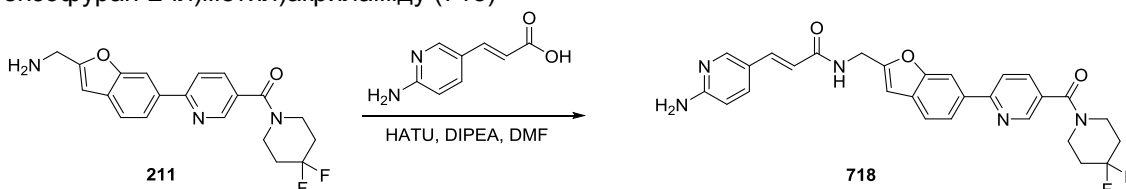
[00857] Синтез (3-(2-(амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанону (384): (3-(2-(Амінометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)феніл)(морфоліно)метанон (384) синтезували з використанням зазначеного реагенту згідно з загальною процедурою 3. Вихід (100 %). LCMS: маса/заряд 404,8 [M+H]⁺; t_R=1,27 хв.

15

[00858] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (717): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (717) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. (45 мг, вихід: 48 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86-8,83 (m, 1H), 8,26-7,42 (m, 11H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, J=10 Гц, 1H), 6,58 (d, J=16 Гц, 1H), 4,64 (d, J=6 Гц, 2H), 3,65-3,40 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 550,8 [M+H]⁺, t_R=1,35 хв.

20

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((6-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (718)

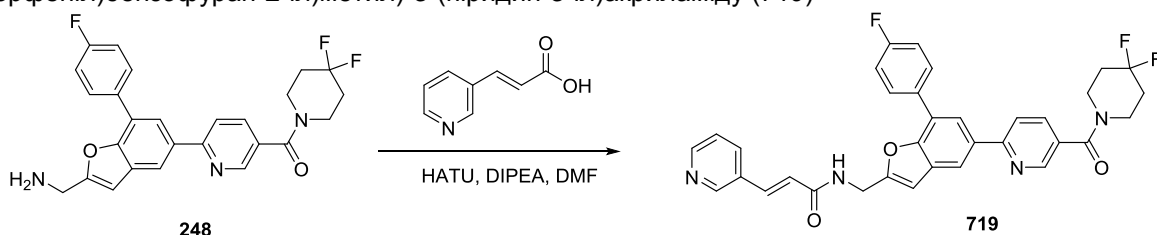


25

[00859] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((6-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (718) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 46 %. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (t, J=6 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,41-8,20 (m, 4H), 8,17-8,04 (m, 3H), 7,98 (dd, J=8 Гц, 2 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8 Гц, 1H), 7,45 (d, J=16 Гц, 1H), 7,02 (d, J=9 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d, J=16 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5 Гц, 2H), 3,81-3,45 (m, 4H), 2,15-2,02 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 518,2 [M+H]⁺, t_R=1,27 хв.

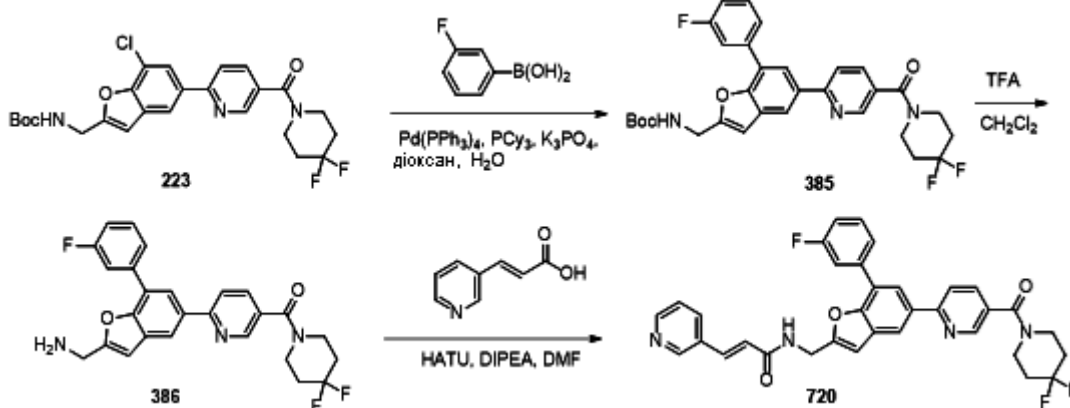
30

Синтез (Е)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (719)



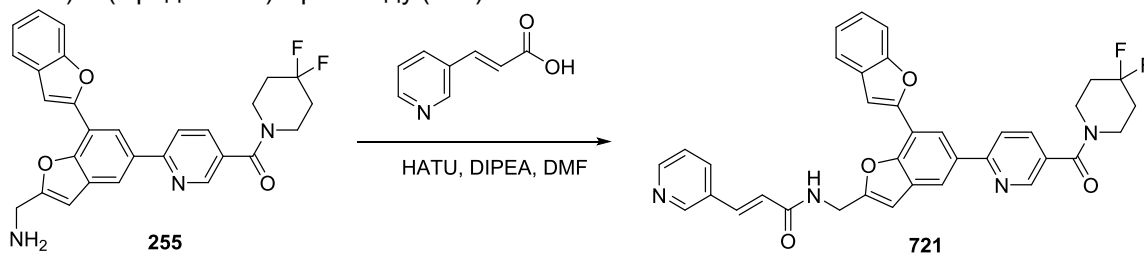
[00860] (Е)-N-((5-(5-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (719) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 18 %. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94-8,87 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,64-8,56 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27-7,95 (m, 6H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (d, J=16 Гц, 1H), 4,64 (d, J=5 Гц, 2H), 3,81-3,46 (m, 4H), 2,18-2,01 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 597,2 [M+H]⁺, t_R=1,53 хв.

Синтез (Е)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (720)



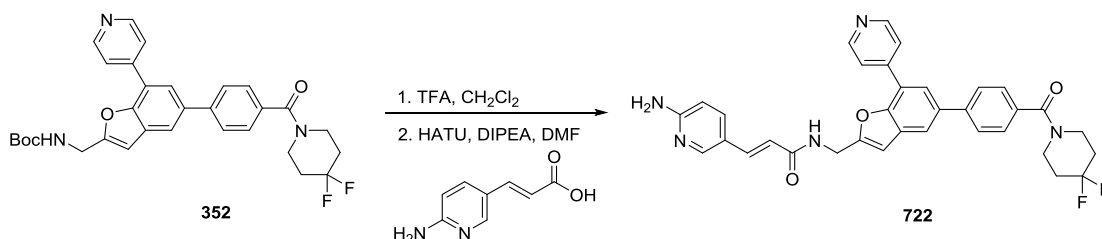
[00861] (Е)-N-((5-(5-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (720) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). Вихід: 52 %. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97-8,90 (m, 1H), 8,90-8,85 (m, 1H), 8,80-8,74 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32-8,16 (m, 3H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d, J=16 Гц, 1H), 4,69-4,62 (m, 2H), 3,82-3,45 (m, 4H), 2,16-2,02 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 597,2 [M+H]⁺, t_R=1,53 хв.

Синтез (Е)-N-((5'-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-[2,7'-бібензофуран]-2'-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (721)



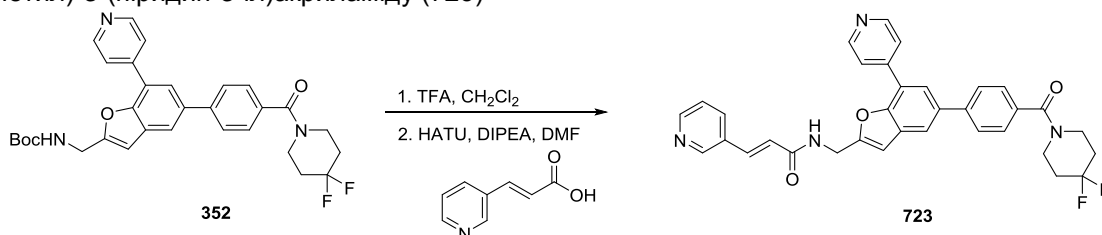
[00862] (Е)-N-((5'-(5-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-[2,7'-бібензофуран]-2'-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (721) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 40 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,02-8,94 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,76-8,68 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, J=8 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17-8,03 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79-7,68 (m, 3H), 7,63 (d, J=8 Гц, 1H), 7,42-7,27 (m, 2H), 7,04-6,94 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,00-3,63 (m, 4H), 2,22-2,05 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 619,2 [M+H]⁺, t_R=1,61 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (722)



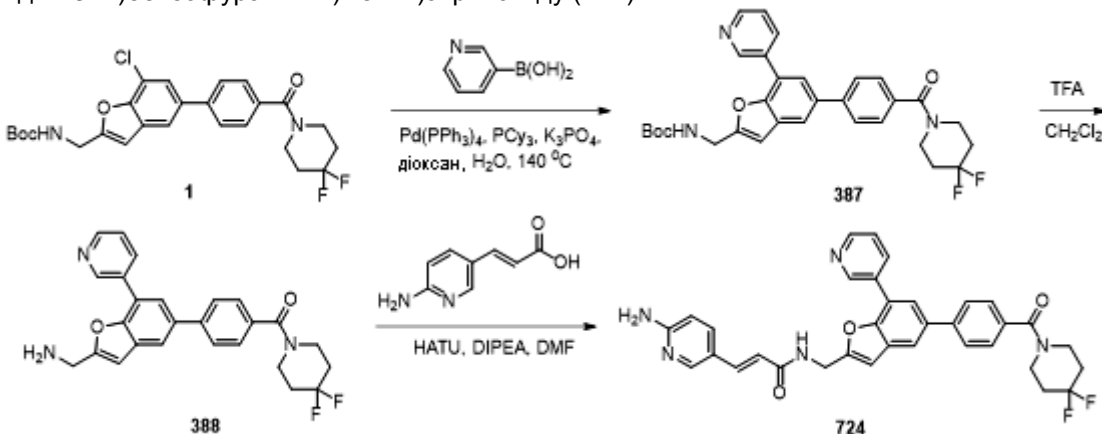
[00863] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (722) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальними процедурами 3 та 4. Вихід: 40 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, $J=6$ Гц, 2H), 8,63 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,11-8,01 (m, 4H), 7,96-7,86 (m, 3H), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,37 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,53-6,38 (m, 4H), 4,62 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,78-3,44 (m, 4H), 2,14-2,01 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 594,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,68$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (723)



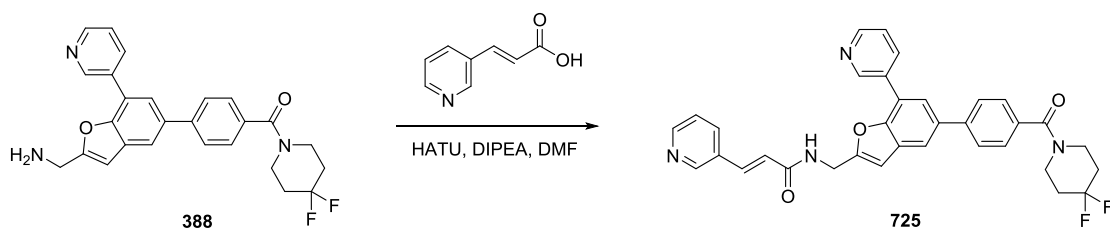
[00864] (E)-N-((5-(4-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (723) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальними процедурами 3 та 4. Вихід: 48 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,82-8,71 (m, 3H), 8,57 (d, $J=4$ Гц, 1H), 8,09-7,99 (m, 4H), 7,97-7,86 (m, 3H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,49-7,42 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,79-3,43 (m, 4H), 2,14-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 579,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,72$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (724)



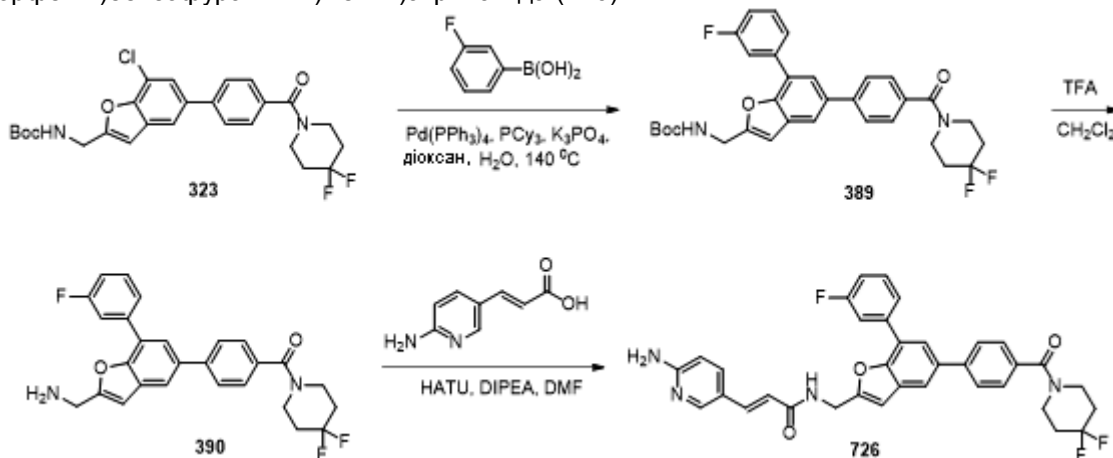
[00865] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (724) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,86-8,79 (m, 1H), 8,71-8,65 (m, 1H), 8,50-8,41 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,68-7,52 (m, 3H), 7,45 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,59 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,60-3,43 (m, 4H), 2,16-1,98 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 594,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,34$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (725)



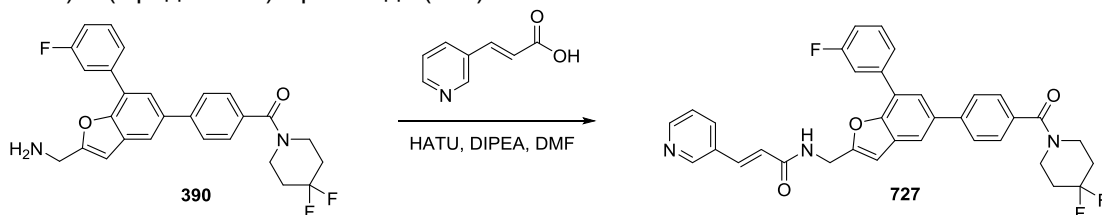
[00866] (E)-N-((5-(4-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (725) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 20 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,32 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,93 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,90-8,84 (m, 1H), 8,78-8,72 (m, 1H), 8,67-8,60 (m, 2H), 8,21-8,15 (m, 1H), 8,03 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,96-7,87 (m, 3H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,63-7,54 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,78-3,45 (m, 4H), 2,13-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 579,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,74$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламіда (726)



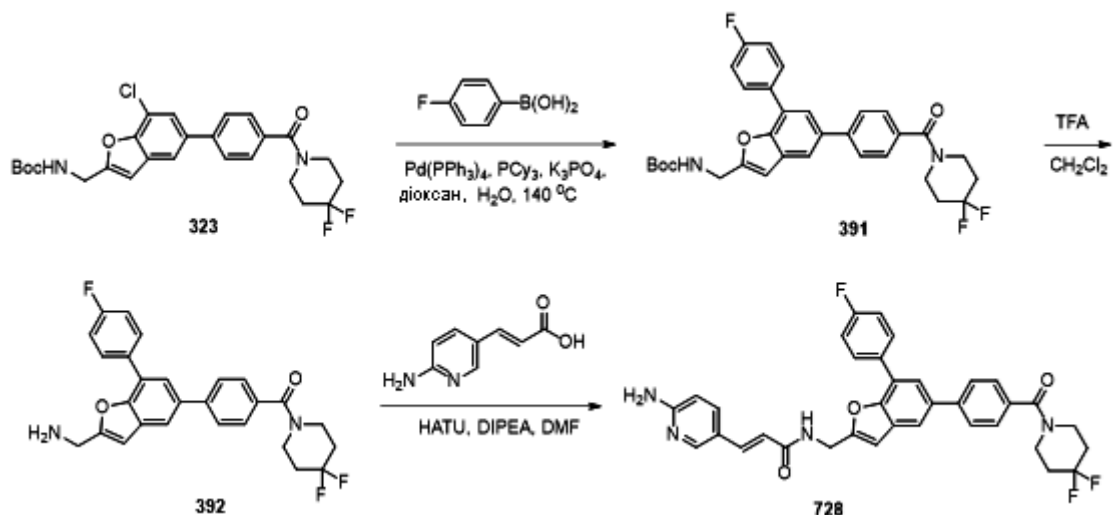
[00867] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (726) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 1H), 7,96 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,92-7,81 (m, 6H), 7,63-7,54 (m, 4H), 7,44 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 6,95 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,81-3,60 (m, 4H), 2,15-2,01 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 611,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,79$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламіда (727)



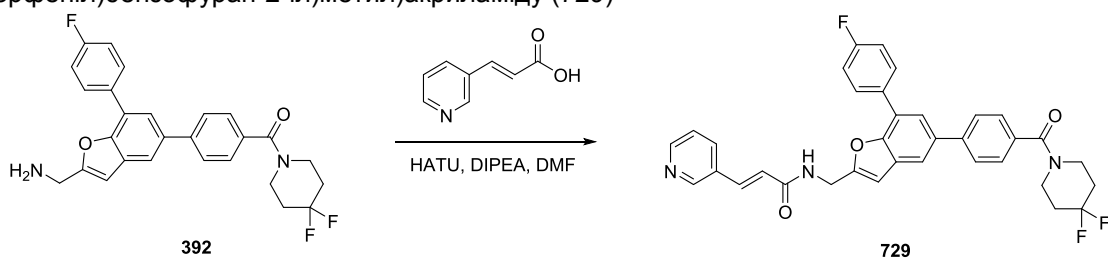
[00868] (E)-N-((5-(4-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (727) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 39 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,78 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,01 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,93-7,81 (m, 5H), 7,63-7,51 (m, 4H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,81-3,44 (m, 4H), 2,14-2,00 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 596,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,11$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламіда (728)



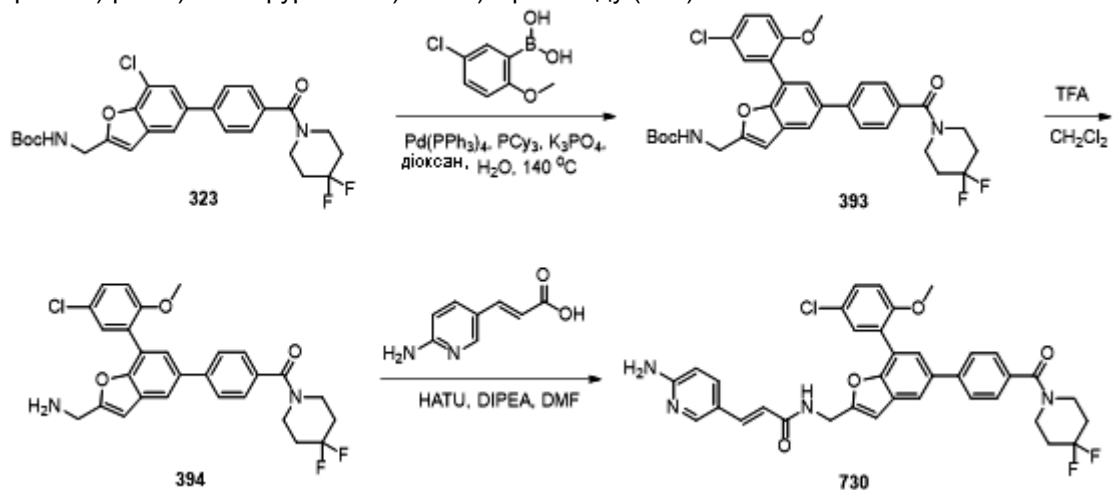
[00869] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (728) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,27-8,15 (m, 2H), 8,13-8,00 (m, 3H), 7,92 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,49-7,33 (m, 3H), 6,99 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,60 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,80-3,40 (m, 4H), 2,14-1,98 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 611,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,88$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (729)



[00870] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (729) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 19 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,78 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,59-8,54 (m, 1H), 8,08-7,98 (m, 3H), 7,93 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,79-3,44 (m, 4H), 2,14-2,01 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 596,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,92$ хв.

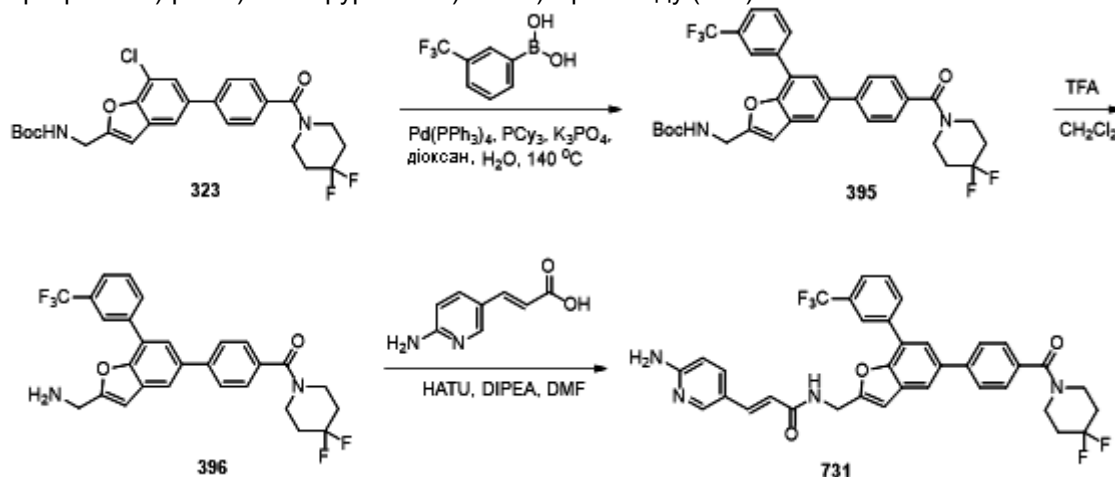
Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(5-хлор-2-метоксифеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (730)



[00871] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(5-хлор-2-метоксифеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-

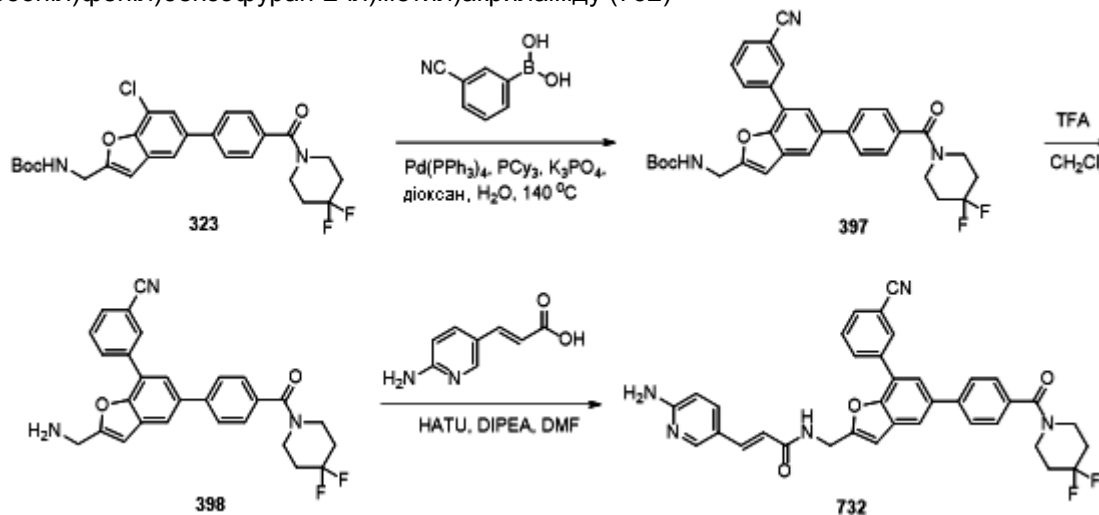
1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (730) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,62-7,46 (m, 6H), 7,33 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,49-6,36 (m, 4H), 4,52 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72-3,44 (m, 4H), 2,13-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 657,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,89$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (731)



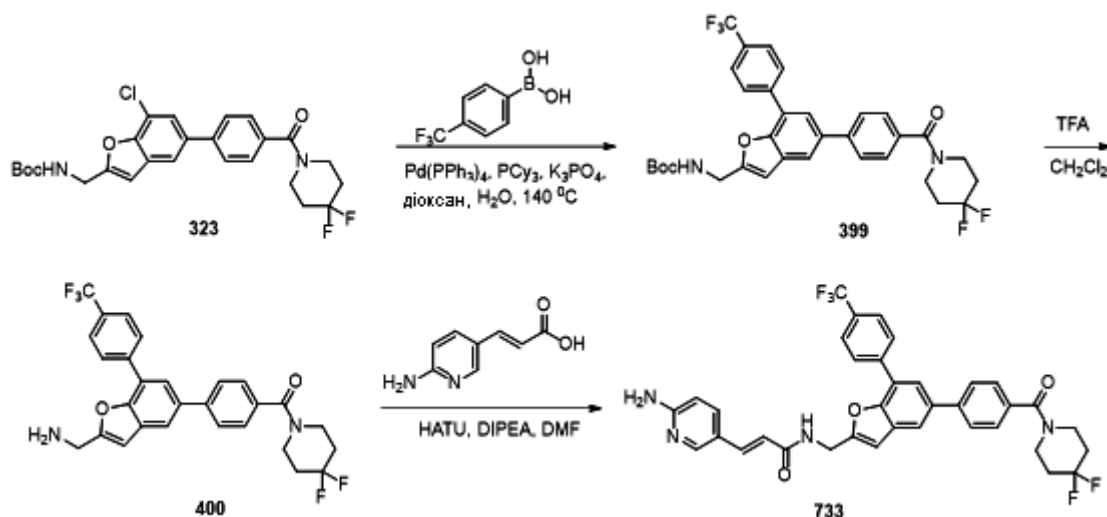
[00872] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (731) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,34-8,06 (m, 6H), 7,99 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,93-7,85 (m, 3H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,57 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,60 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,79-3,42 (m, 4H), 2,14-1,97 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 661,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,54$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-ціанофеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (732)



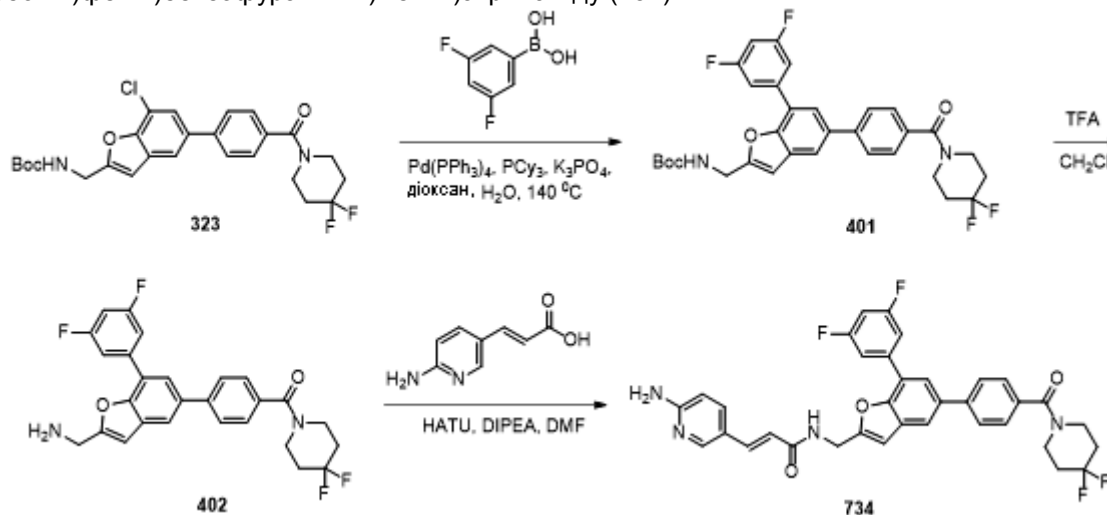
[00873] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-ціанофеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (732). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66-8,59 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,96-7,87 (m, 4H), 7,76 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,37 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,54-6,38 (m, 4H), 4,61 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,81-3,46 (m, 4H), 2,16-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 618,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,81$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (733)



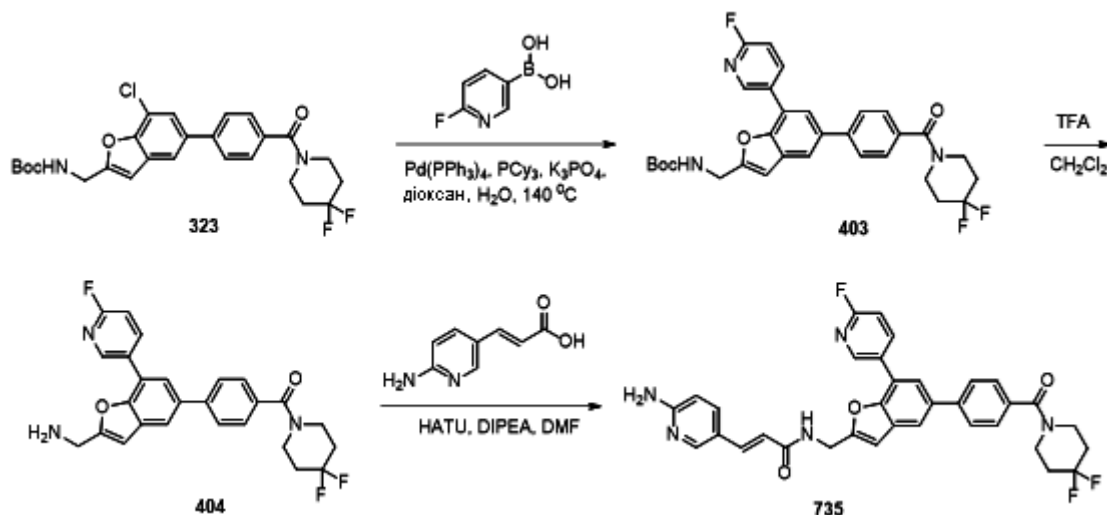
[00874] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (733) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (t, J=6 Гц, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95-7,83 (m, 5H), 7,64-7,53 (m, 3H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,49-6,30 (m, 4H), 4,60 (d, J=5 Гц, 2H), 3,80-3,43 (m, 4H), 2,13-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 661,3 [M+H]⁺, t_R=1,93 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3,5-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (734)



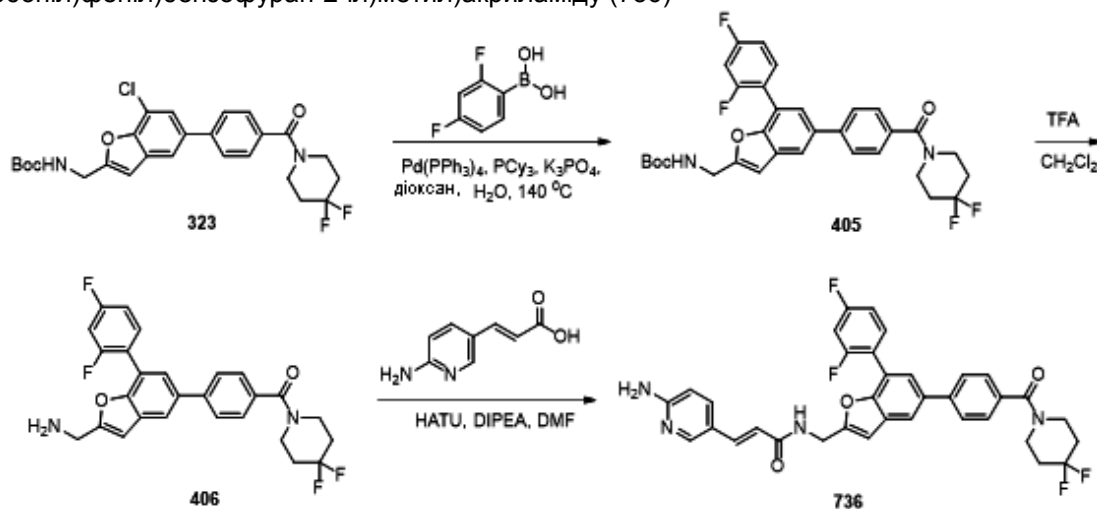
[00875] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3,5-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (734) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (t, J=5 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,41-7,29 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,50-6,32 (m, 4H), 4,62 (d, J=5 Гц, 2H), 3,80-3,44 (m, 4H), 2,15-2,01 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 629,3 [M+H]⁺, t_R=1,89 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(6-фторпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (735)



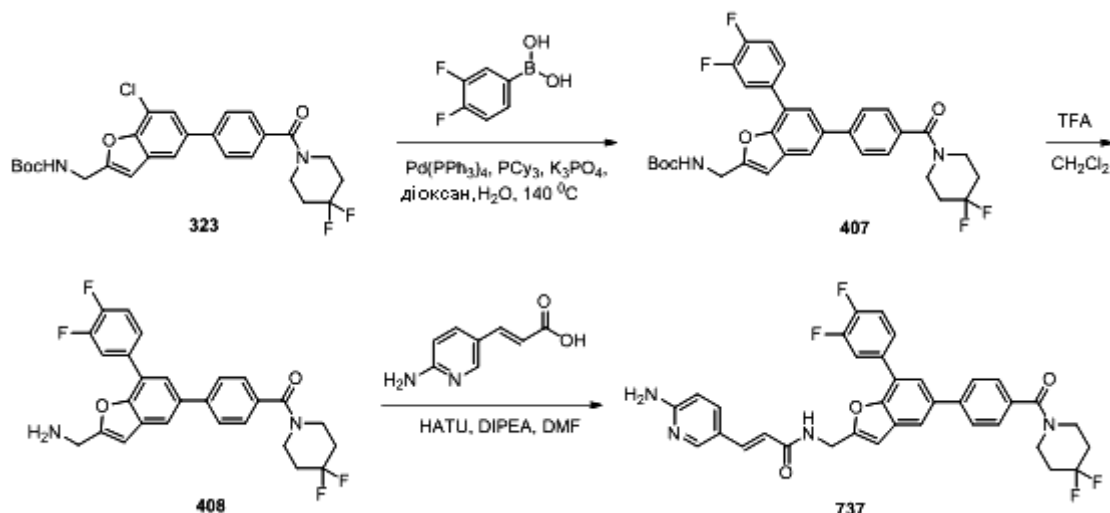
[00876] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(6-фторпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (735) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,84 (t, $J=5$ Гц, 1H), 8,65-8,58 (m, 1H), 8,23-8,03 (m, 4H), 7,99 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,93-7,86 (m, 3H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 2H), 6,96 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,59 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,80-3,45 (m, 4H), 2,15-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 612,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,78$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (736)



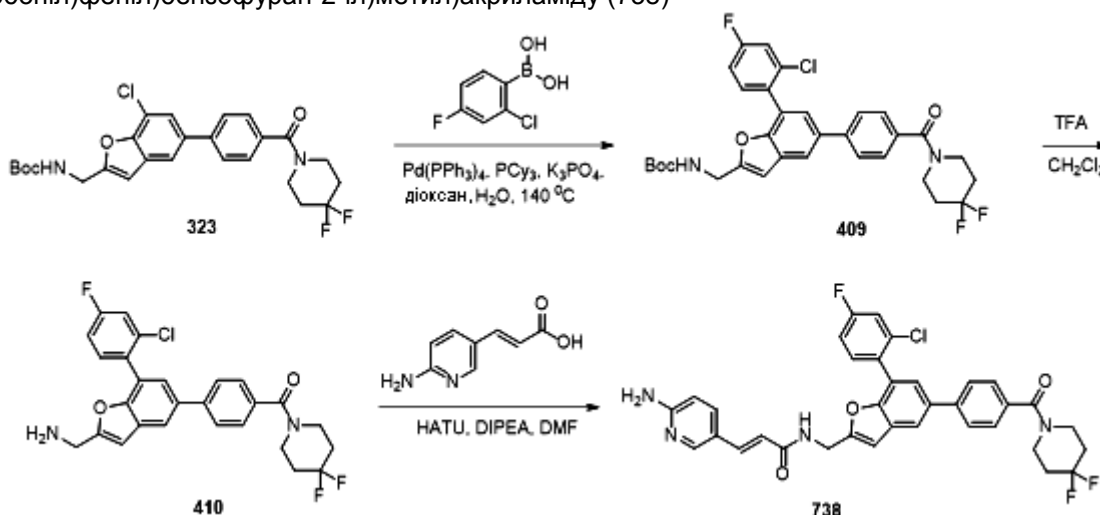
[00877] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (736) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63-8,57 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,64-7,43 (m, 5H), 7,37-7,25 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,50-6,36 (m, 4H), 4,53 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,80-3,43 (m, 4H), 2,13-1,98 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 628,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,02$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (737)



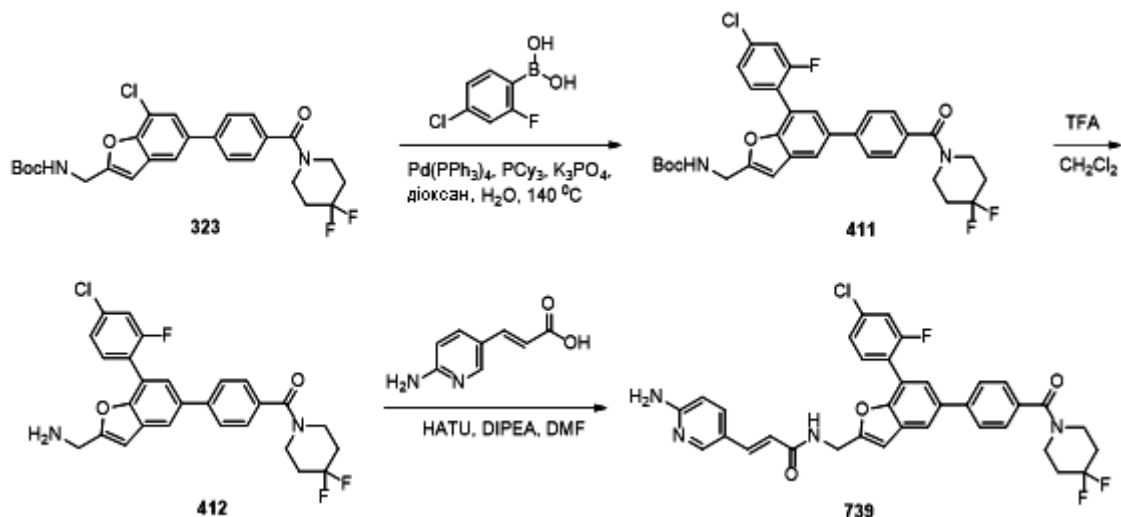
[00878] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (737) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (t, J=6 Гц, 1H), 8,15-8,06 (m, 2H), 7,97-7,79 (m, 5H), 7,65-7,53 (m, 4H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,50-6,39 (m, 4H), 4,61 (d, J=6 Гц, 2H), 3,80-3,42 (m, 4H), 2,16-1,96 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 629,3 [M+H]⁺, t_R=1,88 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (738)



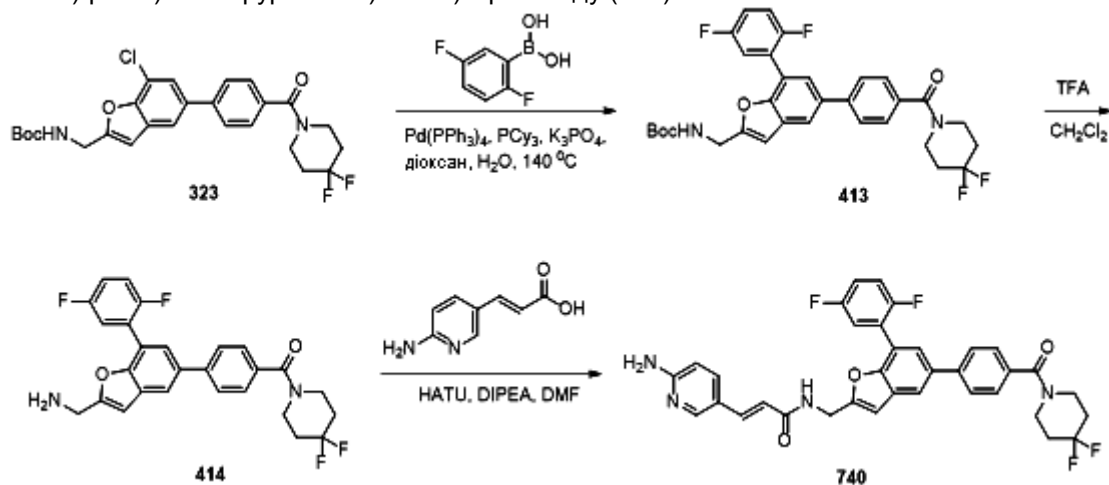
[00879] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (738) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08 (d, J=9 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,42-7,27 (m, 3H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,94 (d, J=9 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (d, J=16 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,85-3,45 (m, 4H), 2,09-1,84 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 645,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,50$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-хлор-2-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіридин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (739)



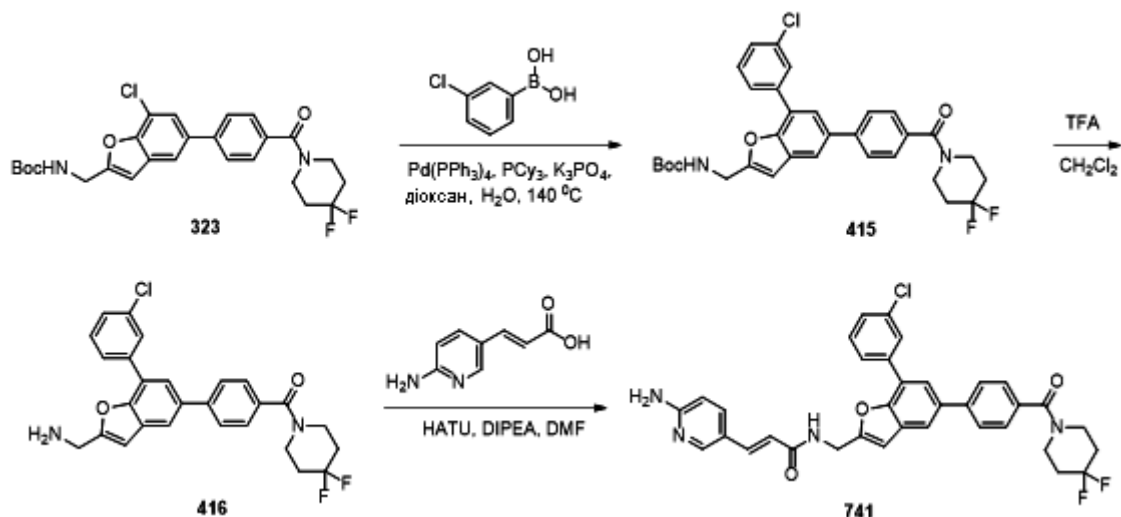
[00880] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-хлор-2-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (739) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J=9$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,84-7,55 (m, 9H), 7,47 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,07 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,63 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,94-3,60 (m, 4H), 2,19-1,97 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 645,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,92$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,5-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (740)



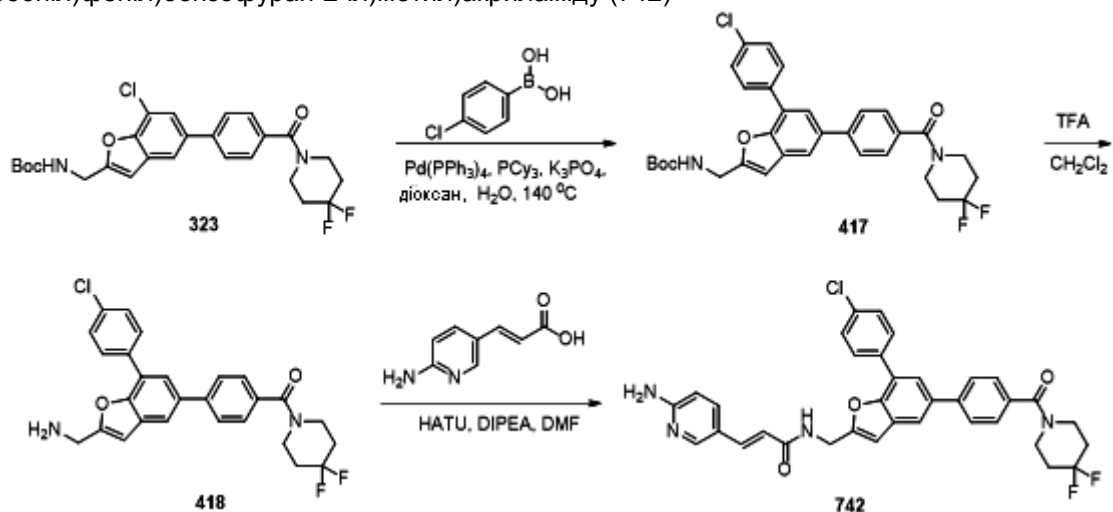
[00881] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,5-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (740) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,59 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,09-7,97 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,72-7,28 (m, 8H), 6,86 (s, 1H), 6,56-6,31 (m, 4H), 4,60-4,49 (m, 2H), 3,84-3,41 (m, 4H), 2,18-1,94 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 629,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,88$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (741)



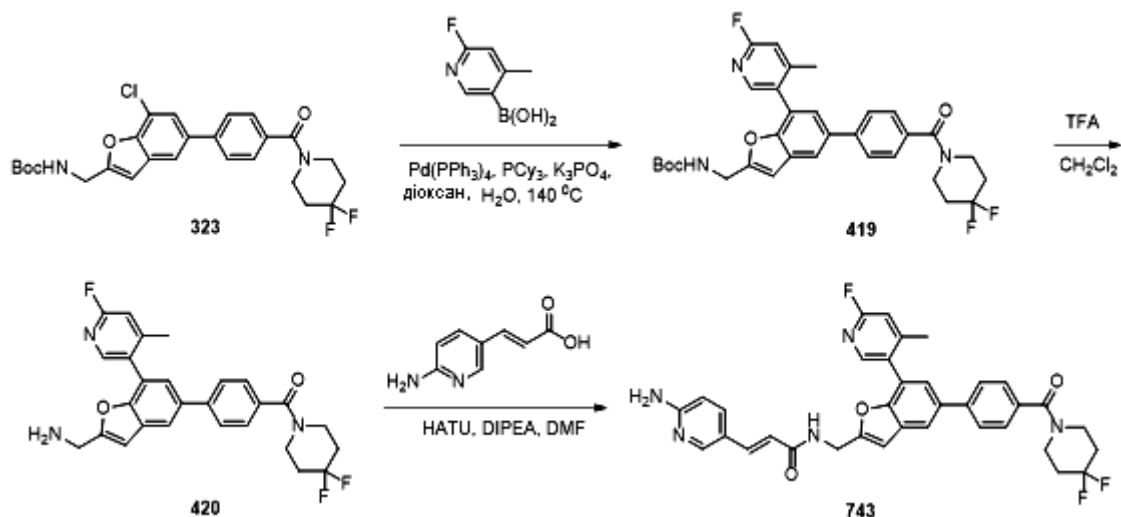
[00882] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (741) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65-8,56 (m, 1H), 8,13-7,77 (m, 7H), 7,70-7,48 (m, 5H), 7,36 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,56-6,36 (m, 4H), 4,70-4,48 (m, 2H), 3,84-3,40 (m, 4H), 2,18-1,96 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 627,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,91$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (742)



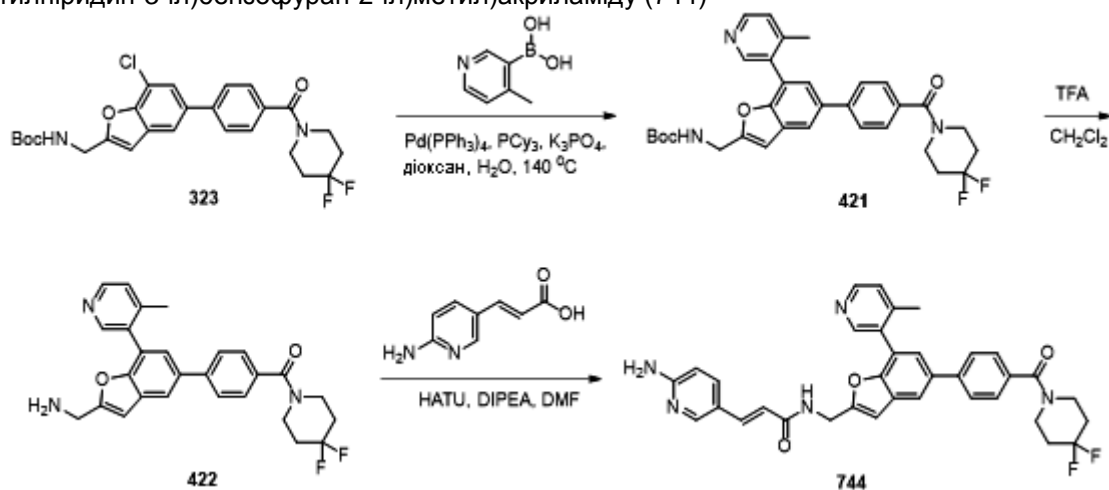
[00883] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-хлорфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (742) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66-8,58 (m, 1H), 8,13-7,51 (m, 12H), 7,36 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,57-6,31 (m, 4H), 4,68-4,51 (m, 2H), 3,85-3,42 (m, 4H), 2,19-1,96 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 627,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,94$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(6-фтор-4-метилпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (743)



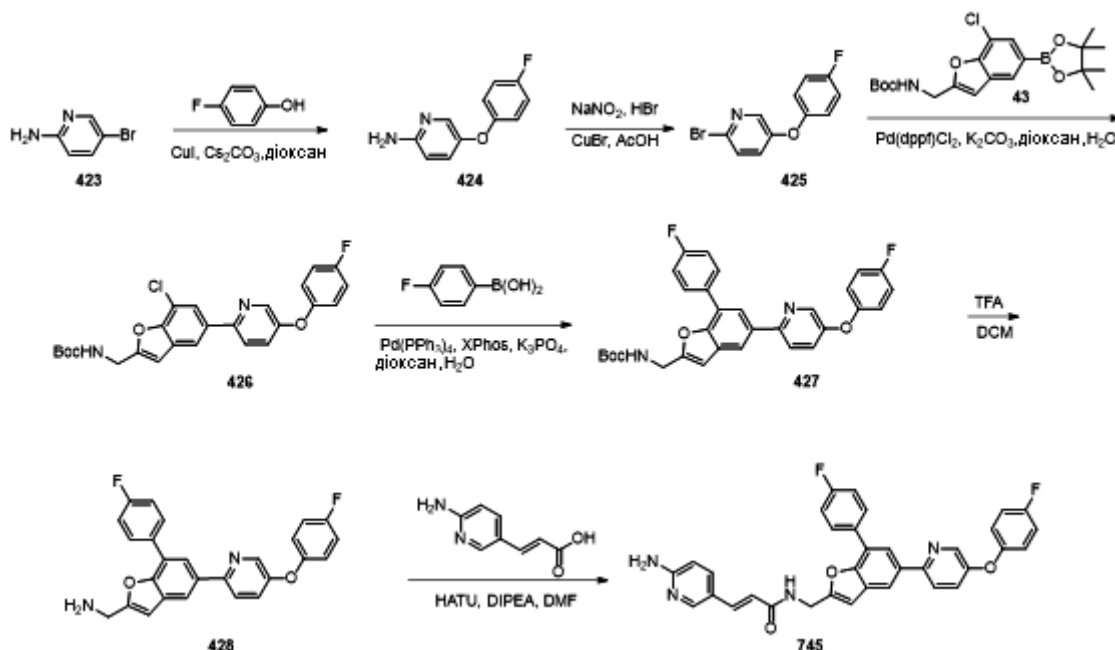
[00884] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(6-фтор-4-метилпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (743) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82-8,76 (m, 1H), 8,30-8,00 (m, 5H), 7,84 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,60-7,52 (m, 4H), 7,42 (d, J=16 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,97 (d, J=9 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,56 (d, J=16 Гц, 1H), 4,55 (d, J=5 Гц, 2H), 3,77-3,44 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 626,2 [M+H]⁺, t_R=1,41 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-метилпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (744)



[00885] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-метилпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (744) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). Вихід: 51 %. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84-8,69 (m, 3H), 8,39-8,04 (m, 5H), 7,88-7,54 (m, 6H), 7,42 (d, J=16 Гц, 1H), 7,00 (d, J=9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,58 (d, J=16 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,84-3,38 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 608,1 [M+H]⁺, t_R=1,30 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (745)



[00886] Синтез 5-(4-фторфенокси)піридин-2-аміну (424): 5-Бромпіридин-2-амін (423; 1 г, 5,8 ммоль) розчиняли в діоксані (20 мл). 4-Фторфенол (0,7 г, 5,8 ммоль), CuI (0,1 г, 0,6 ммоль) та Cs₂CO₃ (3,8 г, 11,6 ммоль) додавали при 25°C. Реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в воду (20 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 150 мг 5-(4-фторфенокси)піридин-2-аміну (424) у вигляді білої твердої речовини (13 % вихід). LCMS: маса/заряд 205,1 [M+H]⁺; t_R=1,23 хв.

[00887] Синтез 2-бром-5-(4-фторфенокси)піридину (3): 5-(4-Фторфенокси)піридин-2-амін (424; 200 мг, 1 ммоль) розчиняли в 5 мл AcOH, суміш охолоджували до 0 °C та дегазували. Додавали NaNO₂ (76 мг, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 0,5 год. додавали CuBr (170 мг, 1,2 ммоль) та водний розчин HBr (2 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розводили 20 мл H₂O, екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 100 мг 2-бром-5-(4-фторфенокси)піридину (425) у вигляді білої твердої речовини (37 % вихід). LCMS: маса/заряд 270,0 [M+H]⁺; t_R=1,73 хв.

[00888] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (426): Суміш 2-бром-5-(4-фторфенокси)піридину (425; 135 мг, 0,5 ммоль), трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (203 мг, 0,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (41 мг, 0,05 ммоль) та K₂CO₃ (138 мг, 1 ммоль) в 5 мл діоксану та 0,5 мл H₂O перемішували при 100 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили водою (10 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та розчинники видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 170 мг трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (426) у вигляді білої твердої речовини (71 % вихід). LCMS: маса/заряд 469,1 [M+H]⁺, t_R=1,89 хв.

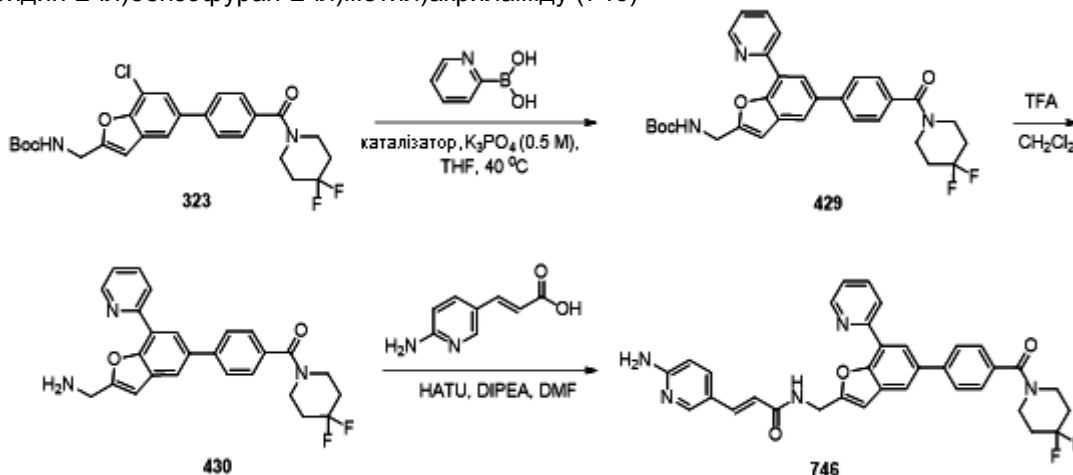
[00889] Синтез трет-бутил(5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (427): Трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (426; 180 мг, 0,4 ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (60 мг, 0,4 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (42 мг, 0,04 ммоль), XPhos (36 мг, 0,08 ммоль) та K₃PO₄ (170 мг, 0,8 ммоль) додавали в суміш діоксану (5 мл) та води (0,5 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 100 мг трет-бутил(5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату

(427) у вигляді білої твердої речовини (47 % вихід). LCMS: маса/заряд 529,2 [M+H]⁺; t_R=1,92 хв.

[00890] Синтез (5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (428): Трет-бутил(5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (427; 100 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл). Краплями додавали TFA (1 мл) при 0 °C. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (428), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (80 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 429,1 [M+H]⁺; t_R=1,49 хв.

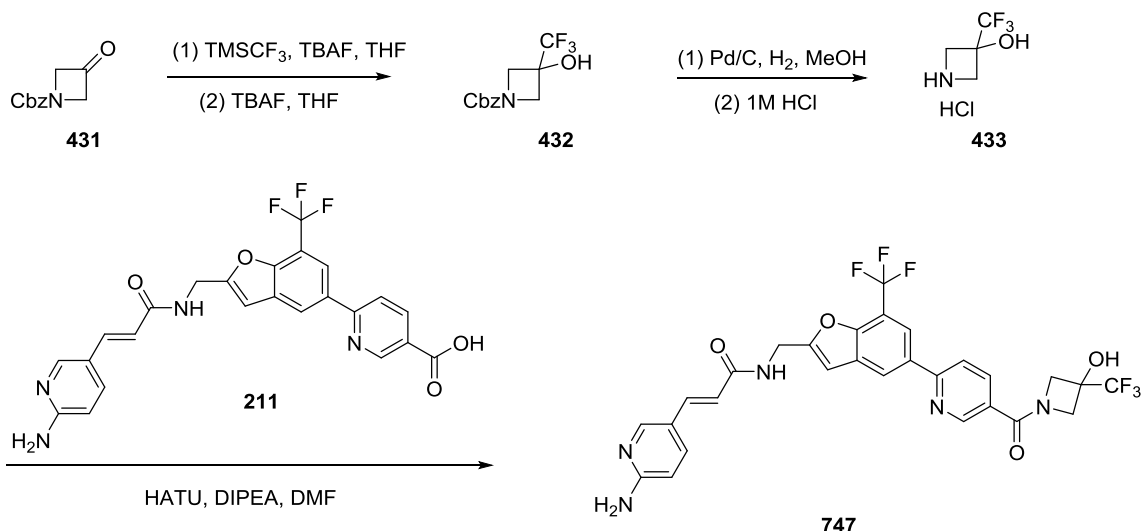
[00891] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (745): (5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанамін (428; 80 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл). (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (31 мг, 0,19 ммоль), HATU (72 мг, 0,19 ммоль) та DIPEA (50 мг, 0,38 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з одержанням (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (745) (45 мг, 41 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,23 (d, J=3 Гц, 1H), 7,94-7,76 (m, 6H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,15-6,99 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 6,48 (d, J=9 Гц, 1H), 6,35 (d, J=16 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 575,2 [M+H]⁺; t_R=2,01 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (746)



[00892] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (746) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (699). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,76-8,69 (m, 1H), 8,40-8,34 (m, 1H), 8,25 (d, J=2 Гц, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,75 (d, J=9 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,54-7,42 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,49 (d, J=16 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,95-3,61 (m, 4H), 2,18-2,04 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 594,2 [M+H]⁺; t_R=1,74 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (747)

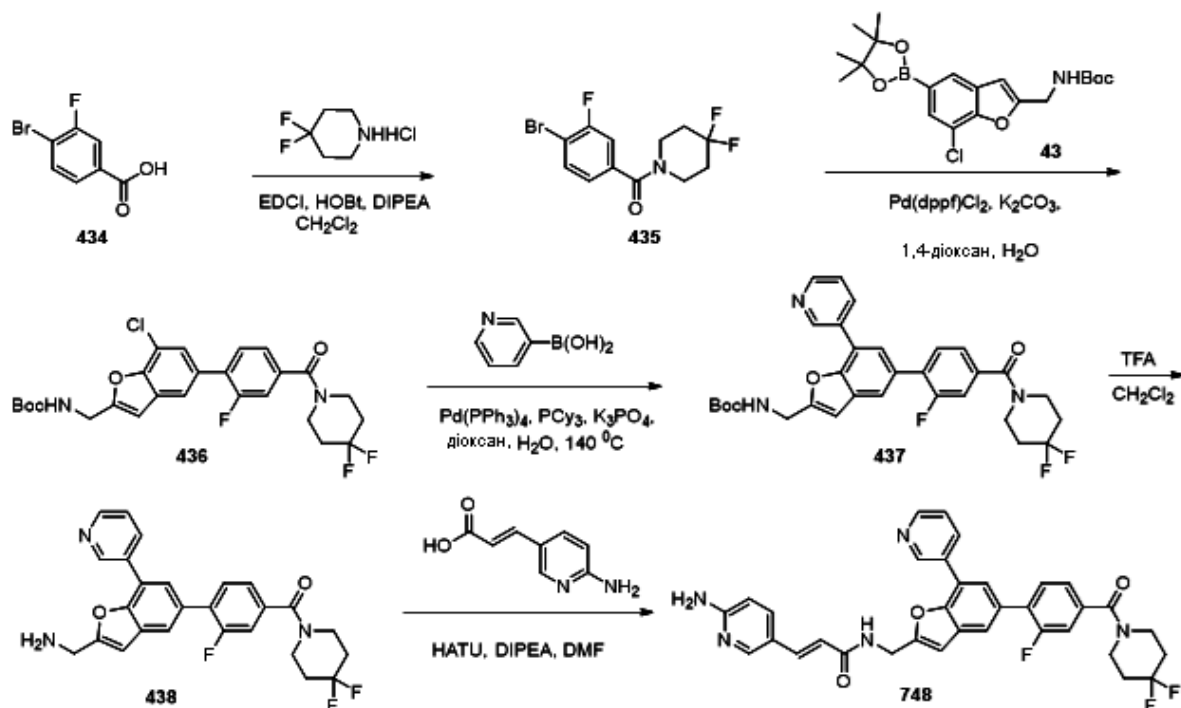


[00893] Синтез бензил-3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-карбоксилату (432): Бензил-3-оксазетидин-1-карбоксилат (431, 1,0 г, 6,1 ммоль) розчиняли в THF (20 мл). Краплями додавали TMSCF_3 (2,2 г, 9,1 ммоль) при 0 °C (крижана баня) за 5 хвилин, а потім TBAF (156 мг, 0,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хв. Додавали розчин TBAF (1,6 г, 6,1 ммоль) в THF (5 мл) при 0 °C. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 15 хв. Реакційну суміш розводили етилацетатом (20 мл), промивали водою (20 мл), сольовим розчином (30 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням бензил-3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-карбоксилату (432) (1,1 г, 82 % вихід) у вигляді білої твердої речовини, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,50-7,27 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,98 (s, 2H).

[00894] Синтез 3-(трифторметил)азетидин-3-олу гідрохлориду (433): Бензил-3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-карбоксилат (432, 500 мг, 1,9 ммоль) розчиняли в метанолі (40 мл). Додавали паладій на вугіллі (10 % Pd, 100 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат обробляли за допомогою HCl (2 мл, 1 н водний розчин). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням 3-(трифторметил)азетидин-3-олу гідрохлориду (433) (340 мг, 100 % вихід), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[00895] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (747): (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (747) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. (50 мг, 22 % вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,92-8,86 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27-8,17 (m, 4H), 8,13 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,62 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,71 (d, $J=10$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=5$ Гц, 2H), 4,41 (d, $J=9$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=10$ Гц, 1H), 4,12 (d, $J=11$ Гц, 1H), 2,93 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 606,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,40$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (748)



Синтез (4-бром-3-фторфеніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (435)

[00896] 4-Бром-3-фторбензойну кислоту (434; 2,2 г, 10 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (40 мл) та додавали 4,4-дифторпіперидин гідрохлорид (1,6 г, 10 ммоль) при 0 °С (крижана баня).
 5 Краплями додавали EDCI (2,3 г, 12 ммоль) та HOBT гідрат (1,6 г, 12 ммоль) додавали в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (2,6 г, 20 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 2 год. Реакційну суміш розводили за допомогою CH_2Cl_2 (100 мл), промивали водою (50 мл), сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням (4-бром-3-фторфеніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (435), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (3 г, 93 % вихід). LCMS: маса/заряд 322,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,63$ хв.

[00897] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (436): (4-Бром-3-фторфеніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (435; 786 мг, 2,45 ммоль), трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (43; 1 г, 2,45 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (204 мг, 0,25 ммоль) та K_2CO_3 (676 мг, 4,9 ммоль) додавали в суміш діоксану (20 мл) та води (2 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 95 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, фільтрат концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (20 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 1,0 г трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (436) у вигляді білої твердої речовини (78 % вихід). LCMS: маса/заряд 523,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2,06$ хв.

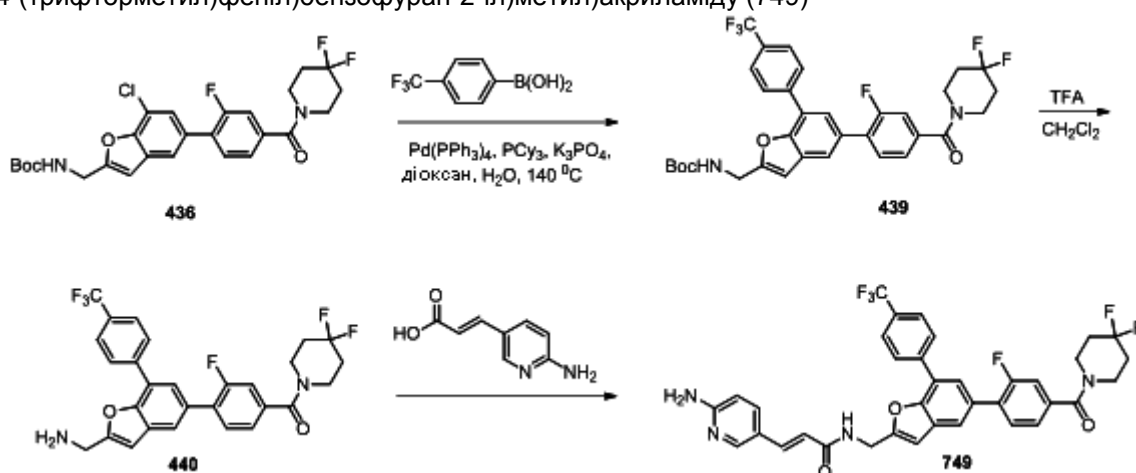
[00898] Синтез трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (437): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (436; 500 мг, 0,96 ммоль), піридин-3-ілборонову кислоту (177 мг, 1,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (222 мг, 0,19 ммоль), трициклогексилфосфін (81 мг, 0,29 ммоль) та K_3PO_4 (248 мг, 1,9 ммоль) додавали в суміш діоксану (10 мл) та води (2 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання при 140 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в 10 мл води, екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (50 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (437) у вигляді білої твердої речовини (240 мг, 44 % вихід). LCMS: маса/заряд 566,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,59$ хв.

[00899] Синтез (4-(2-(амінометил)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-5-іл)-3-фторфеніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (438): Трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (437; 240 мг, 0,43 ммоль)

розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл). Краплями додавали TFA (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (4-(2-(амінометил)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-5-іл)-3-фторфеніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (438), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (250 мг, 100 % вихід). LCMS: маса/заряд 466,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,56$ хв.

[00900] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (748): (4-(2-(Амінометил)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-5-іл)-3-фторфеніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (438; 250 мг, 0,43 ммоль) розчиняли в DMF (4 мл) та додавали (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (84 мг, 0,51 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали НАТУ (194 мг, 0,51 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (111 мг, 0,86 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням 38 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (748) (15 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,18 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,69-8,59 (m, 2H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,08 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,48 (d, $J=11$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,51-6,36 (m, 4H), 4,61 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,82-3,64 (m, 2H), 3,58-3,40 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 612,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,72$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (749)

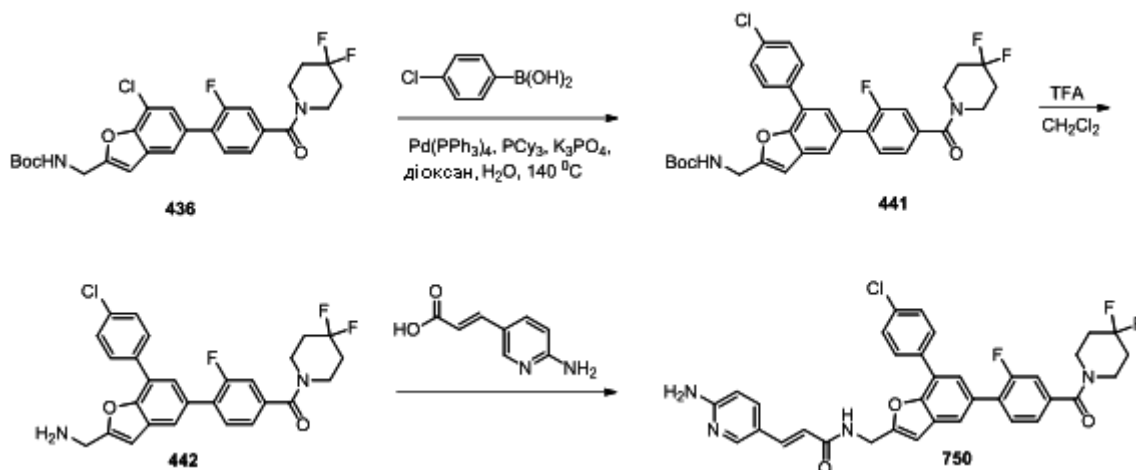


[00901] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (749) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (748). Вихід: 43 %. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (t, $J=5$ Гц, 1H), 8,22-8,14 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 3H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,49 (d, $J=11$ Гц, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,52-6,38 (m, 4H), 4,61 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,79-3,43 (m, 4H), 2,16-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 679,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,95$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (750)

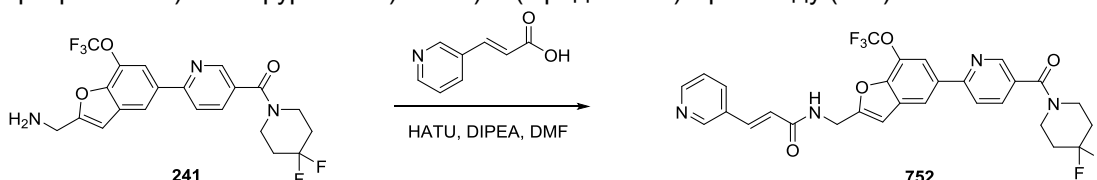
[00902] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (750) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (748). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7,68-7,56 (m, 4H), 7,48 (d, $J=11$ Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,51-6,39 (m, 4H), 4,59 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,79-3,42 (m, 4H), 2,15-2,00 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 645,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}}=1,51$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (751)



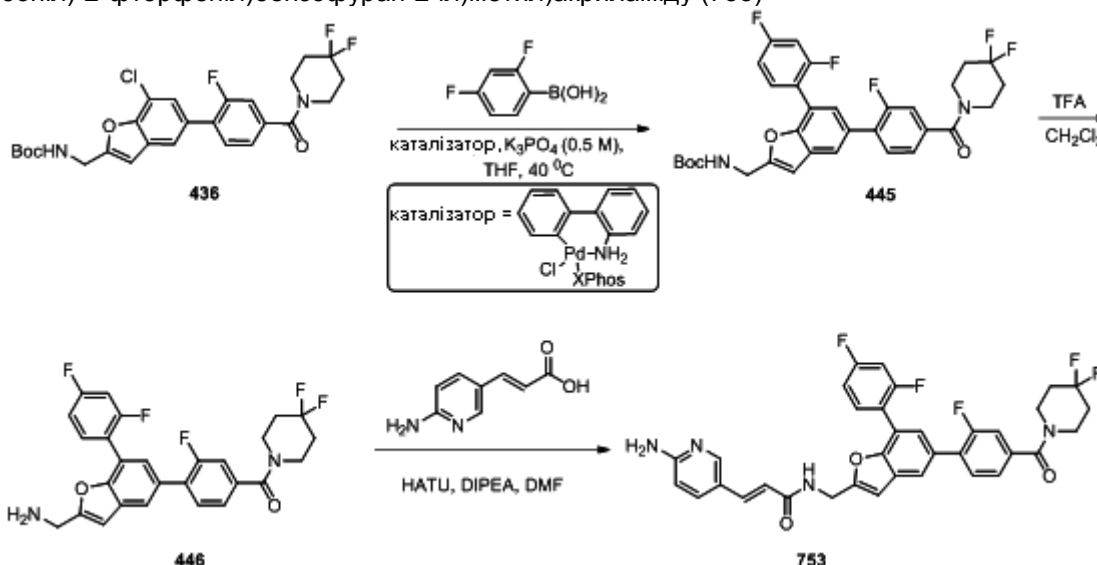
[00903] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (751) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (748). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (t, J=6 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (t, J=8 Гц, 1H), 7,68-7,56 (m, 4H), 7,48 (d, J=11 Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,51-6,39 (m, 4H), 4,59 (d, J=6 Гц, 2H), 3,79-3,42 (m, 4H), 2,15-2,00 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 645,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,51$ хв.

Синтез (E)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (752)



[00904] (E)-N-((5-(5-(4,4-Дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід (752) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 27 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (t, J=6 Гц, 1H), 8,81-8,74 (m, 2H), 8,60-8,54 (m, 1H), 8,45 (d, J=2 Гц, 1H), 8,20-8,11 (m, 2H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,55 (d, J=16 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (d, J=16 Гц, 1H), 4,65 (d, J=6 Гц, 2H), 3,79-3,44 (m, 4H), 2,15-2,02 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 587,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,82$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (753)



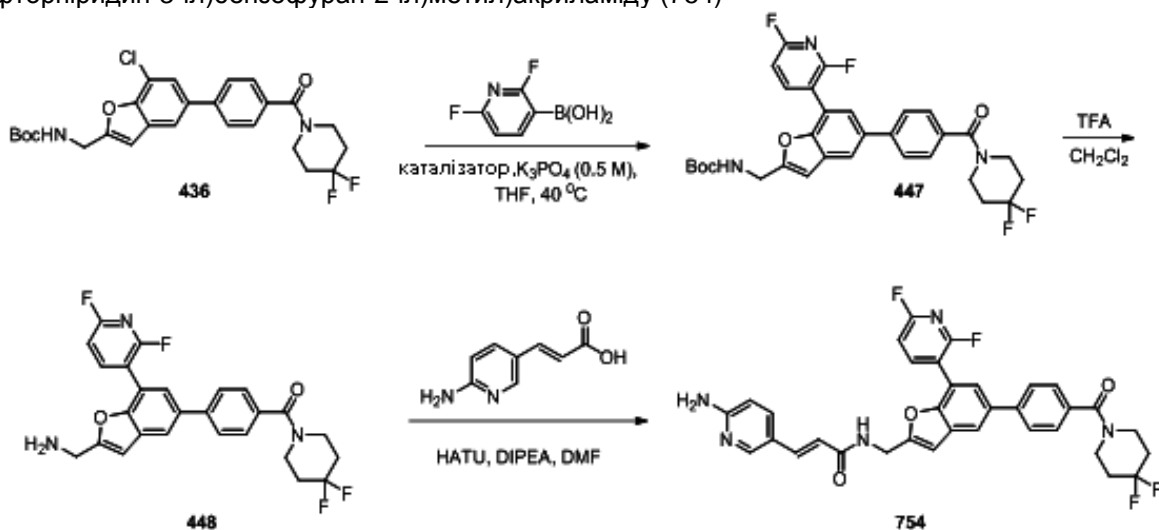
[00905] Синтез трет-бутил(7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (445): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (436; 150 мг, 0,29

ммоля), 2,4-дифторфенілборонову кислоту (68 мг, 0,43 ммоля), каталізатор (23 мг, 0,03 ммоля) та K_3PO_4 (1,2 мл, 0,6 ммоля, 0,5 M) додавали в THF (4 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 40 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (445) (160 мг, 92 % вихід). LCMS: маса/заряд 601,2 $[M+H]^+$; $t_R=1,82$ хв.

[00906] Синтез (4-(2-(амінометил)-7-(2,4-дифторфеніл)бензофуран-5-іл)-3-фторфеніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (446): Трет-бутил(7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (445; 160 мг, 0,27 ммоля) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл). Додавали TFA (3 мл) при 0 °C (крижана баня). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та концентрували при зниженому тиску з одержанням 133 мг (4-(2-(амінометил)-7-(2,4-дифторфеніл)бензофуран-5-іл)-3-фторфеніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (446), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (100 % вихід). LCMS: маса/заряд 501,1 $[M+H]^+$; $t_R=1,27$ хв.

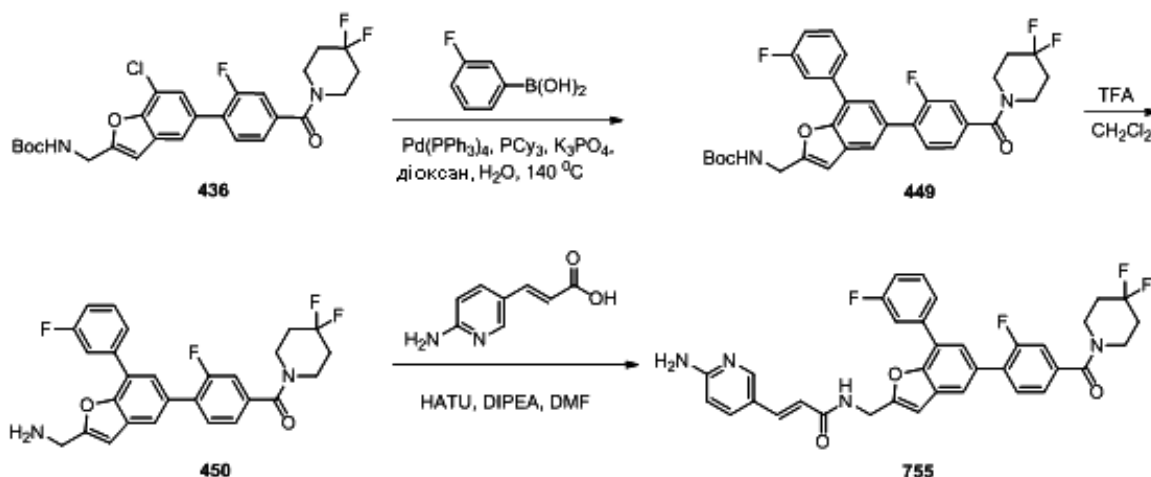
[00907] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (753): (4-(2-(Амінометил)-7-(2,4-дифторфеніл)бензофуран-5-іл)-3-фторфеніл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (446; 130 мг, 0,25 ммоля) розчиняли в DMF (5 мл) та додавали (E)-3-(піридин-3-іл)акрилову кислоту (46 мг, 0,28 ммоля) при 0 °C. Краплями додавали HATU (148 мг, 0,39 ммоля) в цю реакційну суміш при 0 °C, а потім DIPEA (100 мг, 0,78 ммоля). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з виходом 60 мг (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (753). Вихід (36 %). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,06 (d, J=2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, J=16 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,46 (d, J=16 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,95-3,58 (m, 4H), 2,20-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 647,2 $[M+H]^+$, $t_R=1,88$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(2,6-дифторпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (754)



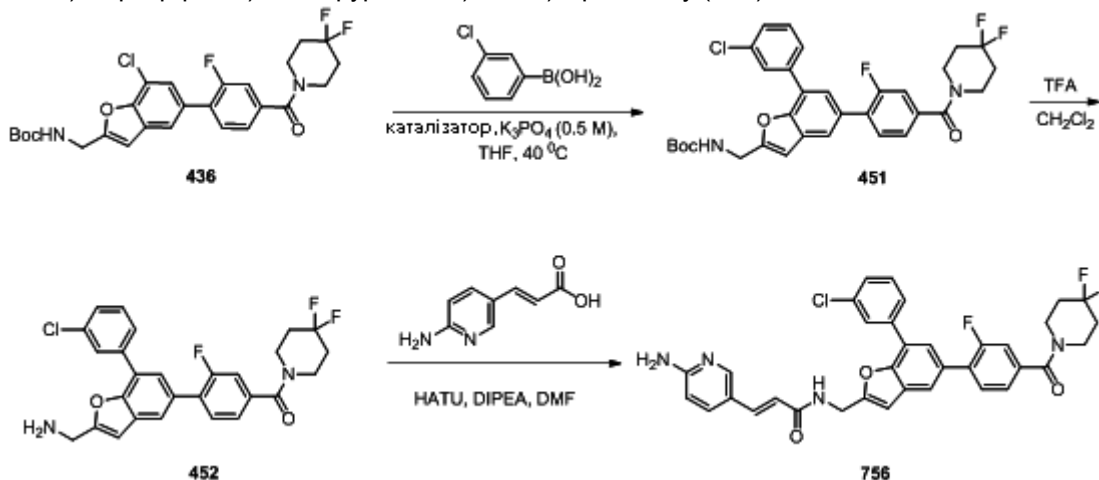
[00908] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(2,6-дифторпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (754) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (753). Вихід: 28 %. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,62-8,51 (m, 2H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,34 (d, J=16 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,50-6,36 (m, 4H), 4,55 (d, J=5 Гц, 2H), 3,77-3,41 (m, 4H), 2,14-1,97 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 630,3 $[M+H]^+$, $t_R=1,81$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (755)



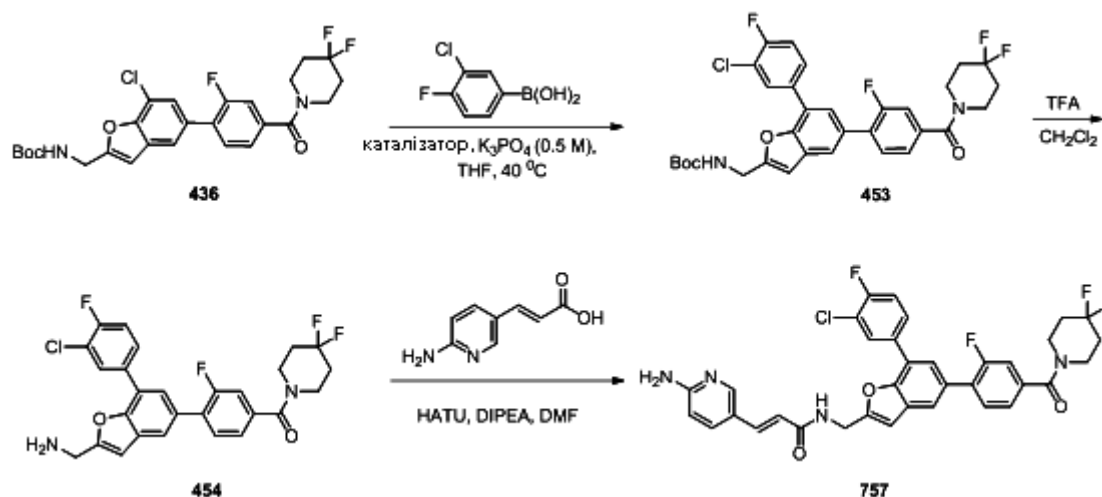
[00909] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (755) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (753). Вихід: 34 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,24-8,03 (m, 4H), 7,86-7,38 (m, 9H), 7,29 (t, $J=9$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,60 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,77-3,44 (m, 4H), 2,15-2,00 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 629,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,47$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (756)



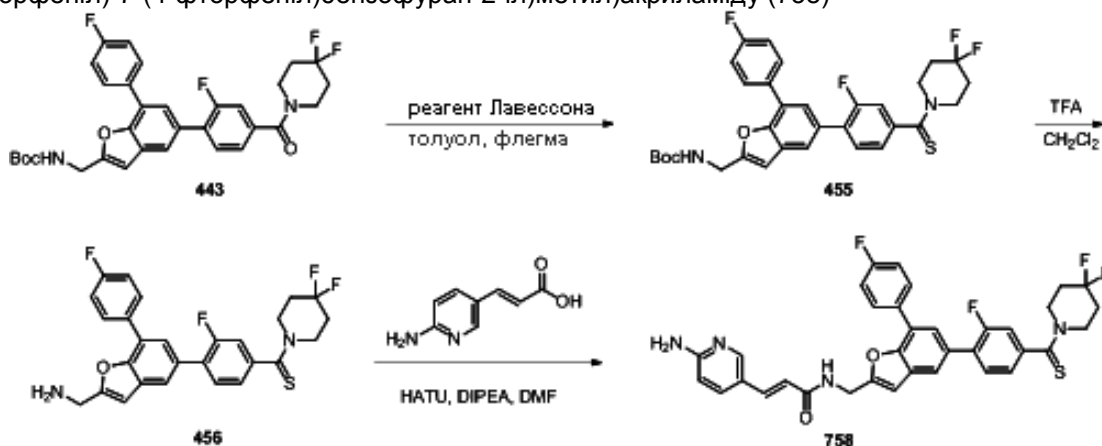
[00910] (E)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (756) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (753). Вихід: 15 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08-8,05 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,85 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,61 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,94-3,60 (m, 4H), 2,20-2,03 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 645,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,93$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (757)



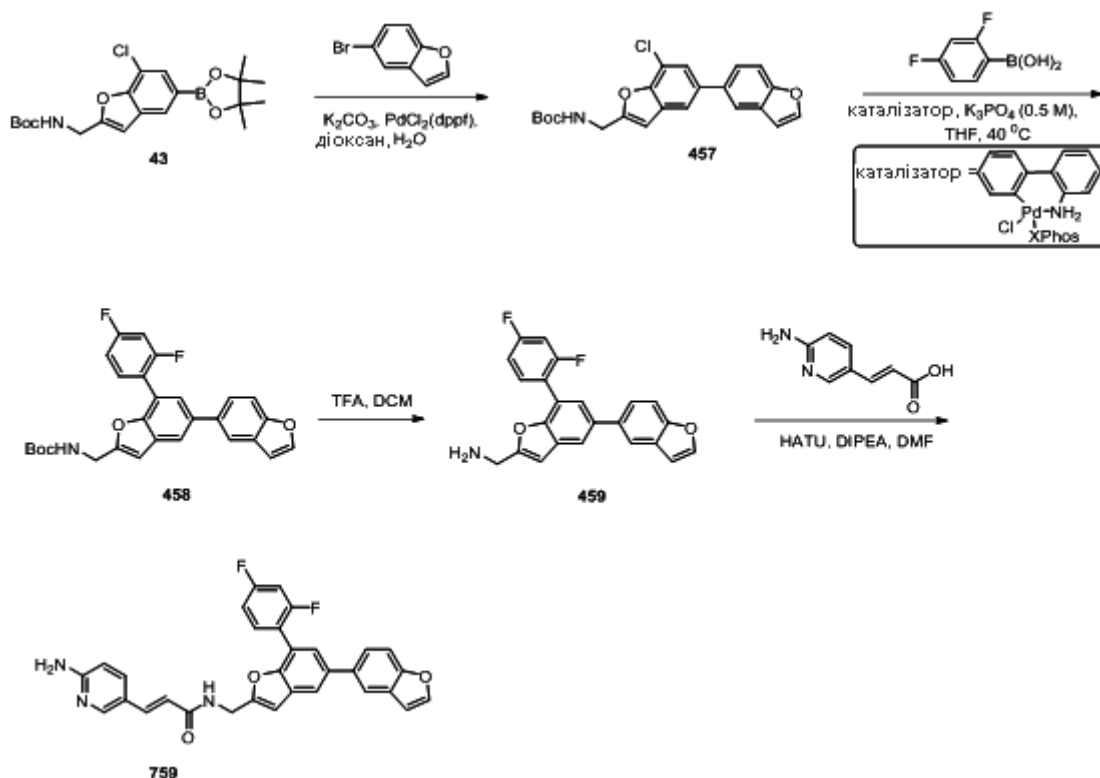
[00911] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (757) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (753). Вихід: 8 %. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,61 (t, J=5 Гц, 1H), 8,20-8,14 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (t, J=8 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,47 (d, J=11 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=16 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,49-6,38 (m, 4H), 4,61 (d, J=5 Гц, 2H), 3,79-3,43 (m, 4H), 2,15-1,99 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 663,2 $[M+H]^+$, $t_R=1,90$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)-2-фторфеніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (758)



[00912] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)-2-фторфеніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (758) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (705). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,61 (t, J=6 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (t, J=8 Гц, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,42-7,27 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,52-6,38 (m, 4H), 4,60 (d, J=6 Гц, 2H), 4,48-4,38 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 2H), 2,33-2,09 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 645,3 $[M+H]^+$, $t_R=1,99$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5,5'-бібензофуран-2-іл)метил)акриламід (759)



[00913] Синтез трет-бутил(7-хлор-5,5'-бібензофуран-2-іл)метилкарбамату (457): Трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (43; 1,2 г, 3 ммоль), 5-бромбензофуран (500 мг, 2,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (200 мг, 0,25 ммоль) та K₂CO₃ (1 г, 7,5 ммоль) додавали в суміш (10:1) діоксану (20 мл) та води (2 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 90 °С в атмосфері азоту протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 720 мг трет-бутил(7-хлор-5,5'-бібензофуран-2-іл)метилкарбамату (457) у вигляді безбарвного масла (вихід 71 %). LCMS: маса/заряд 420,0 [M+Na]⁺, t_R=1,91 хв.

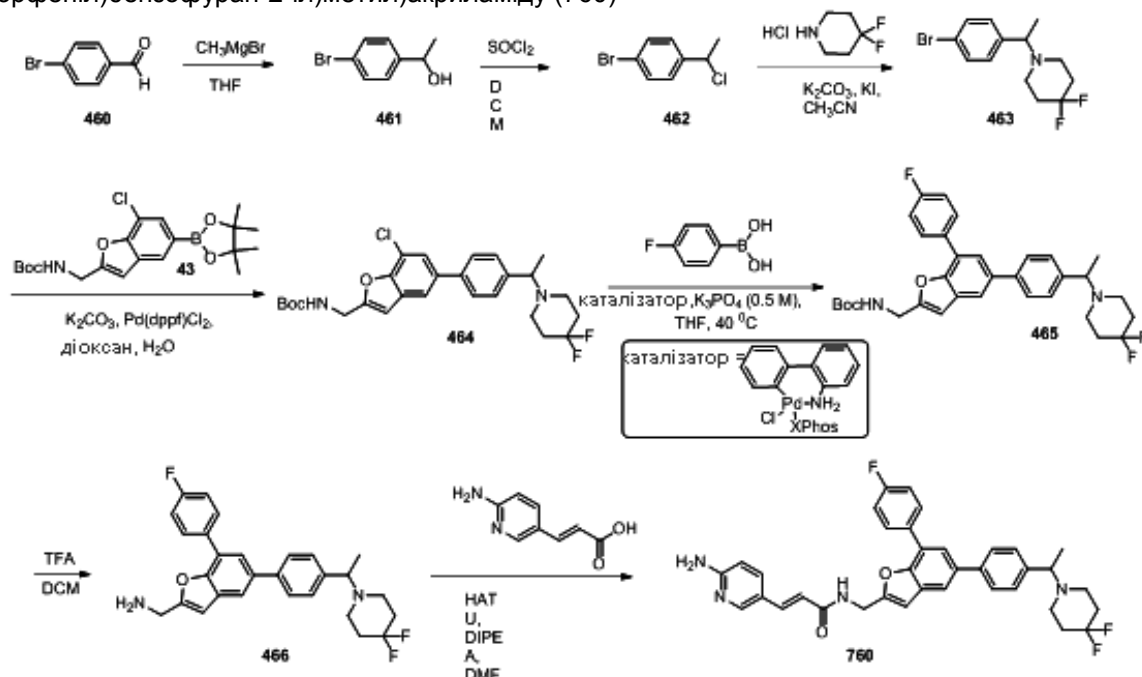
[00914] Синтез трет-бутил(7-(2,4-дифторфеніл)-5,5'-бібензофуран-2-іл)метилкарбамату (458): Трет-бутил(7-хлор-5,5'-бібензофуран-2-іл)метилкарбамат (457; 500 мг, 1,3 ммоль), 2,4-дифторфенілборонову кислоту (300 мг, 1,9 ммоль), каталізатор (76 мг, 0,13 ммоль) та K₃PO₄ (7,6 мл, 3,8 ммоль, 0,5 M) додавали в THF (20 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 40 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-10 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(7-(2,4-дифторфеніл)-5,5'-бібензофуран-2-іл)метилкарбамату (458) (470 мг, 56 % вихід). LCMS: маса/заряд 498,0 [M+Na]⁺; t_R=1,92 хв.

[00915] Синтез (7-(2,4-дифторфеніл)-5,5'-бібензофуран-2-іл)метанаміну (459): Трет-бутил(7-(2,4-дифторфеніл)-5,5'-бібензофуран-2-іл)метилкарбамат (458; 150 мг, 0,32 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл). Додавали TFA (2 мл) при 0 °С (крижана баня). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням 118 мг (7-(2,4-дифторфеніл)-5,5'-бібензофуран-2-іл)метанаміну (459), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (100 % вихід). LCMS: маса/заряд 359,0 [M-NH₂]⁺; t_R=1,45 хв.

[00916] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5,5'-бібензофуран-2-іл)метил)акриаміду (759): (7-(2,4-Дифторфеніл)-5,5'-бібензофуран-2-іл)метанамін (459; 118 мг, 0,31 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та додавали (Е)-3-(піридин-3-іл)акрилову кислоту (56 мг, 0,34 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали HATU (130 мг, 0,34 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (120 мг, 0,93 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з виходом 45 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5,5'-бібензофуран-2-іл)метил)акриаміду (759). Вихід (27 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (t, J=5 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, J=2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,70-7,57 (m, 4H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,34 (d, J=16 Гц, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,01 (d, J=2 Гц, 1H), 6,85 (s,

1H), 6,49-6,36 (m, 4H), 4,54 (d, J=5 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 522,2 [M+H]⁺, t_R=1,99 хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (760)



5 [00917] Синтез 1-(4-бромфеніл)етанолу (461): 4-Бромбензальдегід (460; 3 г, 16,2 ммоль) розчиняли в THF (100 мл). Суміш охолоджували до 0⁰С (крижана баня). Краплями додавали метилмагнію бромід (8,1 мл, 24,3 ммоль, 3 М в етері) за 30 хв. Реакційну суміш перемішували при 0⁰С протягом 2 год., гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (20 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (0-20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 2,6 г 1-(4-бромфеніл)етанолу (461) у вигляді безбарвного масла (80 % вихід).

10 [00918] Синтез 1-бром-4-(1-хлоретил)бензолу (462): 1-(4-Бромфеніл)етанол (461; 1,1 г, 5,5 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (50 мл). Суміш охолоджували до 0⁰С (крижана баня). Краплями додавали SOCl₂ (10 мл) за 10 хв. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури, а потім нагрівали при 50⁰С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який розчиняли в EtOAc (150 мл). Суміш промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (100 мл), сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували з одержанням 940 мг 1-бром-4-(1-хлоретил)бензолу (462) у вигляді безбарвного масла (78 % вихід).

20 [00919] Синтез 1-(1-(4-бромфеніл)етил)-4,4-дифторпіперидину (463): 1-Бром-4-(1-хлоретил)бензол (462; 1,4 г, 6,2 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (80 мл). Додавали 4,4-дифторпіперидину гідрохлорид (1,2 г, 7,4 ммоль), K₂CO₃ (2,6 г, 18,6 ммоль) та KI (100 мг, 0,6 ммоль) при 25⁰С. Реакційну суміш нагрівали при 80⁰С протягом 6 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили водою (60 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (0-10 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 1,5 г 1-(1-(4-бромфеніл)етил)-4,4-дифторпіперидину (463) у вигляді безбарвного масла (79 % вихід). LCMS: маса/заряд 304,0 [M+H]⁺, t_R=1,29 хв.

30 [00920] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (464): Суміш 1-(1-(4-бромфеніл)етил)-4,4-дифторпіперидину (463; 740 мг, 2,4 ммоль), трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (43; 1,2 г, 2,9 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (195 мг, 0,2 ммоль) та K₂CO₃ (1 г, 7,2 ммоль) в 20 мл діоксану та 2 мл H₂O нагрівали при 100 °С в атмосфері азоту протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 800 мг трет-бутил(7-хлор-5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-

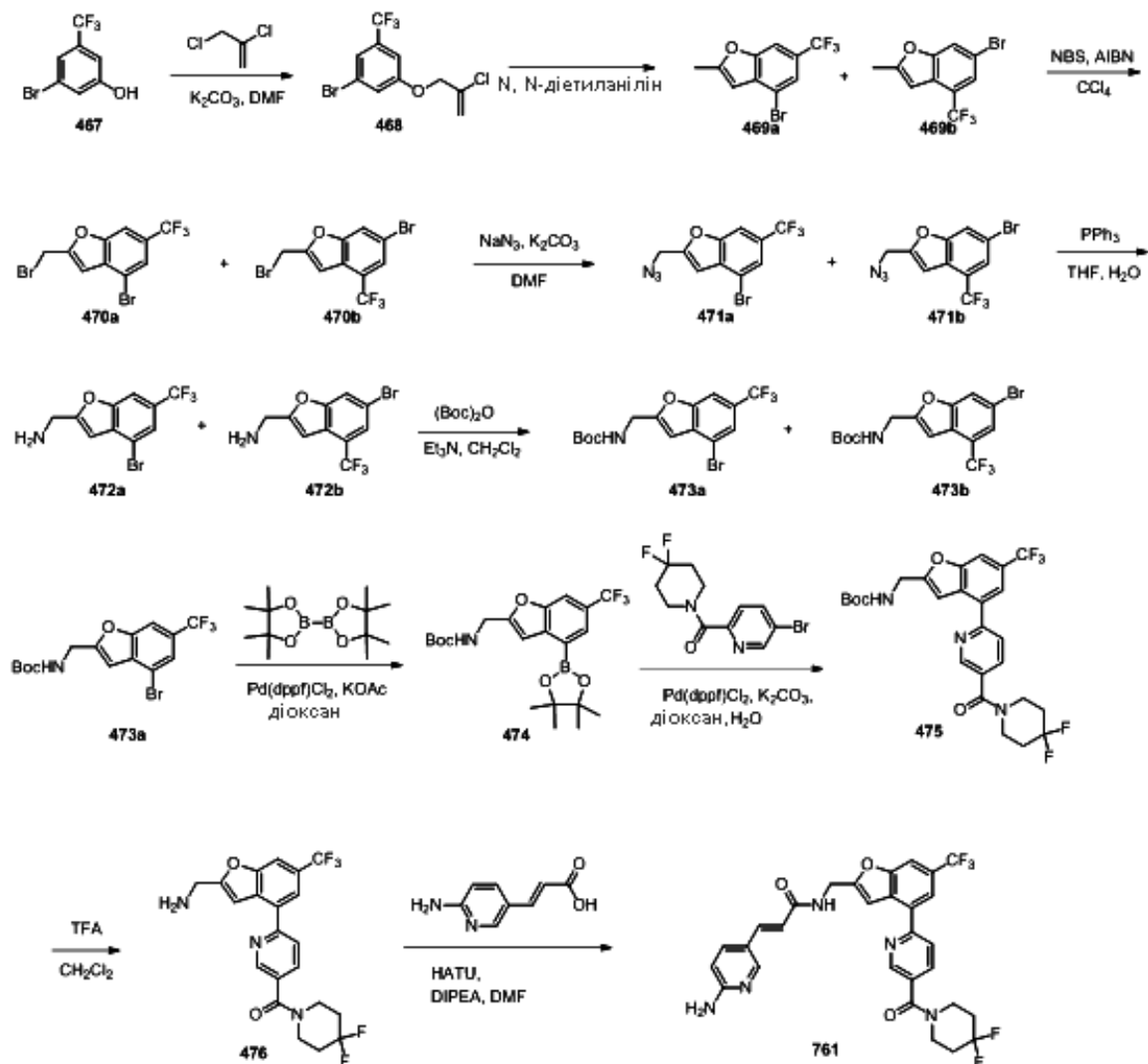
іл)етил)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (464) у вигляді безбарвного масла (65 % вихід). LCMS: маса/заряд 505,1 [M+H]⁺, t_R=1,53 хв.

[00921] Синтез трет-бутил(5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (465): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (464; 320 мг, 0,63 ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (132 мг, 0,95 ммоль), каталізатор (35 мг, 0,06 ммоль) та K₃PO₄ (3,8 мл, 1,9 ммоль, 0,5 M) додавали в THF (10 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 40 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (465) (350 мг, 98 % вихід). LCMS: маса/заряд 444,2 [M-120]⁺; t_R=2,37 хв.

[00922] Синтез (5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (466): Трет-бутил(5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (465; 140 мг, 0,25 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл). Додавали TFA (2 мл) при 0 °C (крижана баня). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням 115 мг (5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (466), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (100 % вихід). LCMS: маса/заряд 344,1 [M-120]⁺; t_R=1,27 хв.

[00923] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (760): (5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанамін (466; 115 мг, 0,25 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та додавали (Е)-3-(піридин-3-іл)акрилову кислоту (46 мг, 0,28 ммоль) при 0 °C. Краплями додавали HATU (110 мг, 0,28 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °C, а потім DIPEA (97 мг, 0,75 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з виходом 12 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (760). Вихід (7 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,80-7,63 (m, 5H), 7,53-7,41 (m, 3H), 7,25 (t, J=8 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,48 (d, J=16 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,64 (q, J=6 Гц, 1H), 2,71-2,54 (m, 4H), 2,07-1,91 (m, 4H), 1,47 (d, J=6 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 611,3 [M+H]⁺, t_R=2,11 хв.

[00924] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((4-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (761)



[00925] Синтез 1-бром-3-(2-хлоралілокси)-5-(трифторметил)бензолу (468): 3-Бром-5-(трифторметил)фенол (467; 5 г, 20,7 ммоль) розчиняли в 50 мл DMF. Додавали 2,3-дихлорпроп-1-ен (4,6 г, 41,4 ммоль) та K_2CO_3 (5,7 г, 41,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили H_2O (100 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні розчинники промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (петролейний етер) з одержанням 6,4 г 1-бром-3-(2-хлоралілокси)-5-(трифторметил)бензолу (468) у вигляді безбарвної рідини. Вихід (98 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,63 (s, 2H).

[00926] Синтез 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)бензофурану (469a) та 6-бром-2-метил-4-(трифторметил)бензофурану (469b): 1-Бром-3-(2-хлоралілокси)-5-(трифторметил)бензол (468; 6,4 г, 20,3 ммоль) розчиняли в 20 мл N, N-диетиланіліну. Реакційну суміш нагрівали при 220 °C протягом 15 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали 100 мл EtOAc. Суміш промивали 2 н водним розчином HCl (100 мл X 3), сольовим розчином (60 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (петролейний етер) з одержанням суміші 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)бензофурану (469a) та 6-бром-2-метил-4-(трифторметил)бензофурану (469b) у вигляді білої твердої речовини (2,8 г, 49 % вихід). LCMS: t_R =1,95 хв.

[00927] Синтез 4-бром-2-(бромметил)-6-(трифторметил)бензофурану (470a) та 6-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметил)бензофурану (470b): Суміш 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)бензофурану (469a) та 6-бром-2-метил-4-(трифторметил)бензофурану (469b) (1 г, 3,6 ммоль) розчиняли в 40 мл CCl_4 . Додавали NBS (770 мг, 4,3 ммоль) та AIBN (118 мг, 0,7 ммоль). Реакційну суміш дегазували та нагрівали при 80 °C протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували при

зниженому тиску з одержанням суміші 4-бром-2-(бромметил)-6-(трифторметил)бензофурану (470a) та 6-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметил)бензофурану (470b), яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії (1,2 г, 86 % вихід). LCMS: t_R =1,92 хв.

[00928] Синтез 2-(азидометил)-4-бром-6-(трифторметил)бензофурану (471a) та 2-(азидометил)-6-бром-4-(трифторметил)бензофурану (471b): Суміш 4-бром-2-(бромметил)-6-(трифторметил)бензофурану (470a) та 6-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметил)бензофурану (470b) (1,2 г, 3,3 ммоль) розчиняли в 50 мл DMF. Додавали NaN_3 (325 мг, 5 ммоль) та K_2CO_3 (926 мг, 6,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год., розводили з H_2O (100 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3), промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням суміші 2-(азидометил)-4-бром-6-(трифторметил)бензофурану (471a) та 2-(азидометил)-6-бром-4-(трифторметил)бензофурану (471b) у вигляді жовтої твердої речовини, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (950 мг, 88 % вихід). LCMS: t_R =1,89 хв.

[00929] Синтез (4-бром-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанаміну (472a) та (6-бром-4-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанаміну (472b): 2-(Азидометил)-4-бром-6-(трифторметил)бензофуран (471a) та 2-(азидометил)-6-бром-4-(трифторметил)бензофуран (471b) (950 мг, 2,9 ммоль) розчиняли в 30 мл THF. Додавали PPh_3 (1,1 г, 4,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та додавали H_2O (10 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc) з одержанням суміші (4-бром-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанаміну (472a) та (6-бром-4-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанаміну (472b) (800 мг, 91 % вихід). LCMS: маса/заряд 277,0 $[\text{M}-55]^+$; t_R =1,91 хв.

[00930] Синтез трет-бутил(4-бром-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (473a) та трет-бутил(6-бром-4-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (473b)

[00931] (4-Бром-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанамін (472a) та (6-бром-4-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метанамін (472b) (800 мг, 2,7 ммоль) розчиняли в дихлорметані (40 мл). Ди-трет-бутилдикарбонат (1,2 г, 5,4 ммоль) та триетиламін (819 мг, 8,1 ммоль) додавали при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (20 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням суміші трет-бутил(4-бром-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (473a) та трет-бутил(6-бром-4-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (473b) (900 мг, 84 % вихід). LCMS: маса/заряд 338,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; t_R =2,18 хв. Дві сполуки відділяли одну від одної хіральною HPLC (колонка (R, R)-Whelk-O1) з одержанням 290 мг трет-бутил(4-бром-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (473a) та 270 мг трет-бутил(6-бром-4-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (473b).

[00932] Синтез трет-бутил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (474): Трет-бутил(4-бром-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (473a; 200 мг, 0,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (190 мг, 0,7 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (37 мг, 0,05 ммоль) та калію ацетат (98 мг, 1 ммоль) додавали в 20 мл діоксану та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 6 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (15 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 200 мг трет-бутил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (474) у вигляді жовтої твердої речовини (85 % вихід). LCMS: маса/заряд 464,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, t_R =1,94 хв.

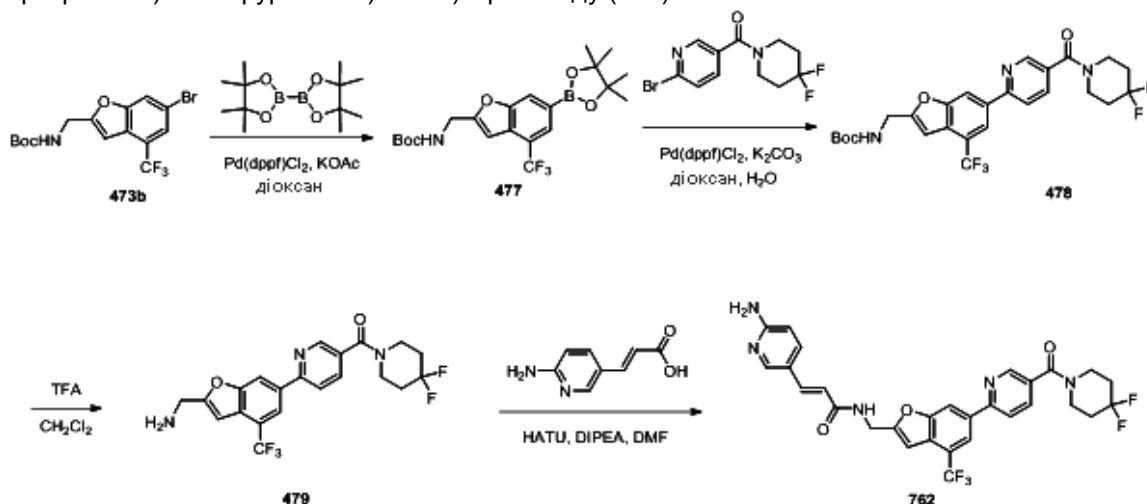
[00933] Синтез трет-бутил(4-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (475): Суміш трет-бутил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (474; 200 мг, 0,45 ммоль), (6-бромпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (213 мг, 0,7 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (37 мг, 0,05 ммоль) та K_2CO_3 (124 мг, 0,9 ммоль) в 30 мл діоксану та 5 мл H_2O нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та очищали препаративною TLC (33 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 110 мг трет-бутил(4-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (475) у вигляді білої твердої речовини. Вихід (45 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,92-3,61 (m, 4H), 2,11 (s, 4H), 1,20 (s, 9H). LCMS: маса/заряд 540,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R =2,01 хв.

[00934] Синтез (6-(2-(амінометил)-6-(трифторметил)бензофуран-4-іл)піридин-3-іл)(4,4-

дифторпіперидин-1-іл)метанону (476): Трет-бутил(4-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (475; 60 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл). Додавали TFA (2 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням 46 мг (6-(2-(амінометил)-6-(трифторметил)бензофуран-4-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (476), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії. Вихід (94 %). LCMS: маса/заряд 440,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,83$ хв.

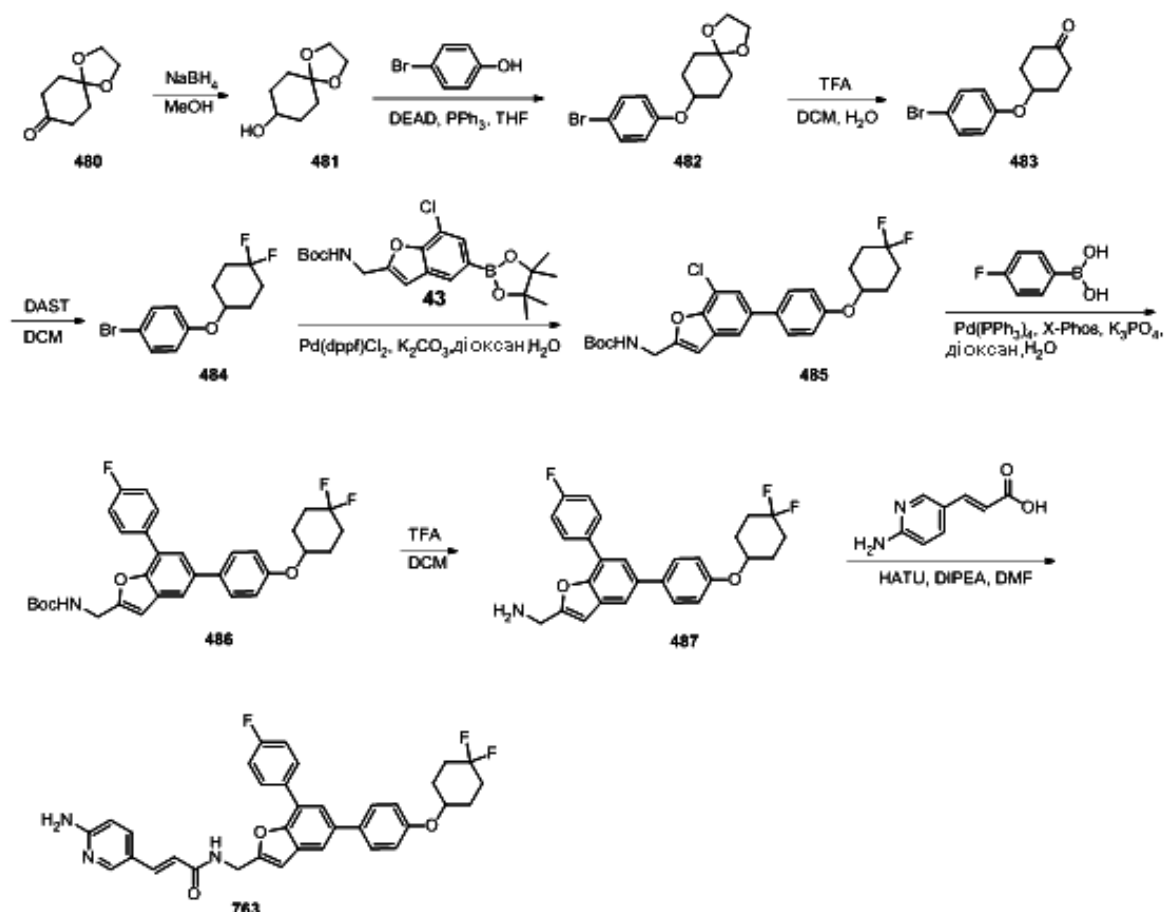
[00935] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((4-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (761): (6-(2-(Амінометил)-6-(трифторметил)бензофуран-4-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (476; 46 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в DMF (2 мл) та додавали (Е)-3-(піридин-3-іл)акрилову кислоту (25 мг, 0,15 ммоль) при 0 °С. Краплями додавали HATU (57 мг, 0,15 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °С, а потім DIPEA (38 мг, 0,3 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з виходом 6 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((4-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (761). Вихід (10 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90-8,82 (m, 1H), 8,67 (t, $J=6$ Гц, 1H), 8,21-8,03 (m, 5H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,52-6,38 (m, 4H), 4,66 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,82-3,48 (m, 4H), 2,18-2,00 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 586,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,96$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((6-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-4-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (762)



[00936] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((6-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-4-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (762) синтезували з використанням зазначених реагентів подібно до прикладу (761). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,69-8,61 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,50-6,38 (m, 4H), 4,66 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,80-3,45 (m, 4H), 2,16-2,01 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 586,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,94$ хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-((4,4-дифторциклогексил)окси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (763)



[00937] Синтез 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-олу (481): 1,4-Діоксаспіро[4.5]декан-8-он (480; 10 г, 64 ммоль) розчиняли в MeOH (200 мл). Суміш охолоджували до 0°C (крижана баня). Порціями додавали NaBH₄ (7,3 г, 192 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до 25°C та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою (100 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням 9,2 г 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-олу (481) у вигляді безбарвного масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення (91 % вихід). LCMS: маса/заряд 159,2 [M+H]⁺, t_R=1,18 хв.

[00938] Синтез 8-(4-бромфенокси)-1,4-діоксаспіро[4.5]декану (482): 1,4-Діоксаспіро[4.5]декан-8-ол (481; 4 г, 25 ммоль) розчиняли в THF (100 мл). 4-Бромфенол (5,3 г, 30 ммоль), DEAD (6,1 г, 30 ммоль) та PPh₃ (7,9 г, 30 ммоль) додавали при 25°C та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO₃ (100 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (5-10 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 4,2 г 8-(4-бромфенокси)-1,4-діоксаспіро[4.5]декану (482) у вигляді білої твердої речовини (54 % вихід). LCMS: маса/заряд 315,0 [M+H]⁺, t_R=1,83 хв.

[00939] Синтез 4-(4-бромфенокси)циклогексанону (483): 8-(4-Бромфенокси)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан (482; 1,8 г, 5,8 ммоль) розчиняли в DCM (10 мл). Додавали TFA (1 мл) та воду (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, розводили за допомогою DCM (100 мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску з одержанням 1,4 г 4-(4-бромфенокси)циклогексанону (483) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (90 % вихід). LCMS: маса/заряд 269,0 [M+H]⁺, t_R=1,71 хв.

[00940] Синтез 1-бром-4-(4,4-дифторциклогексилокси)бензолу (484): 4-(4-бромфенокси)циклогексанон (483; 1,6 г, 6 ммоль) розчиняли в DCM (20 мл). Суміш охолоджували до 0°C та додавали DAST (1,9 г, 12 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до 25°C та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш розводили DCM (100 мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сольовим розчином, сушили над безводним

Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (0-5 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 1 г 1-бром-4-(4,4-дифторциклогексилокси)бензолу (484) у вигляді білої твердої речовини (60 % вихід). LCMS: маса/заряд не знайдено, t_R=1,87 хв.

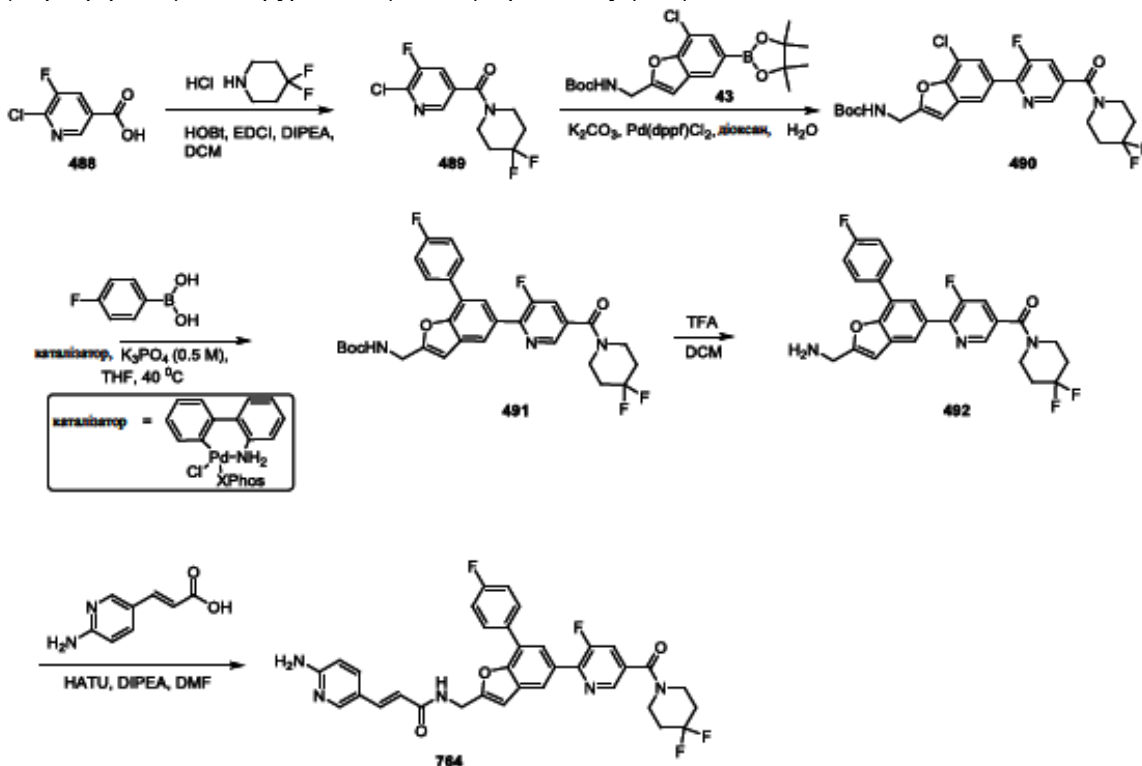
[00941] Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(4,4-дифторциклогексилокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (485): (7-Хлор-5-(4-(4,4-дифторциклогексилокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (485) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 2. Вихід: 45 %. LCMS: маса/заряд 514,1 [M+Na]⁺, t_R=1,90 хв.

[00942] Трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторциклогексилокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (486): Трет-бутил(5-(4-(4,4-дифторциклогексилокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (486) синтезували з використанням зазначених реагентів подібним чином як проміжну сполуку (445). Вихід: 90 %. LCMS: маса/заряд 574,1 [M+Na]⁺, t_R=1,96 хв.

[00943] (5-(4-(4,4-Дифторциклогексилокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанамін (487): (5-(4-(4,4-Дифторциклогексилокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метанамін (487) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 3. Вихід: 100 %. LCMS: маса/заряд 474,1 [M+Na]⁺, t_R=1,51 хв.

[00944] (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторциклогексил)окси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (763): (Е)-3-(6-Амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторциклогексил)окси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (763) синтезували з використанням зазначених реагентів згідно з загальною процедурою 4. Вихід: 20 %. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (t, J=5 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,57 (m, 4H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,10 (d, J=9 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,51-6,35 (m, 4H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,58 (d, J=5 Гц, 2H), 2,17-1,79 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 598,2 [M+H]⁺, t_R=2,09 хв.

Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-фторпіридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламиду (764)



[00945] Синтез (6-хлор-5-фторпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (489): 6-Хлор-5-фторнікотинуову кислоту (488; 875 мг, 5 ммоль) розчиняли в DCM (20 мл) та додавали 4,4-дифторпіперидин гідрохлорид (942 мг, 6 ммоль). Додавали EDCI (1,2 г, 6 ммоль), HOBT гідрат (810 мг, 6 ммоль) та DIPEA (2 г, 15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційну суміш гасили водою (50 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 790 мг (6-хлор-5-фторпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (489) у вигляді безбарвного масла (57 % вихід). LCMS: маса/заряд 279,0 [M+H]⁺, t_R=1,51 хв.

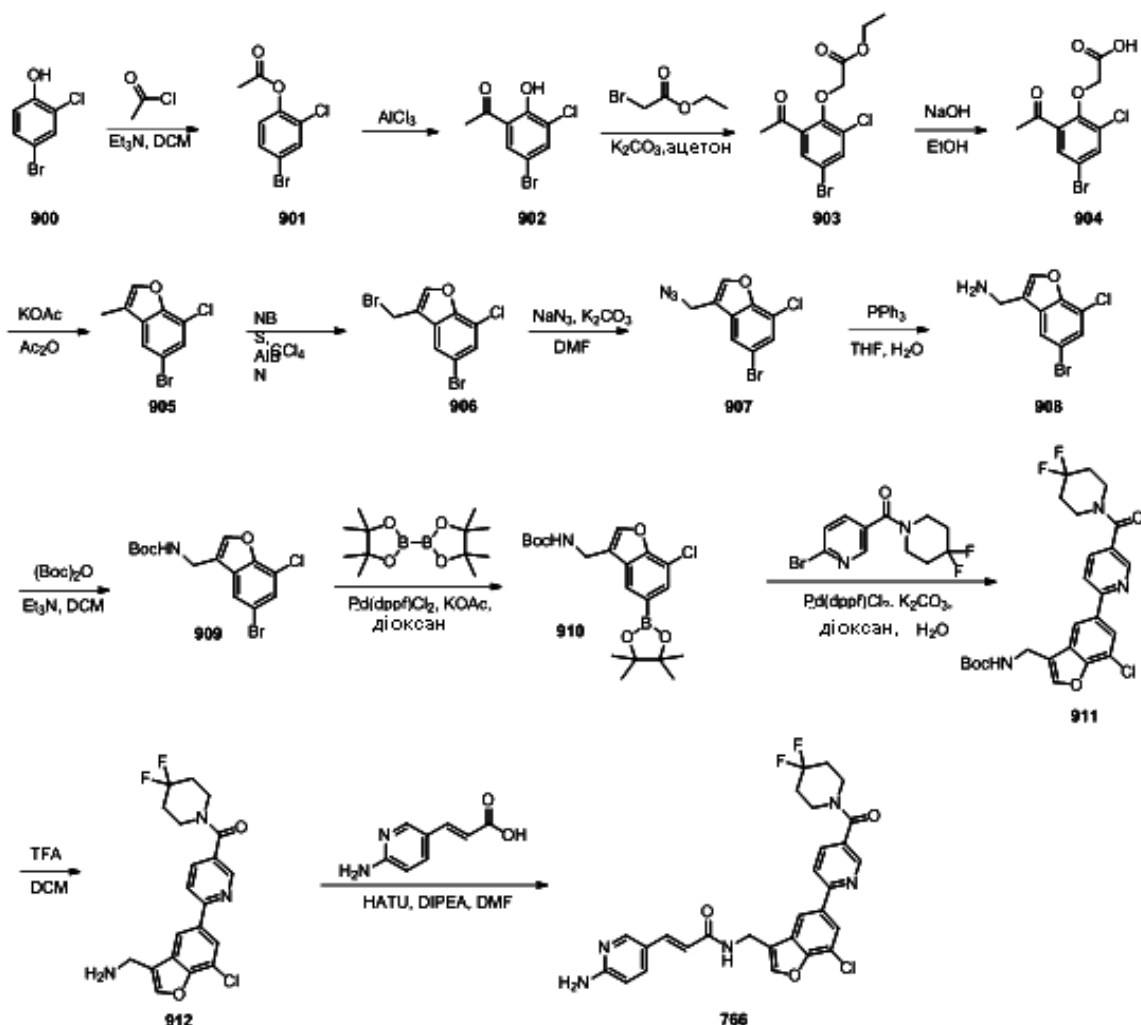
[00946] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-фторпіридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (490): Суміш (6-хлор-5-фторпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (489; 790 мг, 2,8 ммоль), трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (43, 1,4 г, 3,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (245 мг, 0,3 ммоль) та K₂CO₃ (1,2 г, 8,4 ммоль) в 20 мл діоксану та 2 мл H₂O нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 3 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-50 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 1,2 г трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-фторпіридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (490) у вигляді білої твердої речовини (81 % вихід). LCMS: маса/заряд 524,1 [M+H]⁺; t_R=1,74 хв.

[00947] Синтез трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-фторпіридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (491): Трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-фторпіридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (490; 320 мг, 0,6 ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (125 мг, 0,9 ммоль), каталізатор (48 мг, 0,06 ммоль) та K₃PO₄ (3,6 мл, 1,8 ммоль, 0,5 M) додавали в THF (10 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при 40 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-фторпіридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (491) (330 мг, 94 % вихід). LCMS: маса/заряд 584,2 [M+H]⁺; t_R=1,78 хв.

[00948] Синтез (6-(2-(амінометил)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-5-іл)-5-фторпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (492): Трет-бутил(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-фторпіридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (491; 330 мг, 0,57 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (20 мл). Додавали TFA (3 мл) при 0 °C (крижана баня). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням 270 мг (6-(2-(амінометил)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-5-іл)-5-фторпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (492), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (100 % вихід). LCMS: маса/заряд 484,1 [M+H]⁺; t_R=1,36 хв.

[00949] Синтез (Е)-3-(6-(амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-фторпіридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (764) (6-(2-(Амінометил)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-5-іл)-5-фторпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (492; 270 мг, 0,56 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) та додавали (Е)-3-(піридин-3-іл)акрилову кислоту (102 мг, 0,62 ммоль) при 0 °C. Краплями додавали HATU (240 мг, 0,62 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °C, а потім DIPEA (220 мг, 1,7 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з виходом 70 мг (Е)-3-(6-(амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-фторпіридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (764). Вихід (20 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-7,93 (m, 5H), 7,62 (d, J=7 Гц, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,51-6,38 (m, 4H), 4,61 (d, J=5 Гц, 2H), 3,82-3,47 (m, 4H), 2,17-2,04 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 630,5 [M+H]⁺; t_R=1,83 хв.

Синтез (Е)-3-(6-(амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-3-іл)метил)акриламід (766)



[00950] Синтез 4-бром-2-хлорфенілацетату (901): 4-Бром-2-хлорфенол (900; 15 г, 73 ммоль) розчиняли в DCM (300 мл) та додавали триетиламін (15 г, 145 ммоль). Суміш охолоджували до 0°C (крижана баня) та краплями додавали ацетилхлорид (8,5 г, 109 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 год., потім гасили за допомогою 1 н HCl (100 мл). Реакційну суміш екстрагували за допомогою DCM (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням 16,5 г 4-бром-2-хлорфенілацетату (901), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (92 % вихід). LCMS: $t_R=1,79$ хв.

[00951] Синтез 1-(5-бром-3-хлор-2-гідроксифеніл)етанону (902): Суміш 4-бром-2-хлорфенілацетату (901; 14,5 г, 58 ммоль) та AlCl_3 (12 г, 88 ммоль) нагрівали при 160°C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили за допомогою DCM (100 мл), виливали в розведений водний розчин HCl (1 н, 100 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням 5,1 г 1-(5-бром-3-хлор-2-гідроксифеніл)етанону (902), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (35 % вихід). LCMS: маса/заряд 250,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,76$ хв.

[00952] Синтез етил-2-(2-ацетил-4-бром-6-хлорфеноксі)ацетату (903): 1-(5-Бром-3-хлор-2-гідроксифеніл)етанон (902; 6 г, 24 ммоль) розчиняли в ацетоні (150 мл) та додавали K_2CO_3 (3,3 г, 24 ммоль), а потім етил-2-бромацетат (4 г, 24 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (0-10 % EtOAc /петролейний етер) з одержанням 5,1 г етил-2-(2-ацетил-4-бром-6-хлорфеноксі)ацетату (903) у вигляді білої твердої речовини (63 % вихід). LCMS: маса/заряд 337,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1,76$ хв.

[00953] Синтез 2-(2-ацетил-4-бром-6-хлорфеноксі)оцтової кислоти (904): Етил-2-(2-ацетил-4-бром-6-хлорфеноксі)ацетат (903; 6,2 г, 18,5 ммоль) розчиняли в EtOH (150 мл) та додавали розчин NaOH (1,5 г, 37 ммоль) в H_2O (50 мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C , нейтралізували за допомогою HCl (6 н) до $\text{pH}=5 \sim$

6, екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску з одержанням 5,2 г 2-(2-ацетил-4-бром-6-хлорфеноксі)оцтової кислоти (904), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (90 % вихід). LCMS: маса/заряд 308,9 [M+H]⁺, t_R=1,53 хв.

[00954] Синтез 5-бром-7-хлор-3-метилбензофурану (905): Суміш 2-(2-ацетил-4-бром-6-хлорфеноксі)оцтової кислоти (904; 5,1 г, 16,6 ммоль) та KOAc (9,8 г, 100 ммоль) в 50 мл Ac₂O нагрівали при 150°C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в насичений водний розчин NaHCO₃, екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (0-10 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 760 мг 5-бром-7-хлор-3-метилбензофурану (905) (19 % вихід). LCMS: t_R=2,24 хв.

[00955] Синтез 5-бром-3-(бромметил)-7-хлорбензофурану (906): 5-Бром-7-хлор-3-метилбензофуран (905; 760 мг, 3,1 ммоль) розчиняли в 30 мл CCl₄. Додавали NBS (830 мг, 4,6 ммоль) та AIBN (50 мг, 0,3 ммоль). Реакційну суміш дегазували та нагрівали при 80°C протягом 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували, фільтрат концентрували з одержанням 600 мг неочищеного 5-бром-3-(бромметил)-7-хлорбензофурану (906), який використовували безпосередньо на наступній стадії (60 % вихід). LCMS: t_R=1,88 хв.

[00956] Синтез 3-(азидометил)-5-бром-7-хлорбензофурану (907): 5-Бром-3-(бромметил)-7-хлорбензофуран (906; 600 мг, 1,9 ммоль) розчиняли в 10 мл DMF. Додавали NaN₃ (240 мг, 3,7 ммоль) та K₂CO₃ (510 мг, 3,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 год., охолоджували до кімнатної температури, виливали в крижану воду (50 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (10 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 450 мг 3-(азидометил)-5-бром-7-хлорбензофурану (907) (85 % вихід). LCMS: t_R=1,74 хв.

[00957] Синтез (5-бром-7-хлорбензофуран-3-іл)метанаміну (908): 3-(Азидометил)-5-бром-7-хлорбензофуран (907, 450 мг, 1,6 ммоль) розчиняли в THF (10 мл) та додавали PPh₃ (825 мг, 3,2 ммоль), воду (2 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду, екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (0-100 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 330 мг (5-бром-7-хлорбензофуран-3-іл)метанаміну (908) у вигляді біло-жовтої твердої речовини (84 % вихід). LCMS: маса/заряд 262,0 [M+H]⁺; t_R=1,83 хв.

[00958] Синтез трет-бутил(5-бром-7-хлорбензофуран-3-іл)метилкарбамату (909): (5-Бром-7-хлорбензофуран-3-іл)метанамін (908; 330 мг, 1,3 ммоль) розчиняли в дихлорметані (10 мл). Додавали ди-трет-бутилдикарбонат (550 мг, 2,5 ммоль) та триетиламін (260 мг, 2,5 ммоль) при 0 °C (крижана баня). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 12 год. Реакційну суміш переносили в крижану воду та екстрагували дихлорметаном (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (0-10 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням 460 мг трет-бутил(5-бром-7-хлорбензофуран-3-іл)метилкарбамату (909) (100 % вихід). LCMS: маса/заряд 306,0 [M-55]⁺; t_R=2,19 хв.

[00959] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-3-іл)метилкарбамату (910): Трет-бутил(5-бром-7-хлорбензофуран-3-іл)метилкарбамат (909; 200 мг, 0,55 ммоль) розчиняли в діоксані (10 мл) та дегазували. Pd(dppf)Cl₂ (44 мг, 0,06 ммоль), KOAc (108 мг, 1,1 ммоль) та 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (211 мг, 0,83 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 5 год. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-10 % етилацетат/петролейний етер) з одержанням 170 мг трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-3-іл)метилкарбамату (910) у вигляді білої твердої речовини (76 % вихід). LCMS: маса/заряд 352,0 [M-55]⁺; t_R=2,28 хв.

[00960] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-3-іл)метилкарбамату (911): Трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-3-іл)метилкарбамат (910; 176 мг, 0,43 ммоль), (6-бромпіридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (132 мг, 0,43 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (13 мг, 0,04 ммоль) та

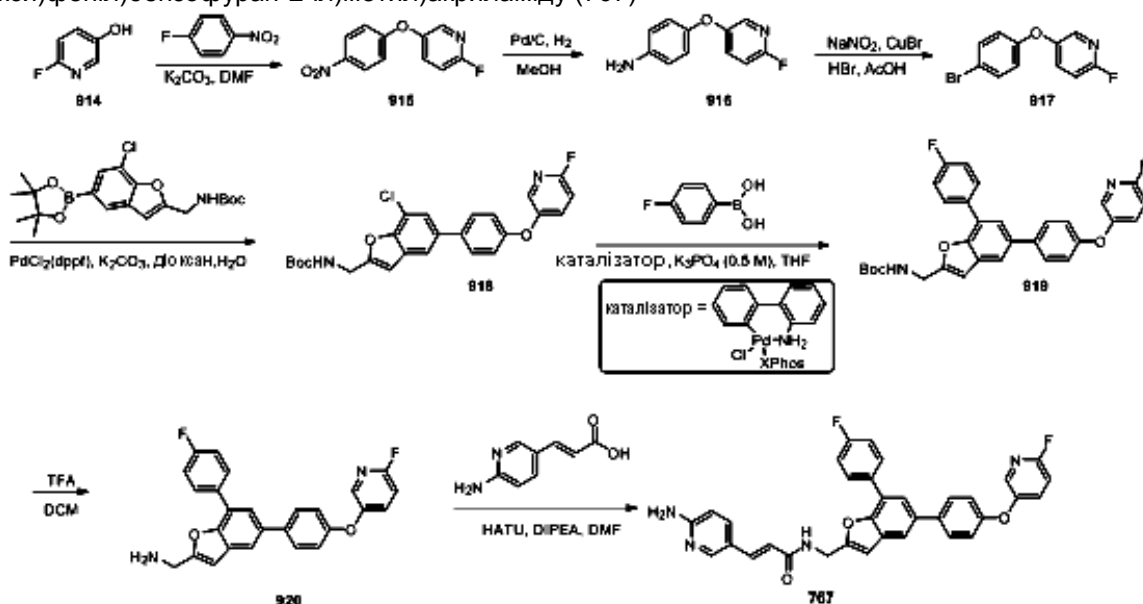
K_2CO_3 (120 мг, 0,86 ммоль) додавали в суміш (10:1) діоксану (10 мл) та води (1 мл) та дегазували. Реакційну суміш нагрівали при $100^\circ C$ в атмосфері азоту протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали

хроматографією на силікагелі (0-10 % EtOAc/петролейний етер) з виходом 120 мг трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-3-іл)метилкарбамату (911) у вигляді білої твердої речовини (55 % вихід). LCMS: маса/заряд 506,2 $[M+H]^+$, $t_R=2,03$ хв.

[00961] Синтез (6-(3-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (912): Трет-бутил(7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-3-іл)метилкарбамату (911; 120 мг, 0,24 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл). Краплями додавали TFA (2 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (6-(3-(амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанону (912), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (90 мг, 93 % вихід). LCMS: маса/заряд 406,1 $[M+H]^+$, $t_R=1,32$ хв.

[00962] Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-3-іл)метил)акриламід (766): (6-(3-(Амінометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (912; 90 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в DMF (4 мл) та додавали (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акрилову кислоту (40 мг, 0,24 ммоль) при $0^\circ C$. Краплями додавали HATU (99 мг, 0,26 ммоль) в цю реакційну суміш при $0^\circ C$, а потім DIPEA (85 мг, 0,66 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Реакційну суміш очищали препаративною HPLC з одержанням 27 мг (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-3-іл)метил)акриламід (766) (22 % вихід). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80-8,69 (m, 1H), 8,38-8,29 (m, 1H), 8,19-8,11 (m, 1H), 8,09-7,89 (m, 4H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,56-7,43 (m, 1H), 6,63-6,53 (m, 1H), 6,49-6,37 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,99-3,57 (m, 4H), 2,24-1,97 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 552,2 $[M+H]^+$, $t_R=1,75$ хв.

Синтез (E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (767)



[00963] Синтез 2-фтор-5-(4-нітрофенокси)піридину (915): 6-Фторпіридин-3-ол (914; 2 г, 17,7 ммоль) розчиняли в DMF (20 мл). Додавали 1-фтор-4-нітробензол (2,5 г, 17,7 ммоль) та K_2CO_3 (4,9 г, 35,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при $80^\circ C$ протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в льодяну воду, екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску з одержанням 4 г 2-фтор-5-(4-нітрофенокси)піридину (915) (97 % вихід), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: маса/заряд 235,1 $[M+H]^+$, $t_R=1,60$ хв.

[00964] Синтез 4-(6-фторпіридин-3-ілокси)аніліну (916): 2-Фтор-5-(4-нітрофенокси)піридин (915; 4 г, 17,1 ммоль) розчиняли в MeOH (50 мл) та додавали Pd/C (400 мг, 10 %). Реакційну суміш перемішували в атмосфері H_2 протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 3,4 г 4-(6-фторпіридин-3-ілокси)аніліну (916)

у вигляді білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (98 % вихід). LCMS: маса/заряд 205,1 [M+H]⁺; t_R=1,33 хв.

[00965] Синтез 5-(4-бромфенокси)-2-фторпіридину (917): 4-(6-Фторпіридин-3-ілокси)анілін (916; 3,4 г, 16,7 ммоль) додавали в розчин HBr в AcOH (50 мл, 33 % маса/маса). Суміш охолоджували до 0 °C та додавали NaNO₂ (1,7 г, 25 ммоль). Після перемішування при 0 °C протягом 0,5 год. додавали CuBr (2,9 г, 20 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та нагрівали при 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили за допомогою 50 мл H₂O, екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл X 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 2,7 г 5-(4-бромфенокси)-2-фторпіридину (917) у вигляді жовтої твердої речовини (60 % вихід). LCMS: маса/заряд 268,0 [M+H]⁺; t_R=1,77 хв.

[00966] Синтез трет-бутил(7-хлор-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (918): Суміш 5-(4-бромфенокси)-2-фторпіридину (917; 500 мг, 1,8 ммоль), трет-бутил(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (760 мг, 1,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (150 мг, 0,2 ммоль) та K₂CO₃ (520 мг, 3,7 ммоль) в діоксані (10 мл) та воді (1 мл) дегазували та нагрівали при 90 °C протягом 5 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на силікагелі (0-20 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням 500 мг трет-бутил(7-хлор-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (918) у вигляді білої твердої речовини (57 % вихід). LCMS: маса/заряд 469,1 [M+H]⁺; t_R=2,22 хв.

[00967] Синтез трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (919): Трет-бутил(7-хлор-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (918; 200 мг, 0,43 ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (90 мг, 0,64 ммоль), каталізатор (32 мг, 0,04 ммоль) та K₃PO₄ (1,8 мл, 0,9 ммоль, 0,5 M) додавали в THF (10 мл) та дегазували. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/петролейний етер) з одержанням трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамату (919) (150 мг, 66 % вихід). LCMS: маса/заряд 551,2 [M+Na]⁺; t_R=1,93 хв.

[00968] Синтез (7-(4-фторфеніл)-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (920): Трет-бутил(7-(4-фторфеніл)-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метилкарбамат (919; 150 мг, 0,28 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл). Додавали TFA (2 мл) при 0 °C (крижана баня). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та концентрували при зниженому тиску з одержанням 120 мг (7-(4-фторфеніл)-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метанаміну (920), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії (100 % вихід). LCMS: маса/заряд 428,1 [M+H]⁺; t_R=1,20 хв.

[00969] Синтез (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (767): (7-(4-Фторфеніл)-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метанамін (920; 120 мг, 0,28 ммоль) розчиняли в DMF (4 мл) та додавали (Е)-3-(піридин-3-іл)акрилову кислоту (51 мг, 0,31 ммоль) при 0 °C. Краплями додавали HATU (128 мг, 0,34 ммоль) в цю реакційну суміш при 0 °C, а потім DIPEA (109 мг, 0,84 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували ще 1 год. Неочищену суміш очищали препаративною HPLC без обробки з виходом 40 мг (Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(6-фторпіридин-3-ілокси)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід (767). Вихід (25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 3H), 7,78-7,61 (m, 6H), 7,49 (d, J=16 Гц, 1H), 7,24 (t, J=9 Гц, 2H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d, J=9 Гц, 1H), 6,47 (d, J=16 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 575,2 [M+H]⁺; t_R=2,00 хв.

[0071] Приклад 2. Аналіз проліферації клітин МТТ

[00970] Аналіз проліферації клітин МТТ застосовували для вивчення цитотоксичних властивостей даних сполук. Даний аналіз проводили згідно зі способом, описаним Roche Molecular Biochemicals, з незначними модифікаціями. Аналіз ґрунтується на розщепленні тетразолієвої солі МТТ в присутності реагенту-переносника електронів.

Водонерозчинну сіль формагану, що утворюється, необхідно сольобілізувати на додатковій стадії. Клітини, вирощені в 96-лунковому планшеті для культур тканин, інкубували з розчином МТТ протягом приблизно 4 год. Після цього періоду інкубації утворювався водонерозчинний

формазаповий барвник. Після солюбілізації формазаповий барвник оцінювали кількісно з використанням скануючого багатолункового спектрофотометра (ELISA-рідер). Виявлений показник поглинання безпосередньо корелював з кількістю клітин. Клітини висівали при 5000-10000 клітин у кожній лунці 96-лункового планшета в 100 мкл свіжого культурального середовища і залишали на ніч для прикріплення. Стічні розчини даних сполук розводили в 100 мкл клітинного культурального середовища для одержання восьми концентрацій кожної тестової сполуки, що варіює від 1 нМ до 30 мкМ. Після інкубації протягом приблизно 64-72 год. в кожну лунку додавали 20 мкл CellTiter 96 Aqueous One Solution Reagent (Promega, G358B) і планшет повертали в інкубатор (37 °C; 5 % CO₂) до одержання для контрольних клітин абсолютної OD 1,5. Всі оптичні густини виміряли при 490 нм за допомогою Vmax Kinetic Microplate Reader (Molecular Devices). У більшості випадків аналіз проводили у двох повторях і результати представляли у вигляді середнього значення відсотка інгібування по відношенню до негативного контролю \pm SE. Наступну формулу використовували для розрахунку відсотка інгібування:

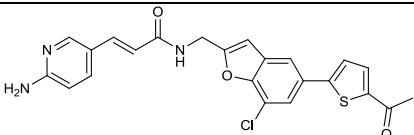
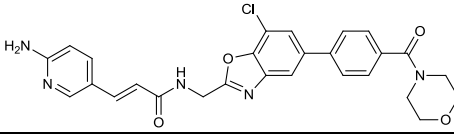
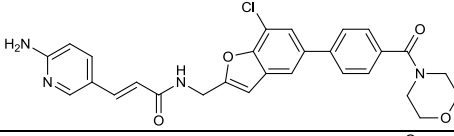
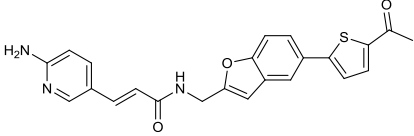
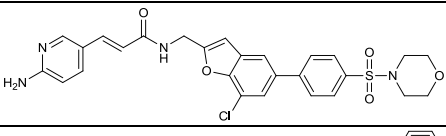
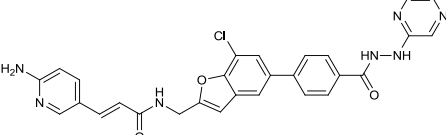
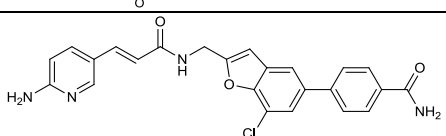
$$\text{інгібування (\%)} = (1 - (OD_o / OD_c)) \times 100.$$

[00971] Сполуки тестували з клітинами MS751, Z138 і 3T3. Лінія клітин MS751 одержана з метастази в лімфатичному вузлі шийки матки людини від пацієнтки з діагнозом плоскоклітинної карциноми шийки матки. Лінія клітин Z138 являє собою зрілу лінію клітин В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, одержану від пацієнта з хронічним лімфоцитарним лейкозом. Клітини 3T3 являють собою стандартні клітини-фібробласти; початково їх виділили з тканин ембріона швейцарської миші.

[00972] Результати аналізу MTT представлені в таблиці 1.

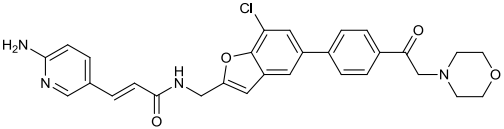
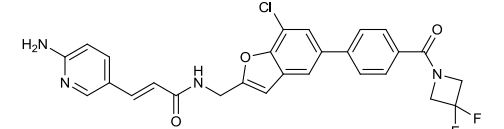
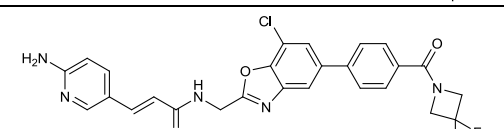
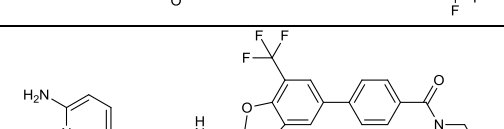
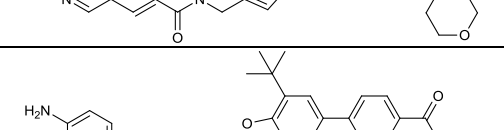
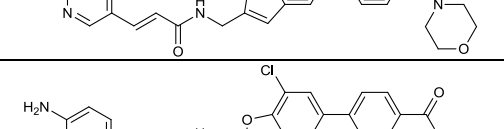
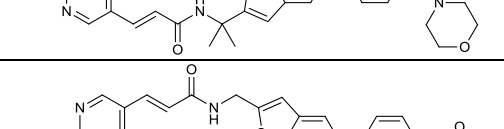
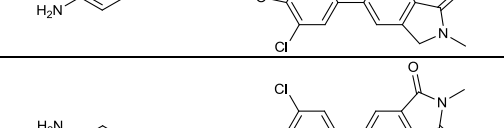
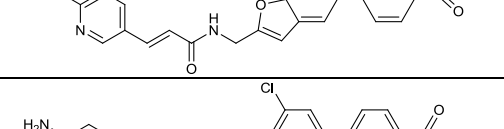
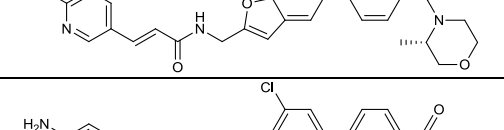
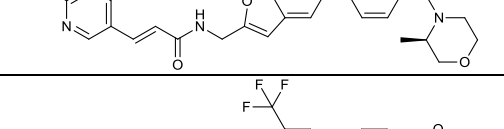
Таблиця 1

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол. №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
500		B	B	D	(E)-N-((5-(5-ацетилтіофен-2-іл)-7-хлорбензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
501		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід
502		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
503		B	D	D	(E)-N-((5-(5-ацетилтіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
504		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфоліносультоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
505		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-(піразин-2-іл)гідразин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
506		C	B	D	(E)-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-хлорбензофуран-5-іл)бензамід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
507		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-морфоліноацетил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
508		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
509		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)бензо[d]оксазол-2-іл)метил)акриламід
510		B	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
511		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трет-бутил)-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
512		D	D	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)пропан-2-іл)акриламід
513		D	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
514		C	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2-метил-1,3-діоксоізоіндолін-5-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
515		B	B	D	(S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-метилморфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
516		B	B	D	(R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-метилморфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
517		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-диметилморфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

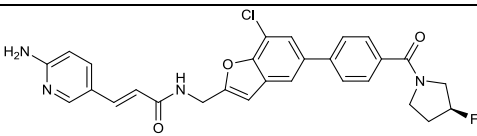
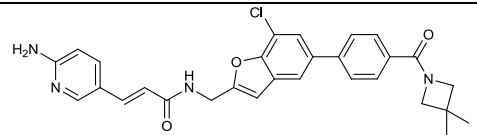
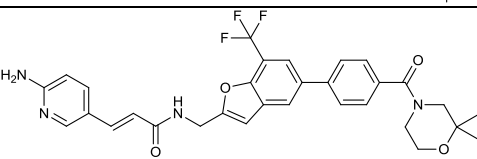
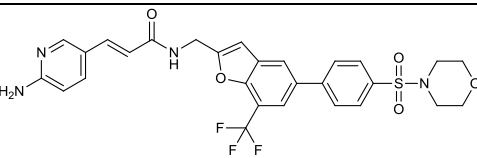
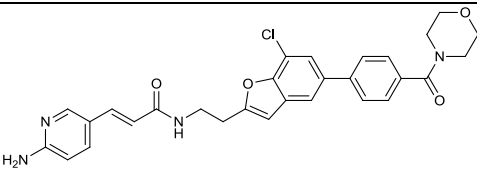
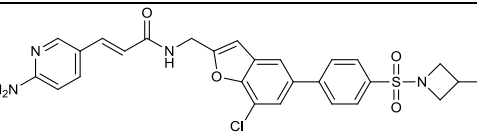
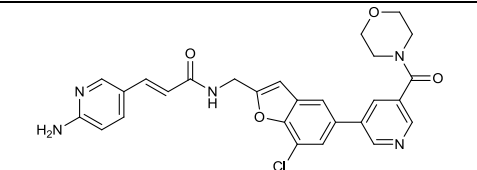
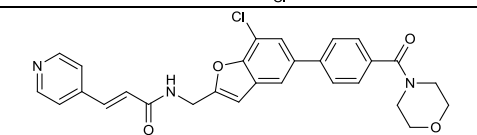
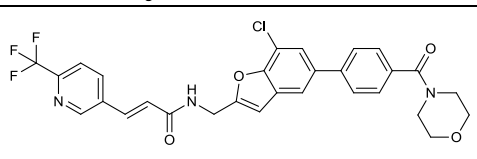
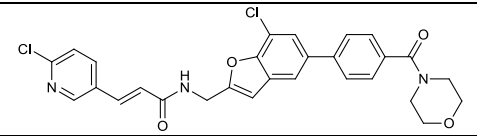
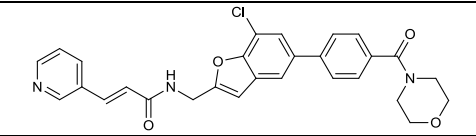
Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
518		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2-(піридин-2-іл)гідразин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
519		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2-(піразин-2-іл)гідразин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
520		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
521		A	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
522		B	B	D	(R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
523		D	D	D	(R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
524		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
525		B	B	D	(S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
526		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
527		B	B	D	(R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
528		D	D	D	(S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
529		C	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3,3-диметилазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
530		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2,2-диметилморфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
531		A	B	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
532		A	A	A	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)етил)акриламід
533		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-((3-фторазетидин-1-іл)сульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
534		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
535		D	D	D	(E)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-4-іл)акриламід
536		D	C	D	(E)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)акриламід
537		D	D	D	(E)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-хлорпіридин-3-іл)акриламід
538		B	B	B	(E)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
539		B	B	D	(Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-2-іл)акриламід
540		C	C	C	(Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридазин-3-іл)акриламід
541		B	B	D	(Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)акриламід
542		B	B	D	(Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(тіазол-4-іл)акриламід
543		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
544		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
545		B	B	C	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-морфоліно-2-оксоацетил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
546		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-5-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
547		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2,5-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
548		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(2,3-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
549		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(3-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
550		D	D	D	(Е)-3-(4-амінофеніл)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

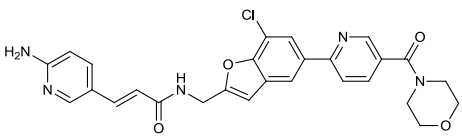
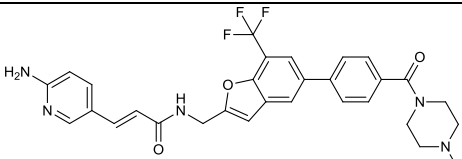
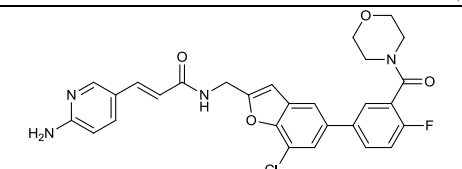
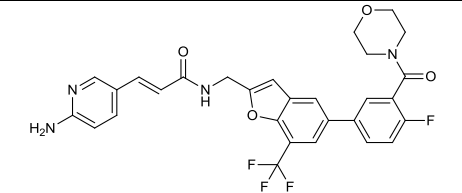
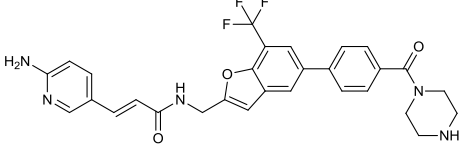
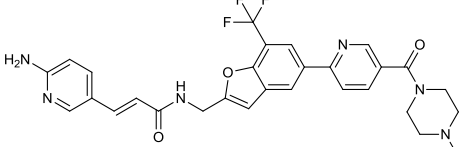
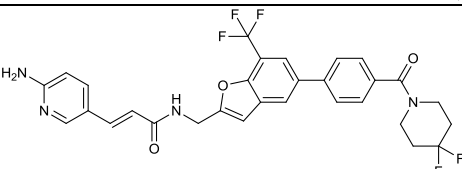
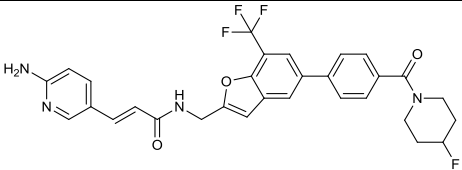
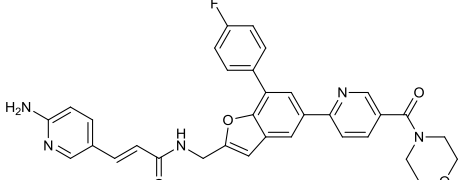
Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
551		D	D	D	(Е)-N-((7-хлор-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-(диметиламіно)піридин-3-іл)акриламід
552		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(6-(морфолін-4-карбоніл)піридазин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
553		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(2-морфоліно-2-оксоетил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
554		B	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-4-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
555		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-((3,3-диметилазетидин-1-іл)сульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
556		B	B	D	(Е)-4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл морфолін-4-карбоксилат
557		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(дифторметил)-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
558		D	D	D	(Е)-3-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)феніл морфолін-4-карбоксилат
559		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
560		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
561		A	A	C	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
562		A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
563		B	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-фтор-3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
564		A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
565		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
566		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
567		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-фторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
568		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
569		A	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-диметилморфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
570		B	A	D	(S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фторпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
571		B	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
572		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
573		A	A	D	(E)-N-((5-(4-(1,4-діазепан-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
574		B	B	D	(E)-N-((5-(4-(1,4-оксазепан-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
575		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(2,2-диметилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
576		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
577		A	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
578		C	C	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)(гідрокси)метил)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
579		A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
580		A	A	C	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
581		A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-6-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
582		C	C	D	(Е)-N-(4-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-хлорбензофуран-5-іл)феніл)морфолін-4-карбоксамід
583		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
584		A	A	C	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
585		A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперадин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
586		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
587		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
588		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол. №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
589		B	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
590		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
591		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
592		B	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
593		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
594		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
595		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
596		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
598		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4-фторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
599		B	B	C	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
600		C	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
601		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
602		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
603		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3,3-дифторпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
604		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
605		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
606		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
607		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-хлорпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
608		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
609		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-гідрокси-4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
610		B	B	D	(S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-хлорпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
611		A	A	D	(E)-N-((5-(4-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
612		B	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-дифторпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
613		B	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
614		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-хлорпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
615		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(5-(4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
616		A	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-гідрокси-4-(трифторметил)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
617		B	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
618		B	B	D	(S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-хлорпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
619		B	B	D	(E)-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламідометил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-N-(1-(трифторметил)циклопропіл)нікотинамід
620		A	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
621		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
622		D	C	D	(S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(5-(2-(трифторметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
623		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
624		B	B	D	(R, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(трифторметил)-5-(5-(2-(трифторметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
625		A	A	B	(E)-N-((5-(5-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
626		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
627		A	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
628		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-((3R, 4R)-3-фтор-4-метоксипіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
629		B	B	D	(E)-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-N-(4,4-дифторциклогексил)нікотинамід
630		A	A	B	(E)-6-(2-((3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід)метил)-7-(трифторметил)бензофуран-5-іл)-N-(піридин-3-іл)метил)нікотинамід
631		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(6,6-диметил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
632		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
633		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
634		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(6-амінопіридин-3-іл)акриламід
635		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
636		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-фтор-3-(морфоліносульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол. №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
637		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(4-(піперазин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
638		B	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
639		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
640		A	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
641		A	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-метокси-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
642		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-((3,3-дифторазетидин-1-іл)сульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
643		B	B	D	(S, E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(4-((3-фторпіролідин-1-іл)сульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
644		C	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-((3,3-дифторазетидин-1-іл)сульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
645		B	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
646		D	D	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(диметиламіно)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

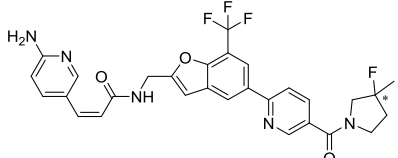
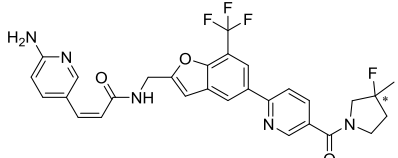
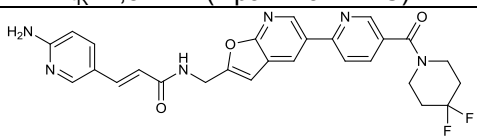
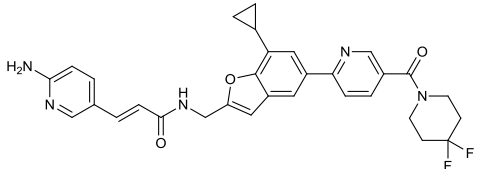
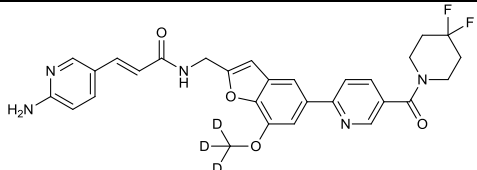
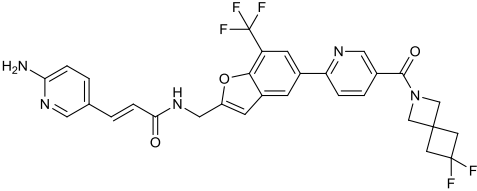
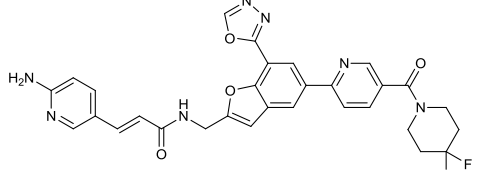
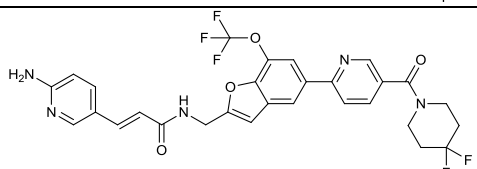
Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
648		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторфеніл)-3-метилізоксазол-4-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
649		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(піперазин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
650		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)тіофен-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
651		A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-метоксибензофуран-2-іл)метил)акриламід
652		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
653		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3,3-дифторпіролідин-1-карбоніл)піримідин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
654	<p>Енантіомер 1 t_R=19,46 хв. (хіральна HPLC)</p>	A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
655	<p>Енантіомер 2 t_R=30,74 хв. (хіральна HPLC)</p>	B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
656	 <p>Енантіомер 1 t_R=8,16 хв. (хіральна HPLC)</p>	C	B	D	(Z)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
657	 <p>Енантіомер 2 t_R=7,51 хв. (хіральна HPLC)</p>	B	B	D	(Z)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
658		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)фуоро[2,3-б]піридин-2-іл)метил)акриламід
659		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
660		A	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(метокси-d3)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
661		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(6,6-дифтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
662		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
663		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
664		D	D	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
665		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
666		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
667		A	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
668		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-[2,7'-бібензофуран]-2'-іл)метил)акриламід
669		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
670		D	D	D	(E)-3-(3-аміноізохінолін-7-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
671		B	B	B	(E)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід

Таблиця 1

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
672		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(ізохінолін-6-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
673		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
674		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
675		D	D	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
676		D	D	D	(E)-3-(4-аміно-3-фторфеніл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
677		D	D	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-3-метил-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
678		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)проп-2-ентіоамід
679		B	B	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
680		B	B	D	(E)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід

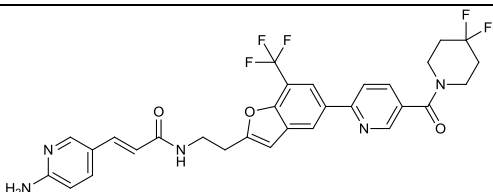
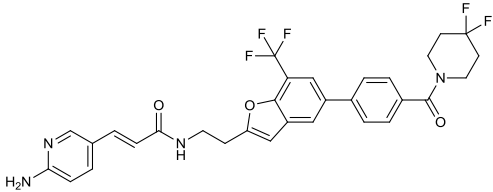
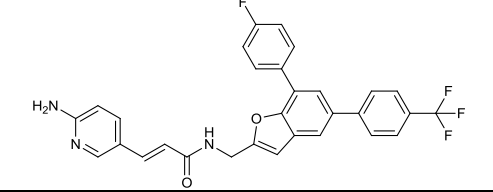
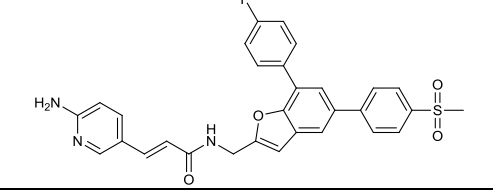
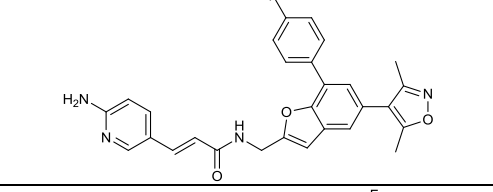
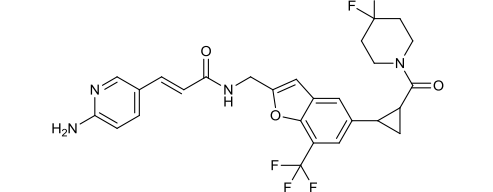
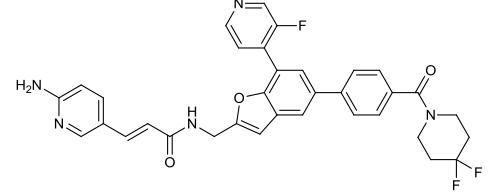
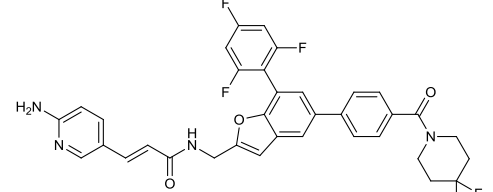
Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
681		D	C	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6,7-дифторбензофуран-2-іл)метил)акриламід
682		B	B	B	(Е)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
683		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
684		B	B	D	(Е)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
685		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)тіофен-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
686		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
687		A	A	B	(Е)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
688		B	B	B	(Е)-N-((5-(4-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
689		A	A	B	(Е)-N-((5-(5-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
690		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етил)акриламід
691		B	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-(2-(5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)етил)акриламід
692		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
693		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
694		B	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
695		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)циклопропіл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
696		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторпіридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
697		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(2,4,6-трифторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
698		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(5-хлор-2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
699		A	A	C	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5'-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-[2,7'-бібензофуран]-2'-іл)метил)акриламід
700		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3,5-дихлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
701		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4-фторфенокси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
702		C	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-5-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
703		B	A	C	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторбензоіл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
704		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-фторфеніл)-5-(5-(4-фторфеніл)(гідрокси)метил)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

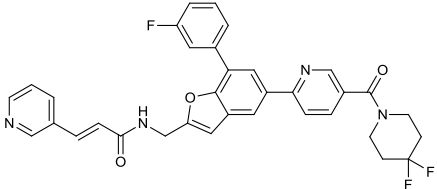
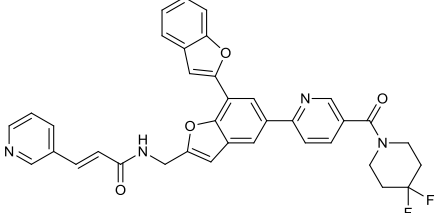
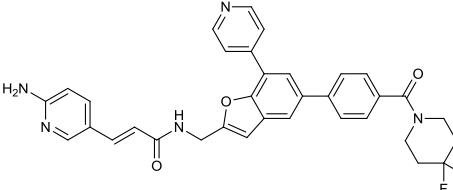
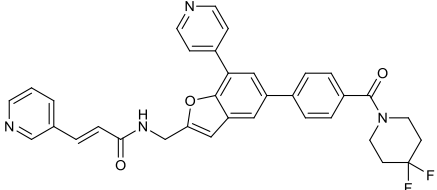
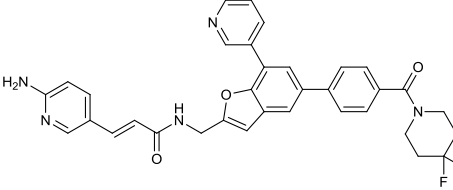
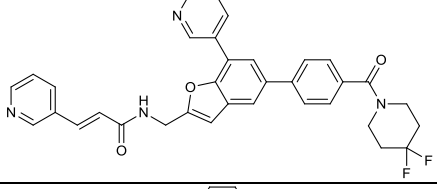
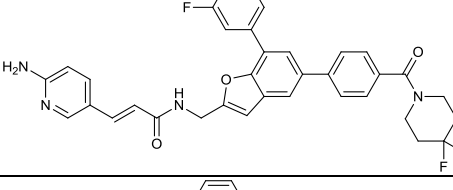
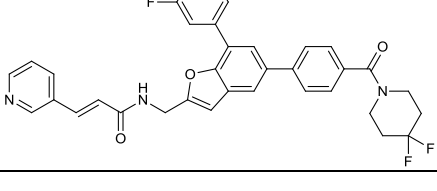
Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
705		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
706		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
707		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)піридин-2-іл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
708		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
709		A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(етилсульфоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
710		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
711		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол. №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
713		B	B	C	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((6-хлор-4-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
714		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((4-хлор-6-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
715		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
716		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
717		B	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(3-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
718		B	B	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
719		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
720		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
721		A	A	A	(E)-N-((5'-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-[2,7'-бібензофуран]-2'-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
722		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
723		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-4-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
724		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
725		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
726		A	A	B	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
727		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід

Таблиця 1

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
728		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
729		A	A	A	(Е)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
730		A	A	A	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(5-хлор-2-метоксифеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
731		B	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(3-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
732		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-ціанофеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
733		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
734		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3,5-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
735		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(6-фторпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
736		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
737		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
738		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
739		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-хлор-2-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
740		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,5-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
741		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол. №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
742		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
743		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(6-фтор-4-метилпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
744		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(4-метилпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
745		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
746		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(піридин-2-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
747		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
748		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(піридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
749		D	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(4-(трифторметил)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Аналіз МТТ (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
750		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(4-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
751		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
752		A	A	A	(Е)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-7-(трифторметокси)бензофуран-2-іл)метил)-3-(піридин-3-іл)акриламід
753		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
754		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-7-(2,6-дифторпіридин-3-іл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
755		B	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)-7-(3-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
756		A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлорфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
757		A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-2-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол . №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
758		A	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбонотіол)-2-фторфеніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
759		B	A	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-(2,4-дифторфеніл)-[5,5'-бібензофуран]-2-іл)метил)акриламід
760		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(1-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)етил)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
761		D	D	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((4-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-6-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
762		C	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((6-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-4-(трифторметил)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
763		B	B	D	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(4-(4,4-дифторциклогексил)окси)феніл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід
764		A	A	B	(Е)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)-3-фторпіридин-2-іл)-7-(4-фторфеніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

Таблиця 1

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5мкМ; C=5 мкМ - 10 мкМ; D = >10 мкМ).

Спол. №	Структура сполуки	MS-751	Z138	3T3	Назва сполуки
766		B	B	C	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((7-хлор-5-(5-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)бензофуран-3-іл)метил)акриламід
767		B	A	D	(E)-3-(6-амінопіридин-3-іл)-N-((4-фторфеніл)-5-(4-((6-фторпіридин-3-іл)окси)феніл)бензофуран-2-іл)метил)акриламід

[00973] Вибрані сполуки додатково тестували в аналізі проліферації клітин MTT по відношенню до ліній клітин, наведених в таблиці 2. Лінія клітин M24 одержана з клітин меланоми людини. Лінія клітин U2OS являє собою лінію клітин остеосаркоми людини, що експресує p53 і Rb дикого типу, але не має p16. Лінія клітин MM1S являє собою лінію клітин множинної мієломи; початкову лінію клітин, MM.1, створювали з периферичної крові пацієнта з множинною мієломою, який став стійким до терапії на основі стероїдів. Лінія клітин RPMI8226 одержана з В-лимфоцитів людини. Лінії клітин NHDF являють собою нормальні дермальні фібробластні клітини людини. Лінія клітин MRC-5 одержана з нормальної тканини легені зародка чоловічої статі. Лінія клітин PC3 є лінією клітин раку передміхурової залози людини. Лінія клітин DU-145 є лінією клітин раку передміхурової залози людини. Лінія клітин MDA-MB-231 є лінією клітин аденокарциноми молочної залози людини. Лінія клітин MDA-MB-468 є лінією клітин карциноми молочної залози людини. Клітини HL-60 є клітинами промієлоцитарного лейкозу людини. Клітини Нер G2 є клітинами печінково-клітинної карциноми людини. Клітини HEP 3B є клітинами печінково-клітинної карциноми людини. Лінія клітин DLD-1 є лінією клітин колоректальної аденокарциноми. Лінія клітин HCT-15 є лінією клітин карциноми товстої кишки людини. Лінія клітин Colo-205 одержана з аденокарциноми товстої кишки людини. Лінія клітин LoVo є лінією клітин аденокарциноми товстої кишки людини.

[00974] Наступні результати аналізу MTT представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Аналіз MTT (IC₅₀: A = <100 нМ; B=100 нМ - <5 мкМ; C=5 мкМ - 30 мкМ; D = >30 мкМ; NT = не тестували)

Лінія клітин	Номер сполуки					
	502	504	510	517	521	525
M24	NT	B	B	NT	NT	NT
U2OS	NT	A	A	NT	NT	NT
MM1S	NT	B	A	NT	NT	B
RPMI8226	NT	NT	NT	NT	NT	B
NHDF	NT	A	A	NT	NT	NT
MRC-5	B	A	A	NT	NT	NT
PC3	NT	A	NT	NT	NT	NT
DU-145	NT	A	B	NT	NT	NT
MDA-MB-231	NT	B	B	B	B	NT
MDA-MB-468	NT	B	A	NT	NT	NT
HL-60	NT	NT	NT	NT	NT	B
Нер G2	B	NT	NT	NT	NT	NT
HEP 3B	B	NT	NT	NT	NT	NT

Таблиця 2

Аналіз МТТ (IC_{50} : A = <100 нМ; B=100 нМ - <5 мкМ; C=5 мкМ - 30 мкМ;
D = >30 мкМ; NT = не тестували)

Лінія клітин	Номер сполуки					
	502	504	510	517	521	525
DLD-1	NT	B	B	NT	NT	NT
HCT-15	NT	A	B	NT	NT	NT
Colo-205	NT	A	B	NT	NT	NT
LoVo	NT	B	B	NT	NT	NT

5 [00975] Сполуки 504, 510, 525 та 585 додатково тестували по відношенню до вибраних ліній клітин солідного та гематологічного раку та до вибраних ліній нормальних клітин в аналізі 72-годинної проліферації клітин МТТ. Наступні результати аналізу МТТ для сполук 504 та 510 представлені в таблиці 3. Наступні результати аналізу МТТ для сполуки 525 представлені в таблиці 4. Наступні результати аналізу МТТ для сполуки 585 представлені в таблиці 5.

Таблиця 3

Аналіз МТТ сполук 504 та 510

Лінія клітин	Сполука 504 (мкМ)	Лінія клітин	Сполука 510 (мкМ)
Z-138 M TT	0,01	U2OS M TT	0,008
M RC-5 M TT	0,02	PC3 M TT	0,02
M S751 M TT	0,03	M DA-M B-468 M TT	0,03
U2OS M TT	0,04	M RC-5 M TT	0,05
M24 M TT	0,05	NHDF M TT	0,08
PC3 M TT	0,05	M M 1S M TT	0,09
NHDF M TT	0,06	M S751 M TT	0,1
DU-145 M TT	0,08	Z-138 M TT	0,1
HCT-15 M TT	0,08	Colo-205 M TT	0,16
Colo-205 M TT	0,08	LoVo M TT	0,23
DLD-1M TT	0,11	M24 M TT	0,29
LoVo M TT	0,18	DLD-1 M TT	0,95
M DA-M B-231 M TT	0,22	HCT-15 M TT	1,27
M M 1S M TT	0,29	M DA-M B231 M TT	1,41
3T3 M TT	0,35	D U-145 M TT	1,47
HT-29 M TT	0,48	HT-29 M TT	9,31
M DA-M B-468 M TT	1	3T3 M TT	>10

Таблиця 4

Аналіз МТТ сполуки 525

Лінія клітин	Сполука 525 (мкМ)
Z -138 M TT	0,1
M S 751 M TT	0,3
M M 1S M TT	0,31
RP M I8226 M TT	0,43
HL-60 M TT	1,06
3T3 M TT	>10

Таблиця 5

Аналіз МТТ сполуки 585

Лінія клітин	Сполука 585 (мкМ)	Лінія клітин	Сполука 585 (мкМ)	Лінія клітин	Сполука 585 (мкМ)
RWPE-1 M TT	0,004	M V-4-11 M TT	0,09	HT1080 M TT	0,21
Z-138 M TT	0,02	HH M TT	0,09	S H P -77 M TT	0,21
NCI-H520 M TT	0,02	Raji M TT	0,09	RL M TT	0,21
THP 1 M TT	0,02	DU-4475 M TT	0,09	HCC-1143 M TT	0,21
M O7e M TT	0,02	CAPAN-1 M TT	0,09	HL-60 M TT	0,21
A ML-193 M TT	0,03	M S 751 M TT	0,1	WI-38 M TT	0,22
MOLT4 M TT	0,04	MINO M TT	0,11	M STO-211H M TT	0,25
Jurkat M TT	0,04	Tera-1 M TT	0,12	Hs578T M TT	0,25
T47D M TT	0,04	SHSY5Y M TT	0,12	U-937 M TT	0,26
Daudi M TT	0,04	HEL.92.1.7 M TT	0,12	LoVo M TT	0,26
U118MG M TT	0,05	MRC-5 M TT	0,13	HCT-15 M TT	0,27
OCIAML5 M TT	0,05	PC3 M TT	0,14	DB M TT	0,29
Toledo M TT	0,05	AU-565 M TT	0,14	NCI-H2030 M TT	0,3
RKO M TT	0,05	MCF-10A M TT	0,14	BL-40 M TT	0,3
HeLa M TT	0,06	SW-620 M TT	0,14	U-266 M TT	0,31
U2OS M TT	0,06	RP M I8 226 M TT	0,15	Calu-3 M TT	0,33
NCI-H889 M TT	0,06	KG-1 M TT	0,15	Calu-6 M TT	0,35
TF-1 M TT	0,06	LS-180 M TT	0,15	MCF-12A M TT	0,38
HuCC-1 M TT	0,06	Hep G2 M TT	0,16	SW-403 M TT	0,38
NCI-H 187 M TT	0,07	Colo-205 M TT	0,17	HPAC M TT	0,38
Farage M TT	0,07	SW-48 M TT	0,17	NCI-H1563 M TT	0,39
HEP 3B M TT	0,07	BL-2 M TT	0,18	Hs738.st M TT	0,45
L3.6pl M TT	0,07	M M1R M TT	0,19	P A TU-8988S M TT	0,47
NCI-H69 M TT	0,08	NCI-H 1299 M TT	0,19	SW-480 M TT	0,48
P fieffer M TT	0,08	NCI-H28 M TT	0,2	P A TU-8902 M TT	0,51
MM 1S M TT	0,09	H S- Sultan M TT	0,2	NCI-H 1650 M TT	0,53
DoHH-2 M TT	0,09	MDA-MB-468 M TT	0,2	B T-20 M TT	0,54

Лінія клітин	Сполука 585 (мкМ)	Лінія клітин	Сполука 585 (мкМ)
PA TU-8988T MTT	0,54	NCI-H508 MTT	1,46
HP AF-II MTT	0,55	B T-549 M TT	1,53
Colo-201 M TT	0,56	LN 18 MTT	1,66
A 549 M TT	0,57	HC C-202 M TT	1,69
NCI-H747 M TT	0,59	PB MC MTT	2,2
SW-837 MTT	0,6	CaOV3 MTT	2,22
M C F 7 M TT	0,7	NCI-H820 MTT	2,84
H C C -4006 MTT	0,74	IM R -90 M TT	4
HCC-827 MTT	0,78	H C C -2935 MTT	4,39
ARP E-19 M TT	0,78	H C C -1428 MTT	4,4
NCI-H358 M TT	0,8	SNU-398 MTT	4,42
Panc-1 M TT	0,84	DU-145 MTT	4,9
PA NC -10.05 MTT	0,87	N CI-H2122 MTT	5,81
M iaPaCa-2 MTT	0,88	NHDF MTT	5,82
SW-948 MTT	0,91	BT-474 M TT	6,47
NCI-H929 M TT	0,93	NCI-H226 MTT	6,78
DLD-1 M TT	0,94	LS-174T MTT	8,8
SW-1116 MTT	0,97	HCT116 M TT	9,82
A NBL-6 MTT	1,01	NHEK MTT	10,36
PL-45 M TT	1,01	3T3 M TT	>10
MDA-MB-415 MTT	1,02	SW-900 MTT	>10
TFK-1 MTT	1,03	NCI-H1993 MTT	>10
CAMA-1 MTT	1,06	HCT116.1 MTT	>10
K562 MTT	1,09	C6 M TT	>10
MDA-MB-231 MTT	1,12	M DA-MB-175 M TT	>10
SK-CO-1 MTT	1,19	M DA-MB-361 M TT	>10
NCI-H2170 MTT	1,26	MHCC97H MTT	>10
SW-1417 MTT	1,27	SKOV3 MTT	>10
		HTB -38 MTT	>10

[00976] В таблиці 5 показано, що сполука 585 характеризується IC₅₀ менше 1 мкМ в 72 % (91/126) тестових лініях ракових клітин. Сполука 585 характеризується IC₅₀ менше 500 нМ в 91 % (30/33) тестових лініях клітин гематологічного раку та IC₅₀ менше 500 нМ в 45 % (42/93) тестових лініях клітин солідного раку. Тестові лінії клітин гематологічного раку включали в себе MOLT-4, Z-138, THP-1, MO7E, AML-193, Jurkat, Daudi, Toledo, AML-5, TF-1, Farage, DOHH-2, Pfeiffer, HH, MV-4-11, MM1S, Raji, MINO, HEL.92.1.7, KG-1, RPMI 8226, BL-2, MM1R, HS-Sultan, HL-60, RL, U-937, DB, BL-40, U-266, NCI-H929, ANBL-6 та K562. Тестові лінії клітин солідного раку включали в себе NCI-H520, RKO, U118 mg, HeLa, HuCCT-1, CAPAN-1, U2OS, NCI-H889, NCI-H187, L3.6pl, HEP 3B, MS751, NCI-H69, DU-4475, AU-565, SHSY 5Y, Tera-1, SW-620, PC3, LS-180, HepG2, SW-48, NCI-H1299, Colo-205, NCI-H28, HCC-1143, HT1080, SHP-77, MDA-MB-468, MSTO-211H, LoVo, HCT-15, NCI-H2030, Calu-6, SW-403, HPAC, NCI-H1563, PATU-8988S, A549, HPAF-II, Colo-201, NCI-H747, SW-837, HCC-4006, NCI-H358, HCC-827, Panc-1, PANC-10.05, MiaPaCa-2, SW-948, DLD-1, SW-1116, MDA-MB-231, NCI-H508, BT-549, MCF7, LN-18, HCC-202, CaOV3, NCI-H820, HCC-2935, SNU-398, DU145, NCI-H2122, BT-474, NCI-H226, LS-174T, NCT116, MDA-MB-175, MDA-MB-361, SW-900, NCI-H1993, HCT116.1, C6, HTB-38, MHCC97H та SKOV3.

[00977] В таблиці 6 також показано, що сполука 585 не інгібувала нормальні клітини (n=10). Тестові лінії нормальних клітин включали в себе NHDF, 3T3, NHEK, IMR-90, PBMC, ARPE-19, HS738.st, WI-38, MRC-5 та RWPE-1.

Приклад 3. Цільова ідентифікація

[00978] Не обмежуючись конкретною теорією вважають, що сполуки, описані в даному документі, можуть модулювати (наприклад, інгібувати) одну або декілька р21-активованих кіназ (PAK), наприклад, одну або декілька PAK 1-6. Більш конкретно та не обмежуючись конкретною теорією вважають, що сполуки, описані в даному документі, можуть зв'язуватися з однією або декількома PAK та функціонувати як алостеричні модулятори однієї або декількох PAK. Наприклад, сполуки, описані в даному документі, можуть проявляти свій модуляторний ефект(и) відносно однієї або декількох PAK шляхом зв'язування з однією або декількома PAK або їх дестабілізації або шляхом забезпечення руйнування однієї або декількох PAK з модуляцією тим самим (наприклад, інгібуванням) ефекту однієї або декількох PAK відносно одного або декількох білків в прямому напрямку однієї або декількох PAK, наприклад, сигнальних білків, що регулюють ріст, таких як Akt, ERK1/2, p90RSK, β -катенін, кофілін, p21 та циклін D1.

[00979] Згідно з конкретним варіантом здійснення модулюються одна або декілька з PAK групи I (наприклад, PAK1, PAK2, PAK3). Наприклад, модулюється PAK1, модулюється PAK2, модулюється PAK3, або модулюється комбінація PAK1, PAK2 та PAK3, така як PAK1 та PAK2, PAK1 та PAK3, PAK2 та PAK3 або PAK1, PAK2 та PAK3. Згідно з конкретним варіантом здійснення модулюються одна або декілька PAK групи II (наприклад, PAK4, PAK5, PAK6). Наприклад, модулюється PAK4, модулюється PAK5, модулюється PAK6, або модулюється комбінація PAK4, PAK5 та PAK6, така як PAK4 та PAK5, PAK4 та PAK6, PAK5 та PAK6 або PAK4, PAK5 та PAK6. Тому сполуки, описані в даному документі, можуть застосовуватися для лікування PAK-опосередкованих порушень.

[00980] Згідно з іншим конкретним варіантом здійснення інгібують одну або декілька PAK групи I (наприклад, PAK1, PAK2, PAK3). Наприклад, інгібують PAK1, інгібують PAK2, інгібують PAK3 або інгібують комбінацію PAK1, PAK2 та PAK3, таку як PAK1 та PAK2, PAK1 та PAK3, PAK2 та PAK3 або PAK1, PAK2 та PAK3. Згідно з конкретним варіантом здійснення інгібують одну або декілька PAK групи II (наприклад, PAK4, PAK5, PAK6). Наприклад, інгібують PAK4, інгібують PAK5, інгібують PAK6 або інгібують комбінацію PAK4, PAK5 та PAK6, таку як PAK4 та PAK5, PAK4 та PAK6, PAK5 та PAK6 або PAK4, PAK5 та PAK6. Тому сполуки, описані в даному документі, можуть застосовуватися для лікування PAK-опосередкованих порушень.

[00981] PAK складають сімейство серин/треонінкіназ, які залучаються в безліч шляхів внутрішньоклітинної передачі сигналу. На даний момент ідентифіковано шість PAK людини (PAK 1-6). PAK можуть бути класифіковані на два підсімейства на підставі структури доменів, гомології послідовностей та регулювання: група 1, яка включає в себе PAK 1-3, та група 2, яка включає в себе PAK 4-6 (1).

[00982] PAK групи I характеризуються N-кінцевою ділянкою, яка включає в себе консервативний р21-зв'язувальний домен (PBD), який перекривається з автоінгібіторним доменом (AID), та C-кінцевий кіназний домен. PAK групи I, як відомо, залучаються в нормальні клітинні функції регулювання та можуть грати роль у прогресуванні захворювання. Наприклад, PAK1 відіграє важливу роль у цитоскелетній динаміці, клітинній адгезії, міграції, проліферації, апоптозі, мітозі та процесах опосередкованого везикулами транспортування і, як було показано, активується при раку молочної залози, яєчника та щитоподібної залози. Також було показано, що активність PAK1 пригнічується лізатами головного мозку від пацієнтів з хворобою Альцгеймера. PAK2 грає роль в ряді різних шляхів передачі сигналу, в тому числі в цитоскелетному регулюванні, клітинній рухливості, ході клітинного циклу, апоптозі та проліферації. PAK3 грає роль в цитоскелетному регулюванні, клітинній рухливості та регуляції клітинного циклу.

[00983] PAK групи II характеризуються N-кінцевим PBD та C-кінцевим кіназним доменом, але не мають інших мотивів, що виявляються в PAK групи I. PAK4 являє собою плюрипотентну кіназу, яка, як відомо, опосередковує клітинну рухливість та морфологію, проліферацію, ембріональний розвиток, виживання клітини, імунний захист та онкогенне трансформування (2), та є ключовим ефектором для Cdc42, підгрупи сімейства ГТФази Rho, яке, як було показано, необхідно для керованого Ras онкогенезу (3). PAK5 є унікальною в сімействі PAK, оскільки вона конститутивно локалізується в мітохондрії, та її локалізація залежить від кіназної активності та зв'язування Cdc42. Мітохондріальна локалізація PAK5 необхідна для забезпечення її протиапоптичних ефектів та для забезпечення виживання клітини. В одному повідомленні підтверджується, що PAK5 надекспресується при колоректальному раку та сприяє інвазії ракових клітин. І PAK4, і PAK5 пов'язували з регуляцією розростання нейриту; при цьому PAK5 індукує розростання нейриту, а PAK4 інгібує розростання нейриту. Зв'язок PAK4 та PAK5 з розвитком нейронів припускає, що PAK4 та PAK5 можуть бути залучені до прогресування неврологічних порушень, таких як хвороба Паркінсона, деменція та атрофія мозку. Було

встановлено, що PAK6 специфічно зв'язується з рецептором андрогену (AR) та рецептором естрогену α (ER α) та транслокується спільно з AR в ядро у відповідь на дію андрогену. Експресія PAK6 у дорослих тканинах в основному обмежується тканинами передміхурової залози та сім'яників. Однак було виявлено, що PAK6 надекспресується у багатьох клітинних лініях раку, особливо раку молочної та передміхурової залоз.

[00984] Оскільки PAKи і, зокрема, PAK4, є критичними центрами сигнальних каскадів, інгібування їх функції може бути корисним для лікування ракових захворювань, нейродегенеративних захворювань, а також захворювань імунної системи, описаних в даному документі.

Цільова ідентифікація з використанням SILAC (Stable Isotope Labeling of Amino acids in Cells)

[00985] MS751 клітинні протеїни помічені нерадіоактивним важким лізином (L-лізин-2HCl, $^{13}\text{C}_6$, $^{15}\text{N}_2$) та аргініном (L-аргінін-HCl, $^{13}\text{C}_6$, $^{15}\text{N}_4$) від 7 до 8 подвоєнь. Важкі ізотопи ефективно включені в більш ніж 95 % важких білків, ідентифікованих шляхом LC-MS. Окремі планшети з клітинами підтримуються з легкими амінокислотами. На фіг. 1 схематично представлений експеримент SILAC, та показаний план експерименту.

[00986] Після успішного мічення ізотопом "важкі" та "легкі" планшети з MS751 клітинами збирають та лізують в ModRIPA буфері (50 ммоль Tris-HCl, pH 7,8, 150 ммоль NaCl, 1 % NP-40, 0,1 % натрію дезоксихолат, 1 ммоль EDTA), та білок кількісно визначають з використанням реагенту Pierce 660. Два міліграми легкого загального білка перемішують з 50-кратним надлишком розчинного конкурента (наприклад, сполуки за даним винаходом або РЕГильованої сполуки за даним винаходом), а два міліграми лізату важкого білка перемішують з рівною кількістю наповнювача (DMSO). В другому повторі важкі та легкі білки перевернуті. Суміш інкубували при 4 °C протягом 1 год. при постійному обертанні. 30 мкл суспензії (наприклад, 15 мкл 12,5 % пегильованої сполуки за даним винаходом, імобілізованої на смолі в 15 мкл PBS) додавали в окремі пробірки зі сумішами білка та DMSO або розчинного конкурента та інкубували протягом від 16 до 24 год. при постійному обертанні.

[00987] Наступного дня гранули збирали за допомогою швидкого центрифугування та супернатант видаляли. Смоли промивали окремо двічі в ModRIPA буфері з розкручуванням після промивання. Легкі (пегильована сполука за даним винаходом) та важкі (DMSO) смоли перемішували разом, потім промивали двічі за допомогою ModRIPA, з розкручуванням після промивання, та підготовляли для SDS-PAGE.

[00988] Лізати обробляли на градієнтному гелі SDS-PAGE та фарбували Кумассі синім. Шість груп з кожної повторності вирізали з гелю, переробляли трипсином, демінералізували та підготовляли для LC-MS протеоміки.

[00989] Зразки обробляли на Q-Exactive, а важкі та легкі пептиди ідентифікували з використанням MaxQuan та R Moderated T Test для статистичного аналізу. Статистичний аналіз показує збагачення PAK4 в DMSO зразках порівняно з конкурентними розчинними зразками.

Pull-Down білків з використанням імобілізованого інгібітора

[00990] MS751, U2OS або HeLa клітини збирали та лізували в ModRIPA буфері, та кількісний вміст білка визначали з використанням реагенту Pierce 660. Два міліграми загального білка перемішували з 50-кратним надлишком розчинного конкурента (наприклад, сполуки за даним винаходом або РЕГильованої сполуки за даним винаходом) або рівною кількістю DMSO в трьох окремих пробірках. Суміш інкубували при 4 °C протягом 1 год. при постійному обертанні. 30 мкл суспензії (наприклад, 15 мкл 12,5 % пегильованої сполуки за даним винаходом, імобілізованої на смолі в 15 мкл PBS) додавали в окремі пробірки зі сумішами білка та DMSO або розчинного конкурента та інкубували протягом від 16 до 24 год. при постійному обертанні.

[00991] Наступного дня гранули збирали за допомогою швидкого центрифугування та супернатант видаляли. Смоли промивали окремо три рази в ModRIPA буфері з розкручуванням після кожного промивання. Кожен зразок разом з вхідним лізатом підготовляли для SDS-PAGE.

[00992] Зразки кип'ятили, обробляли на 4-20 % SDS-PAGE гелі та переносили на нітроцелюлозні мембрани для вестерн-блотингу. Анти-PAK4 первинне антитіло інкубували на мембрані протягом ночі та виявили з флуоресцентним вторинним антитілом. Вестерн-блот показує, що PAK4 зв'язується зі смолою попередньо обробленої DMSO, але не зв'язується зі смолою, що відноситься до зразків, обробленою розчинним конкурентом.

Приклад 4. Сполука 585 індукуює аутофагію

[00993] U2OS клітини поміщали в 6-лункові планшети на ніч. Наступного дня клітини обробляли 1 мкМ або 10 мкМ сполуки 585 протягом 48 год., потім збирали та лізували в буфері RIPA. Лізат обробляли на SDS-PAGE та здійснювали вестерн-блотинг PAK4, PUMA, CHOP, p21, ціклін D, MLH1, p-AMPK, AMPK та LC3.

[00994] На фіг. 2 зображені вестерн-блоти, та показаний ефект 48-годинної обробки

концентраціями сполуки 585, що підвищуються, відносно рівнів маркерів аутофагії, таких як рАМРК, АМРК і LC3, в клітинах U2OS. Обробка протягом 48 год. сполукою 585 індукувала маркери реакції на стрес і аутофагію, про що свідчить збільшення АМРК фосфорилування та наявність короткої форми LC3 лізосомного маркера. Обробка сполукою 585 також редукувала білки клітинного циклу, p21 і циклін D1.

Приклад 5. PAK4 передача сигналу залишається незмінною в нормальних лініях клітин

[00995] Нормальні людські шкірні фібробласти (NHDF) і нормальні клітини легенів (IMR-90) були оброблені сполукою 585 протягом 72 год., після чого клітини лізували в буфері RIPA. Лізати обробляли на SDS-PAGE та здійснювали вестерн-блотинг фосфо-PAK4, PAK4, фосфо-кофіліну, кофіліну, фосфо-β-катеніну, β-катеніну, PARP та каспази-3.

[00996] На фіг. 3 зображені вестерн-блоти, та показано, що 72-годинна обробка концентраціями сполуки 585, що підвищуються, має незначний ефект або зовсім не має ефекту відносно передачі сигналу PAK4 в двох нормальних лініях клітин, NHDF і IMR-90, як показано рівнями фосфо-PAK4, PAK4, фосфо-кофіліну, кофіліну, фосфо-β-катеніну, β-катеніну, PARP та каспази 3.

Приклад 6. Сполука 585 зменшує сигнали β-катеніну та кофіліну та підвищує стрес-волокна

[00997] U2OS клітини вирощували на покривних стеклах та обробляли DMSO або 1 мкМ сполуки 585 протягом 48 год., після чого клітини фіксували та фарбували. Клітини мітили фосфо- або загальними β-катенін антитілами; фосфо- або загальними кофілін антитілами; або ALEXA-FLUOR® 488 фалоїдином. І фосфо- і загальний β-катенін зменшили за допомогою обробки сполукою 585. І фосфо- і загальний кофілін були зменшені за допомогою обробки сполукою 585. ALEXA-FLUOR® 488 фалоїдин використовували для фарбування F-актину. Сполука 585 викликала збільшення формування стрес-волокон.

Приклад 7. Сполука 585 викликає зміни клітинного циклу

[00998] U2OS клітини обробляли DMSO або 1 мкМ сполуки 585 протягом одного, двох або трьох днів. У кожен момент часу клітини обробляли 10 мкМ BrdU протягом 2 год., а потім збирали трипсином. Клітини послідовно промивали, фіксували та фарбували BrdU та загальну ДНК (7-AAD). BrdU інкорпорували та аналіз клітинного циклу проводили з використанням проточної цитометрії на BD FACS Analyzer. Дані потім аналізували, використовуючи програмне забезпечення FACS Express 4.

[00999] На фіг. 4 графічно представлені зміни клітинного циклу, що спостерігаються під час обробки клітин U2OS 1 мкМ сполуки 585 протягом одного, двох або трьох днів. Обробка сполукою 585 призводила до втрати S фази та збільшення фази G2 на 48-72 год. Sub-G1 фаза почала проявлятися приблизно 48-72 год.

Приклад 8. Ксенотрансплантат MDA-MB-468 у мишей SCID

[001000] Протипухлинну дію сполуки 504 та сполуки 510 оцінювали з використанням MDA-MB-468 (рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом) ксенотрансплантатної моделі у мишей CB-17 SCID. MDA-MB-468 (ATCC № HTB-102) - клітини аденокарциноми молочної залози - одержали з ATCC. Клітини вирощували в середовищі DMEM з високим вмістом глюкози, доповненому 10 % фетальною бичачою сироваткою, 1 % пеніциліну та стрептоміцину та 2 мМ L-глутаміну. Клітини пересівали шляхом розведення при співвідношенні 1:4. Клітини MDA-MB-468 збирали шляхом трипсинізації та підраховували за допомогою гемоцитометра. Клітини ресуспендували в PBS з розрахунку 4×10^8 клітин на мл. Клітини поміщали на лід та змішували з рівним об'ємом Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Тридцять двом мишам (32) CB-17 SCID підшкірно в лівий бік інокулювали 4×10^7 клітин MDA-MB-468. Обробку починали при досягненні пухлинами середнього об'єму приблизно 100 мм³. Мишей розподіляли на чотири (4) групи по вісім (8) мишей так, щоб середнє значення об'єму пухлини було приблизно 100 мм³ в кожній групі. Мишей обробляли наповнювачем, лікарським препаратом згідно зі стандартною терапією/позитивним контролем – лікарським препаратом (паклітаксел), сполукою 504 або сполукою 510. Сполуку 504 (15 мг/кг) та сполуку 510 (15 мг/кг) давали перорально (PO) щоденно з понеділка по п'ятницю кожного тижня. Показники маси тварин та стан відзначали щоденно, а пухлини вимірювали по понеділках, середах та п'ятницях.

[001001] На фіг. 5 показаний графік середнього об'єму пухлини в залежності від часу, та показаний ефект сполук 504 і 510 на об'єм ксенотрансплантатів MDA-MB-468 у мишей CB-17 SCID. Модель продемонструвала інгібування пухлинного росту без великої токсичності (мінімальні побічні ефекти або відсутність побічних ефектів або зниження маси тіла при щоденній дозі до 200 мг/кг).

[001002] Мишей, що несуть MDA-MB-468 пухлини, обробляли протягом трьох тижнів сполукою 525 30 мг/кг перорально кожного дня. Пухлини вирізуали з мишей та фіксували в формаліні з буфером та вводили в парафінові блоки. З блоків робили зрізи та фарбували

антитілами проти Ki67, Apotag, c-Мус, pS473-Akt 1 або p-S450-Akt1. Клітини визначали за допомогою мікроскопа Nikon.

[001003] Спостерігалось зниження проліферації (Ki67) та збільшення апоптозу (Apotag) при обробці сполукою 525. Спостерігалось також загальне зниження c-Мус та PAK4 шляху передачі сигналів через Akt (фосфо-Akt1).

Приклад 9. Ксенотрансплантат Z-138 у мишей SCID

[001004] Вплив сполуки 585 на пухлинний ріст тестували з використанням ксенотрансплантатної моделі лімфоми з клітин мантийної зони Z-138 у мишей SCID. Клітини лімфоми з клітин мантийної зони Z-138 (ATCC № CRL-3001) одержували з ATCC. Ці клітини вирощували в середовищі IMEM, доповненому 10 % кінською сироваткою, 1 % пеніциліну та стрептоміцину, та 2 mM L-глутаміну. Клітини пересівали шляхом розведення при співвідношенні від 1:5 до 1:10. Клітини Z-138 збирали шляхом центрифугування та підраховували за допомогою гемоцитометра. Клітини ресуспендували в PBS з розрахунку 2×10^8 клітин на мл. Клітини поміщали на лід та змішували з рівним об'ємом Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Цю суміш зберігали на льоді та вводили мишам в лівий бік в об'ємі 0,2 мл, що відповідає 2×10^7 клітин на мишу. Сорока (40) мишам CB-17 SCID підшкірно в лівий бік інокулювали 2×10^7 клітин Z-138. Обробку починали при досягненні пухлинами середнього об'єму $125,2 \text{ мм}^3$. Мишей розподіляли на п'ять (5) груп по вісім (8) мишей з тим, щоб усереднене значення об'єму пухлини в кожній групі варіювало в діапазоні від 106,5 до $138,8 \text{ мм}^3$. Мишей оброблювали наповнювачем, лікарським препаратом згідно зі стандартною терапією/позитивним контролем – лікарським препаратом (циклофосфамідом) або сполукою 585. Сполуку 585 (10, 30 або 60 мг/кг) вводили перорально (PO) щоденно, починаючи з 1 дня. Показники маси тварин та станом відзначали щоденно, а пухлини вимірювали по понеділках, середах та п'ятницях.

[001005] На фіг. 6 показаний графік середнього об'єму пухлини в залежності від часу, та показаний ефект змінних концентрацій сполуки 585 на об'єм ксенотрансплантатів Z-138 у мишей SCID. Модель продемонструвала інгібування пухлинного росту та навіть пухлинну регресію без великої токсичності (мінімальні побічні ефекти або відсутність побічних ефектів або зниження маси тіла при щоденній дозі до 200 мг/кг).

Приклад 10. Ксенотрансплантат Нер3В у мишей SCID

[001006] Ефекти сполуки 585 по відношенню до пухлинного росту оцінювали з використанням ксенотрансплантатної моделі гепатоцелюлярної карциноми Нер3В у мишей SCID. Клітини гепатоцелюлярної карциноми Нер 3В (ATCC № HTB-8064) одержували з ATCC. Ці клітини вирощували в середовищі DMEM, доповненому 10 % фетальною бичачою сироваткою, а також 1 % пеніциліну та стрептоміцину. Клітини пересівали шляхом розведення при співвідношенні 1:4. Клітини Нер3В збирали шляхом центрифугування та підраховували за допомогою гемоцитометра. Клітини ресуспендували в PBS з розрахунку 5×10^7 клітин на мл. Клітини поміщали на лід, потім змішували з рівним об'ємом Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Цю суміш зберігали на льоді та вводили мишам в лівий бік в об'ємі 0,2 мл, що відповідає 5×10^6 клітин на мишу. Тридцяти двом (32) мишам SCID підшкірно в лівий бік інокулювали 5×10^6 клітин Нер 3В. Обробку починали при досягненні пухлинами середнього об'єму $103,7 \text{ мм}^3$ (стандартне відхилення $\pm 30 \text{ мм}^3$, діапазон $17\text{-}183 \text{ мм}^3$). Мишей розподіляли на чотири (4) групи по вісім (8) мишей так, щоб середнє значення об'єму пухлини в кожній групі варіювало в діапазоні $95\text{-}104 \text{ мм}^3$. Мишей обробляли наповнювачем, контрольним лікарським препаратом згідно зі стандартною терапією (доксорубіцином) або сполукою 585. За виключенням доксорубіцину (який вводили IP), всі сполуки вводили перорально за допомогою шлункового зонда. Сполуку 585 (20 або 60 мг/кг) вводили перорально (PO) щоденно. Показники маси тварин та стани відзначали щоденно, а пухлини вимірювали по понеділках, середах та п'ятницях.

[001007] На фіг. 7 показаний графік середнього об'єму пухлини в залежності від часу, та показаний ефект змінних концентрацій сполуки 585 на об'єм ксенотрансплантатів Нер 3В у мишей SCID. Модель продемонструвала інгібування пухлинного росту без великої токсичності (мінімальні побічні ефекти або відсутність побічних ефектів або зниження маси тіла при щоденній дозі до 200 мг/кг).

Приклад 11. Ксенотрансплантат MOLT-4 у мишей SCID

[001008] В цьому дослідженні вплив сполук 667 та 728 на пухлинний ріст тестували з використанням ксенотрансплантатної моделі раку Molt-4 T-ALL у мишей SCID. Клітини гострого лімфобластного лейкозу MOLT-4 (CRL-1582) одержали з ATCC. Ці клітини вирощували в середовищі RPMI-1640, доповненому 10 % фетальною бичачою сироваткою, 1 % пеніциліну та стрептоміцину. Клітини пересівали шляхом перенесення плаваючих клітин в новий флакон та трипсинізували прикріплені клітини перед пересіванням при співвідношенні 1:4. Клітини Molt-4 збирали шляхом центрифугування та підраховували за допомогою гемоцитометра. Клітини

ресуспендували в PBS з розрахунку 5×10^7 клітин на мл. Клітини поміщали на лід та змішували з рівним об'ємом Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Цю суміш зберігали на льоді та вводили мишам в лівий бік в об'ємі 0,2 мл, що відповідає 5×10^6 клітин на мишу. Двадцяти чотирьом (24) мишам CB-17 SCID підшкірно в лівий бік інюкулювали клітини Molt-4. Обробку починали при досягненні пухлинами середнього об'єму приблизно 100 мм^3 . Мишей розподіляли на три (3) групи по вісім (8) мишей. Мишей обробляли наповнювачем, сполукою 667 або сполукою 728. Сполуки 667 та 728 (100 мг/кг) вводили перорально (РО) двічі на день (ВІД), починаючи з дня 1. Показники маси тварин та стани відзначали щоденно, а пухлини вимірювали по понеділках, середах та п'ятницях.

[001009] На фіг. 8 показаний графік середнього об'єму пухлини (як процентне співвідношення об'єму пухлини до введення дози) в залежності від часу, та показаний ефект сполуки 667 та сполуки 728 на об'єм ксенотрансплантатів Molt-4 у мишей SCID. Модель продемонструвала інгібування пухлинного росту.

Джерела інформації:

1. Arias-Romano, L.E.; Chernoff, J. *Biol. Cell*, 2008, 100, 97–108.
2. a) Da t_R , A.E.; Wells, C.M. *European Journal of Cell Biology*, 2013, 92, 129–138. b) Clairvoyant, F.; Zhu, S. et al. *J Biol Chem*, 2002, 277, 550–8. c) Cammarano, M.S. et al. *Mol Cell Biol.*, 2005, 21, 9532–42. d) Wells, C.M. et al. *J Cell Sci.*, 2010, 123, 1663–73. d) Siu, M.K. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107(43), 18622–7.

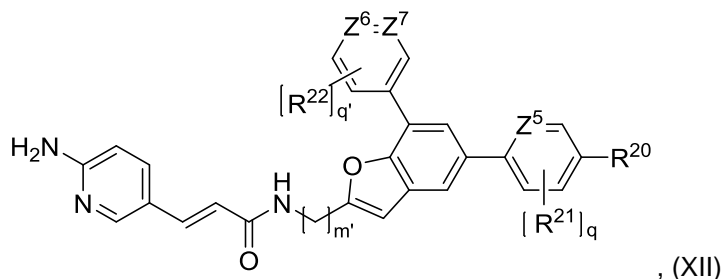
3. a) Guo, C. et al.; *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 4728–4739 b) Deacon, S.W. et al. *Chemistry & Biology*, 2008, 15, 322–331 c) Wells, C.M.; Jones, G. E. *Biochem. J.*, 2010, 425, 465–473.

[001010] Ідеї всіх патентів, опублікованих патентних заявок та літературних джерел, згаданих в даному документі, включені шляхом посилання в їх повноті.

[001011] Хоча даний винахід був частково представлений та описаний з посиланнями на його ілюстративні варіанти здійснення, фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що можна здійснювати в ньому різні зміни в формі та в деталях без відступу від обсягу даного винаходу, охопленого доданою формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка представлена структурною формулою XII:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де m' дорівнює 1 або 2;

Z^5 являє собою -N- або -C(H)-;

R^{20} являє собою (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) галогеналкіл, -O- (C_0-C_4) алкілен (C_3-C_7) карбоцикліл, -O- (C_0-C_4) алкіленгетероцикліл, -C(H)(OH)- (C_3-C_7) карбоцикліл, -C(H)(OH)-гетероцикліл, -C(H)(CH₃)- (C_3-C_7) карбоцикліл, -C(H)(CH₃)-гетероцикліл, -C(O)- (C_1-C_4) алкіл, -C(S)- (C_1-C_4) алкіл, -C(O)- (C_0-C_4) алкілен $NR^{11}R^{12}$, -C(S)- (C_0-C_4) алкілен $NR^{11}R^{12}$, -S(O)₂ (C_1-C_4) алкіл, -S(O)₂ $NR^{11}R^{12}$ або -C(O) $NR^{13}NR^{11}R^{12}$, де:

кожний з R^{11} і R^{12} незалежно являє собою водень, (C_1-C_4) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикліл або гетероцикліл, де кожний алкіл, карбоцикліл і гетероцикліл, незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із галогену, гідроксилу, галоген (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) алкілу і (C_1-C_3) алкокси; або

R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням гетероциклілу, який незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із галогену, гідроксилу, галоген (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) алкілу і (C_1-C_3) алкокси; та

R^{13} являє собою водень або (C_1-C_4) алкіл, що заміщений 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із галогену, гідроксилу, галоген (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) алкілу і (C_1-C_3) алкокси;

кожний R^{21} , якщо присутній, незалежно являє собою галоген;

q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожний з Z^6 і Z^7 незалежно являє собою -N- або -C(H)-, де не більше ніж один з Z^6 і Z^7 являє

собою азот;

кожний R^{22} , якщо присутній, незалежно являє собою галоген, ціано, (C_1-C_3) алкіл, галоген (C_1-C_3) алкіл, гідрокси, (C_1-C_3) алкокси або галоген (C_1-C_3) алкокси;

q' дорівнює 0, 1, 2 або 3, та

5 де кожний гетероцикліт являє собою 4-15-членну кільцеву систему, що має 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, що вибрані з азоту, кисню та сірки.

2. Сполука за п. 1, де q дорівнює 0, 1 або 2.

3. Сполука за п. 1, де R^{21} , для кожного випадку та якщо присутній, являє собою фтор.

10 4. Сполука за п. 1, де R^{20} являє собою $-C(O)(C_0-C_4\text{алкілен})NR^{11}R^{12}$ або $-C(S)(C_0-C_4\text{алкілен})NR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, з утворенням (C_3-C_7) гетероцикліту, який незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, галоген (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) алкілу та (C_1-C_3) алкокси, і має 1 або 2 гетероатоми, що незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки.

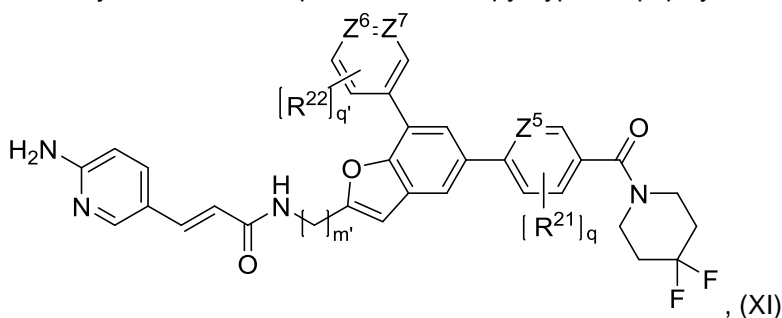
15 5. Сполука за п. 1, де гетероцикліт, утворений за допомогою R^{11} і R^{12} , взятих разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, утворює (C_3-C_7) гетероцикліт, який незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, галоген (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) алкілу та (C_1-C_3) алкокси.

6. Сполука за п. 1, де Z^5 являє собою $-C(H)-$.

7. Сполука за п. 1, де Z^5 являє собою $-N-$.

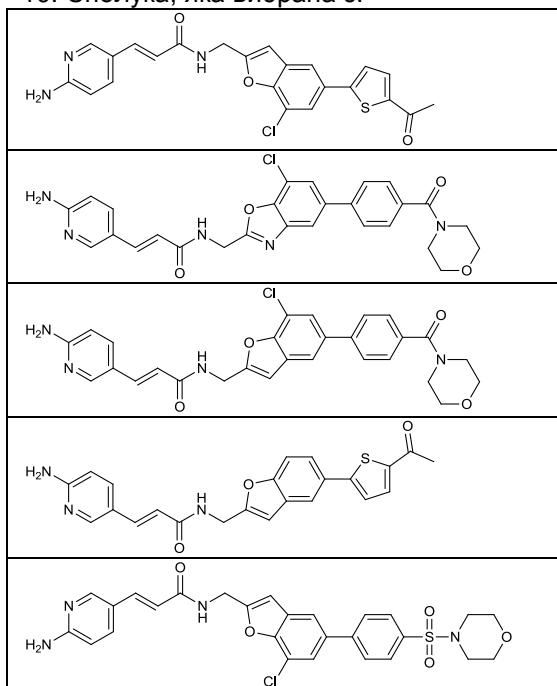
20 8. Сполука за п. 1, де гетероцикліт, утворений за допомогою R^{11} і R^{12} , взятих разом з атомом азоту, до якого вони зазвичай приєднані, незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_3) алкілу, галоген (C_1-C_3) алкілу, гідрокси, (C_1-C_3) алкокси та галоген (C_1-C_3) алкокси.

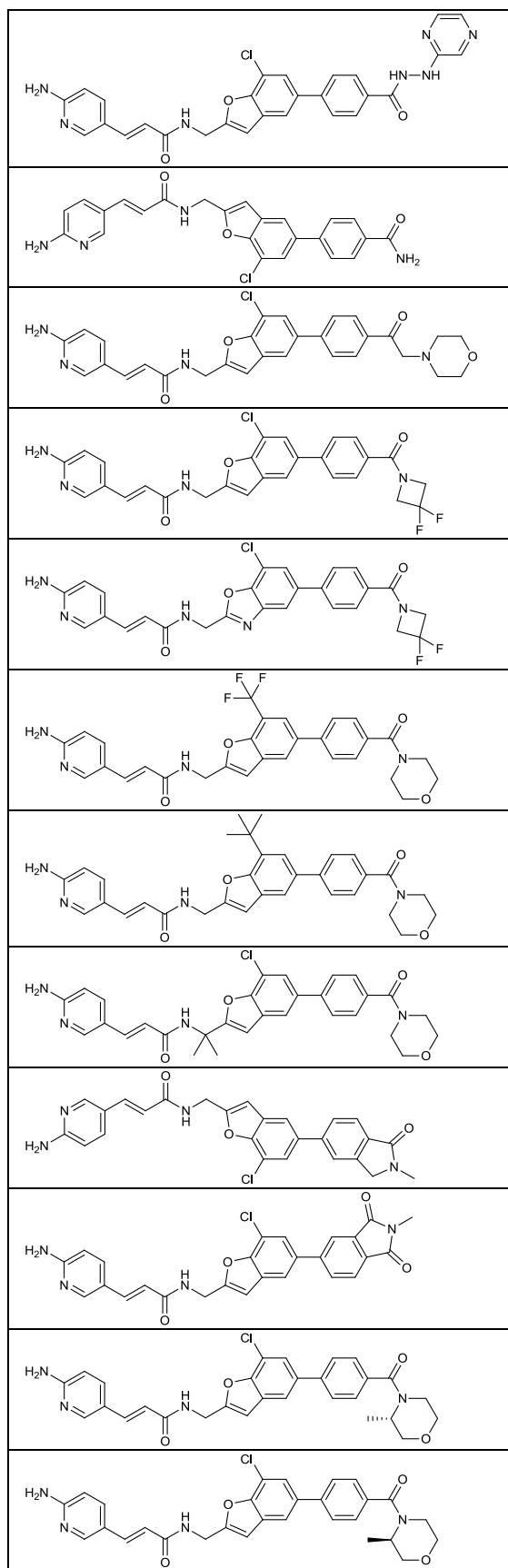
9. Сполука за п. 1, яка представлена структурною формулою XI:

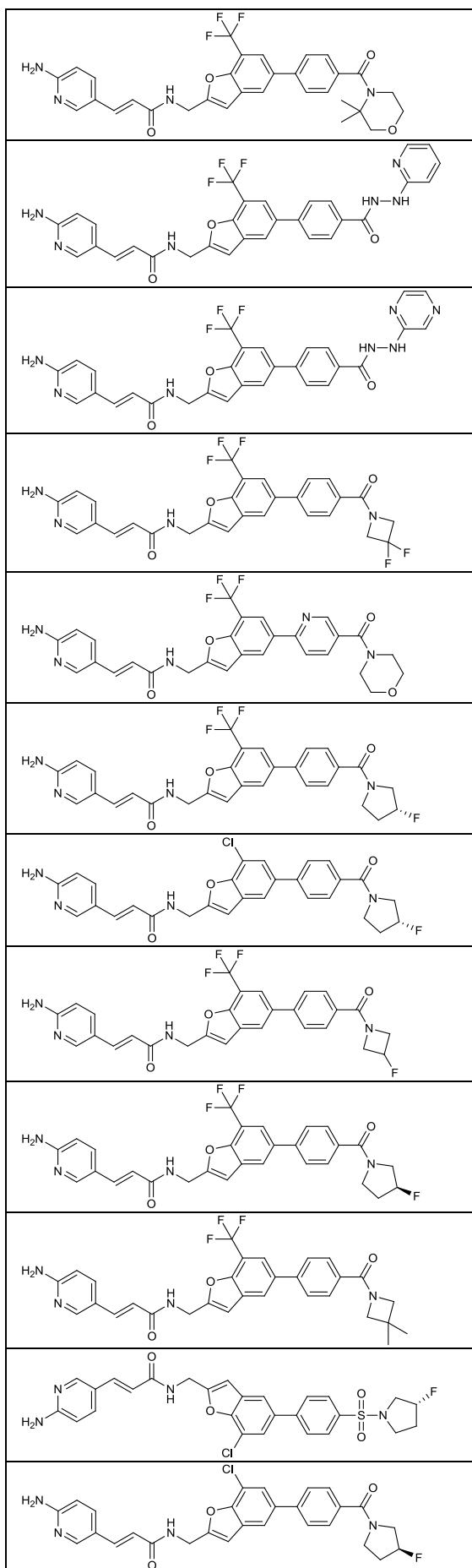


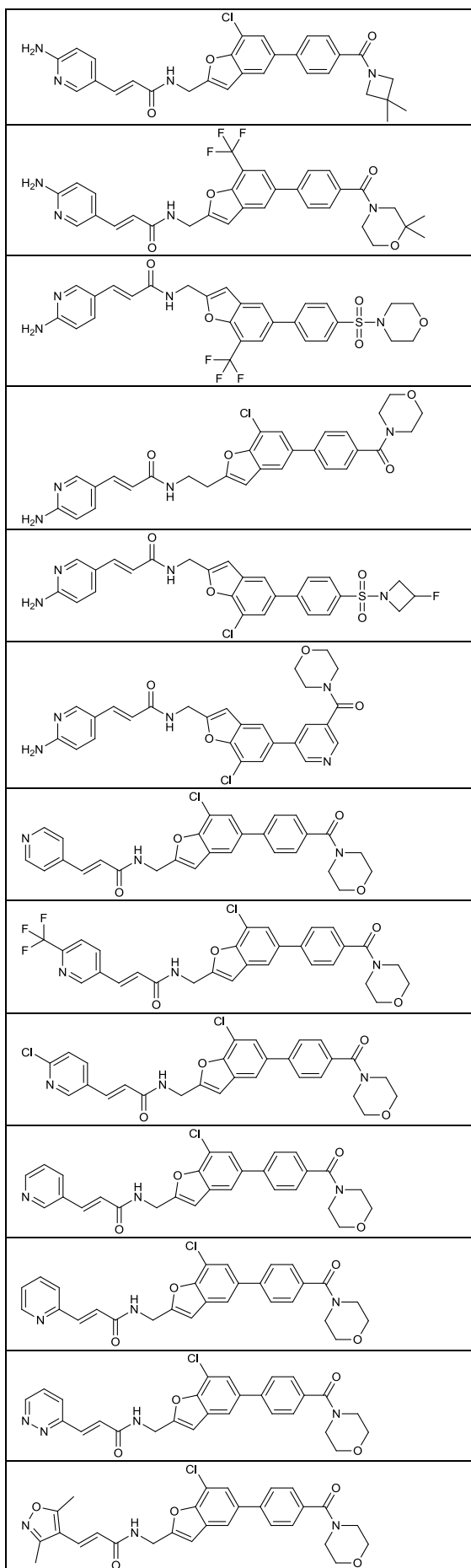
25 або її фармацевтично прийнятна сіль.

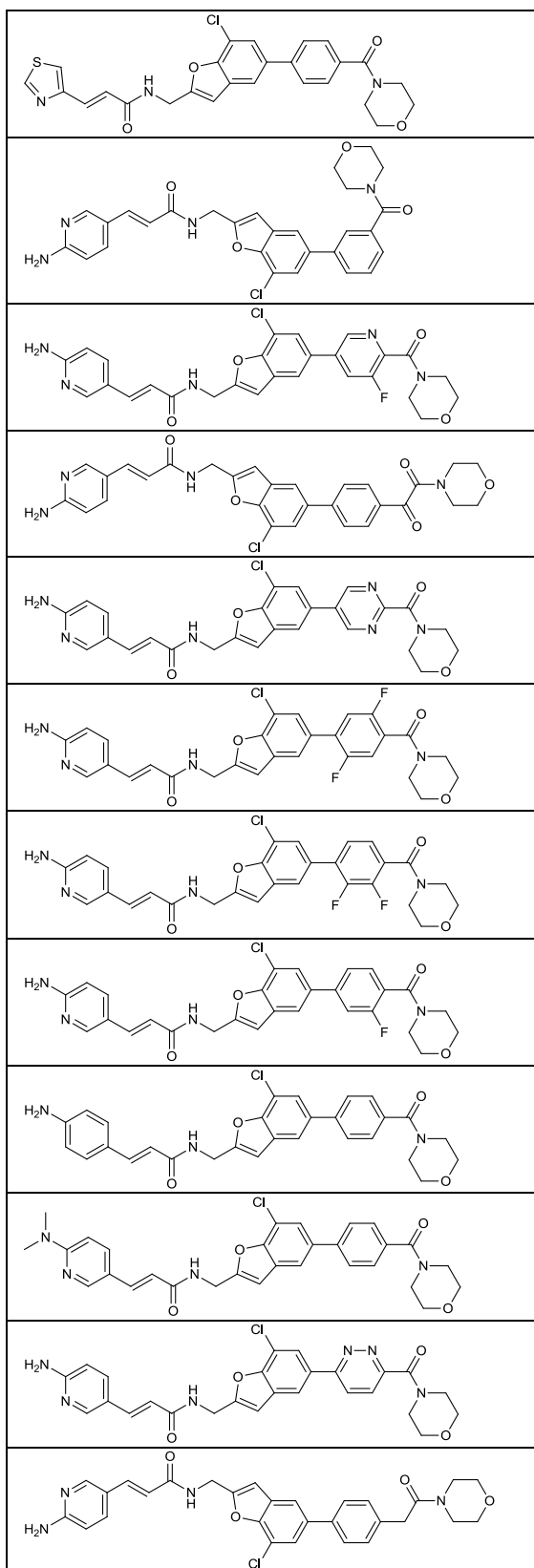
10. Сполука, яка вибрана з:

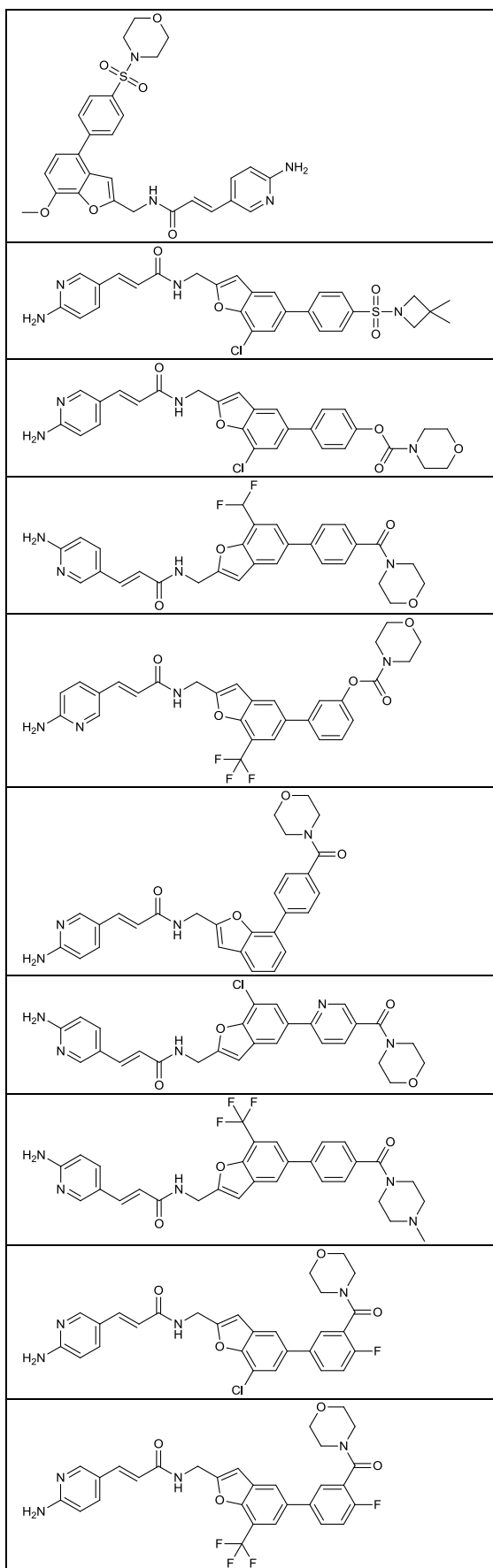


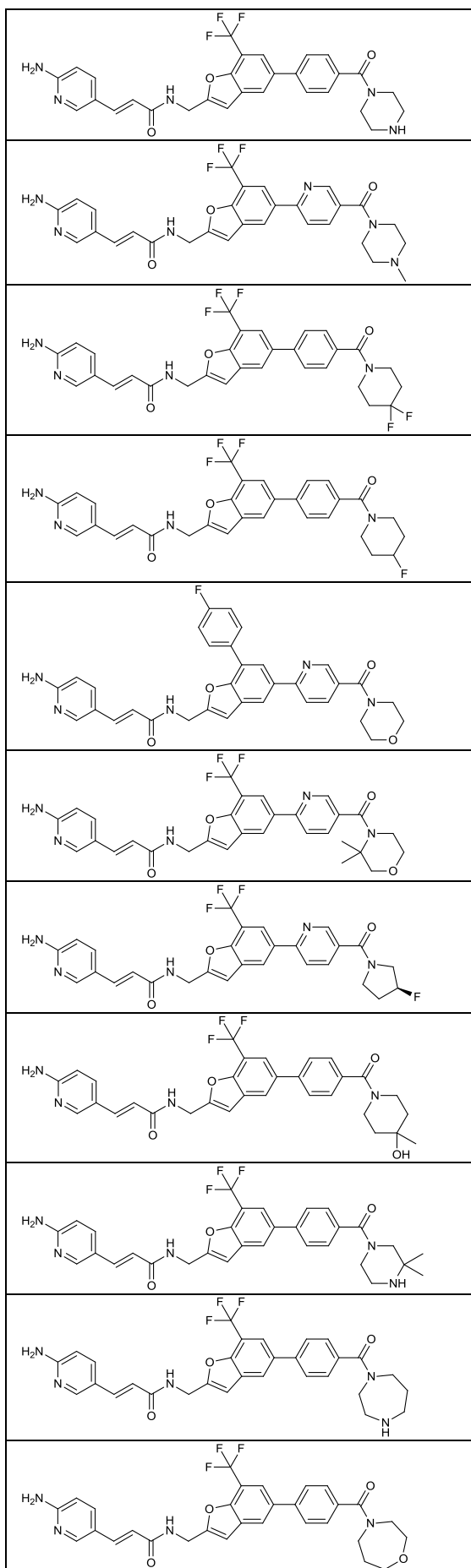


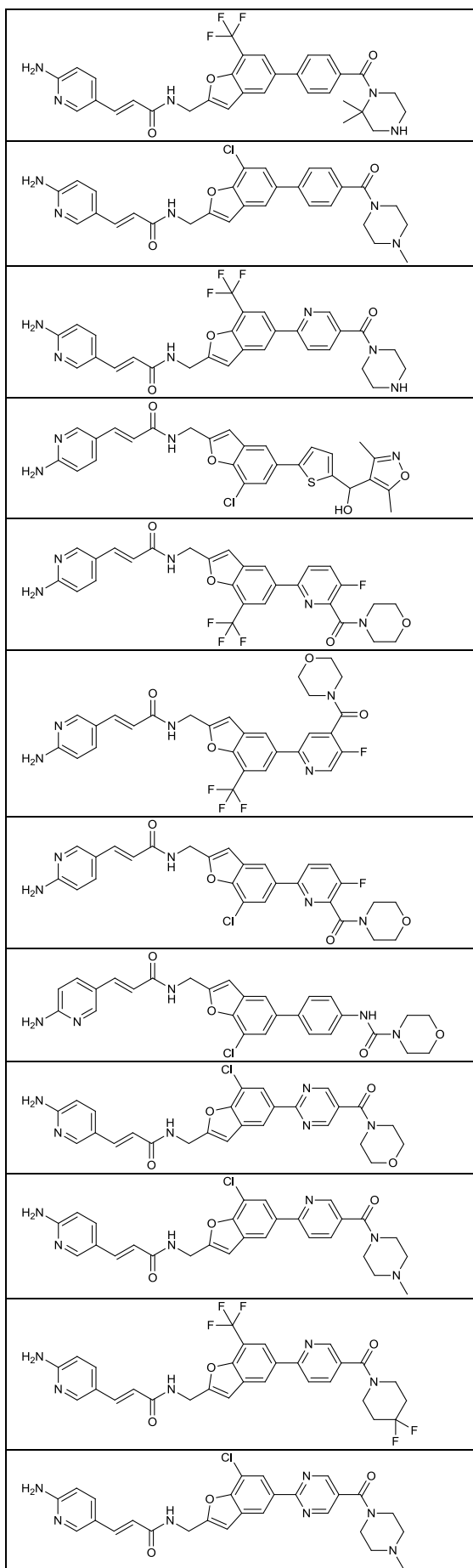


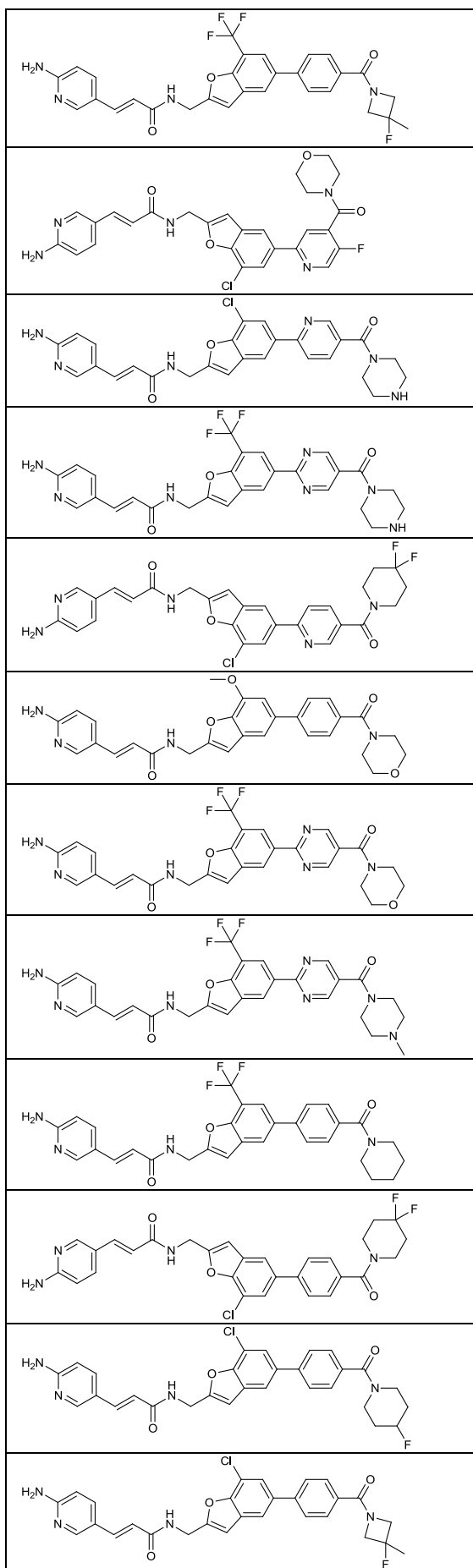


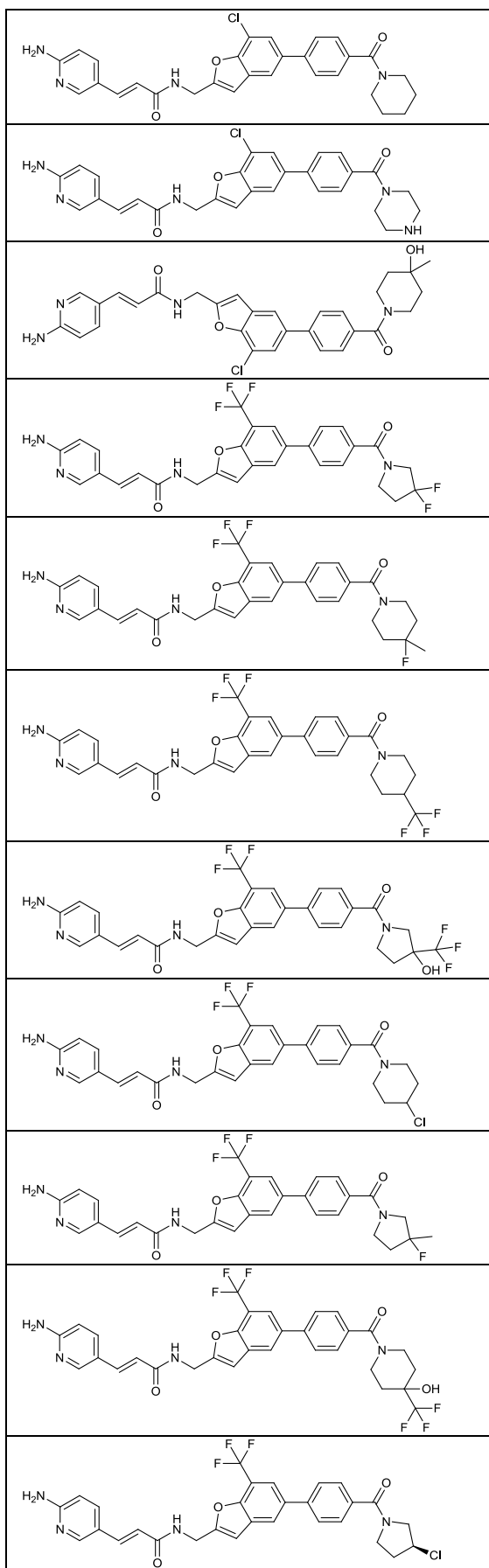


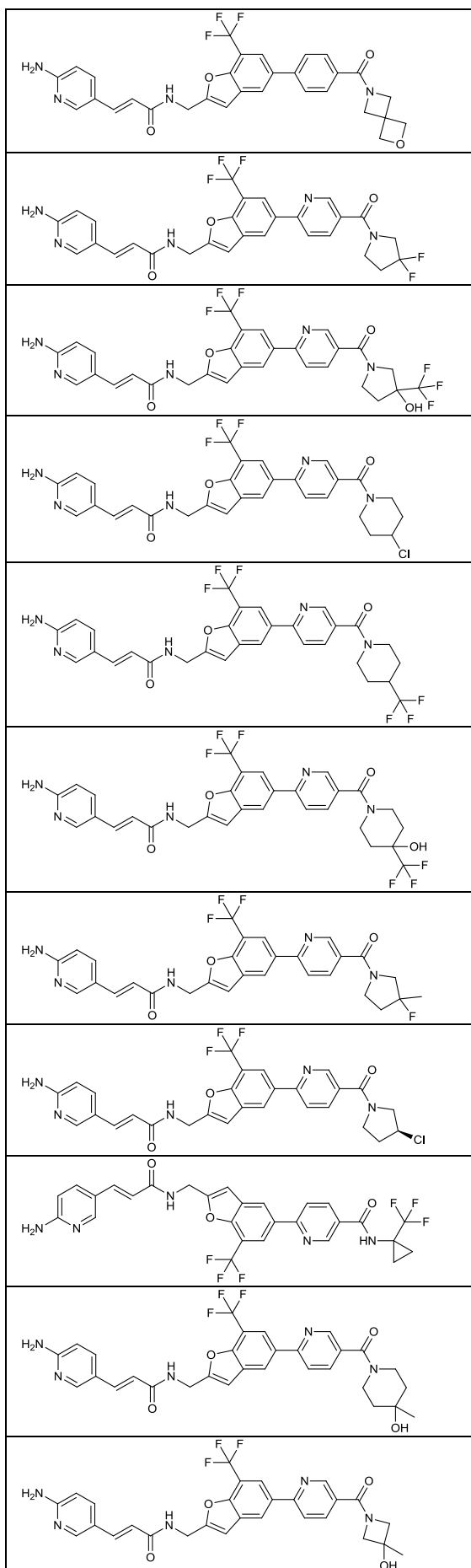


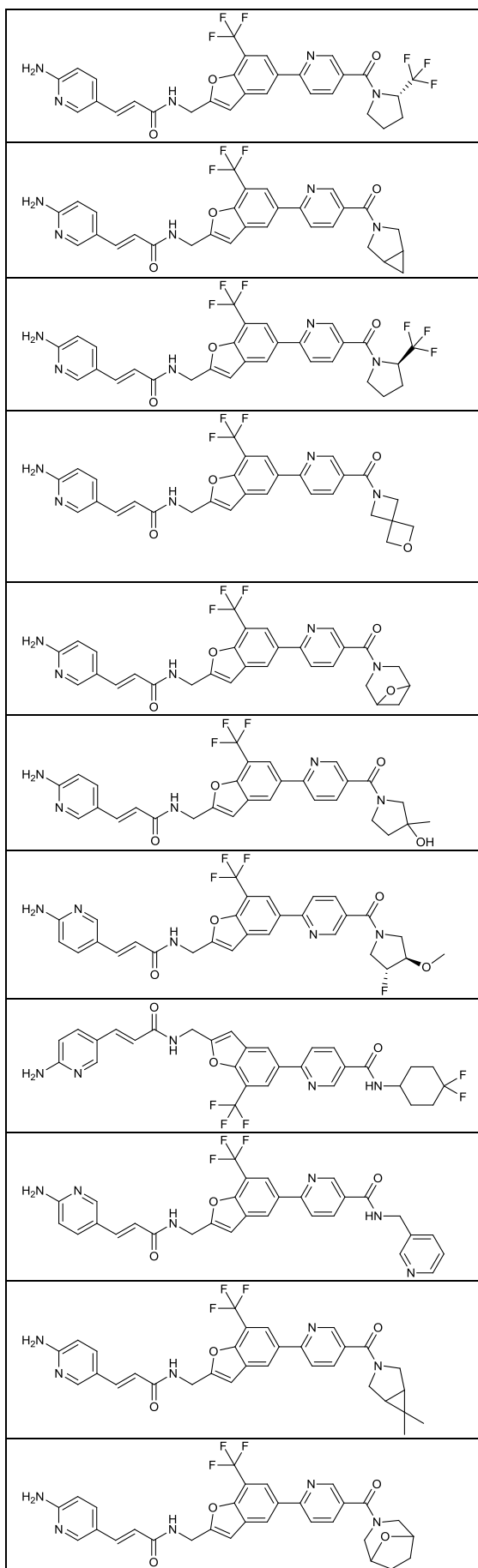


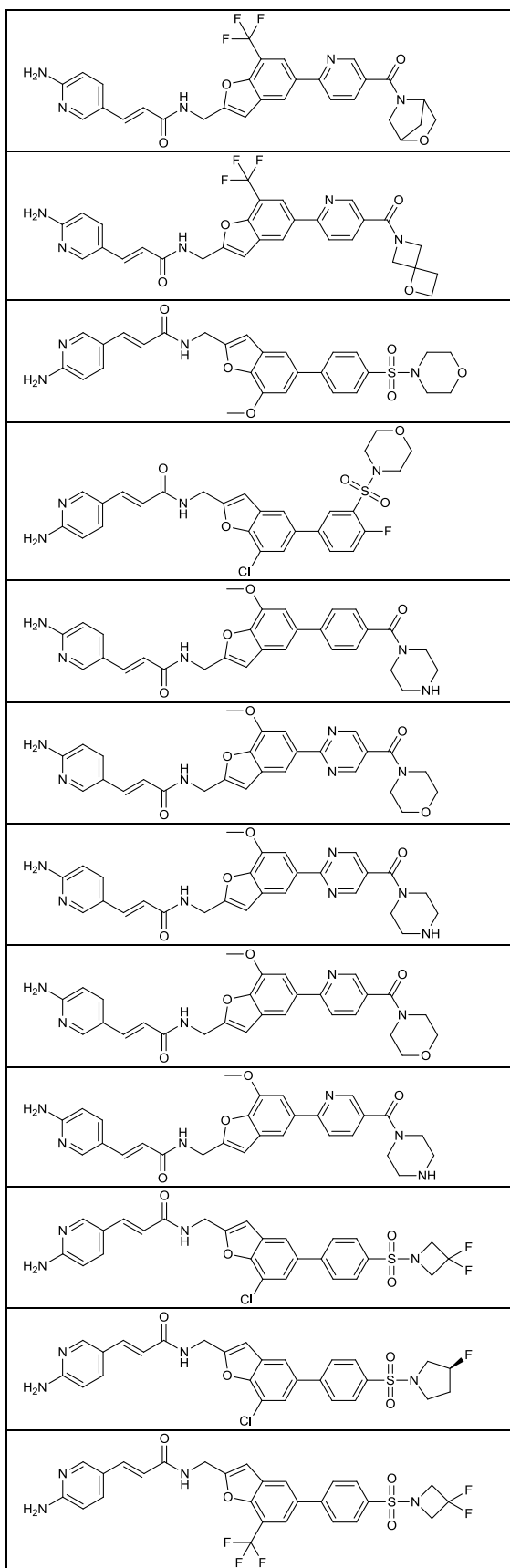




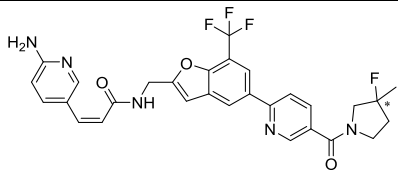
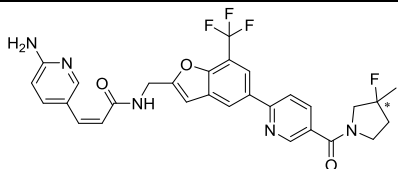
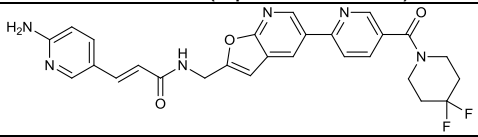
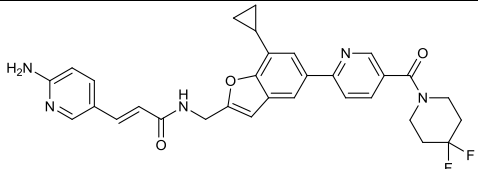
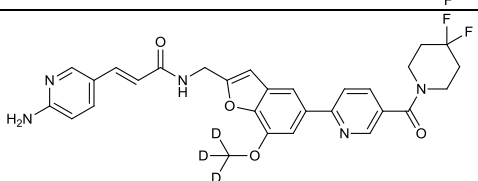
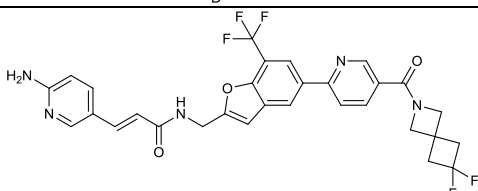
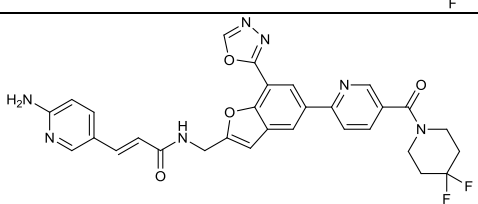
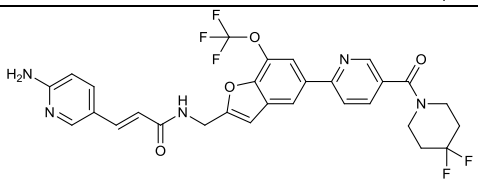
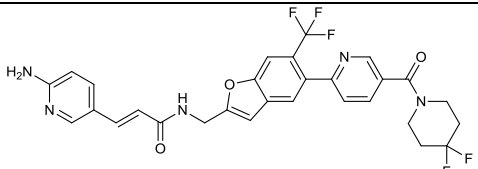


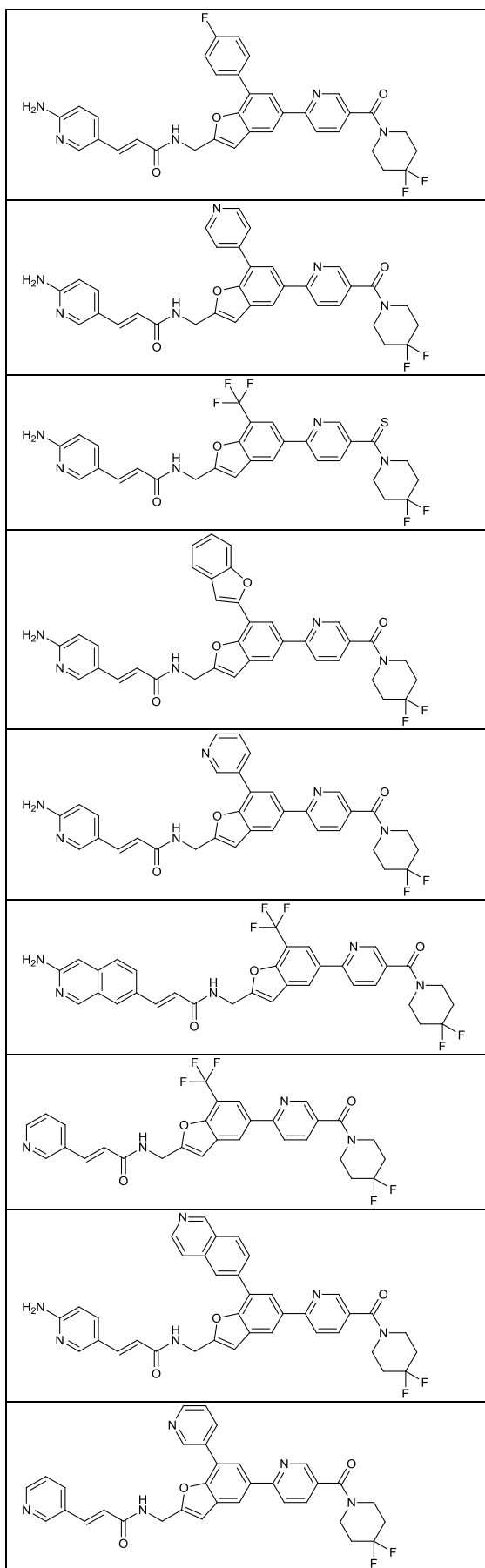


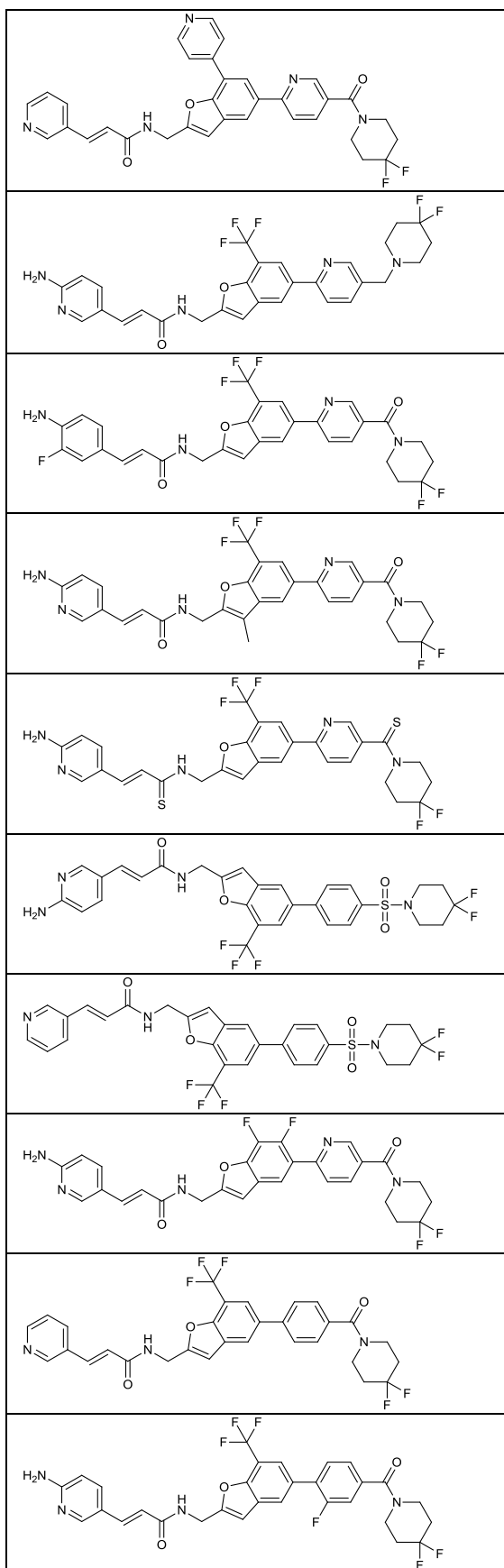


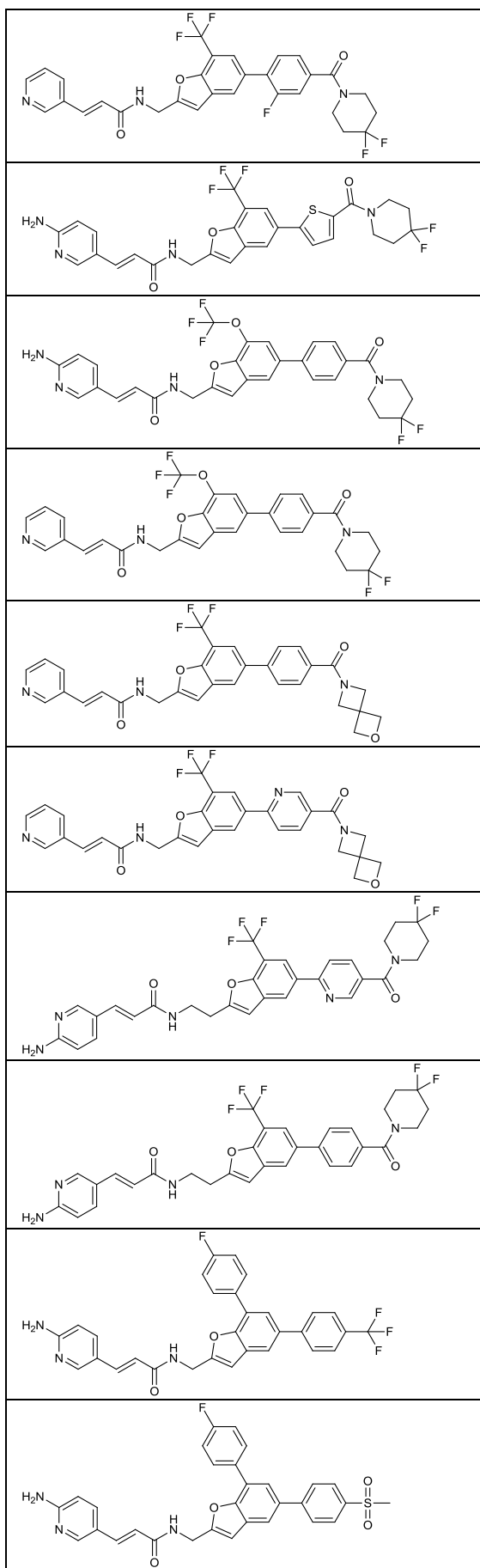


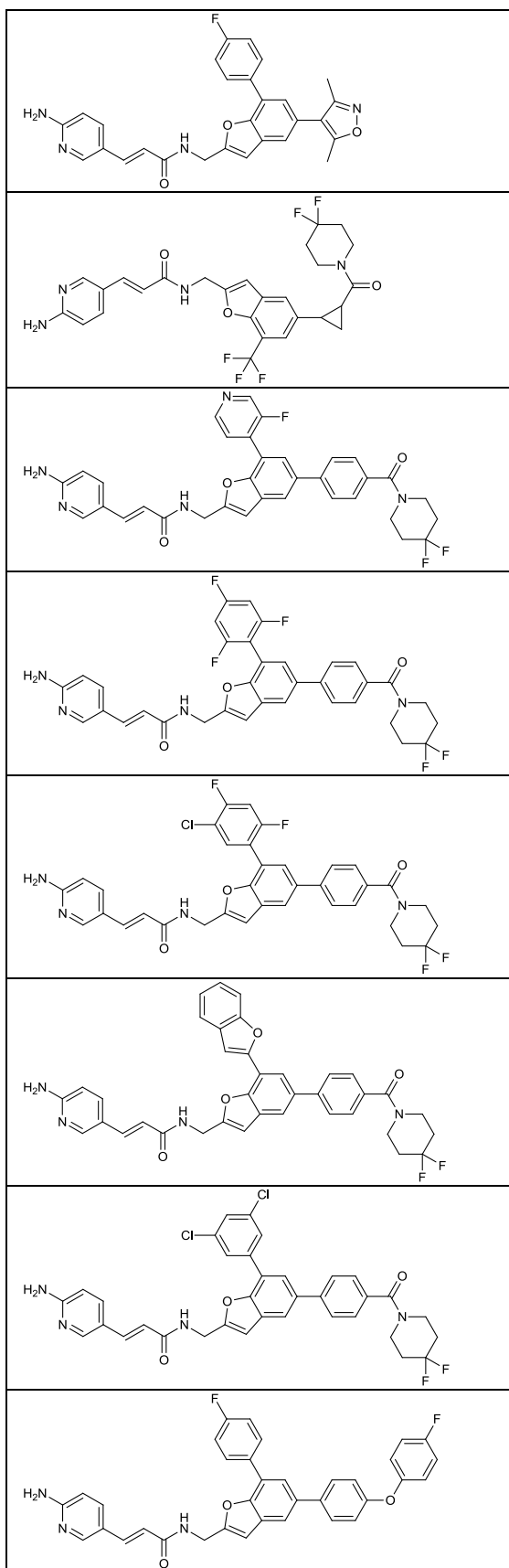
<p>енантимер 1</p> <p>$t_R=19,46$ хвилини (хіральна HPLC)</p>
<p>енантимер 2</p> <p>$t_R=30,74$ хвилини (хіральна HPLC)</p>

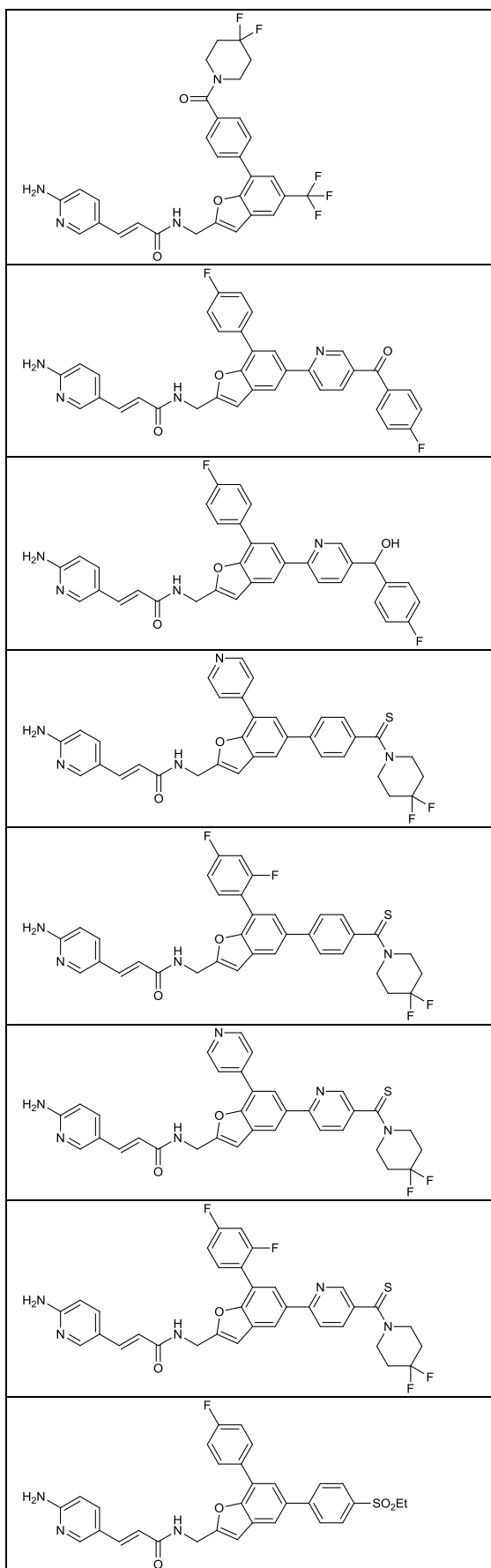
 <p>енантиомер 1 $t_R=8,16$ хвилини (хіральна HPLC)</p>
 <p>енантиомер 2 $t_R=7,51$ хвилини (хіральна HPLC)</p>










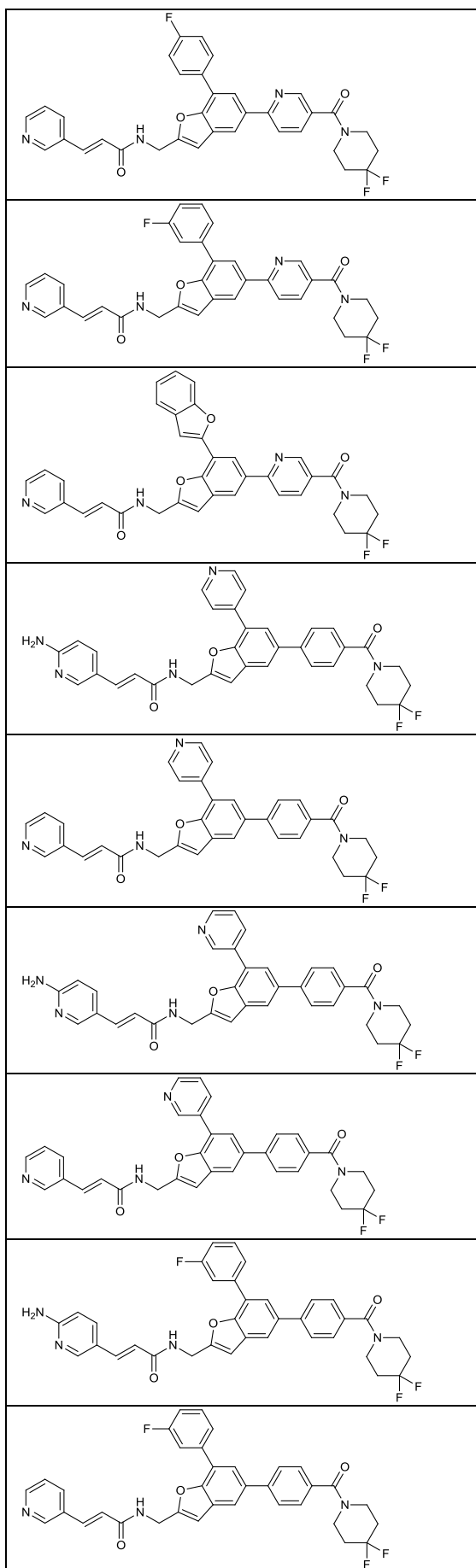


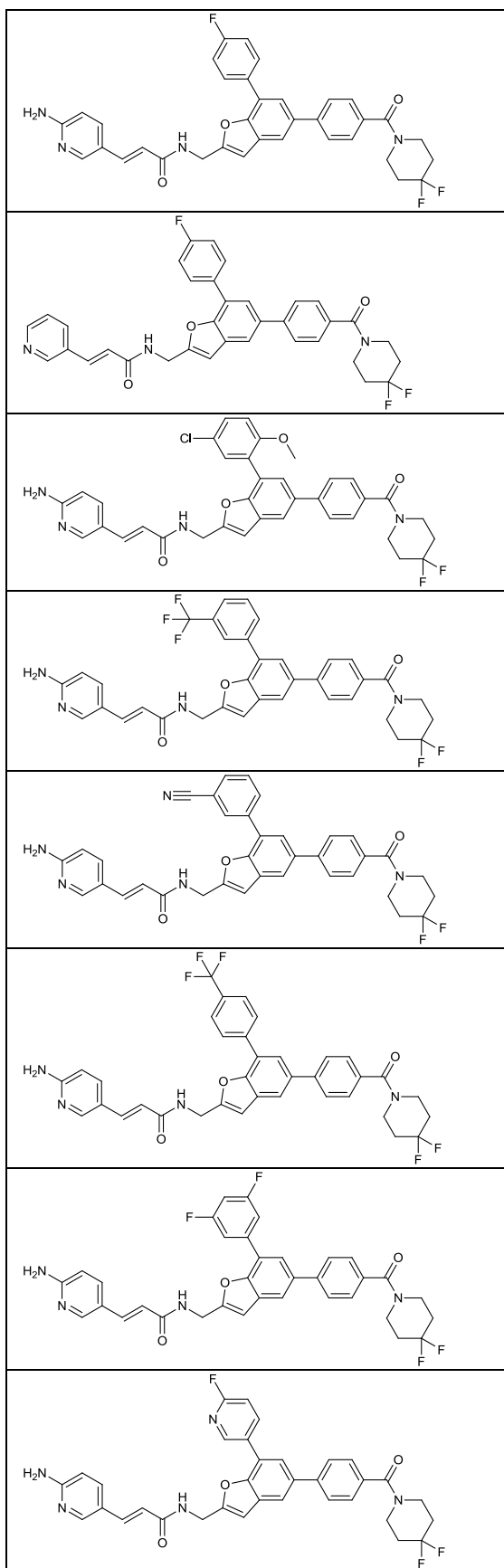


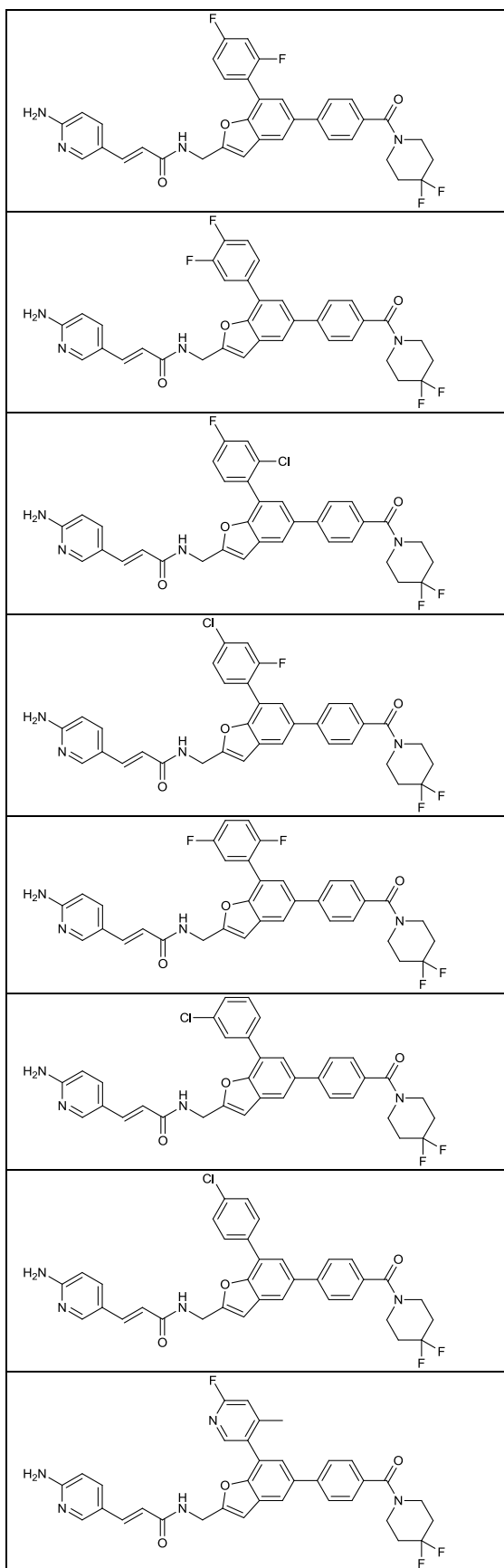


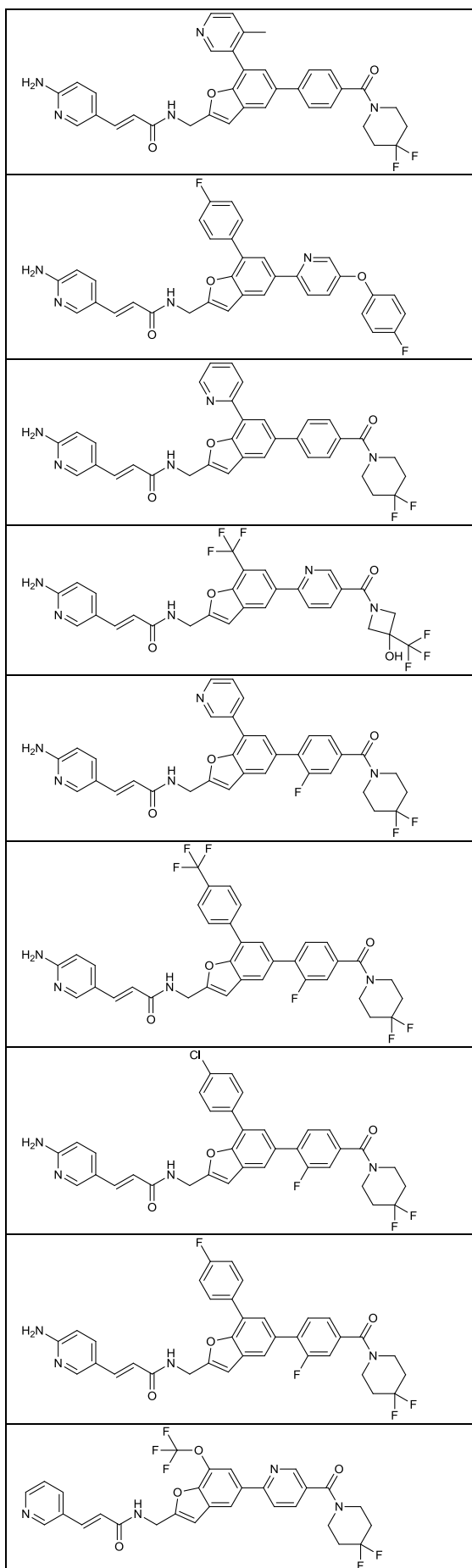


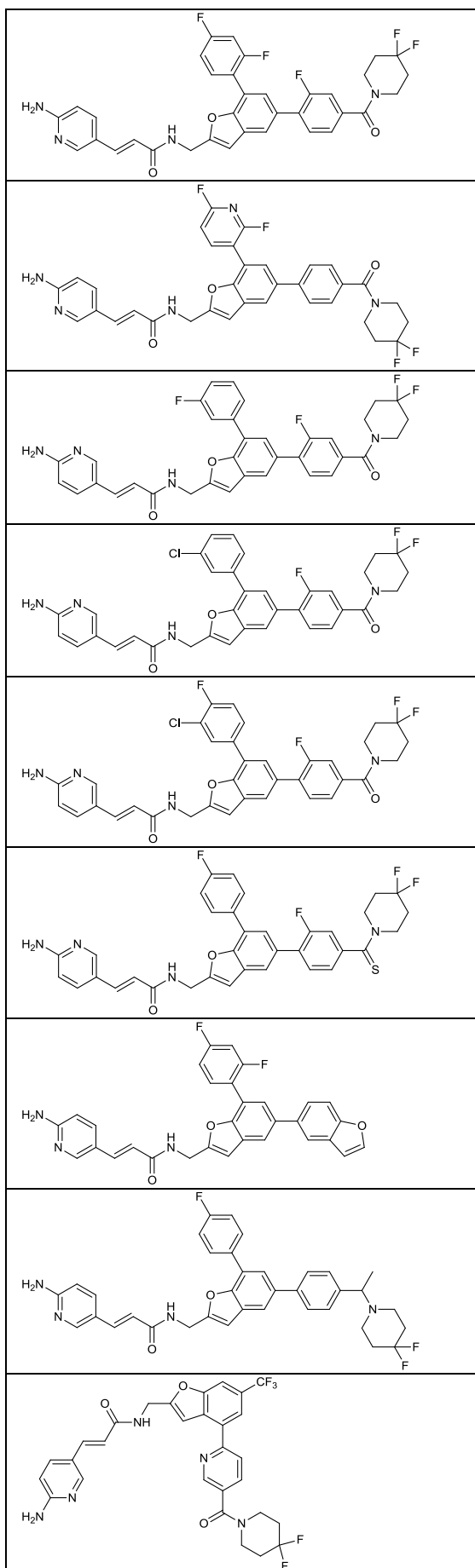
 енантиомер 1 $t_R=5,09$ хвилини (хіральна HPLC)
 енантиомер 2 $t_R=5,99$ хвилини (хіральна HPLC)

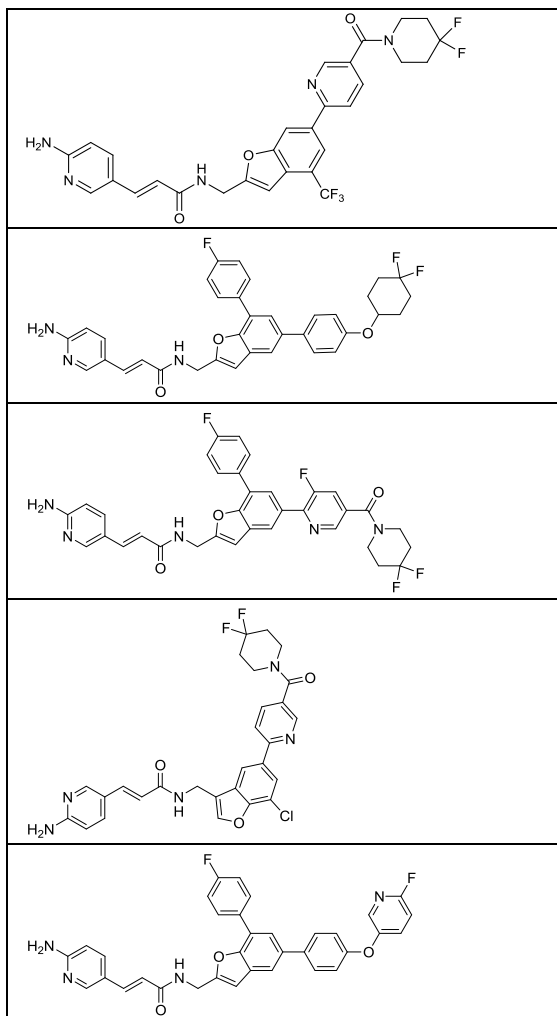












або їх фармацевтично прийнятної солі.

11. Фармацевтична композиція, що містить

(a) сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та

(b) фармацевтично прийнятний носій.

- 5 12. Спосіб лікування раку у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

13. Спосіб за п. 12, де раком є лімфома.

14. Спосіб за п. 12, де раком є рак шийки матки.

15. Спосіб за п. 12, де раком є лімфома з клітин мантийної зони.

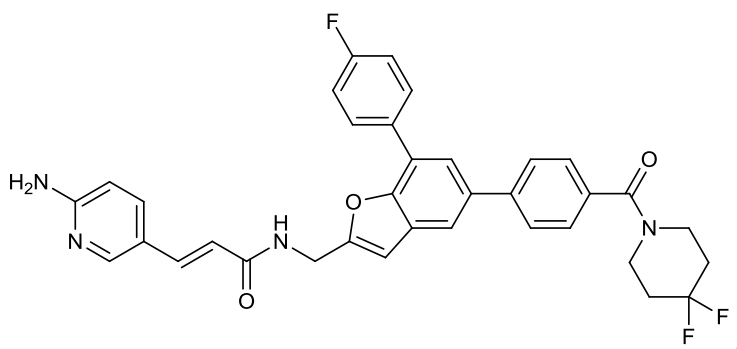
- 10 16. Спосіб лікування опосередкованого РАК порушення у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

17. Спосіб за п. 16, де опосередкованим РАК порушенням є порушення, опосередковане РАК1, РАК2 або РАК3 або комбінацією вищезазначених.

- 15 18. Спосіб за п. 16, де опосередкованим РАК порушенням є порушення, опосередковане РАК4, РАК5 або РАК6 або комбінацією вищезазначених.

19. Спосіб за п. 16, де опосередкованим РАК порушенням є рак, нейродегенеративне захворювання або захворювання імунної системи.

20. Сполука, яка представлена наступною структурною формулою:



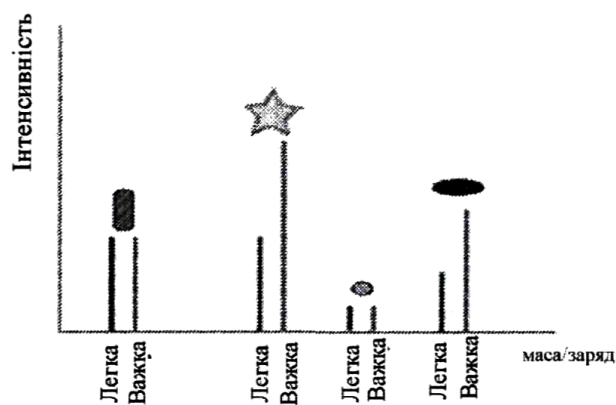
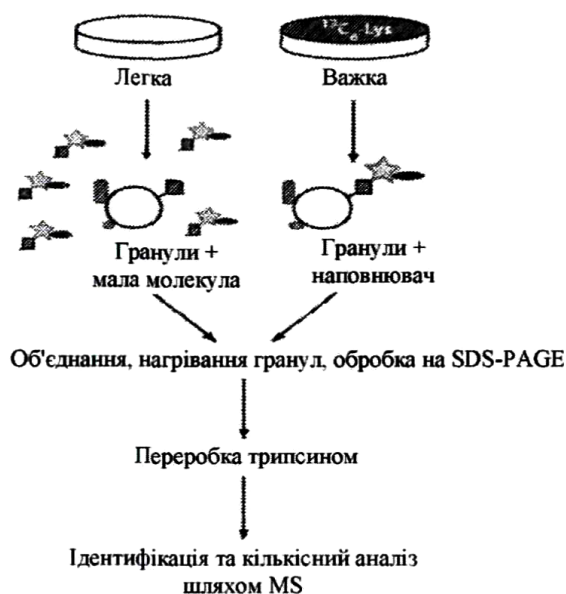
або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Спосіб за п. 12, де рак вибраний з лімфоми з клітин мантийної зони, множинної мієломи, раку шийки матки, раку яєчників, остеосаркоми, раку передміхурової залози, раку молочної залози, раку легень, недрібноклітинного раку легень, гліобластоми, раку печінки, раку позапечінокових жовчних проток, раку підшлункової залози, гепатоми, нейробластоми, раку яєчка та мезотеліоми.

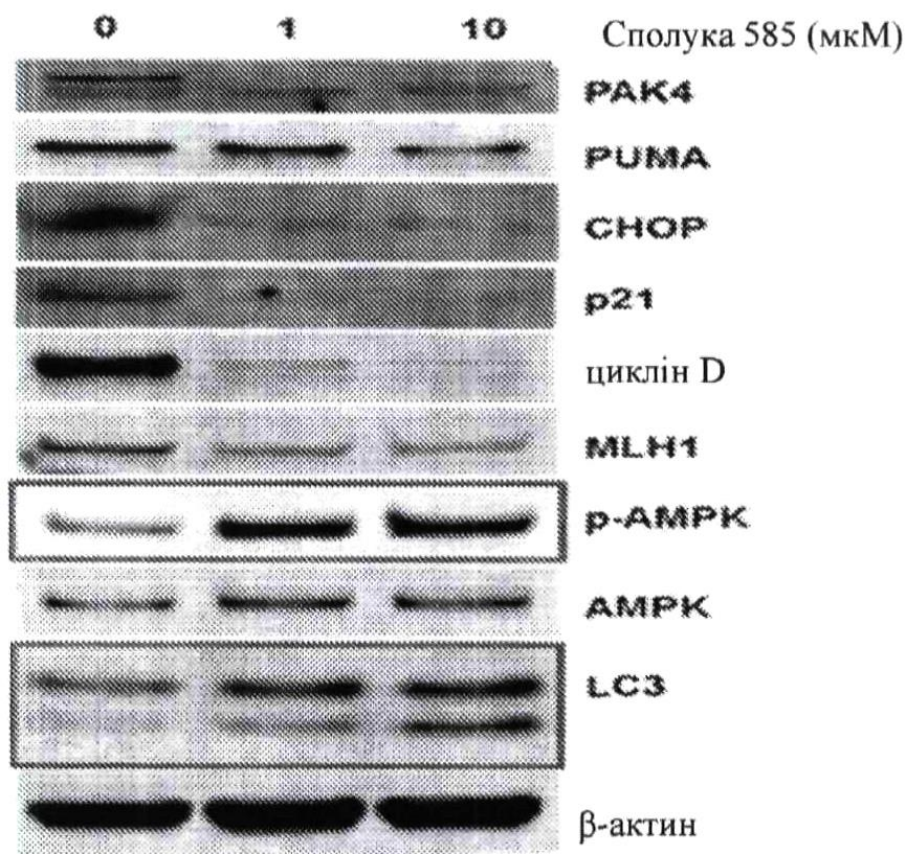
22. Спосіб за п. 21, де рак вибраний з лімфоми, лейкозу або мієломи.

23. Спосіб за п. 22, де лімфома вибрана з лімфоми гістіоцитів, лімфоми з клітин мантийної зони, лімфоми Беркїтта та дифузної крупноклітинної В-клітинної лімфоми.

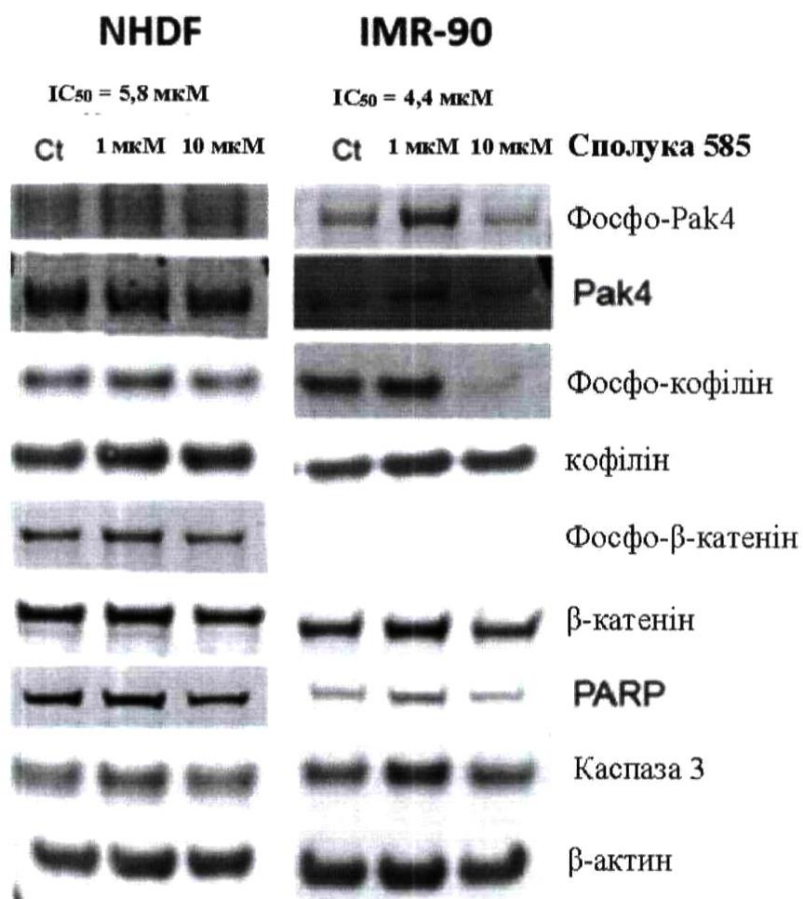
24. Спосіб за п. 22, де лейкоз вибраний з гострого мієлоїдного лейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, еритролейкемії, хронічного лімфоцитарного лейкозу, Т-клітинного лейкозу та В-клітинного лейкозу.



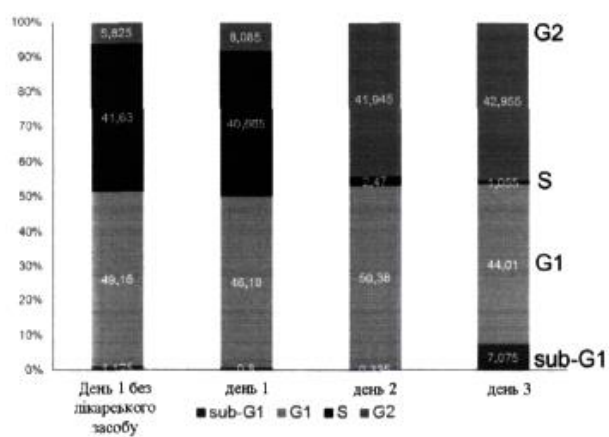
Фіг. 1



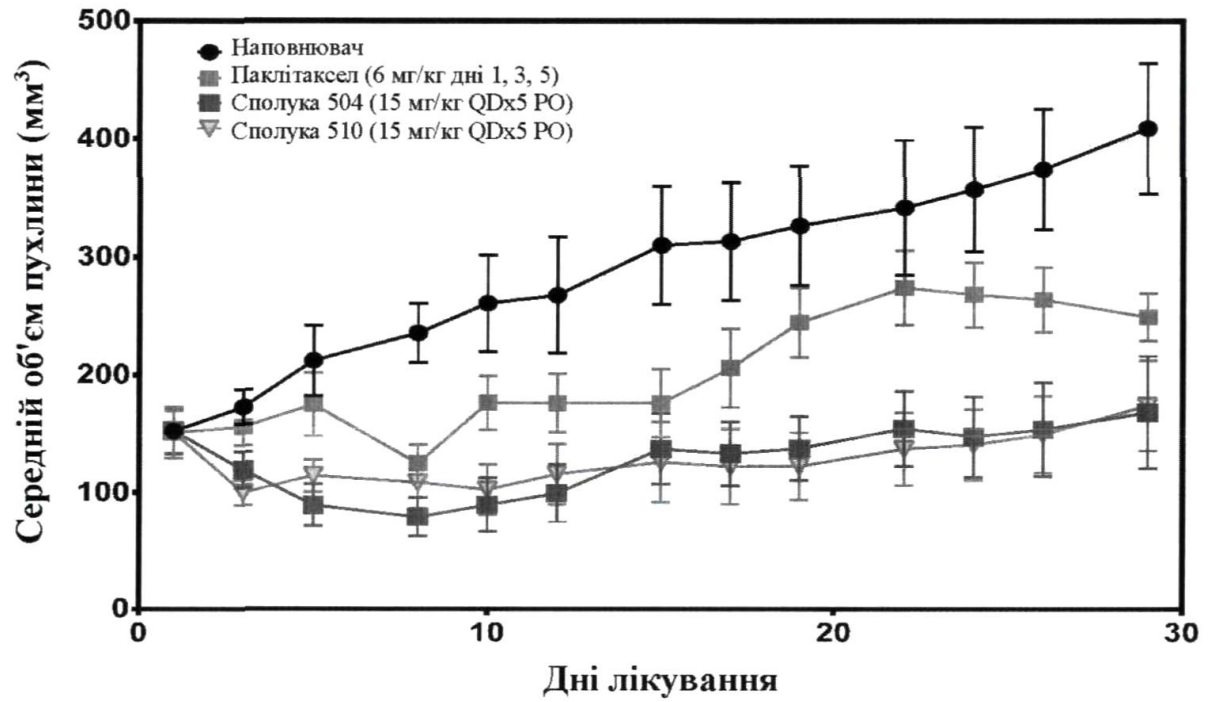
Фіг. 2



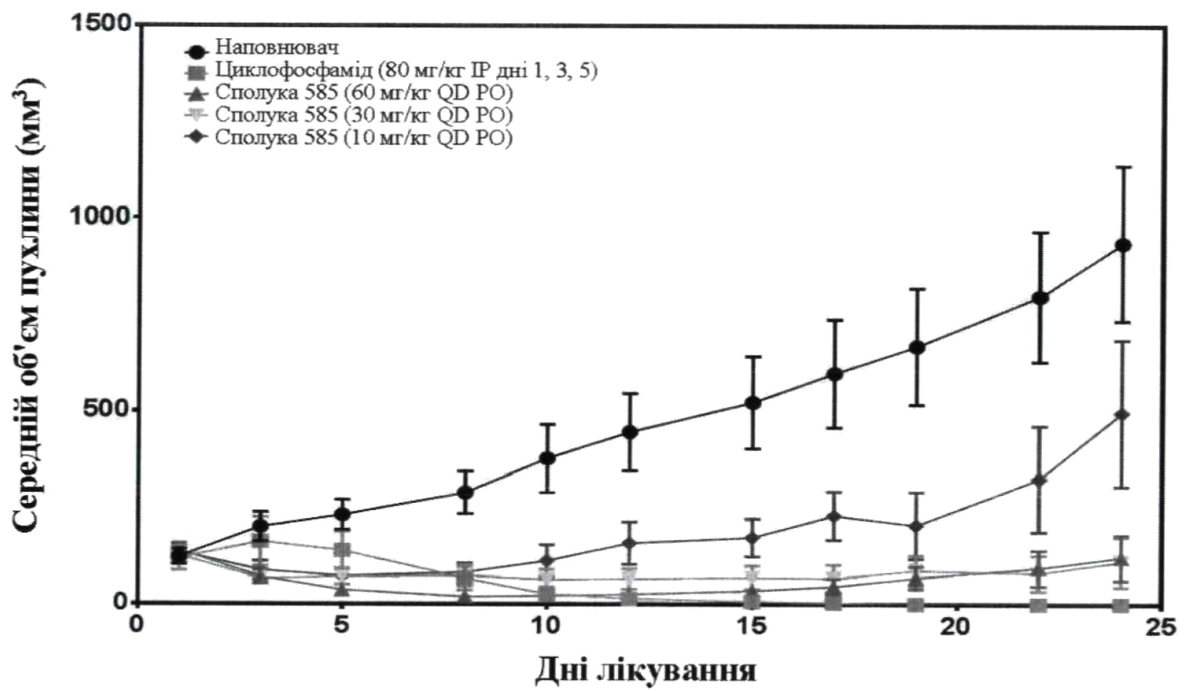
Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6

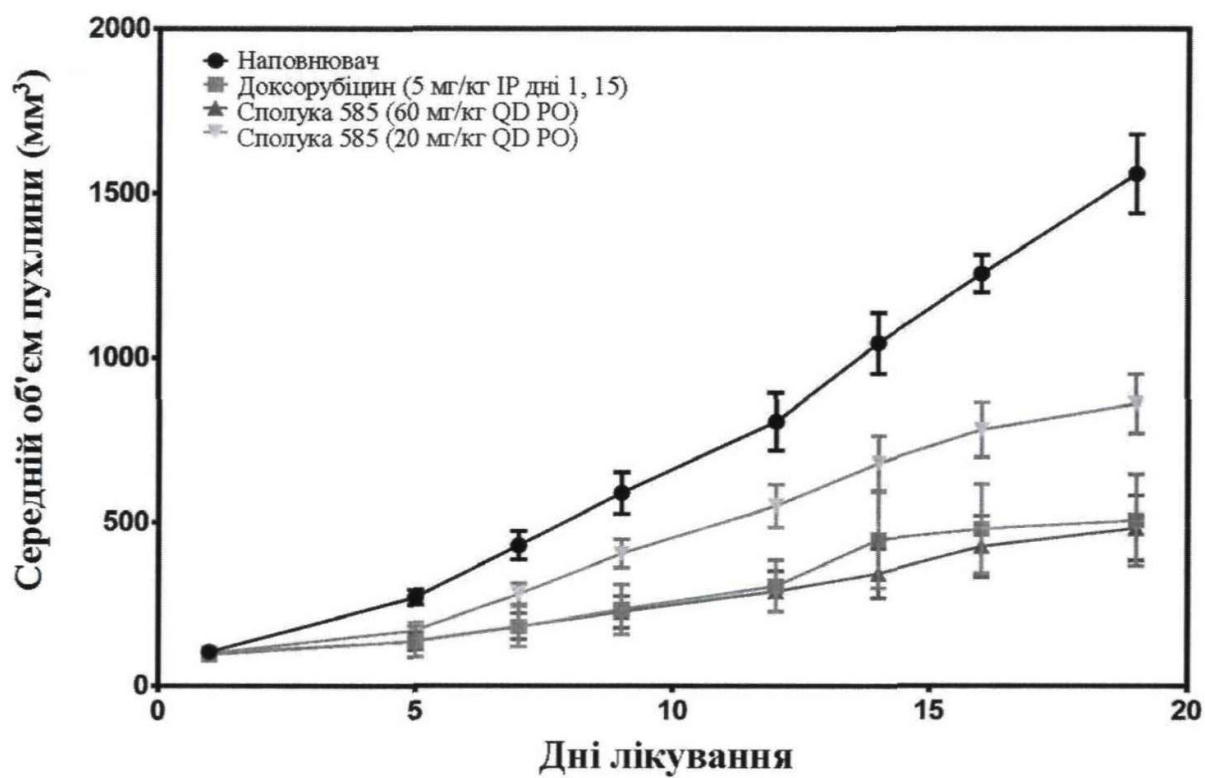


Fig. 7

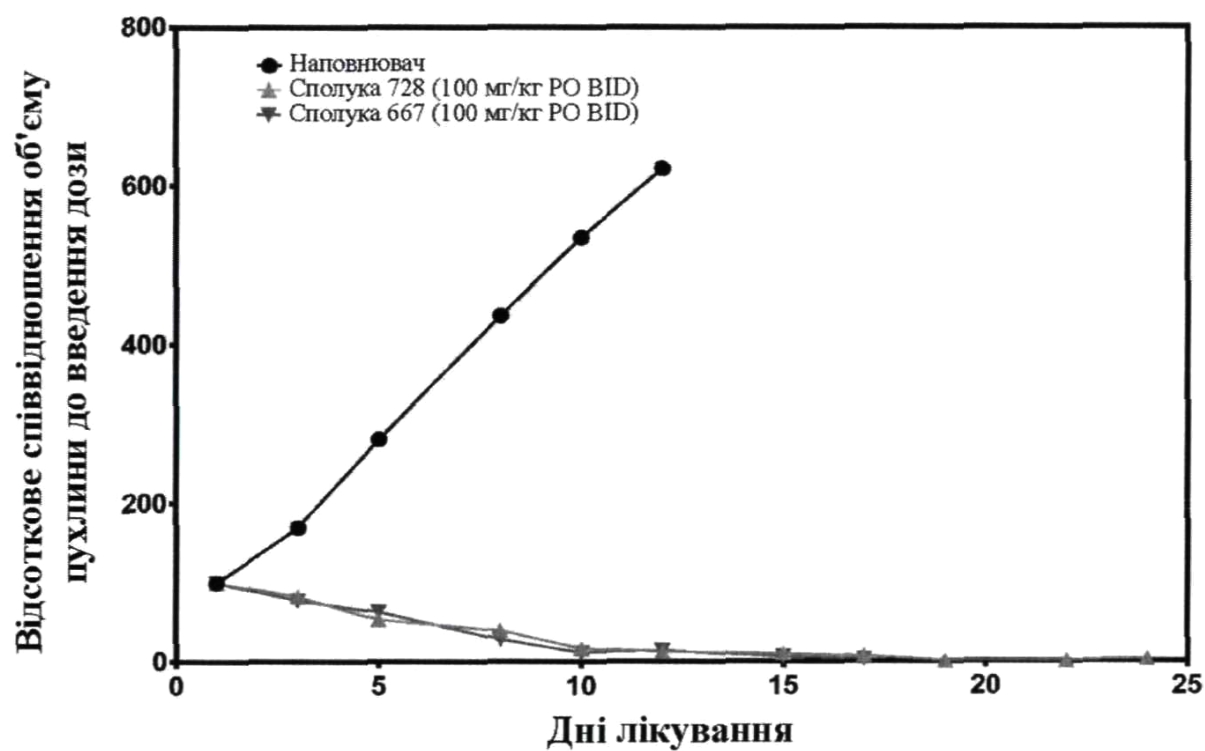


Fig. 8

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601