

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201890888 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.10.31(22) Дата подачи заявки
2016.10.07(51) Int. Cl. C07D 471/22 (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ СПИРО[3Н-ИНДОЛ-3,2'-ПИРРОЛИДИН]-2(1Н)-ОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MDM2-P53

(31) 15189210.6

(32) 2015.10.09

(33) EP

(86) PCT/EP2016/074008

(87) WO 2017/060431 2017.04.13

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

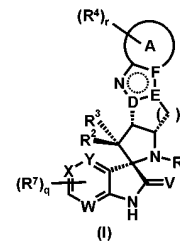
(72) Изобретатель:

**Гольнер Андреас, Брёкер Йоахим,
Керрес Нина, Кофинк Кристиана,
Рамхартер Йюрген, Вайнштабль
Харальд, Гилле Анника, Гёппер
Штефан, Анри Манюэль, Хухлер
Гюнтер (DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I)



где группы R^1 - R^4 , R^7 , A, D, E, F, V, W, X, Y, n, г и q имеют значения, указанные в п.1 формулы изобретения, их применение в качестве ингибиторов взаимодействия MDM2-p53, фармацевтические композиции, которые содержат соединения этого типа, их применение в качестве лекарственных средств, особенно в качестве средств для лечения и/или предотвращения онкологических заболеваний, и промежуточные соединения синтеза.

A1

201890888

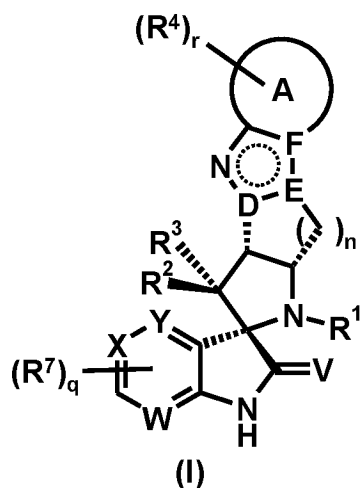
201890888

A1

НОВЫЕ СПИРО[3Н-ИНДОЛ-3,2'-ПИРРОЛИДИН]-2(1Н)-ОНОВЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ И ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MDM2-P53

5

Настоящее изобретение относится к новым спиро[3Н-индол-3,2'-пирролидин]-2(1Н)-оновым соединениям и производным формулы (I)



где группы $R^1 - R^4$, R^7 , A, D, E, F, V, W, X, Y, n, r и q имеют значения,

указанные в формуле изобретения и описании, к их применению в качестве ингибиторов взаимодействия MDM2-p53, фармацевтическим композициям, которые содержат соединения этого типа, их применению в качестве лекарственных средств, особенно в качестве средств для лечения и/или предотвращения онкологических заболеваний, и к промежуточным соединениям синтеза.

Предпосылки к созданию изобретения

Белок-супрессор опухолевого роста p53 - это сиквенс-специфичный транскрипционный фактор, который играет центральную роль в регуляции ряда клеточных процессов, включая клеточный цикл и подавление роста опухоли, апоптоз, репарацию ДНК, старение клеток, ангиогенез и врожденный иммунитет. Мышиный двойной микробелок 2 (MDM2) (или его человеческий гомолог, также известный как HDM2) авторегуляторным способом действует в понижении регуляции активности p53, и в нормальных клеточных условиях (отсутствие стресса) белок MDM2 служит для поддержания активности p53 на низком уровне. MDM2 напрямую ингибирует трансактивационную функцию

p53, выводит p53 из ядра и вызывает протеасом-опосредованное разложение p53 из-за своей активности E3-убиквитин-лигазы.

Дерегуляция баланса MDM2/p53 за счет сверхэкспрессии MDM2 или мутации или потери p53 приводит к злокачественной трансформации нормальных клеток. В настоящее время p53, как известно, играет ключевую роль в практически всех видах рака человека, и мутация или потеря гена p53 прослеживается у более чем 50% всех случаев рака человека во всем мире. Анализ почти 4000 образцов опухолей, которые представляют 28 различных типов рака у людей, показал, что MDM2 амплифицируется в 7% случаев рака человека, а сверхэкспрессия MDM2 путем амплификации и мутации p53 являются во многом взаимоисключающими (Momand *et al.*, *Nucleic Acid Res* (1998) 26:3453-3459).

Из-за сильных супрессорных функций p53, реактивация белка p53 давно рассматривается как потенциально новая стратегия лечения рака. В опухоли, имеющей p53 дикого типа, MDM2 является основным клеточным ингибитором активности p53, и сверхэкспрессия MDM2 была найдена во многих человеческих опухолях. Так как MDM2 ингибирует p53 через прямое взаимодействие белок-белок, блокирование этого взаимодействия с использованием малых молекул проводилось в последнее десятилетие в нескольких академических и промышленных фармацевтических лабораториях. Разнообразные непептидные, подобные лекарственному средству низкомолекулярные соединения, такие как, например, имидазольные соединения (напр., нутлины или RG7112), бензодиазепиндионовые соединения, спирооксиндольные соединения (напр., MI-219), замещенные пиперидины, пирролидиноновые соединения (напр., PXN820-dl) и их модификации были выбраны и составлены с целью блокировки взаимодействия MDM2/p53 для реактивации p53 в клетках (Vassilev *et al.*, *Science* (2004) 303:844-848; Grasberger *et al.*, *J Med Chem* (2005) 48:909-912; Parks *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett* (2005) 15:765; Ding *et al.*, *J Am Soc* (2005) 127:10130-10131; WO 2010/028862, US Patent 7,884,107, WO 2008/119741).

Целый ряд потенциальных ингибиторов MDM2/p53 были испытаны на животных моделях человеческого рака на их противоопухолевую активность (Vassilev *et al.*, *Science* (2004) 303:844-848; Tovar *et al.*, *Cancer Res* (2013) 73 (8): 2587 – 2597; Ding *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* (2013) 56 (14): 5979 – 5983; Rew *et al.*,

Journal of Medicinal Chemistry (2012) 55: 4936 – 4954; Sun *et al*, Journal of Medicinal Chemistry (2014) 57 (4): 1454 – 1472).

В педиатрической программе доклинических испытаний (PPTP) Национального института рака смогли наблюдать *in vitro* и *in vivo* ранние доказательства высокой антипролиферативной активности RG7112 - ингибитора взаимодействия MDM2-p53. В частности, RG-7112 показал цитотоксическую активность с более низкими средними значениями IC₅₀ для p53 дикого типа, по сравнению с линиями мутантных клеток p53 (Carol *et al.*, Pediatric Blood and Cancer (2013) 60(4):633-641). Кроме того, RG-7112 индуцировал ингибирование роста опухолей в ксенотрансплантатных моделях солидных опухолей, и был особенно эффективен при остром лимфобластном лейкозе (ALL) в ксенотрансплантатных моделях с лейкемией смешанного происхождения (MLL) (Carol *et al.*, Pediatric Blood and Cancer (2013) 60(4):633-641). Кроме того, антипролиферативная и проапоптотическая активность RG7112 наблюдалась при острой миелоидной лейкемии человека (AML) и в ксенотрансплантатной модели опухоли предстательной железы человека, имеющей дикий тип p53 (Tovar *et al*, Cancer Res (2013) 73 (8): 2587 – 2597).

Соответственно, низкомолекулярные ингибиторы взаимодействий белка MDM2 представляют собой важный подход к лечению рака, либо в качестве использования в качестве отдельного средства, либо в сочетании с широким спектром антиопухолевых средств в терапии и, таким образом, существует необходимость в исследовании дополнительных ингибиторов MDM2, которые могут быть полезны в лечении рака.

В следующих документах предшествующего уровня техники раскрыты соединения спирокарбоната в качестве ингибиторов взаимодействия MDM2-p53: WO 2007/104664; WO 2007/104714; WO 2008/141917; WO 2008/141975; WO 2009/077357; WO 2009/080488; WO 2010/084097; WO 2010/121995; WO 2011/067185; WO 2011/101297; WO 2011/134925; WO 2012/038307; WO 2012/022707; WO 2012/116989; WO 2006/091646; WO 2008/036168; WO 2011/060049; WO 2012/065022; WO 2012/155066; WO 2010/028862; WO 2011/153509, WO 2012/121361, WO 2015/155332, WO 2016/001376 and WO 2016/026937.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение новых соединений, которые могут быть использованы для профилактики и/или лечения заболевания

и/или состояния, характеризующегося чрезмерной или аномальной пролиферацией клеток, особенно заболевания и/или состояния, при котором ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 имеет терапевтический эффект.

5 Соединения согласно изобретению характеризуются мощным ингибирующим эффектом в отношении взаимодействия между MDM2 и p53 и, в свою очередь, высокой эффективностью *in vitro* против опухолевых клеток, напр., остеосаркомы, ALL и т.д., которая опосредуется через ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53, и является предпосылкой для

10 соответствующей эффективности в моделях *in vivo* и в организмах будущих пациентов. Помимо ингибирующего эффекта и клеточной активности, соединения показывают хорошие фармакокинетические свойства и селективность в отношении мутантных клеточных линий p53. Кроме того, они имеют хорошую метаболическую стабильность, что является ключевым

15 требованием для активного фармацевтического средства, чтобы оно смогло достичь места своего действия и имело длительный эффект. В заключение, и в отличие от многих соединений, известных в предшествующем уровне техники, данные соединения имеют хорошую химическую стабильность, *t.e* они, например, менее склонны к эписмеризации – проблеме, с которой сталкиваются

20 многие известные представители в отношении спиро-оксиндолов в предшествующем уровне техники (см., *напр.*, Zhao et al. *J. Am. Chem. Soc* **2013**, *135*, 7223-7234; Shu *et al.* *Org. Process Res. Dev.* 2013, *17*, 247-256; WO 2012/065022). Также следует подчеркнуть, что составление скелетов соединений **(I)**, *t.e* скелетов каждой подгруппы **(Ia)**, **(Ib)** and **(Ic)**, само по себе

25 беспрецедентно и нуждается в высокоточном подходе синтеза для получения этих соединений с очень сложной структурой.

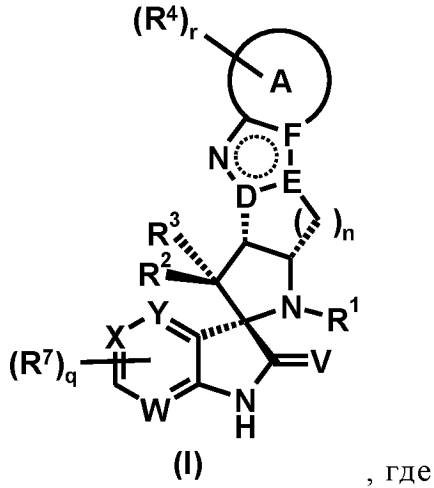
Подробное описание изобретения

30 В настоящий момент неожиданно было обнаружено, что соединения формулы **(I)**, где группы **R¹ - R⁴**, **R⁷**, **A**, **D**, **E**, **F**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **n**, **r** и **q** имеют значения, указанные ниже, действуют в качестве ингибиторов взаимодействия специфических белков, которые задействованы в контроле пролиферации клеток. Таким образом, соединения в соответствии с изобретением можно использовать, например, для лечения заболеваний, которые связаны с этим

взаимодействием белок-белок и характеризуются чрезмерной или аномальной пролиферацией клеток.

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединению формулы

(I)



[A0]

R^1 представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_3 -7циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый R^{b1} независимо выбран из следующих: $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{c1}$ и бивалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый R^{c1} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый R^{d1} независимо выбран из следующих: $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{e1}$ и бивалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый R^{e1} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{f1} и/или R^{g1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{f1} независимо выбран из следующих: $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{g1}$, $-C(O)OR^{g1}$, $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$, $-S(O)_2R^{g1}$, $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$, $-NHC(O)R^{g1}$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{g1}$ и бивалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый R^{g1} независимо выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

[B0]

R^2 и R^3 , каждый независимо выбран из следующих: водород, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил, где указанный C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из следующих: $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{c2}$ и бивалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый R^{c2} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d2} и/или R^{e2} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{d2} независимо выбран из следующих: $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-S(O)_2R^{e2}$, $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{e2}$ и бивалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый R^{e2} независимо друг от друга означает водород или группу, выбранную из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

[C0]

A выбран из следующих: фенил и 5-6-членный гетероарил, если **F** представляет собой углерод или

A представляет собой 5-6-членный, азотсодержащий гетероарил, если **F** представляет собой азот;

каждый **R^{a4}** независимо выбран из следующих: **R^{a4}** и **R^{b4}**;

каждый **R^{a4}** независимо друг от друга представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{b4}** и/или **R^{c4}**, выбранными из следующих: C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, C₄₋₇циклоалкенил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый **R^{b4}** независимо выбран из следующих: -OR^{c4}, -NR^{c4}R^{c4}, галоген, -CN, -C(O)R^{c4}, -C(O)OR^{c4}, -C(O)NR^{c4}R^{c4}, -C(O)NR^{g4}OR^{c4}, -S(O)₂R^{c4}, -S(O)₂NR^{c4}R^{c4}, -NHSO₂R^{c4}, -N(C₁₋₄алкил)SO₂R^{c4}, -NHC(O)R^{c4}, -N(C₁₋₄алкил)C(O)R^{c4} и бивалентный заместитель =O, причем =O может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый **R^{c4}** независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{d4}** и/или **R^{e4}**, выбранными из следующих: C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, C₄₋₇циклоалкенил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый **R^{d4}** независимо выбран из следующих: -OR^{e4}, -NR^{e4}R^{e4}, галоген, -CN, -C(O)R^{e4}, -C(O)OR^{e4}, -C(O)NR^{e4}R^{e4}, -C(O)NR^{g4}OR^{e4}, -S(O)₂R^{e4}, -S(O)₂NR^{e4}R^{e4}, -NHC(O)R^{e4}, -N(C₁₋₄алкил)C(O)R^{e4} и бивалентный заместитель =O, причем =O может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый **R^{e4}** независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{f4}** и/или **R^{g4}**, выбранными из следующих: C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, C₄₋₇циклоалкенил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый **R^{f4}** независимо выбран из следующих: -OR^{g4}, -NR^{g4}R^{g4}, галоген, -CN, -C(O)R^{g4}, -C(O)OR^{g4}, -C(O)NR^{g4}R^{g4}, -C(O)NR^{g4}OR^{g4}, -S(O)₂R^{g4}, -S(O)₂NR^{g4}R^{g4}, -NHC(O)R^{g4}, -N(C₁₋₄алкил)C(O)R^{g4} и бивалентный заместитель =O,

причем =O может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый R^{g4} независимо выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

[D0]

n означает число 1, 2 или 3;

[E0]

каждый R^7 независимо выбран из следующих: галоген, C_{1-4} алкил, -CN, C_{1-4} галогеналкил, -OC $_{1-4}$ алкил и -OC $_{1-4}$ галогеналкил;

q означает число 0, 1, 2 или 3;

[F0]

W, **X** и **Y** каждый независимо выбран из -N= и -CH=

при условии, что водород в каждом -CH= может быть заменен на заместитель R^7 , если он присутствует, и что максимум два из **W**, **X** и **Y** могут представлять собой -N=;

[G0]

V представляет собой кислород или серу;

[H0]

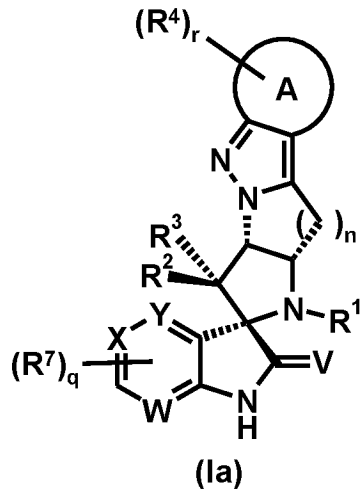
D представляет собой азот, **E** представляет собой углерод и **F** представляет собой углерод; или

D представляет собой углерод, **E** представляет собой азот и **F** представляет собой углерод; или

D представляет собой углерод, **E** представляет собой углерод и **F** представляет собой азот;

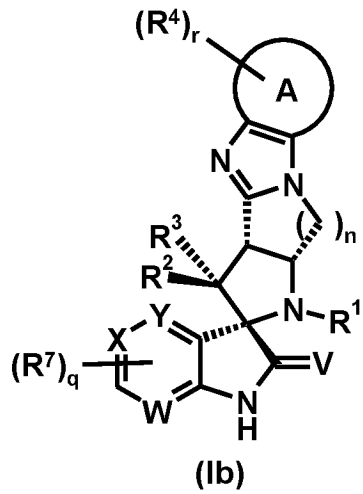
или его соль.

В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы **(Ia)**



или его соли.

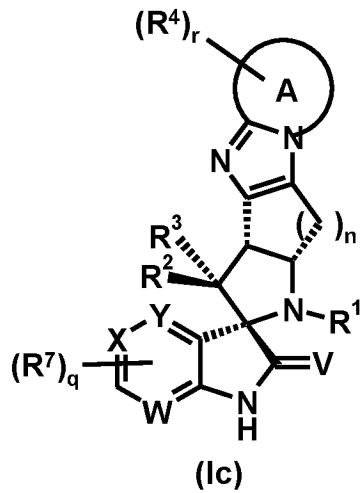
В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы **(Ib)**



5

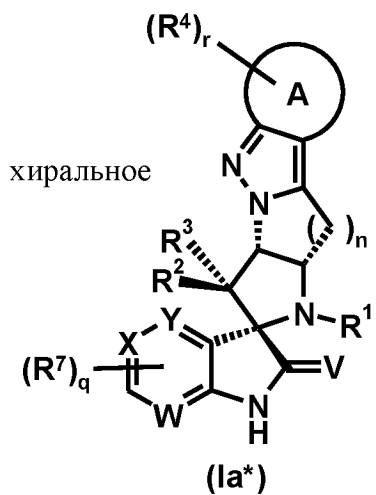
или его соли.

В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**



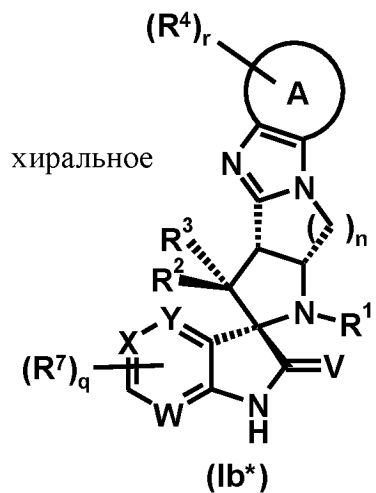
или его соли.

В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы **(Ia*)**



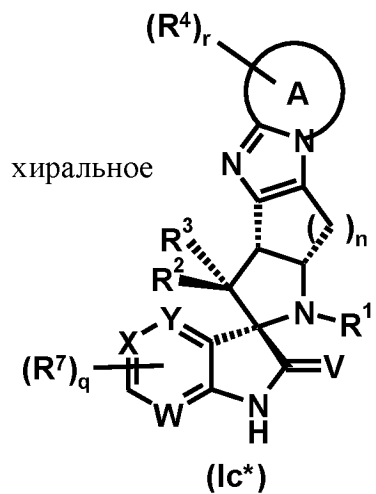
или его соли.

В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы (Ib*)



или его соли.

В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы (Ic*)



или его соли.

Следует понимать, что каждое из соединений **(Ia)**, **(Ib)** и **(Ic)** представляет собой подмножество соединений **(I)**, и что всякий раз, когда употребляется термин “соединение(я) **(I)**”, это также включает соединение(я) **(Ia)**, **(Ib)** и **(Ic)**, если не указано иначе.

5 Следует понимать, что каждое из соединений **(Ia*)**, **(Ib*)** и **(Ic*)** представляет собой подмножество соединений **(Ia)**, **(Ib)** и **(Ic)**, соответственно, и что всякий раз, когда употребляется **(Ia)**, **(Ib)** или **(Ic)**, это также включает соединение(я) **(Ia*)**, **(Ib*)** и **(Ic*)**, соответственно, если не указано иначе.

10 В другом аспекте **[A1]** изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, где

R¹ представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{b1}** и/или **R^{c1}**, выбранными из следующих: C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, C₄₋₇циклоалкенил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый **R^{b1}** независимо выбран из следующих: -OR^{c1}, -NR^{c1}R^{c1}, галоген, -CN, -C(O)R^{c1}, -C(O)OR^{c1}, -C(O)NR^{c1}R^{c1}, -S(O)₂R^{c1}, -S(O)₂NR^{c1}R^{c1}, -NHC(O)R^{c1} и -N(C₁₋₄алкил)C(O)R^{c1};

каждый **R^{c1}** независимо друг от друга означает водород или группу, 20 необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{d1}** и/или **R^{e1}**, выбранными из следующих: C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, C₄₋₇циклоалкенил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый **R^{d1}** независимо выбран из следующих: -OR^{e1}, -NR^{e1}R^{e1}, галоген, - 25 CN, -C(O)R^{e1}, -C(O)OR^{e1}, -C(O)NR^{e1}R^{e1}, -S(O)₂R^{e1}, -S(O)₂NR^{e1}R^{e1}, -NHC(O)R^{e1} и -N(C₁₋₄алкил)C(O)R^{e1};

каждый **R^{e1}** независимо друг от друга означает водород или группу, 30 необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{f1}** и/или **R^{g1}**, выбранными из следующих: C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, C₄₋₇циклоалкенил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый **R^{f1}** независимо выбран из следующих: -OR^{g1}, -NR^{g1}R^{g1}, галоген, - CN, -C(O)R^{g1}, -C(O)OR^{g1}, -C(O)NR^{g1}R^{g1}, -S(O)₂R^{g1}, -S(O)₂NR^{g1}R^{g1}, -NHC(O)R^{g1} и -N(C₁₋₄алкил)C(O)R^{g1};

каждый R^{g1} независимо выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

или к его соли.

5 В другом аспекте [A2] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

R^1 представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-7} циклоалкил;

10 каждый R^{b1} независимо выбран из следующих: $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{d1} независимо выбран из следующих: $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{e1}$;

20 каждый R^{e1} независимо друг от друга выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-О- C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

или к его соли.

25 В другом аспекте [A3] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

R^1 представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-7} циклоалкил;

каждый R^{b1} независимо выбран из следующих: $-OR^{c1}$, галоген и $-S(O)_2R^{c1}$;

30 каждый R^{c1} независимо друг от друга представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{6-10} арил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{d1} независимо выбран из следующих: $-OR^{e1}$, $-CN$ и галоген;

каждый R^{e1} независимо друг от друга представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил-О- C_{1-6} алкил;

или к его соли.

В другом аспекте [A4] изобретение относится к соединению формулы (I),
5 (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

R^1 представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{1-6} галогеналкил;

каждый R^{b1} независимо выбран из следующих: $-OR^{c1}$ и $-S(O)_2R^{c1}$;

10 каждый R^{c1} независимо друг от друга представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_3-7 циклоалкил и C_{6-10} арил;

каждый R^{d1} независимо выбран из следующих: $-OR^{e1}$, $-CN$ и галоген;

15 каждый R^{e1} независимо друг от друга представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил-О- C_{1-6} алкил;

или к его соли.

В другом аспекте [A5] изобретение относится к соединению формулы (I),
20 (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

R^1 представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{1-6} галогеналкил;

каждый R^{b1} независимо выбран из следующих: $-OR^{c1}$ и $-S(O)_2R^{c1}$;

25 каждый R^{c1} независимо друг от друга представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_3-7 циклоалкил и фенил;

каждый R^{d1} независимо выбран из следующих: $-OR^{e1}$, $-CN$ и галоген;

30 каждый R^{e1} независимо друг от друга представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил-О- C_{1-6} алкил;

или к его соли.

В другом аспекте [A6] изобретение относится к соединению формулы (I),
(Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

R^1 выбран из следующих: C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкенил;

или к его соли.

В другом аспекте [A7] изобретение относится к соединению формулы (I),
5 (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

R^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил;

или к его соли.

В другом аспекте [A8] изобретение относится к соединению формулы (I),
10 (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

R^1 представляет собой циклопропилметил;

или к его соли.

В другом аспекте [B1] изобретение относится к соединению формулы (I),
(Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

15 R^2 и R^3 , каждый независимо выбран из следующих: водород, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил, где указанный C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из следующих: $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген, -
20 CN, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{c2}$;

каждый R^{c2} независимо друг от друга означает водород или группу,
необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или
различными R^{d2} и/или R^{e2} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил,
25 C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{d2} независимо выбран из следующих: $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, галоген, -
CN, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-S(O)_2R^{e2}$, $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{e2}$;

каждый R^{e2} независимо друг от друга означает водород или группу,
30 выбранную из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

или к его соли.

В другом аспекте [B2] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

один из R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой выбран из следующих: фенил и 5-6-членный гетероарил, где указанный фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из следующих: $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{c2}$;

каждый R^{c2} независимо друг от друга означает водород или группу, выбранную из следующих: $C_{1-6}алкил$, $C_{2-6}алкенил$, $C_{2-6}алкинил$, $C_{1-6}галогеналкил$, $C_{3-6}циклоалкил$, $C_{4-6}циклоалкенил$, фенил, 5-6-членный гетероарил и 3-7-членный гетероциклил;

или к его соли.

В другом аспекте [B3] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

один из R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой выбран из следующих: фенил и 5-6-членный гетероарил, где указанный фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими,

одинаковыми или различными заместителями, выбранными из следующих: $-OC_{1-6}алкил$, галоген, $C_{1-6}алкил$ и $C_{1-6}галогеналкил$;

или к его соли.

В другом аспекте [B4] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

один из R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой выбран из следующих: фенил, тиенил и пиридил, где указанный фенил, тиенил и пиридил необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из следующих: $-OC_{1-6}алкил$, галоген, $C_{1-6}алкил$ и $C_{1-6}галогеналкил$;

или к его соли.

В другом аспекте [B5] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

один из R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой выбран из следующих: 3-хлорфенил, 3-хлор-2-фторфенил и 3-бром 2-фторфенил;

или к его соли.

В дополнительных аспектах [B6], [B7], [B8], [B9], [B10] и [B11] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*) со структурными аспектами [B0], [B1], [B2] [B3], [B4] и [B5], где

5 R^3 представляет собой водород;
или к его соли.

В дополнительных аспектах [B12], [B13], [B14], [B15], [B16] и [B17] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*) со структурными аспектами [B0], [B1], [B2] [B3], [B4] и [B5], где

10 R^2 представляет собой водород;
или к его соли.

В другом аспекте [C1] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

15 A выбран из следующих: фенил и 5-6-членный гетероарил, если F представляет собой углерод или

A представляет собой 5-6-членный, азотсодержащий гетероарил, если F представляет собой азот;

каждый R^4 независимо выбран из следующих: R^{a4} и R^{b4} ;

каждый R^{a4} независимо друг от друга представляет собой группу,
20 необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b4} и/или R^{c4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{b4} независимо выбран из следующих: $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, галоген, -
25 CN, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}алкил)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{c4}$;

каждый R^{c4} независимо друг от друга означает водород или группу,
необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d4} и/или R^{e4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил,
30 C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{d4} независимо выбран из следующих: $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$, галоген, -
CN, $-C(O)R^{e4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-C(O)NR^{e4}R^{e4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{e4}$, $-S(O)_2R^{e4}$, $-S(O)_2NR^{e4}R^{e4}$, $-NHC(O)R^{e4}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{e4}$;

каждый R^{e4} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{f4} и/или R^{g4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый R^{f4} независимо выбран из следующих: $-OR^{g4}$, $-NR^{g4}R^{g4}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{g4}$, $-C(O)OR^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}R^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{g4}$, $-S(O)_2R^{g4}$, $-S(O)_2NR^{g4}R^{g4}$, $-NHC(O)R^{g4}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{g4}$;

каждый R^{g4} независимо выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероцикл;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

или к его соли.

В другом аспекте [C2] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ia*) или (Ib*), где

A представляет собой фенил и F представляет собой углерод;

каждый R^4 независимо выбран из следующих: R^{a4} и R^{b4} ;

каждый R^{a4} независимо друг от друга представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b4} и/или R^{c4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый R^{b4} независимо выбран из следующих: $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, галоген, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$ и $-NHC(O)R^{c4}$;

каждый R^{c4} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d4} и/или R^{e4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый R^{d4} независимо выбран из следующих: $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$ и $-S(O)_2R^{e4}$;

каждый R^{e4} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{f4} и/или R^{g4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый R^{f4} представляет собой $-OR^{g4}$;

каждый R^{g4} независимо выбран из следующих: водород и C_{1-6} алкил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

или к его соли.

В другом аспекте [C3] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

5 A выбран из следующих: фенил и 5-6-членный гетероарил, если F представляет собой углерод, или

A представляет собой 5-6-членный, азотсодержащий гетероарил, если F представляет собой азот;

каждый R^a независимо выбран из следующих: R^{a4} и R^{b4} ;

10 каждый R^{a4} независимо друг от друга представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b4} и/или R^{c4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

15 каждый R^{b4} независимо выбран из следующих: $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NHOR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}алкил)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{c4}$;

каждый R^{c4} независимо друг от друга выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

или к его соли.

25 В другом аспекте [C4] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

A выбран из следующих: фенил и пиридил, если F представляет собой углерод, или

A представляет собой пиридил, если F представляет собой азот;

каждый R^a независимо выбран из следующих: R^{a4} и R^{b4} ;

30 каждый R^{a4} независимо друг от друга представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b4} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из следующих: $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ и $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)R^{c4}$;

каждый R^{c4} независимо друг от друга выбран из следующих: водород и C_{1-6} алкил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

или к его соли.

В другом аспекте [C5] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

A выбран из следующих: фенил и пиридил, если F представляет собой углерод, или

A представляет собой пиридил, если F представляет собой азот;

каждый R^4 независимо выбран из следующих: R^{a4} и R^{b4} ;

каждый R^{a4} независимо друг от друга представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b4} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из следующих: $-OR^{c4}$, галоген, $-CN$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$ и $-S(O)_2R^{c4}$;

каждый R^{c4} независимо друг от друга выбран из следующих: водород и C_{1-6} алкил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

или к его соли.

В другом аспекте [C6] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ia*) или (Ib*), где

A представляет собой фенил и F представляет собой углерод;

каждый R^4 независимо выбран из следующих: R^{a4} и R^{b4} ;

каждый R^{a4} независимо друг от друга представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b4} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из следующих: $-OR^{c4}$, галоген, $-CN$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$ и $-S(O)_2R^{c4}$;

каждый R^{c4} независимо друг от друга выбран из следующих: водород и C_{1-6} алкил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

или к его соли.

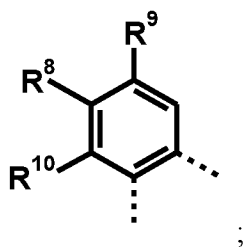
В дополнительных аспектах [C7], [C8], [C9], [C10], [C11], [C12] и [C13] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*) со структурными аспектами [C0], [C1], [C2], [C3], [C4], [C5] и [C6], где

5 **r** означает число 1 или 2;

или к его соли.

В другом аспекте [C14] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ia*) или (Ib*), где

A вместе с **r** заместителей **R⁴** представляет собой



10 ;

R⁸ выбран из следующих: водород, C₁₋₆алкил, -OC₁₋₆алкил, галоген, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁₋₆алкил, -C(O)N(C₁₋₆алкил)₂ и -S(O)₂C₁₋₆алкил;

15 **R⁹** выбран из следующих: водород, C₁₋₆алкил, -OC₁₋₆алкил, галоген, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁₋₆алкил, -C(O)N(C₁₋₆алкил)₂ и -S(O)₂C₁₋₆алкил;

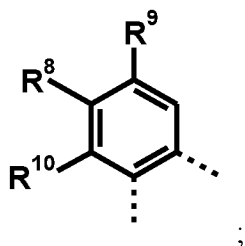
R¹⁰ выбран из следующих: водород, C₁₋₆алкил, -OC₁₋₆алкил, галоген, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁₋₆алкил, -C(O)N(C₁₋₆алкил)₂ и -S(O)₂C₁₋₆алкил;

20 при условии, что по меньшей мере один из **R⁸ - R¹⁰**, но не все из **R⁸ - R¹⁰**, представляет собой водород;

или к его соли.

В другом аспекте [C15] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ia*) или (Ib*), где

25 **A** вместе с **r** заместителей **R⁴** представляет собой



R^8 представляет собой $-C(O)OH$;

один из R^9 и R^{10} представляет собой C_{1-4} алкил и другой представляет собой водород;

или к его соли.

5 В другом аспекте [D1] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

n означает число 1 или 2;

или к его соли.

10 В другом аспекте [D2] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

n представляет собой 1;

или к его соли.

В другом аспекте [D3] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

15 n представляет собой 2;

или к его соли.

В другом аспекте [E1] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

каждый R^7 независимо представляет собой галоген или $-CN$ и q

20 представляет собой 1 или 2;

или к его соли.

В другом аспекте [E2] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

каждый R^7 независимо представляет собой хлор или фтор и q представляет

25 собой 1 или 2;

или к его соли.

В другом аспекте [F1] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

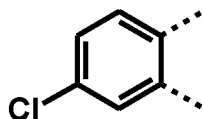
W , X и Y представляют собой $-CH=$ при условии, что водород в каждом $-$

30 $CH=$ может быть заменен на заместитель R^7 , если он присутствует;

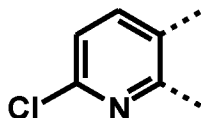
или к его соли.

В другом аспекте [EF1] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

6-членное кольцо, которое содержит **W**, **X** и **Y**, вместе с **q** заместителей **R**⁷ имеет подструктуру, выбранную из следующих: (i) и (ii)



(i)



(ii)

или к его соли.

5 В другом аспекте [G1] изобретение относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), где

V представляет собой кислород;

или к его соли.

10 Все вышеуказанные структурные аспекты A1 - A8, B1 - B17, C1 - C15, D1 - D3, E1 и E2, F1, G1 и EF1 представляют собой предпочтительные варианты осуществления соответствующих аспектов A0, B0, C0, D0, E0, F0, EF0 и G0, соответственно, где EF0 (EF) представляет собой комбинацию E0 (E) и F0 (F). Структурные аспекты A0 - A8, B0 - B17, C0 - C15, D0 - D3, E0 - E2, F0 и F1, EF0 и EF1, и G0 и G1, которые относятся к разным молекулярным частям соединений (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) и (Ic*) в соответствии с изобретением, могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях ABCDEFG, таким образом, чтобы получить предпочтительные соединения (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) и (Ic*) (аспекты E и F можно заменять на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация ABCDEFG представляет собой и определяет индивидуальными вариантами осуществления или генерические подмножества соединений в соответствии с изобретением.

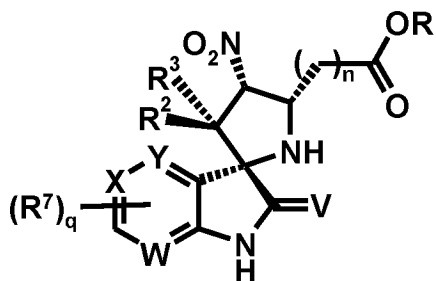
Предпочтительные варианты осуществления изобретения со структурой (Ia) представляют собой примеры соединений Ia-1 - Ia-57.

25 Предпочтительные варианты осуществления изобретения со структурой (Ib) представляют собой примеры соединений Ib-1 - Ib-254.

Предпочтительные варианты осуществления изобретения со структурой (Ic) представляют собой примеры соединений Ic-1 - Ic-38.

30 Все промежуточные соединения синтеза, генерически определенные, а также более конкретно раскрытые в данной заявке, и их соли являются также частью настоящего изобретения.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-3** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:



B-3

5

Определения групп R^2 , R^3 , R^7 , V , W , X , Y , q и n в **B-3** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. **[B0]** для R^2/R^3 , **[D0]** для n , **[E0]** для R^7/q , **[F0]** для $W/X/Y$ и **[G0]** для V . R представляет собой карбоксильную защитную группу, например, C_{1-6} алкил или t -Bu.

10

Предпочтительными промежуточными соединениями **B-3** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ia)** и **(Ia*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-3** имеют структурные аспекты, выбранные из **[B0]** - **[B17]** для R^2/R^3 , **[D0]** - **[D3]** для n , **[E0]** - **[E2]** для R^7/q , **[F0]** и **[F1]** для $W/X/Y$, **[G0]** и **[G1]** для V и **[EF0]** и **[EF1]** для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты (включая определения R) могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **BDEFGR**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **B-3** (аспекты **E** и **F** можно заменять на комбинированный аспект **EF**). Каждая комбинация **BDEFGR** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-3**.

15

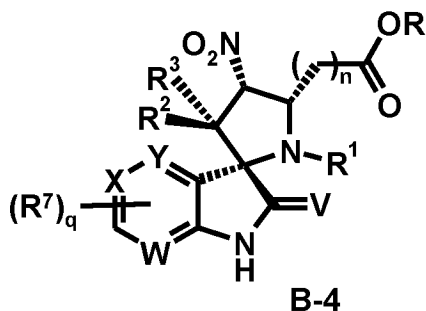
20

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-3** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений **(Ia)** и **(Ia*)**.

25

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-4** и их солям, которые могут быть

использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (Ia) и (Ia*):

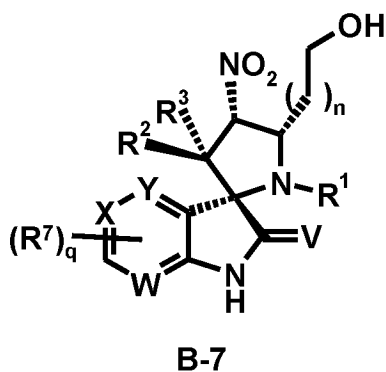


5 Определения групп R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , V , W , X , Y , q и n в **B-4** соответствуют указанным выше для соединения (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), т.е. [A0] для R^1 , [B0] для R^2/R^3 , [D0] для n , [E0] для R^7/q , [F0] для $W/X/Y$ и [G0] для V . R представляет собой карбоксильную защитную группу, например, C_{1-6} алкил или t -Bu.

10 Предпочтительными промежуточными соединениями **B-4** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (Ia) и (Ia*) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-4** имеют структурные аспекты, выбранные из [A0] - [A8] для R^1 , [B0] - [B17] для R^2/R^3 , [D0] - [D3] для n , [E0] - [E2] для R^7/q , [F0] и [F1] для $W/X/Y$, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные
15 аспекты (включая определения R) могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **ABDEFGR**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **B-4** (аспекты **E** и **F** можно заменять на комбинированный аспект **EF**). Каждая комбинация **ABDEFGR** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или
20 генерические подмножества промежуточных соединений **B-4**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-4** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (Ia) и (Ia*).

25 В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-7** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (Ia) и (Ia*):

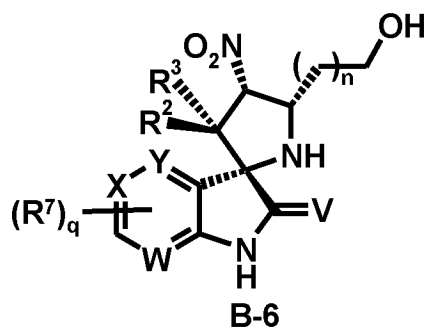


Определения групп R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , V , W , X , Y , q и n в **B-7** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. **[A0]** для R^1 , **[B0]** для R^2/R^3 , **[D0]** для n , **[E0]** для R^7/q , **[F0]** для $W/X/Y$ и **[G0]** для V .

Предпочтительными промежуточными соединениями **B-7** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ia)** и **(Ia*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-7** имеют структурные аспекты, выбранные из **[A0]** - **[A8]** для R^1 , **[B0]** - **[B17]** для R^2/R^3 , **[D0]** - **[D3]** для n , **[E0]** - **[E2]** для R^7/q , **[F0]** и **[F1]** для $W/X/Y$, **[G0]** и **[G1]** для V и **[EF0]** и **[EF1]** для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **ABDEFG**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **B-7** (аспекты **E** и **F** можно заменять на комбинированный аспект **EF**). Каждая комбинация **ABDEFG** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-7**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-7** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений **(Ia)** и **(Ia*)**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-6** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:

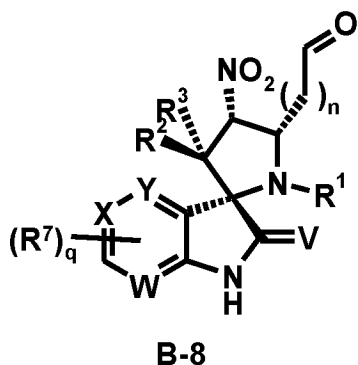


Определения групп R^2 , R^3 , R^7 , V , W , X , Y , q и n в **B-6** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. **[B0]** для R^2/R^3 , **[D0]** для n , **[E0]** для R^7/q , **[F0]** для $W/X/Y$ и **[G0]** для V .

5 Предпочтительными промежуточными соединениями **B-6** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ia)** и **(Ia*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-6** имеют структурные аспекты, выбранные из **[B0]** - **[B17]** для R^2/R^3 , **[D0]** - **[D3]** для n , **[E0]** - **[E2]** для R^7/q , **[F0]** и **[F1]** для $W/X/Y$, **[G0]** и **[G1]** для V и **[EF0]** и **[EF1]** для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **BDEFG**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **B-6** (аспекты **E** и **F** можно заменять на комбинированный аспект **EF**). Каждая комбинация **BDEFG** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-6**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-6** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений **(Ia)** и **(Ia*)**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-8** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:

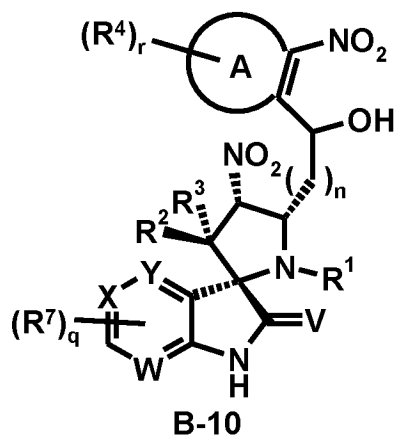


Определения групп R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , V , W , X , Y , q и n в **B-8** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. **[A0]** для R^1 , **[B0]** для R^2/R^3 , **[D0]** для n , **[E0]** для R^7/q , **[F0]** для $W/X/Y$ и **[G0]** для V .

Предпочтительными промежуточными соединениями **B-8** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ia)** и **(Ia*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-8** имеют структурные аспекты, выбранные из **[A0]** - **[A8]** для R^1 , **[B0]** - **[B17]** для R^2/R^3 , **[D0]** - **[D3]** для n , **[E0]** - **[E2]** для R^7/q , **[F0]** и **[F1]** для $W/X/Y$, **[G0]** и **[G1]** для V и **[EF0]** и **[EF1]** для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **ABDEFG**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **B-8** (аспекты **E** и **F** можно заменять на комбинированный аспект **EF**). Каждая комбинация **ABDEFG** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-8**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-8** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений **(Ia)** и **(Ia*)**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-10** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:

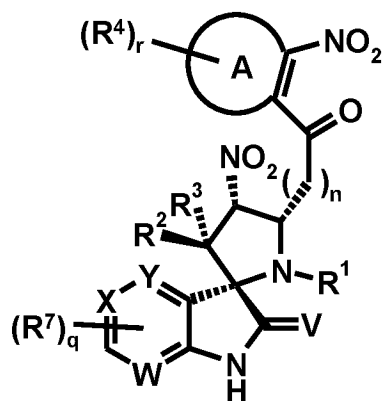


Определения групп R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r, q и n в **B-10** соответствуют указанным выше для соединения (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), т.е. [A0] для R^1 , [B0] для R^2/R^3 , [C0] для A/ R^4/r , [D0] для n, [E0] для R^7/q , [F0] для W/X/Y и [G0] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями **B-10** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (Ia) и (Ia*) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-10** имеют структурные аспекты, выбранные из [A0] - [A8] для R^1 , [B0] - [B17] для R^2/R^3 , [C0] - [C15] для A/ R^4/r , [D0] - [D3] для n, [E0] - [E2] для R^7/q , [F0] и [F1] для W/X/Y, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях ABCDEFG, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **B-10** (аспекты E и F можно заменять на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация ABCDEFG представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-10**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-10** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (Ia) и (Ia*).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-11** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (Ia) и (Ia*):



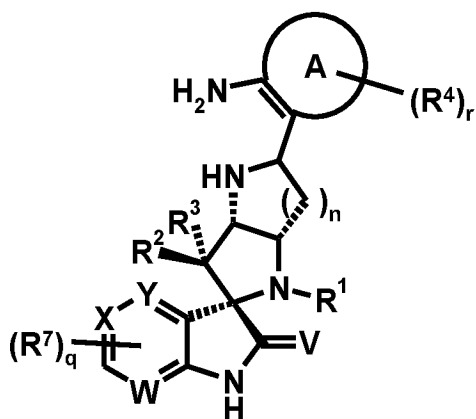
B-11

Определения групп R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r, q и n в B-11 соответствуют указанным выше для соединения (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), т.е. [A0] для R^1 , [B0] для R^2/R^3 , [C0] для A/ R^4 /r, [D0] для n, [E0] для R^7/q , [F0] для W/X/Y и [G0] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями B-11 являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (Ia) и (Ia*) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления B-11 имеют структурные аспекты, выбранные из [A0] - [A8] для R^1 , [B0] - [B17] для R^2/R^3 , [C0] - [C15] для A/ R^4 /r, [D0] - [D3] для n, [E0] - [E2] для R^7/q , [F0] и [F1] для W/X/Y, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для $R^7/q/W/X/Y$ совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях ABCDEFG, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения B-11 (аспекты E и F можно заменять на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация ABCDEFG представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений B-11.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы B-11 или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (Ia) и (Ia*).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы B-12 и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (Ia) и (Ia*):



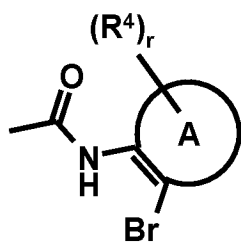
B-12

Определения групп R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r, q и n в B-12 соответствуют указанным выше для соединения (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), т.е. [A0] для R^1 , [B0] для R^2/R^3 , [C0] для A/ R^4/r , [D0] для n, [E0] для R^7/q , [F0] для W/X/Y и [G0] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями B-12 являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (Ia) и (Ia*) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления B-12 имеют структурные аспекты, выбранные из [A0] - [A8] для R^1 , [B0] - [B17] для R^2/R^3 , [C0] - [C15] для A/ R^4/r , [D0] - [D3] для n, [E0] - [E2] для R^7/q , [F0] и [F1] для W/X/Y, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях ABCDEFG, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения B-12 (аспекты E и F можно заменять на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация ABCDEFG представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений B-12.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы B-12 или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (Ia) и (Ia*).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы B-16 и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (Ia) и (Ia*):

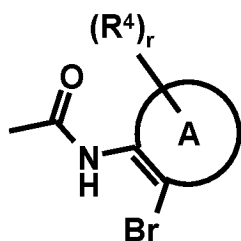
**B-16**

Определения группы R^4 , A и r в **B-16** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. [C0] для $A/R^4/r$.

Предпочтительными промежуточными соединениями **B-16** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ia)** и **(Ia*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-16** имеют структурные аспекты, выбранные из [C0] - [C15] для $A/R^4/r$, причем каждый определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-16**. Предпочтительные промежуточные соединения **B-16** выбраны из промежуточных соединений **B-16a** - **B-16f** (см. Таблица 15-2 ниже), включая их соли.

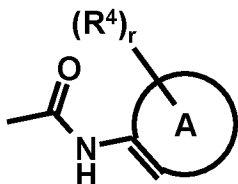
В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-16** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений **(Ia)** и **(Ia*)**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **B-16**

**B-16**

, или его соли,

который включает бромирование соединения формулы **B-15**



B-15

, или его соли, где

реакцию осуществляют в растворителе с источником электрофильного брома в присутствии палладиевого катализатора и кислотной добавки, и R^4 , A и r имеют значения, указанные выше. (СТАДИЯ А)

5 Варианты осуществления/условия для СТАДИИ А:

Применимым растворителем может быть органический растворитель, предпочтительно выбранный из группы, которая состоит из карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты, алканового и ароматического растворителя, или их смеси. Более предпочтительно растворитель выбран из группы, которая состоит из AcOH, nBuOAc, iPrOAc, MCH, nHer, толуола и ксилола (или их смеси, например, nBuOAc/AcOH (9:1), iPrOAc/AcOH (9:1), толуол/AcOH (9:1)). Наиболее предпочтительным является AcOH.

10 Источник электрофильного брома может, например, быть выбран из группы, которая состоит из NBS, N-бромсахарина и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина. Предпочтительно, в качестве источника электрофильного брома выбирают NBS.

15 Предпочтительно, применимым палладиевым катализатором может быть Pd(II) катализатор, например, Pd(II) катализатор, выбранный из группы, которая состоит из Pd(OAc)₂ и Pd(OC(O)CF₃)₂. предпочтительным Pd(II) катализатором является Pd(OAc)₂.

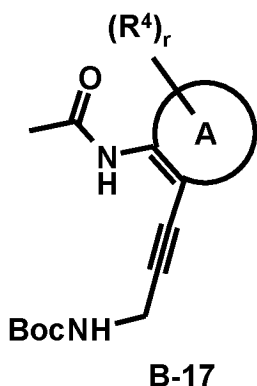
20 Поскольку предполагается использование кислотной добавки, то это предпочтительно ароматическая кислота, предпочтительно ароматическая сульфоновая кислота. Наиболее предпочтительной кислотной добавкой является TsOH или его гидрат.

25 Реакцию можно осуществлять при температуре в диапазоне от приблизительно 70°C до приблизительно 100°C, предпочтительно от приблизительно 60°C до приблизительно 90°C. Наиболее предпочтительно, диапазон температур составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 80°C.

Предпочтительные промежуточные соединения **B-16**, которые могут быть синтезированы с помощью этого метода, выбирают из любых промежуточных соединений **B-16a - B-16f** (см. Таблица 15-2 ниже), включая их соли.

Преимуществом стадии бромирования, описанной в данной заявке, является её эффективность и высокий выход благодаря почти полному контролю региохимии для последующего введения линкера между замещенной кольцевой системой **A** и изатинным (оксиндольным) скелетом, на что также положительно влияет анилидная защитная группа, применимый диапазон температур и выбор АсОН в качестве реакционного растворителя. В дополнение, применение NBS является благоприятным для процесса.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-17** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:



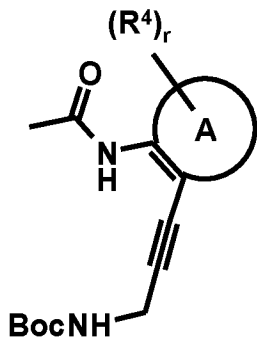
Определения группы R^4 , **A** и **r** в **B-17** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. [C0] для $A/R^4/r$.

Предпочтительными промежуточными соединениями **B-17** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ia)** и **(Ia*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-17** имеют структурные аспекты, выбранные из [C0] - [C15] для $A/R^4/r$, причем каждый определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-17**. Предпочтительные промежуточные соединения **B-17** выбраны из промежуточных соединений **B-17a - B-17f** (см. Таблица 15-3 ниже), включая их соли.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-17** или их солей (и различных

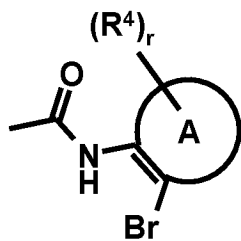
вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (**Ia**) и (**Ia***).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **B-17**



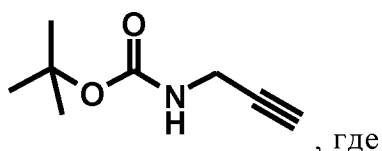
B-17, или его соли,

который включает введение в реакцию соединения формулы **B-16**



B-16, или его соли,

со сложным трет-бутиловым эфиром проп-2-инил-карбаминовой кислоты



, где

реакцию осуществляют в растворителе в присутствии палладиевого катализатора, лиганда, основания и, необязательно, медного сокатализатора, и **R⁴**, **A** и **г** имеют значения, указанные выше. (**СТАДИЯ В**)

Варианты осуществления/условия для **СТАДИИ В**:

Применимым растворителем может быть органический растворитель, предпочтительно выбранный из группы, которая состоит из ДМСО, ДМФА, АСN, ТГФ, диоксана, NMP, *i*PrOAc, толуола, *n*BuOH, или их смеси. Наиболее предпочтительным является ДМСО.

Предпочтительно, применимым палладиевым катализатором является Pd(II) или Pd(0) катализатор, например, палладиевый катализатор, выбранный из

группы, которая состоит из Pd(OAc)₂ и Pd₂(dba)₃. Предпочтительным палладиевым катализатором является Pd₂(dba)₃.

Применимым лигандом в реакции является предпочтительно фосфорорганическое соединение, например, лиганд, выбранный из группы, которая состоит из [(tBu)₃PH]BF₄, RuPhos и Xphos. Предпочтительным применимым лигандом является [(tBu)₃PH]BF₄.

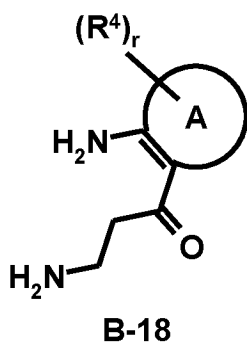
Медным сокатализатором, если он присутствует, предпочтительно является медная соль, более предпочтительно Cu(I) соль, например, выбранная из группы, которая состоит из CuI, CuCl и Cu₂O. Предпочтительным медным сокатализатором является CuI.

Применимым основанием предпочтительно является органическое основание, более предпочтительно аминное основание, например, вторичный амин. Наиболее предпочтительным является применение DIPA.

Реакцию можно осуществлять при температуре в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 70°C, предпочтительно при приблизительно 20°C до приблизительно 40°C. Наиболее предпочтительно, диапазон температур составляет от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C.

Предпочтительные промежуточные соединения **B-17**, которые могут быть синтезированы с помощью этого метода, выбирают из любых промежуточных соединений **B-17a** - **B-17f** (см. Таблица 15-3 ниже), включая их соли.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-18** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:

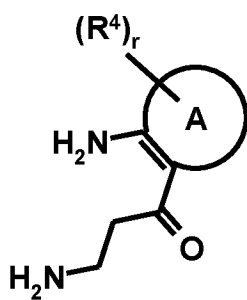


Определения группы **R⁴**, **A** и **r** в **B-18** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. [C0] для **A/R⁴/r**.

Предпочтительными промежуточными соединениями **B-18** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (**Ia**) и (**Ia***) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-18** имеют структурные аспекты, выбранные из [C0] - [C15] для A/R⁴/r, причем каждый определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-18**. Предпочтительные промежуточные соединения **B-18** выбраны из промежуточных соединений **B-18a** - **B-18l** (см. Таблицы 15-4 и 15-5 ниже), включая их соли.

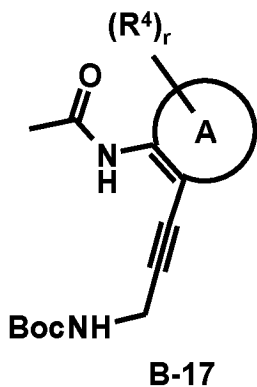
В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-18** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (**Ia**) и (**Ia***).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **B-18**



B-18, или его соли,

который включает гидратацию и снятие защитной группы с соединения формулы **B-17**



B-17, или его соли, где

стадию гидратации осуществляют в присутствии палладиевого катализатора в растворителе, а стадию снятия защитной группы осуществляют в

присутствии кислоты, и R^4 , A и г имеют значения, указанные выше. (СТАДИЯ С)

Варианты осуществления/условия для СТАДИИ С:

5 Применимым растворителем может быть органический растворитель, предпочтительно карбоновая кислота. Наиболее предпочтительной является АсОН.

10 Предпочтительно, применимым палладиевым катализатором является Pd(II) катализатор, например, Pd(II) катализатор, выбранный из группы, которая состоит из Pd(OAc)₂, PdCl₂ и Pd(OC(O)CF₃)₂. Предпочтительным Pd(II) катализатором является Pd(OAc)₂.

Применимой кислотой на стадии снятия защитной группы предпочтительно является водная неорганическая кислота, например, выбранная из группы, которая состоит из водной HCl, HBr и H₂SO₄. Наиболее предпочтительной является водная HCl.

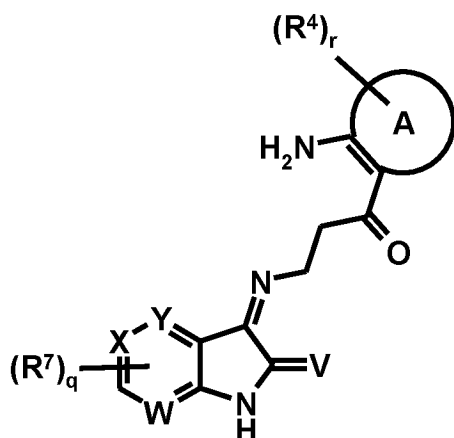
15 Стадию гидратации можно осуществлять при температуре в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 80°C, предпочтительно при температуре в диапазоне от 20°C до приблизительно 50°C. Наиболее предпочтительным является диапазон от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C.

20 Стадию снятия защитной группы можно осуществлять при температуре в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 80°C.

Предпочтительные промежуточные соединения **V-18**, которые могут быть синтезированы с помощью этого метода, выбирают из любых промежуточных соединений **V-18a - V-18l** (см. Таблица 15-4 и 15-5 ниже) и их соли.

25 Промежуточный продукт, полученный после стадии гидратации, т.е. промежуточное соединение **V-18**, которое всё ещё несёт ацетильную и Вос защитную группу, является также частью изобретения.

30 В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **V-19** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:



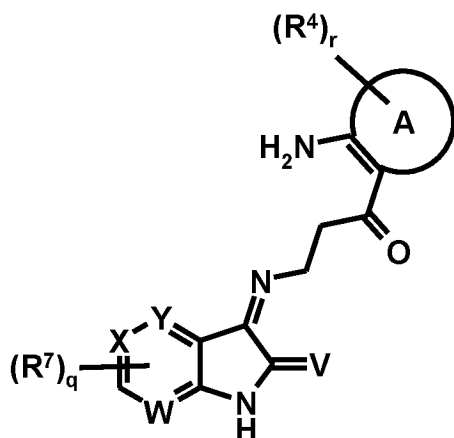
B-19

Определения групп R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r и q в B-19 соответствуют указанным выше для соединения (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), т.е. [C0] для A/ R^4 /r, [E0] для R^7 /q, [F0] для W/X/Y и [G0] для V.

5 Предпочтительными промежуточными соединениями B-19 являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (Ia) и (Ia*) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления B-19 имеют структурные аспекты, выбранные из [C0] - [C15] для A/ R^4 /r, [E0] - [E2] для R^7 /q, [F0] и [F1] для W/X/Y, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для R^7 /q/W/X/Y в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях C E F G, таким образом, чтобы
10 получить предпочтительные промежуточные соединения B-19 (аспекты E и F можно заменять на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация C E F G представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или
15 генерические подмножества промежуточных соединений B-19. Предпочтительные промежуточные соединения B-19 выбраны из промежуточных соединений B-19a - B-19f (см. Таблица 15-6 ниже), включая их соли.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению
20 промежуточных соединений синтеза формулы B-19 или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (Ia) и (Ia*).

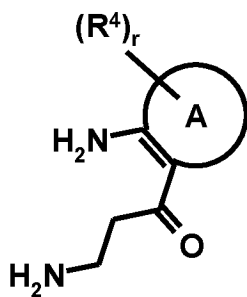
В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы B-19



B-19

, или его соли,

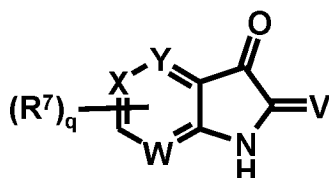
который включает введение в реакцию соединения формулы B-18



B-18

, или его соли,

с соединением формулы S-1



S-1

, или его солью,

5

где реакцию осуществляют в растворителе в присутствии кислоты и основания, и R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r и q имеют значения, указанные выше.

(СТАДИЯ D)

Варианты осуществления/условия для СТАДИИ D:

10 Применимым растворителем может быть органический растворитель, предпочтительно выбранный из группы, которая состоит из MeOH, ДМФА, ACN, NMP и ТГФ, или их смеси. Наиболее предпочтительной является смесь MeOH и ДМФА.

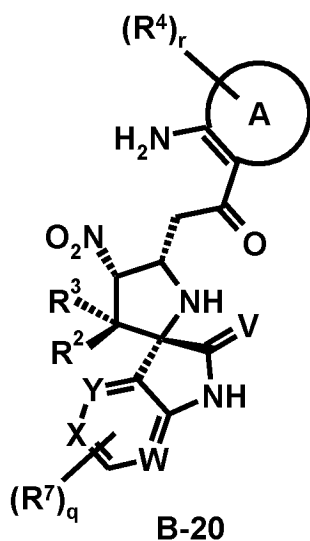
15 Применимой кислотой предпочтительно является органическая кислота, более предпочтительно карбоновая кислота. Наиболее предпочтительным является применение AcOH.

Применимым основанием предпочтительно является органическое основание, более предпочтительно аминное основание, например, третичный амин. Третичный амин предпочтительно выбирают из группы, которая состоит из TEA, DIPEA и N-этил-дициклогексиламин. Наиболее предпочтительным является применение TEA.

Реакцию можно осуществлять при температуре в диапазоне от приблизительно - 10°C до приблизительно 50°C, предпочтительно при от приблизительно 10°C до приблизительно 20°C.

Предпочтительные промежуточные соединения **B-19**, которые могут быть синтезированы с помощью этого метода, выбирают из любых промежуточных соединений **B-19a - B-19l** (см. Таблица 15-6 ниже), включая их соли.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-20** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:



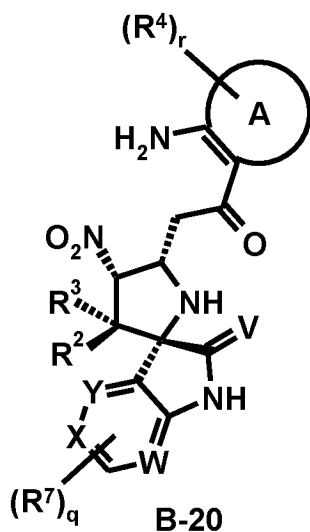
Определения групп R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r и q в **B-20** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. [B0] для R^2/R^3 , [C0] для A/ R^4/r , [E0] для R^7/q , [F0] для W/X/Y и [G0] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями **B-20** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ia)** и **(Ia*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-20** имеют структурные аспекты, выбранные из [B0] - [B17] для R^2/R^3 , [C0] -

[C15] для A/R⁴/r, [E0] - [E2] для R⁷/q, [F0] и [F1] для W/X/Y, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для R⁷/q/W/X/Y в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **VCEFG**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **B-20** (аспекты **E** и **F** можно заменять на комбинированный аспект **EF**). Каждая комбинация **VCEFG** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-20**. Предпочтительные промежуточные соединения **B-20** выбраны из промежуточных соединений **B-20a - B-20f** (см. Таблица 15-7 ниже), включая их соли.

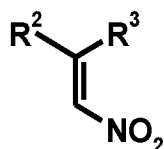
В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-20** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (**Ia**) и (**Ia***).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **B-20**



, или его соли,

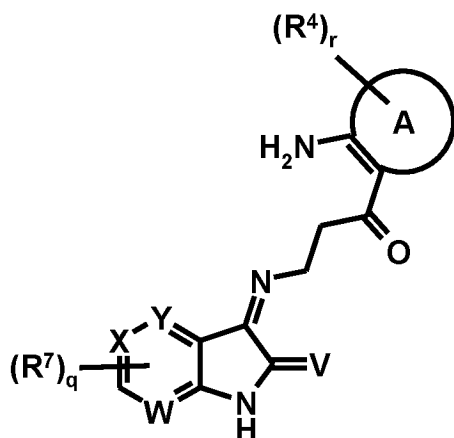
который включает введение в реакцию соединения формулы **B-2**



B-2

, или его соли,

с соединением формулы **B-19**



B-19

, или его солью, где

реакцию осуществляют в растворителе в присутствии основания, и R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r и q имеют значения, указанные выше. (СТАДИЯ E)

Варианты осуществления/условия для СТАДИИ E:

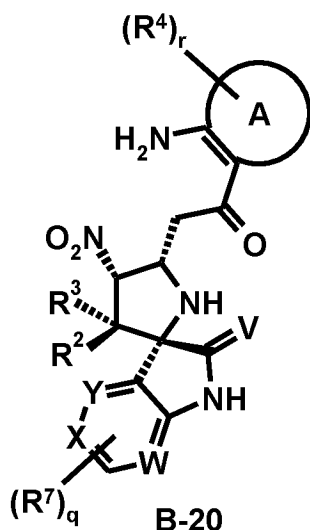
5 Применимым растворителем может быть органический растворитель или смесь органического растворителя и воды. Предпочтительно, органический растворитель выбран из группы, которая состоит из MeTHF, диоксана, ДХМ, ACN, толуола, 2-метил-2-бутанола и iPrOH, или их смеси, или смеси органического(их) растворителя(ей) с водой. Наиболее предпочтительной
10 является смесь толуола и воды.

Применимым основанием предпочтительно является органическое основание, более предпочтительно аминное основание. Аминное основание предпочтительно выбирают из группы, которая состоит из N-метилпирролидина, N-этилпирролидина, N-метилпиперидина, 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидина, 3-
15 хинуклидинола и DABCO. Наиболее предпочтительным является применение N-метилпирролидина.

Реакцию можно осуществлять при температуре в диапазоне от приблизительно 35°C до приблизительно 110°C, предпочтительно при от приблизительно 40°C до приблизительно 85°C.

20 Предпочтительные промежуточные соединения B-20, которые могут быть синтезированы с помощью этого метода, выбирают из любых промежуточных соединений B-20a - B-20f (см. Таблица 15-7 ниже), включая их соли.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу хирального разделения смеси, которая включает оба энантиомера
25 промежуточного соединения формулы B-20



который включает осаждение соли одного энантиомера, образованной с хиральной кислотой.

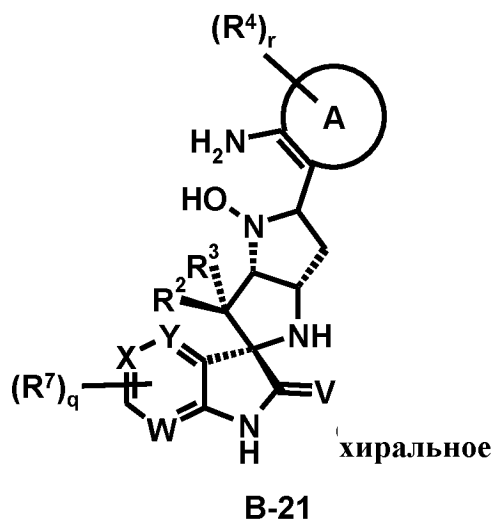
Варианты осуществления/условия для хирального разделения:

- 5 Применимую хиральную кислоту, например, предпочтительно выбирают из следующих: (+)-ди-О,О'-дibenзоил-D-винная кислота, (-)-ди-О,О'-дibenзоил-L-винная кислота, (+)-ди-О,О'-п-толуоил-D-винная кислота, (-)-ди-О,О'-п-толуоил-L-винная кислота, (1S)-(+)-камфор-10-сульфоновая кислота, (1R)-(-)-камфор-10-сульфоновая кислота, (R)-(-)-миндальная кислота, (S)-(+)-миндальная
- 10 кислота, L-пироглутаминовая кислота, D-пироглутаминовая кислота L-(+)-винная кислота и D-(-)-винная кислота. Наиболее предпочтительной является (1R)-(-)- и (1S)-(+)-камфор-10-сульфоновая кислота. Соль энантиомера осаждают из раствора или суспензии соединений **B-20** в подходящем растворителе, предпочтительно ACN. Не привязываясь к какой-либо теории, предполагается,
- 15 что образование нестабильных ацетонитрильных сольватов осаждающейся соли камфор-10-сульфоновой кислоты может отвечать за расщепление рацемических смесей наиболее предпочтительных соединений. Соль осаждается селективно, т.е. один энантиомер осаждается в виде соли хиральной кислоты, тогда как другой энантиомер остается/большой частью растворяется в применимых
- 20 условиях. Свободный энантиомер можно восстановить из соли путем ионного обмена. Описанный выше способ можно также применять для обогащения одного энантиомера по отношению к другому, если нельзя достигнуть полного разделения или стадии можно повторять несколько раз для достижения полного разделения. Разделение означает, что соответствующий энантиомер/соль

получают в форме, которая является по сути свободной от другого энантиомера. Предпочтительно, хиральную кислоту используют в субстехиометрических количествах по отношению к отделенному энантиомеру, т.е. предпочтительно в диапазоне 0.5 – 0.9 экв. (приблизительно 0.6 экв. является наиболее предпочтительным вариантом). Общая концентрация рацемата в растворе/суспензии перед разделением находится предпочтительно в диапазоне 50 – 150 г/л, приблизительно 100 г/л является наиболее предпочтительным вариантом.

Предпочтительные хиральные промежуточные соединения **B-20**, которые могут быть отделены от их энантиомера с помощью этого способа, выбирают из любых промежуточных соединений **B-20g - B-20l** (см. Таблица 15-7 ниже), включая их соли.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-21** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:



Определения групп **R², R³, R⁴, R⁷, A, V, W, X, Y, r** и **q** в **B-21**

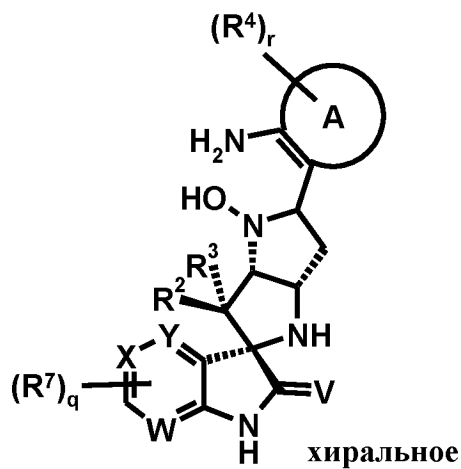
соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. **[B0]** для **R²/R³**, **[C0]** для **A/R⁴/r**, **[E0]** для **R⁷/q**, **[F0]** для **W/X/Y** и **[G0]** для **V**.

Предпочтительными промежуточными соединениями **B-21** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ia)** и **(Ia*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-21** имеют структурные аспекты, выбранные из **[B0] - [B17]** для **R²/R³**, **[C0] -**

[C15] для A/R⁴/r, [E0] - [E2] для R⁷/q, [F0] и [F1] для W/X/Y, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для R⁷/q/W/X/Y в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **VCEFG**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **B-21** (аспекты **E** и **F** можно заменять на комбинированный аспект **EF**). Каждая комбинация **VCEFG** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-21**. Предпочтительные промежуточные соединения **B-21** выбирают из промежуточных соединений **B-21a - B-21f** (см. Таблица 15-8 ниже), включая их соли.

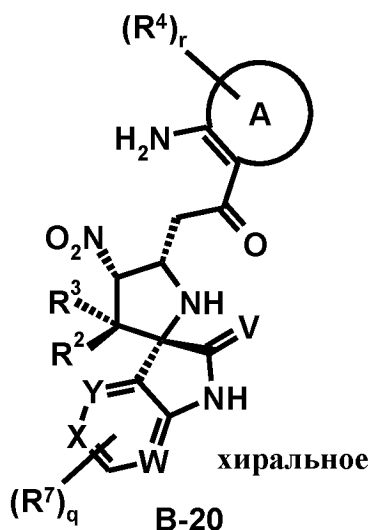
В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-21** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (**Ia**) и (**Ia***).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **B-21**



B-21, или его соли,

который включает гидрирование соединения формулы **B-20**,



, или его соли, где

реакцию осуществляют в растворителе в присутствии Pt катализатора, и R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r и q имеют значения, указанные выше.

Варианты осуществления/условия для этой стадии:

5 Применимым растворителем может быть органический растворитель.

Предпочтительно, органический растворитель выбран из группы, которая состоит из MeTHF, ТГФ, MeOH, nBuOAc и iPrOAc, или их смеси. Наиболее предпочтительным является MeTHF.

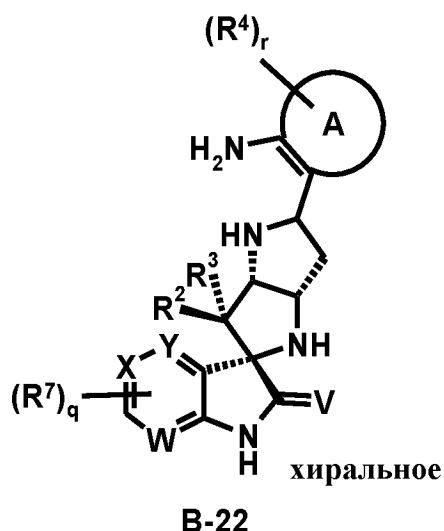
Предпочтительно, применимым Pt катализатором является Pt/C.

10 Реакцию можно осуществлять при температуре в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 100°C, предпочтительно при от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C.

15 Применимое H_2 -давление для гидрирования находится предпочтительно в диапазоне приблизительно 20 бар до приблизительно 70 бар. Наиболее предпочтительное H_2 -давление находится в диапазоне от приблизительно 60 бар до приблизительно 70 бар.

Предпочтительные промежуточные соединения **B-21**, которые могут быть синтезированы с помощью этого метода, выбирают из любых промежуточных соединений **B-21a** - **B-21f** (см. Таблица 15-8 ниже), включая их соли.

20 В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-22** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:



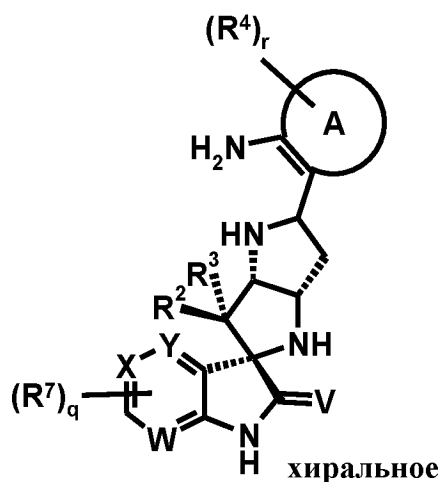
Определения групп R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r и q в **B-22**

соответствуют указанным выше для соединения (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), т.е. [B0] для R^2/R^3 , [C0] для A/ R^4/r , [E0] для R^7/q , [F0] для W/X/Y и [G0] для V.

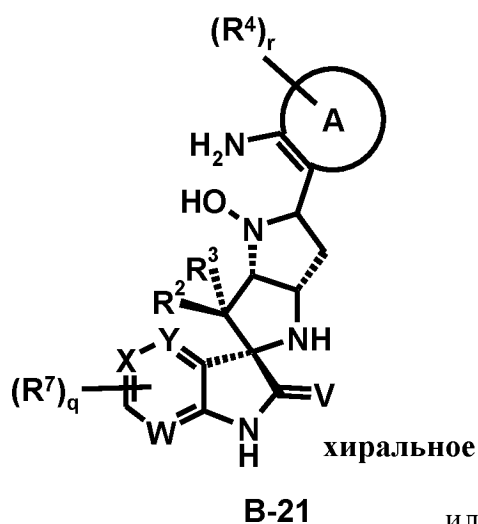
Предпочтительными промежуточными соединениями **B-22** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (Ia) и (Ia*) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-22** имеют структурные аспекты, выбранные из [B0] - [B17] для R^2/R^3 , [C0] - [C15] для A/ R^4/r , [E0] - [E2] для R^7/q , [F0] и [F1] для W/X/Y, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **BCDEFG**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **B-22** (аспекты E и F можно заменять на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация **BCDEFG** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-22**. Предпочтительные промежуточные соединения **B-22** выбирают из промежуточных соединений **B-22a - B-22f** (см. Таблица 15-8 ниже), включая их соли.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-22** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (Ia) и (Ia*).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **B-22**



который включает гидрирование соединения формулы **B-21**,



реакцию осуществляют в растворителе в присутствии Pt катализатора и V катализатора, и R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r и q имеют значения, указанные выше.

Варианты осуществления/условия для этой стадии:

Применимым растворителем может быть органический растворитель. Предпочтительно, органический растворитель выбран из группы, которая состоит из MeTHF, ТГФ, MeOH, nBuOAc и iPrOAc, или их смеси. Наиболее предпочтительным является MeTHF.

Предпочтительно, применимым Pt катализатором является Pt/C.

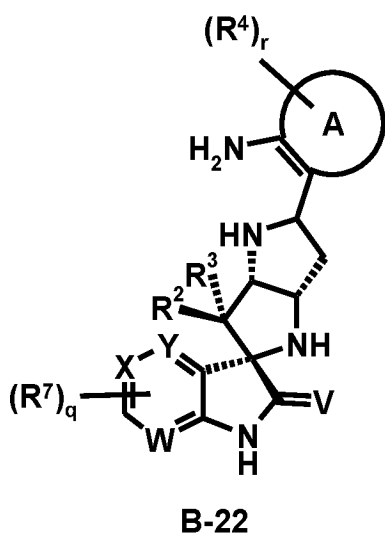
Предпочтительно, применимым V катализатором является V(IV) катализатор. Наиболее предпочтительным является $VO(acac)_2$.

Реакцию можно осуществлять при температуре в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 60°C, предпочтительно при от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C.

Применимое H₂-давление для гидрирование находится предпочтительно в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 70 бар. Наиболее предпочтительное H₂-давление находится в диапазоне от приблизительно 60 бар до приблизительно 70 бар.

Предпочтительные промежуточные соединения **B-22**, которые могут быть синтезированы с помощью этого метода, выбирают из любых промежуточных соединений **B-22a** - **B-22f** (см. Таблица 15-8 ниже), включая их соли.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу хирального разделения смеси, которая включает оба энантиомера промежуточного соединения формулы **B-22**



который включает осаждение соли одного энантиомера, образованной с хиральной кислотой.

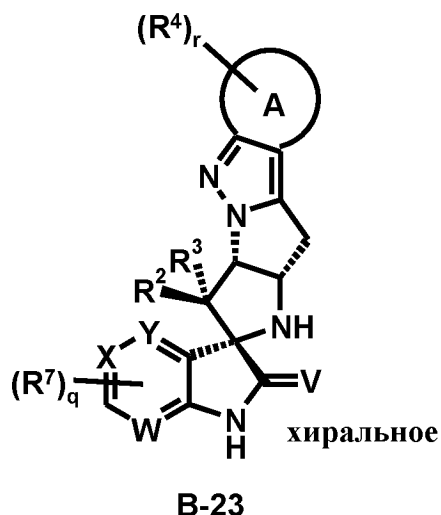
Варианты осуществления/условия для хирального разделения:

Применимую хиральную кислоту, например, предпочтительно выбирают из следующих: (+)-ди-О,О'-дibenзоил-D-винная кислота, (-)-ди-О,О'-дibenзоил-L-винная кислота, (+)-ди-О,О'-п-толуоил-D-винная кислота, (-)-ди-О,О'-п-толуоил-L-винная кислота, (1S)-(+)-камфор-10-сульфоновая кислота, (1R)-(-)-камфор-10-сульфоновая кислота, (R)-(-)-миндальная кислота, (S)-(+)-миндальная кислота, L-пироглутаминовая кислота, D-пироглутаминовая кислота, L-(+)-винная кислота, D-(-)-винная кислота, L-(+)-молочная кислота и L-(+)-молочная кислота. Наиболее предпочтительной является (+)-ди-О,О'-п-толуоил-D-винная

кислота и (-)-ди-О,О'-п-толуоил-L-винная кислота. Соль энантиомера осаждают из раствора или суспензии соединений **B-22** в подходящем растворителе, предпочтительно ACN. Соль осаждается селективно, т.е. один энантиомер осаждается в виде соли хиральной кислоты, тогда как другой энантиомер 5 остается/большой частью растворяется в применимых условиях. Свободный энантиомер можно восстановить из соли путем ионного обмена. Описанный выше способ можно также применять для обогащения одного энантиомера по отношению к другому, если нельзя достигнуть полного разделения или стадии можно повторять несколько раз для достижения полного разделения. Разделение 10 означает, что соответствующий энантиомер/соль получают в форме, которая является по сути свободной от другого энантиомера. Предпочтительно, хиральную кислоту используют в субстехиометрических количествах по отношению к отделенному энантиомеру, т.е. предпочтительно в диапазоне 0.5 – 1 экв. (1 экв. является наиболее предпочтительным). Общая концентрация 15 рацемата в растворе/суспензии перед разделением находится предпочтительно в диапазоне 50 – 150 г/л, приблизительно 100 г/л является наиболее предпочтительным вариантом.

Предпочтительные хиральные промежуточные соединения **B-22**, которые могут быть отделены от их энантиомера с помощью этого способа, выбирают из 20 любых промежуточных соединений **B-22a - B-22f** (см. Таблица 15-7 ниже), включая их соли.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **B-23** и их солям, которые могут быть 25 использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ia)** и **(Ia*)**:



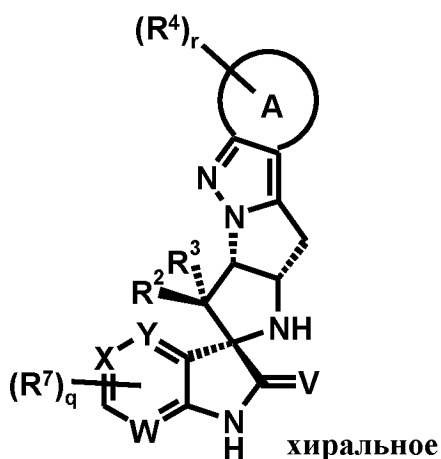
Определения групп R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r и q в **B-23**

соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. **[B0]** для R^2/R^3 , **[C0]** для A/ R^4/r , **[E0]** для R^7/q , **[F0]** для W/X/Y и **[G0]** для V.

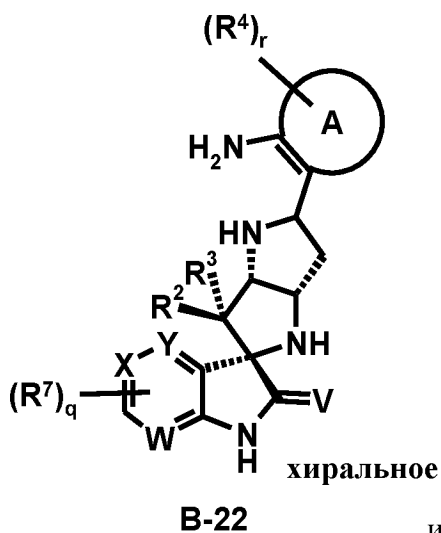
Предпочтительными промежуточными соединениями **B-23** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ia)** и **(Ia*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **B-23** имеют структурные аспекты, выбранные из **[B0]** - **[B17]** для R^2/R^3 , **[C0]** - **[C15]** для A/ R^4/r , **[E0]** - **[E2]** для R^7/q , **[F0]** и **[F1]** для W/X/Y, **[G0]** и **[G1]** для V и **[EF0]** и **[EF1]** для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **ВСЕFG**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **B-23** (аспекты **E** и **F** можно заменять на комбинированный аспект **EF**). Каждая комбинация **ВСЕFG** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **B-23**. Предпочтительные промежуточные соединения **B-23** выбирают из промежуточных соединений **B-23a** - **B-23f** (см. Таблица 15-9 ниже), включая их соли.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **B-23** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений **(Ia)** и **(Ia*)**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **B-23**



который включает окисление соединения формулы **B-22**,



реакцию осуществляют в растворителе в присутствии катализатора и окисляющее средство, и R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r и q имеют значения, указанные выше.

Варианты осуществления/условия для этой стадии:

Применимым растворителем может быть органический растворитель или смесь органического растворителя и воды. Предпочтительно, органический растворитель выбран из группы, которая состоит из ДХМ и толуола, или их смеси, или смеси органического(их) растворителя(ей) с водой. Наиболее предпочтительной является смесь ДХМ и воды.

Применимым катализатором может быть Mo-, V- или W-катализатор. Предпочтительно, катализатор выбран из группы, которая состоит из $(NH_4)_2MoO_4$, Na_2MoO_4 , $VO(acac)_2$, $MoO_2(acac)_2$, $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$. Наиболее предпочтительным является $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$.

Поскольку предполагается использование окисляющего средства, предпочтительно применяют H_2O_2 , особенно H_2O_2 в воде.

Реакцию можно осуществлять при температуре в диапазоне от приблизительно $0^\circ C$ до приблизительно $50^\circ C$, предпочтительно при от
5 приблизительно $35^\circ C$ до приблизительно $40^\circ C$.

Предпочтительные промежуточные соединения **В-23**, которые могут быть синтезированы с помощью этого метода, выбирают из любых промежуточных соединений **В-23а - В-23f** (см. Таблица 15-9 ниже), включая их соли.

Стадии синтеза **В-20** \rightarrow **В-21**, **В-21** \rightarrow **В-22** и **В-22** \rightarrow **В-23** можно также
10 осуществлять с рацемическим промежуточным соединением **В-20**, **В-21** и **В-22**, соответственно (если не осуществляют хиральное разделение **В-20**).

Рацемические **В-21**, **В-22** и **В-23** и соответствующие стадии реакции с рацемическими промежуточными соединениями также являются частью изобретения.

15 В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **В-18**, который включает **СТАДИЮ А** как описано выше (**ВАРИАНТ 1**). В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **В-18**,
20 который включает **СТАДИЮ А** и **СТАДИЮ В**, как описано выше (**ВАРИАНТ 2**). В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **В-18**, который включает **СТАДИЮ А** и **СТАДИЮ В** и **СТАДИЮ С**, как описано выше (**ВАРИАНТ 3**). Пути синтеза в соответствии с **ВАРИАНТАМИ 1 - 3** являются более выгодными по сравнению с альтернативными подходами, которые могут рассматриваться, и позволяют
25 обеспечить улучшенную общую эффективность и масштаб синтеза, более низкие затраты и сниженное количество растворителей и отходов.

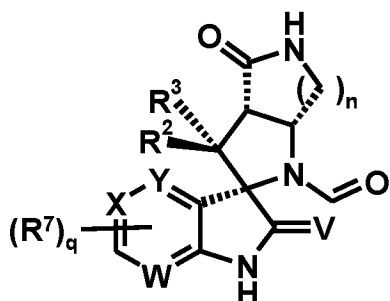
В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **В-20**, который включает **СТАДИЮ D**, как описано выше (**ВАРИАНТ 4**). В дополнительном аспекте изобретение также
30 относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **В-20**, который включает **СТАДИЮ D** и **СТАДИЮ E**, как описано выше (**ВАРИАНТ 5**). В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза промежуточного соединения формулы **В-20**, который включает **СТАДИЮ А** и

СТАДИЮ В и СТАДИЮ С и СТАДИЮ D и СТАДИЮ Е, как описано выше
(ВАРИАНТ 6).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к способу синтеза соединения формулы (Ia) и (Ia*), который включает вариант, выбранный из
5 ВАРИАНТОВ 1 - 6.

Все СТАДИИ, указанные выше, включают все варианты осуществления/условия, как СТАДИИ можно осуществлять, как описано выше.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы A-12 и их солям, которые могут быть
10 использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (Ib) и (Ib*):



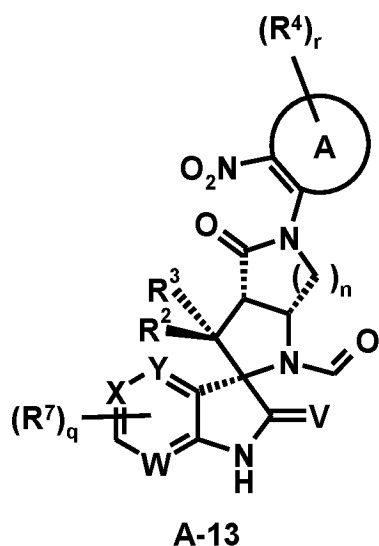
A-12

Определения групп R^2 , R^3 , R^7 , V, W, X, Y, n и q в A-12 соответствуют указанным выше для соединения (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), т.е.
15 [B0] для R^2/R^3 , [D0] для n, [E0] для R^7/q , [F0] для W/X/Y и [G0] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями A-12 являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (Ib) и (Ib*) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления A-12 имеют структурные аспекты, выбранные из [B0] - [B17] для R^2/R^3 , [D0] - [D3] для n, [E0] - [E2] для R^7/q , [F0] и [F1] для W/X/Y, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях BDEFG, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения A-12 (аспекты E и F можно заменять на комбинированный аспект EF). Каждая
25 комбинация BDEFG представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений A-12.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **A-12** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (**Ib**) и (**Ib***).

5 В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **A-13** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (**Ib**) и (**Ib***):



10 Определения групп R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, n, q и r в **A-13** соответствуют указанным выше для соединения (**I**), (**Ia**), (**Ib**), (**Ic**), (**Ia***), (**Ib***) или (**Ic***), т.е. [B0] для R^2/R^3 , [C0] для A/ R^4/r , [D0] для n, [E0] для R^7/q , [F0] для W/X/Y и [G0] для V.

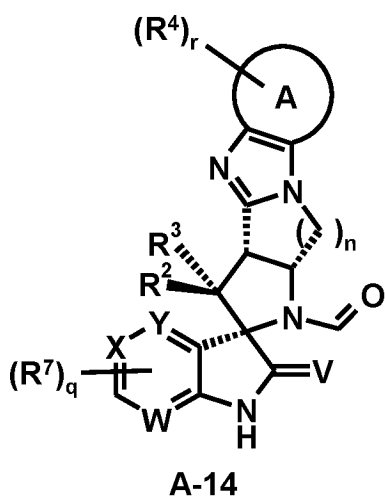
15 Предпочтительными промежуточными соединениями **A-13** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (**Ib**) и (**Ib***) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **A-13** имеют структурные аспекты, выбранные из [B0] - [B17] для R^2/R^3 , [C0] - [C15] для A/ R^4/r , [D0] - [D3] для n, [E0] - [E2] для R^7/q , [F0] и [F1] для W/X/Y, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти

20 структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **BCDEFG**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **A-13** (аспекты E и F можно заменять на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация **BCDEFG** представляет собой

и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **A-13**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **A-13** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (**Ib**) и (**Ib***).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **A-14** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (**Ib**) и (**Ib***):



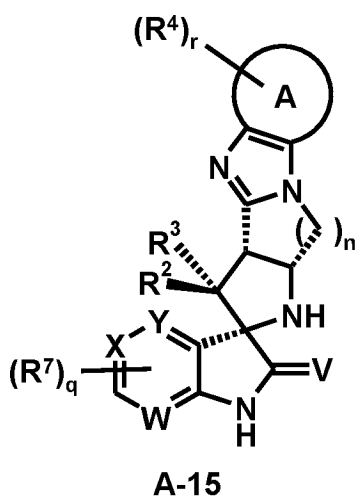
Определения групп R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, n, q и r в **A-15** соответствуют указанным выше для соединения (**I**), (**Ia**), (**Ib**), (**Ic**), (**Ia***), (**Ib***) или (**Ic***), т.е. [B0] для R^2/R^3 , [C0] для A/ R^4/r , [D0] для n, [E0] для R^7/q , [F0] для W/X/Y и [G0] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями **A-14** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (**Ib**) и (**Ib***) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **A-14** имеют структурные аспекты, выбранные из [B0] - [B17] для R^2/R^3 , [C0] - [C15] для A/ R^4/r , [D0] - [D3] для n, [E0] - [E2] для R^7/q , [F0] и [F1] для W/X/Y, [G0] и [G1] для V и [EF0] и [EF1] для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **BCDEFG**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **A-14** (аспекты E и F можно заменять на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация **BCDEFG** представляет собой

и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **A-14**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **A-14** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений **(Ib)** и **(Ib*)**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **A-15** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ib)** и **(Ib*)**:



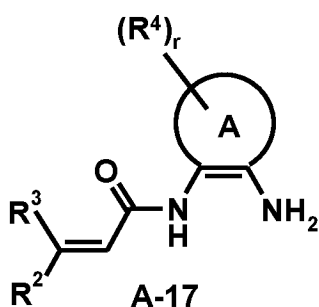
Определения групп R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, n, q и r в **A-15** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. **[B0]** для R^2/R^3 , **[C0]** для A/ R^4/r , **[D0]** для n, **[E0]** для R^7/q , **[F0]** для W/X/Y и **[G0]** для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями **A-15** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ib)** и **(Ib*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **A-15** имеют структурные аспекты, выбранные из **[B0]** - **[B17]** для R^2/R^3 , **[C0]** - **[C15]** для A/ R^4/r , **[D0]** - **[D3]** для n, **[E0]** - **[E2]** для R^7/q , **[F0]** и **[F1]** для W/X/Y, **[G0]** и **[G1]** для V и **[EF0]** и **[EF1]** для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **BCDEFG**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **A-15** (аспекты **E** и **F** можно заменять на комбинированный аспект **EF**). Каждая комбинация **BCDEFG** представляет собой

и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **A-15**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **A-15** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (**Ib**) и (**Ib***).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **A-17** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (**Ib**) и (**Ib***):



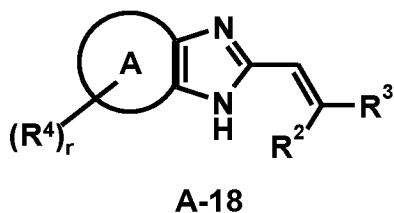
Определения групп R^2 , R^3 , R^4 , **A** и r в **A-17** соответствуют указанным выше для соединения (**I**), (**Ia**), (**Ib**), (**Ic**), (**Ia***), (**Ib***) или (**Ic***), т.е. [**B0**] для R^2/R^3 и [**C0**] для $A/R^4/r$.

Предпочтительными промежуточными соединениями **A-17** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (**Ib**) и (**Ib***) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **A-17** имеют структурные аспекты, выбранные из [**B0**] - [**B17**] для R^2/R^3 и [**C0**] - [**C15**] для $A/R^4/r$. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **BC**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **A-17**. Каждая комбинация **BC** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **A-17**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **A-17** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (**Ib**) и (**Ib***).

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **A-18** и их солям, которые могут быть

использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (Ib) и (Ib*):



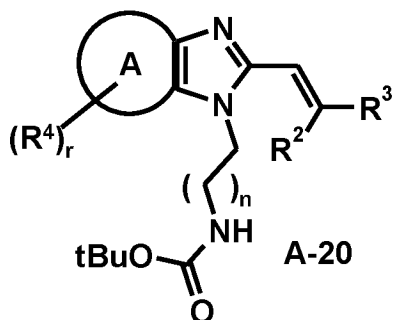
5 Определения групп R^2 , R^3 , R^4 , A и r в **A-18** соответствуют указанным выше для соединения (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), т.е. [B0] для R^2/R^3 и [C0] для $A/R^4/r$.

10 Предпочтительными промежуточными соединениями **A-18** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений (Ib) и (Ib*) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **A-18** имеют структурные аспекты, выбранные из [B0] - [B17] для R^2/R^3 и [C0] - [C15] для $A/R^4/r$. Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **BC**, таким образом, чтобы получить

15 предпочтительные промежуточные соединения **A-18**. Каждая комбинация **BC** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **A-18**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **A-18** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений (Ib) и (Ib*).

20 В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **A-20** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы (Ib) и (Ib*):

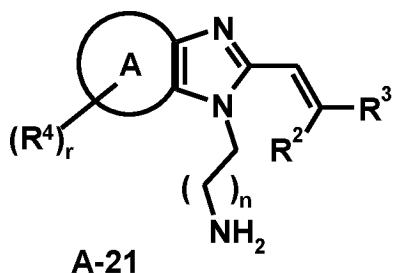


Определения групп R^2 , R^3 , R^4 , A , n и r в **A-20** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. **[B0]** для R^2/R^3 , **[C0]** для $A/R^4/r$ и **[D0]** для n .

Предпочтительными промежуточными соединениями **A-20** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ib)** и **(Ib*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **A-20** имеют структурные аспекты, выбранные из **[B0]** - **[B17]** для R^2/R^3 , **[C0]** - **[C15]** для $A/R^4/r$ и **[D0]** - **[D3]** для n . Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **BCD**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **A-20**. Каждая комбинация **BCD** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **A-20**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **A-20** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений **(Ib)** и **(Ib*)**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к промежуточным соединениям синтеза формулы **A-21** и их солям, которые могут быть использованы как ключевые промежуточные соединения в синтезе соединений формулы **(Ib)** и **(Ib*)**:



Определения групп R^2 , R^3 , R^4 , A , n и r в **A-21** соответствуют указанным выше для соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, т.е. **[B0]** для R^2/R^3 , **[C0]** для $A/R^4/r$ и **[D0]** для n .

Предпочтительными промежуточными соединениями **A-21** являются те, которые приводят к получению предпочтительных соединений **(Ib)** и **(Ib*)** в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления **A-21** имеют структурные аспекты, выбранные из **[B0]** - **[B17]** для R^2/R^3 , **[C0]** -

[C15] для $A/R^4/r$ и [D0] - [D3] для n . Эти структурные аспекты могут произвольно переставляться друг с другом в комбинациях **BCD**, таким образом, чтобы получить предпочтительные промежуточные соединения **A-21**. Каждая комбинация **BCD** представляет собой и определяет индивидуальные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений **A-21**.

В дополнительном аспекте изобретение также относится к применению промежуточных соединений синтеза формулы **A-21** или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, как описано и/или определено в данной заявке) в синтезе соединений **(Ib)** и **(Ib*)**.

Настоящее изобретение также относится к гидратам, сольватам, полиморфам, метаболитам, производным, изомерам и пролекарствам соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**.

Соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, которые, например, несут сложноэфирные группы, являются потенциальными пролекарствами, причем сложный эфир расщепляется в физиологических условиях.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемой соли соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**.

Настоящее изобретение также относится к сокристаллу, предпочтительно фармацевтически приемлемому сокристаллу, соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**.

В одном из аспектов соединения **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)** в соответствии с изобретением находятся в аморфной форме.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемой соли соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)** с неорганическими или органическими кислотами или основаниями.

Настоящее изобретение направлено на соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, которые являются пригодными для предотвращения и/или лечения заболевания и/или состояния, где ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 имеет терапевтическое действие, включая, но не ограничиваясь лечением и/или предотвращением злокачественного новообразования.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в качестве лекарственного средства.

5 В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения человеческого или животного организма.

10 В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, где ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 имеет терапевтическое действие.

15 В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественных новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний.

20 В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения и/или предотвращения злокачественных новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний в человеческом или животном организме.

25 В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения фармацевтической композиции для лечения и/или предотвращения злокачественных новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования.

30 В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения фармацевтической композиции для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования в человеческом или животном организме.

5 В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения острого миелоидного лейкоза (AML), рака предстательной железы или рака легкого, где раковые клетки имеют функциональный p53, предпочтительно где раковые клетки являются p53 дикого
10 типа.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения острого миелоидного лейкоза (AML), рака предстательной железы или рака легкого, где раковые клетки
15 предпочтительно имеют функциональный p53, более предпочтительно где раковые клетки являются p53 дикого типа.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения фармацевтической композиции для лечения
20 и/или предотвращения острого миелоидного лейкоза (AML), рака предстательной железы или рака легкого, где раковые клетки имеют функциональный p53, предпочтительно где раковые клетки являются p53 дикого типа.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения фармацевтической композиции для лечения
25 и/или предотвращения острого миелоидного лейкоза (AML), рака предстательной железы или рака легкого, где раковые клетки предпочтительно имеют функциональный p53, более предпочтительно где раковые клетки
30 являются p53 дикого типа.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, где ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 имеет терапевтическое действие, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения

формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, которая включает по меньшей мере одно соединение формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическому препарату, который включает соединение формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно другое цитостатическое и/или цитотоксическое активное вещество.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественных новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний, где указанное соединение вводят перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим цитостатическим или цитотоксическим активным веществом.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения злокачественных новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний, где указанное соединения вводят перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим цитостатическим или цитотоксическим активным веществом.

В другом аспекте изобретение относится к цитостатическому или цитотоксическому активному веществу, полученному для введения перед, после или вместе с соединением формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественных новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения злокачественных новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний, который включает введение пациенту, который нуждается в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), или его фармацевтически приемлемой соли, перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим цитостатическим или цитотоксическим активным веществом.

Определения

Термины, не определенные в данной заявке более конкретно, имеют значения, которые бы им были даны специалистом в данной области с учетом описания и контекста. Однако, в контексте данного описания, если не указано иначе, следующие термины имеют указанные значения и соблюдаются следующие условности:

Использование префикса C_{x-y}, где каждый из x и y представляет собой натуральное число ($x < y$), указывает, что структура цепи или кольца или комбинация структуры цепи и кольца в совокупности, которые указаны и упомянуты в непосредственной связи, могут состоят из максимум y и минимум x атомов углерода.

Указание числа членов в группах, которые содержат один или несколько гетероатомов (например, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил) относится к общему числу атомов всех членов кольца или цепи или к общему числу всех членов кольца и членов цепи.

Указание числа атомов углерода в группах, которые состоят из комбинации структуры углеродной цепи и углеродного кольца (например, циклоалкилалкил, арилалкил) относится к общему числу атомов углерода всех членов углеродного кольца и углеродной цепи. Очевидно, что структура кольца имеет по меньшей мере три члена.

В целом, для групп, которые включают две или больше подгрупп (например, гетероарилалкил, гетероциклилалкил, циклоалкилалкил, арилалкил) последняя названная подгруппа является точкой присоединения радикала, например, заместитель арил-C₁₋₆алкил означает арильную группу, которая присоединена к C₁₋₆алкильной группе, последняя из которых присоединена к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

Алкил означает одновалентные, насыщенные углеводородные цепи, которые могут присутствовать как в форме прямой (неразветвленной), так и разветвленной цепи. Если **алкил** является замещенным, замещение может иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещения в каждом случае, на всех атомах углерода, которые несут водород.

Термин "C₁₋₅алкил" включает например, H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

Дополнительными примерами **алкила** являются метил (Me; -CH₃), этил (Et; -CH₂CH₃), 1-пропил (н-пропил; n-Pr; -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (i-Pr; изо-пропил; -CH(CH₃)₂), 1-бутил (н-бутил; n-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (изо-бутил; i-Bu; -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (втор-бутил; sec-Bu; -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (трет-бутил; t-Bu; -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (изо-пентил; -CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 2,2-диметил-1-пропил (нео-пентил; -CH₂C(CH₃)₃), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (н-гексил; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 2,3-диметил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)CH₃), 2,2-диметил-1-бутил (-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3,3-диметил-1-бутил (-CH₂CH₂C(CH₃)₃), 2-метил-1-пентил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-метил-1-пентил (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гептил (н-гептил), 2-метил-1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил, 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-диметил-1-пентил, 2,2,3-триметил-1-бутил, 3-этил-1-пентил, 1-октил (н-октил), 1-нонил (н-нонил); 1-децил (н-децил) и т.д.

Термины пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил и т.д. без каких-либо дополнительных определений означают насыщенные

углеводородные группы с соответствующим числом атомов углерода, где включены все изомерные формы.

Вышеуказанное определение для **алкила** также используют, если **алкил** является частью другой (комбинированной) группы, такой как, например, C_x -**алкиламино** или C_{x-y} **алкилокси**.

Термин **алкилен** может также происходить от **алкила**. **Алкилен** является бивалентным, в отличие от **алкила**, и нуждается в двух присоединяемых фрагментах. Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода в **алкиле**. Соответствующие группы представляют собой, например, $-CH_3$ и $-CH_2-$, $-CH_2CH_3$ и $-CH_2CH_2-$ или $>CHCH_3$ и т.д.

Термин “ C_{1-4} алкилен” включает например, $-(CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$, $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH(CH_3)_2))-$ и $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$.

Другими примерами **алкилена** являются метилен, этилен, пропилен, 1-метилэтилен, бутилен, 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, пентилен, 1,1-диметилпропилен, 2,2-диметилпропилен, 1,2-диметилпропилен, 1,3-диметилпропилен, гексилен и т.д.

Генерические термины пропилен, бутилен, пентилен, гексилен и т.д. без каких-либо дополнительных определений означают все возможные изомерные формы с соответствующим числом атомов углерода, т.е. пропилен включает 1-метилэтилен и бутилен включает 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен и 1,2-диметилэтилен.

Вышеуказанное определение для **алкилена** также используют, если **алкилен** является частью другой (комбинированной) группы, такой как, например, в $HO-C_{x-y}$ **алкиленамино** или H_2N-C_{x-y} **алкиленокси**.

В отличие от **алкила**, **алкенил** состоит из по меньшей мере двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода соединены вместе с помощью двойной связи C-C и атом углерода может быть частью только одной двойной связи C-C. Если в **алкиле**, в котором, как указано выше, есть по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на расположенных рядом атомах углерода формально удаляются и свободные

валентности насыщаются с образованием второй связи, то образуется соответствующий **алкенил**.

Примерами **алкенила** являются винил (этенил), проп-1-енил, аллил(проп-2-енил), изопропенил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 2-метил-проп-2-енил, 2-метил-проп-1-енил, 1-метил-проп-2-енил, 1-метил-проп-1-енил, 1-метилиденпропил, пент-1-енил, пент-2-енил, пент-3-енил, пент-4-енил, 3-метил-бут-3-енил, 3-метил-бут-2-енил, 3-метил-бут-1-енил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил, гекс-5-енил, 2,3-диметил-бут-3-енил, 2,3-диметил-бут-2-енил, 2-метилиден-3-метилбутил, 2,3-диметил-бут-1-енил, гекса-1,3-диенил, гекса-1,4-диенил, пента-1,4-диенил, пента-1,3-диенил, бута-1,3-диенил, 2,3-диметилбута-1,3-диен и т.д.

Генерические термины пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил, гептадиенил, октадиенил, нонадиенил, декадиенил и т.д. без каких-либо дополнительных определений означают все возможные изомерные формы с соответствующим числом атомов углерода, т.е. пропенил включает проп-1-енил и проп-2-енил, бутенил включает бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 1-метил-проп-1-енил, 1-метил-проп-2-енил и т.д.

Алкенил может необязательно присутствовать в цис- или транс- или E или Z положении по отношению к двойной(ым) связи(ям).

Вышеуказанное определение для **алкенила** также используют, когда **алкенил** является частью другой (комбинированной) группы, такой как, например, в C_{x-y} алкениламино или C_{x-y} алкенилокси.

В отличие от **алкилена**, **алкенилен** состоит из по меньшей мере двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода соединены вместе с помощью двойной связи C-C и атом углерода может быть частью только одной двойной связи C-C. Если в **алкилене**, в котором, как указано выше, есть по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на расположенных рядом атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, то образуется соответствующий **алкенилен**.

Примерами **алкенилена** являются этенилен, пропенилен, 1-метилэтенилен, бутенилен, 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1,2-диметилэтенилен, пентенилен, 1,1-диметилпропенилен, 2,2-диметилпропенилен, 1,2-диметилпропенилен, 1,3-диметилпропенилен, гексенилен и т.д.

Генерические термины пропенилен, бутенилен, пентенилен, гексенилен и т.д. без каких-либо дополнительных определений означают все возможные изомерные формы с соответствующим числом атомов углерода, т.е. пропенилен включает 1-метилэтенилен и бутенилен включает 1-метилпропенилен, 2-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен и 1,2-диметилэтенилен.

Алкенилен необязательно может присутствовать в цис- или транс- или E или Z положении по отношению к двойной(ым) связи(ям).

Вышеуказанное определение для **алкенилена** также используют, когда **алкенилен** является частью другой (комбинированной) группы, такой как, например, в HO-C_{x-y}**алкениленамино** или H₂N-C_{x-y}**алкениленокси**.

В отличие от **алкила**, **алкинил** состоит из по меньшей мере двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенный рядом атома углерода соединены вместе с помощью С-С тройной связи. Если в **алкиле**, в котором, как указано выше, есть по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае на расположенных рядом атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием двух дополнительных связей, то образуется соответствующий **алкинил**.

Примерами **алкинила** являются этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метил-проп-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, 3-метил-бут-1-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил, гекс-4-инил, гекс-5-инил и т.д.

Генерические термины пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил и т.д. без каких-либо дополнительных определений означают все возможные изомерные формы с соответствующим числом атомов углерода, т.е. пропинил включает проп-1-инил и проп-2-инил, бутинил включает бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метил-проп-1-инил, 1-метил-проп-2-инил, и т.д.

Если углеводородная цепь несет как по меньшей мере одну двойную связь, так и по меньшей мере одну тройную связь, по определению она относится к **алкинильной** подгруппе.

Вышеуказанное определение для **алкинила** также используют, если **алкинил** является частью другой (комбинированной) группы, как например, в C_{x-y}**алкиниламино** или C_{x-y}**алкинилокси**.

В отличие от **алкилена**, **алкинилен** состоит из по меньшей мере двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенный рядом атома углерода соединены вместе с помощью тройной связи С-С. Если в **алкилене**, в котором как указано выше, есть по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае на расположенных рядом атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием двух дополнительных связей, то образуется соответствующий **алкинилен**.

Примерами **алкинилена** являются этинилен, пропинилен, 1-метилэтинилен, бутинилен, 1-метилпропинилен, 1,1-диметилэтинилен, 1,2-диметилэтинилен, пентинилен, 1,1-диметилпропинилен, 2,2-диметилпропинилен, 1,2-диметилпропинилен, 1,3-диметилпропинилен, гексинилен и т.д.

Генерические термины пропинилен, бутинилен, пентинилен, гексинилен и т.д. без каких-либо дополнительных определений означают все возможные изомерные формы с соответствующим числом атомов углерода, т.е. пропинилен включает 1-метилэтинилен и бутинилен включает 1-метилпропинилен, 2-метилпропинилен, 1,1-диметилэтинилен и 1,2-диметилэтинилен.

Вышеуказанное определение для **алкинилена** также используют, если **алкинилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в $\text{HO-C}_{x-y}\text{алкиниленамино}$ или $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}\text{алкиниленокси}$.

Под **гетероатомами** обозначают атомы кислорода, азота и серы.

Галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) происходит от ранее определенного **алкила (алкенила, алкинила)** путем замены одного или нескольких атомов водорода углеводородной цепи независимо друг от друга на атомы галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. Если **галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил)** должен быть дополнительно замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, которые несут водород.

Примерами **галогеналкила (галогеналкенил, галогеналкинил)** являются - CF_3 , - CHF_2 , - CH_2F , - CF_2CF_3 , - CHFCF_3 , - CH_2CF_3 , - CF_2CH_3 , - CHFCH_3 , - $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, - $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, - $\text{CF}=\text{CF}_2$, - $\text{CCl}=\text{CH}_2$, - $\text{CBr}=\text{CH}_2$, - $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, - $\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, - $\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ и т.д.

Из ранее определенного **галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила)** также происходят термины **галогеналкилен**

галогеналкенилен, галогеналкинилен. Галогеналкилен (галогеналкенилен, галогеналкинилен), в отличие от галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила), является бивалентным и нуждается в двух присоединяемых фрагментах. Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода в галогеналкиле (галогеналкениле, галогеналкиниле).

Соответствующими группами являются, например, $-\text{CH}_2\text{F}$ и $-\text{CHF}-$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ и $-\text{CHFCHF}-$ или $>\text{CFCH}_2\text{F}$ и т.д.

Вышеуказанные определения также применяют, если соответствующие галоген-содержащие группы являются частью другой (комбинированной) группы.

Галоген относится к атомам фтора, хлора, брома и/или йода.

Циклоалкил включает подгруппы **моноциклические углеводородные кольца, бициклические углеводородные кольца** и **спиро-углеводородные кольца**. Системы являются насыщенными. В бициклических углеводородных кольцах два кольца соединены вместе так, что они имеют по меньшей мере два атома углерода вместе. В спиро-углеводородных кольцах один атом углерода (спироатом) принадлежит одновременно двум кольцам.

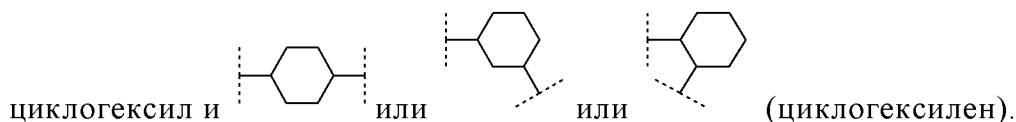
Если **циклоалкил** замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, которые несут водород. **Циклоалкил** сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через любое подходящее положение кольцевой системы.

Примерами **циклоалкила** являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.2.0]гексил, бицикло[3.2.0]гептил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[4.3.0]нонил (октагидроинденил), бицикло[4.4.0]децил (декагидронафтил), бицикло[2.2.1]гептил (норборнил), бицикло[4.1.0]гептил (норкаранил), бицикло[3.1.1]гептил (пинанил), спиро[2.5]октил, спиро[3.3]гептил и т.д.

Вышеуказанное определение для **циклоалкила** также используют, если **циклоалкил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в C_{x-y} циклоалкиламино, C_{x-y} циклоалкилокси или C_{x-y} циклоалкилалкиле.

Если свободная валентность **циклоалкила** является насыщенной, тогда получают **алициклическую группу**.

Термин **циклоалкилен**, таким образом, может происходить от ранее определенного **циклоалкила**. **Циклоалкилен**, в отличие от **циклоалкила**, является бивалентным и нуждается в двух присоединяемых фрагментах. Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода в **циклоалкиле**. Соответствующими группами являются, например:



Вышеуказанное определение для **циклоалкилена** также используют, если **циклоалкилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-C_{x-y} -**циклоалкиленамино** или $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ -**циклоалкиленокси**.

Циклоалкенил также включает подгруппы **моноциклические углеводородные кольца**, **бициклические углеводородные кольца** и **спироуглеводородные кольца**. Однако, системы являются ненасыщенными, т.е. есть по меньшей мере одна двойная связь C-C, но нет ароматической системы. Если в **циклоалкиле**, как указано выше, два атома водорода на расположенных рядом циклических атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, то получают соответствующий **циклоалкенил**.

Если **циклоалкенил** замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, которые несут водород. **Циклоалкенил** сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через любое подходящее положение кольцевой системы.

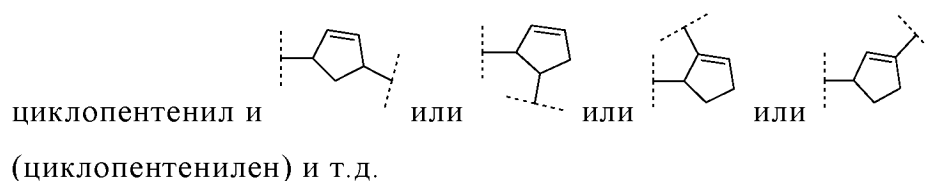
Примерами **циклоалкенила** являются циклопроп-1-енил, циклопроп-2-енил, циклобут-1-енил, циклобут-2-енил, циклопент-1-енил, циклопент-2-енил, циклопент-3-енил, циклогекс-1-енил, циклогекс-2-енил, циклогекс-3-енил, циклогепт-1-енил, циклогепт-2-енил, циклогепт-3-енил, циклогепт-4-енил, циклобута-1,3-диенил, циклопента-1,4-диенил, циклопента-1,3-диенил, циклопента-2,4-диенил, циклогекса-1,3-диенил, циклогекса-1,5-диенил, циклогекса-2,4-диенил, циклогекса-1,4-диенил, циклогекса-2,5-диенил, бицикло[2.2.1]гепта-2,5-диенил (норборна-2,5-диенил), бицикло[2.2.1]гепт-2-енил (норборненил), спиро[4,5]дец-2-енил и т.д.

Вышеуказанное определение для **циклоалкенила** также используют, когда **циклоалкенил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в C_{x-y} -**циклоалкениламино**, C_{x-y} -**циклоалкенилокси** или C_x -**циклоалкенилалкиле**.

5 Если свободная валентность **циклоалкенила** является насыщенной, тогда получают **ненасыщенную алициклическую группу**.

Термин **циклоалкенилен**, таким образом, может происходить от ранее определенного **циклоалкенила**. **Циклоалкенилен**, в отличие от **циклоалкенил**, является бивалентным и нуждается в двух присоединяемых фрагментах.

10 Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода в **циклоалкениле**. Соответствующими группами являются, например:



15 Вышеуказанное определение для **циклоалкенилена** также используют, если **циклоалкенилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в $HO-C_{x-y}$ -**циклоалкениленамино** или H_2N-C_{x-y} -**циклоалкениленокси**.

Арил означает моно-, би- или трициклические карбоциклы с по меньшей мере одним ароматическим карбоциклом. Предпочтительно, он означает моноциклическую группу с шестью атомами углерода (фенил) или 20 бициклическую группу с девятью или десятью атомами углерода (два 6-членных кольца или одно 6-членное кольцо с 5-членным кольцом), где второе кольцо может также быть ароматическим или, тем не менее, может также быть частично насыщенным.

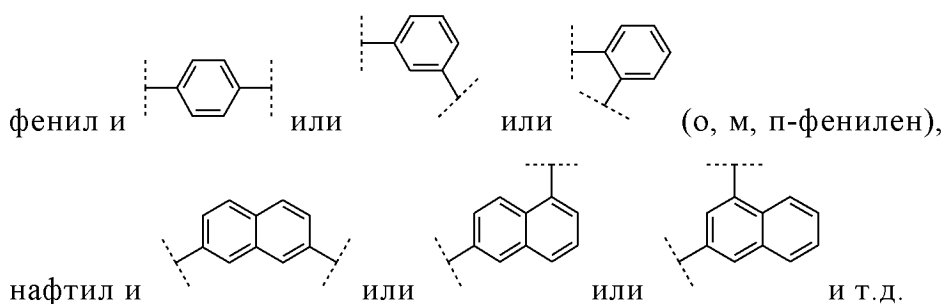
25 Если **арил** замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, которые несут водород. **Арил** сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через любое подходящее положение кольцевой системы.

30 Примерами **арила** являются фенил, нафтил, инданил (2,3-дигидроинденил), инденил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил (1,2,3,4-тетрагидронафтил, тетралинил), дигидронафтил (1,2-дигидронафтил), флуоренил и т.д.

Вышеуказанное определение **арила** также используют, если **арил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **ариламино**, **арилокси** или **арилалкиле**.

Если свободная валентность **арила** является насыщенной, тогда получают **ароматическую группу**.

Термин **арилен** может также происходить от ранее определенного **арила**. **Арил**ен, в отличие от **арила**, является бивалентным и нуждается в двух присоединяемых фрагментах. Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода в **ариле**. Соответствующими группами являются, например:



Вышеуказанное определение для **арилена** также используют, если **арил**ен является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **НО-ариленамино** или **H₂N-ариленокси**.

Гетероциклил означает кольцевые системы, которые происходят от ранее определенного **циклоалкила**, **циклоалкенила** и **арила** путем замены одной или нескольких групп -CH₂- независимо друг от друга в кольце углеводорода на группы -O-, -S- или -NH- или путем замены одной или нескольких групп =CH- на группу =N-, где может присутствовать общее количество гетероатомов не больше пяти, по меньшей мере один атом углерода должен присутствовать между двумя атомами кислорода и между двумя атомами серы или между атомом кислорода и серы и кольцо в целом должно иметь химическую стабильность. Гетероатомы могут необязательно присутствовать во всех возможных стадиях окисления (сера → сульфоксид -SO-, сульфон -SO₂-; азот → N-оксид). В **гетероциклиле** нет гетероароматического кольца, т.е. гетероатом не является частью ароматической системы.

Непосредственным результатом происхождения от **циклоалкила**, **циклоалкенила** и **арила** является то, что **гетероциклил** включает подгруппы **моноклические гетерокольца**, **бициклические гетерокольца**,

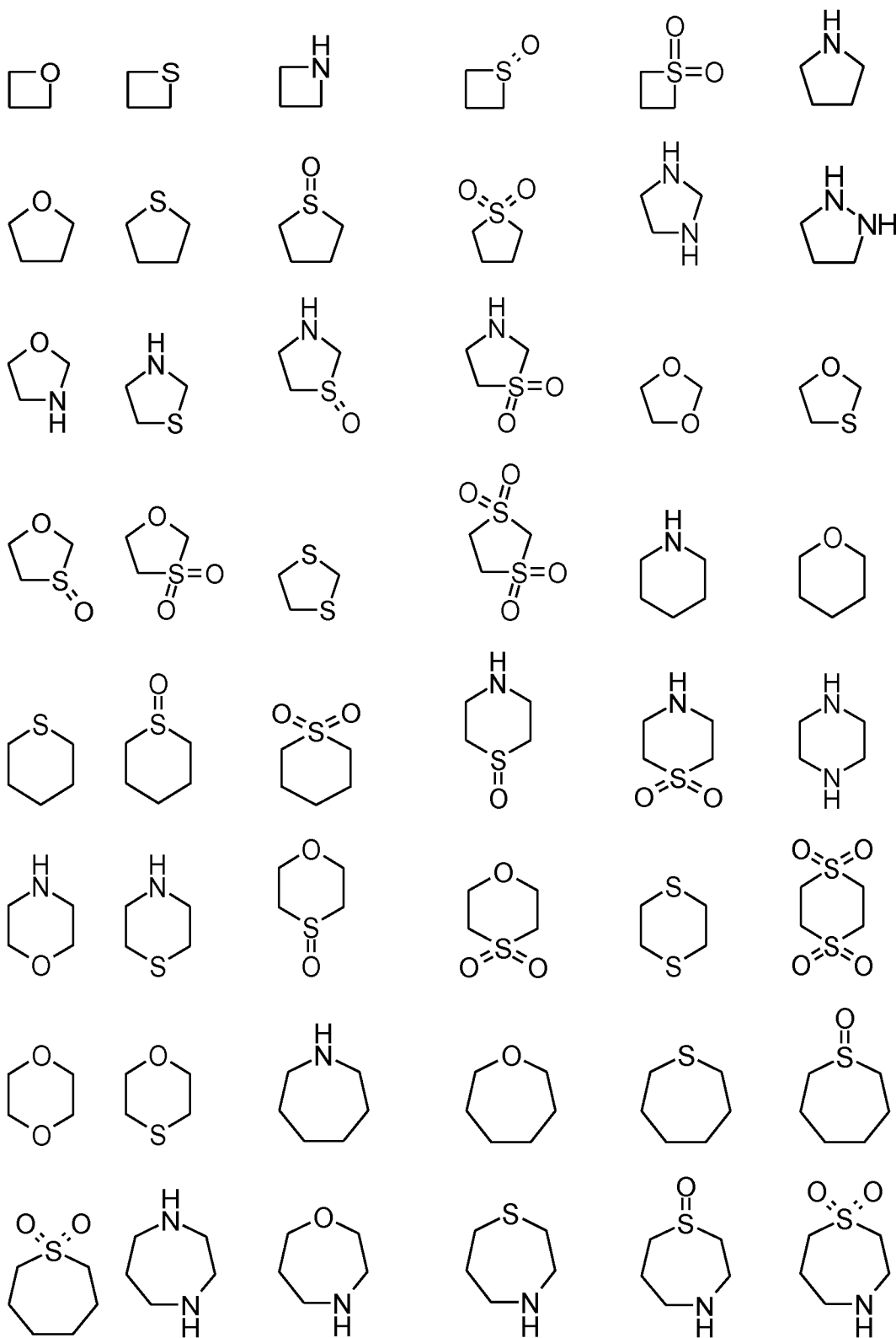
трициклические гетерокольца и **спиро-гетерокольца**, которые могут присутствовать в насыщенном или ненасыщенном виде.

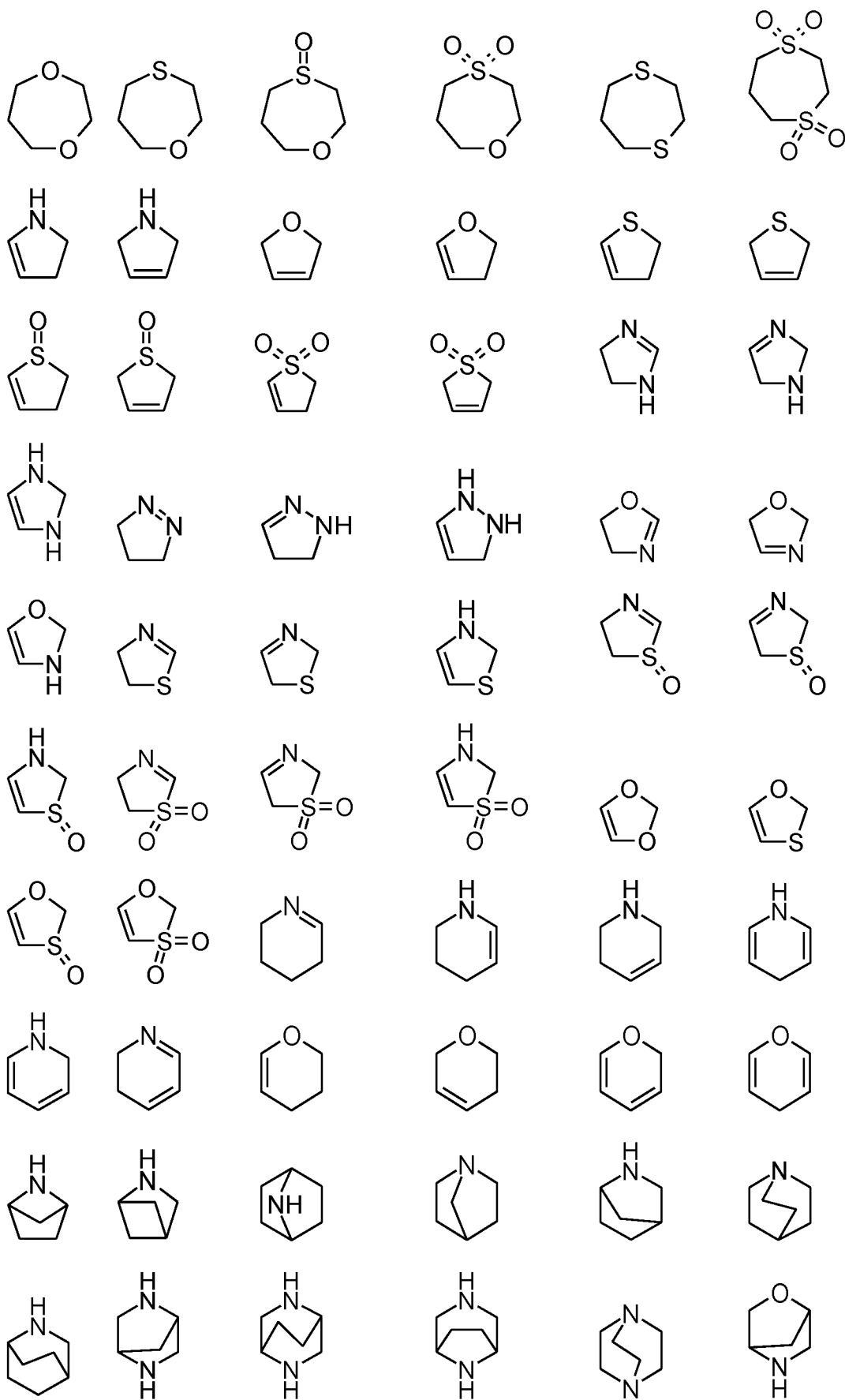
Под термином **ненасыщенный** подразумевают, что существует по меньшей мере одна двойная связь в рассматриваемой кольцевой системе, но гетероароматическая система не образуется. В бициклических гетерокольцах два кольца присоединены друг к другу таким образом, что они содержат по меньшей мере два общих (гетеро)атома. В спиро-гетерокольцах один атом углерода (спироатом) принадлежит одновременно двум кольцам.

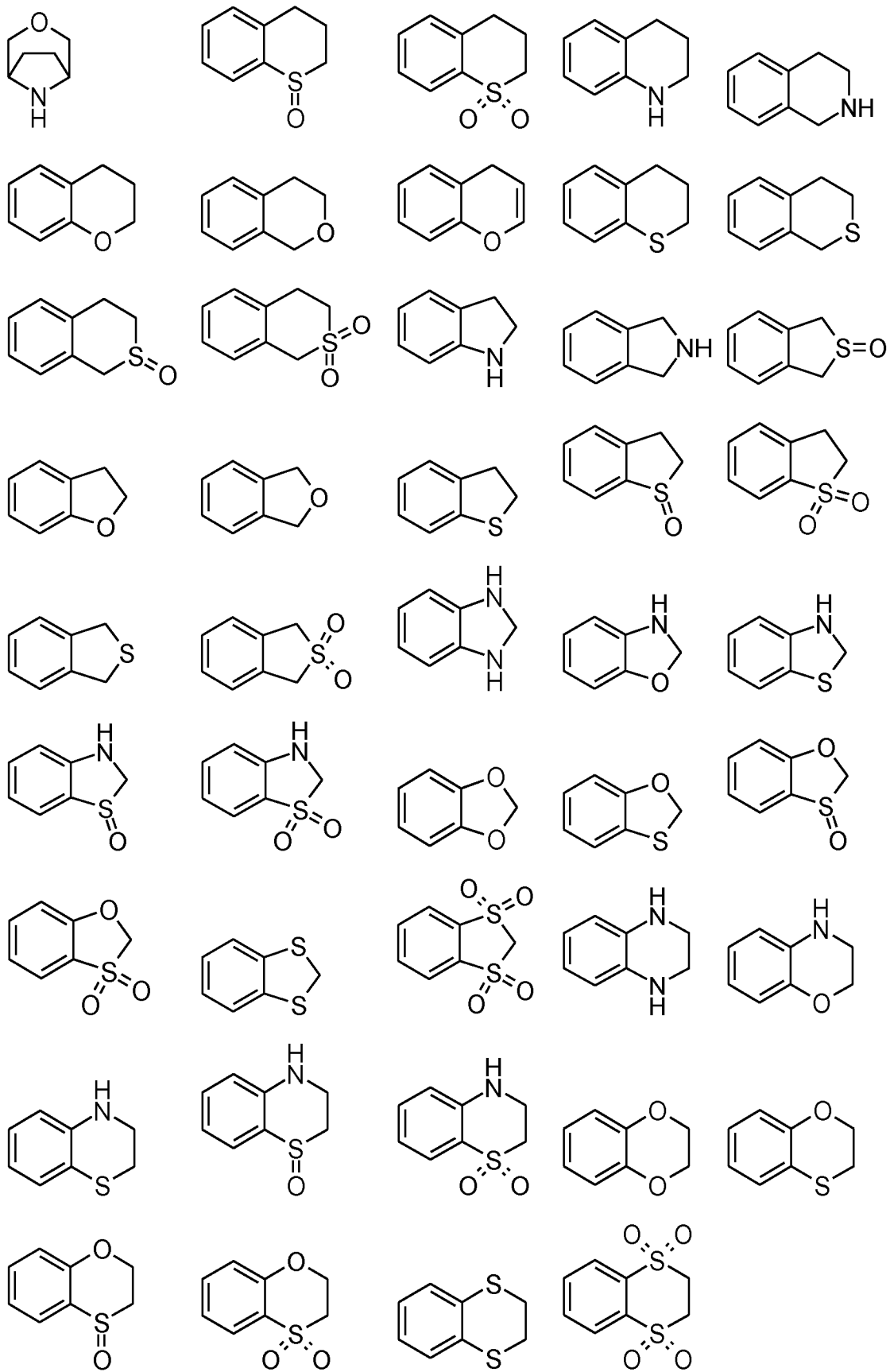
Если **гетероциклил** является замещенным, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода и/или азота, которые несут водород. **Гетероциклил** сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через любое подходящее положение кольцевой системы.

Примерами **гетероциклила** являются тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, тиазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперидинил, пиперазинил, оксиранил, азиридилин, азетидинил, 1,4-диоксанил, азепанил, diaзепанил, морфолинил, тиоморфолинил, гомоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил, гомотиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S,S-диоксид, 1,3-диоксоланил, тетрагидропиранил, тетрагидротипиранил, [1,4]-оксазепанил, тетрагидротииенил, гомотиоморфолинил-S,S-диоксид, оксазолидинонил, дигидропиразолил, дигидропирролил, дигидропиразинил, дигидропиридил, дигидро-пиримидинил, дигидрофурил, дигидропиранил, тетрагидротииенил-S-оксид, тетрагидротииенил-S,S-диоксид, гомотиоморфолинил-S-оксид, 2,3-дигидроазет, 2H-пирролил, 4H-пиранил, 1,4-дигидропиридинил, 8-аза-бицикло[3.2.1]октил, 8-аза-бицикло[5.1.0]октил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептил, 8-окса-3-аза-бицикло[3.2.1]октил, 3,8-диаза-бицикло[3.2.1]октил, 2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гептил, 1-аза-бицикло[2.2.2]октил, 3,8-диаза-бицикло[3.2.1]октил, 3,9-диаза-бицикло[4.2.1]нонил, 2,6-диаза-бицикло[3.2.2]нонил, 1,4-диокса-спиро[4.5]децил, 1-окса-3,8-диаза-спиро[4.5]децил, 2,6-диаза-спиро[3.3]гептил, 2,7-диаза-спиро[4.4]нонил, 2,6-диаза-спиро[3.4]октил, 3,9-диаза-спиро[5.5]ундецил, 2.8-диаза-спиро[4,5]децил и т.д.

Дополнительными примерами являются структуры, проиллюстрированные ниже, которые могут быть присоединены через каждый несущий водород атом (способный к обмену водорода):







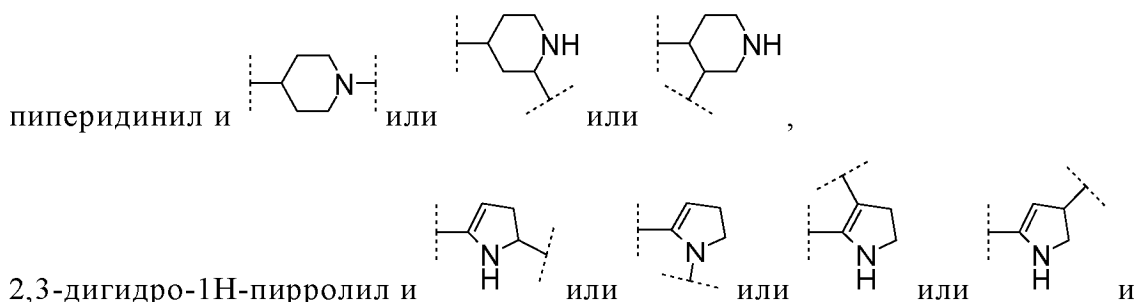
Предпочтительно, гетероциклилы являются 4 - 8-членными, моноциклическими и имеют один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, азота и серы

Предпочтительными гетероциклилами являются: пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азетидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил.

Вышеуказанное определение **гетероциклила** также используют, если **гетероциклил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **гетероциклиламино**, **гетероциклилокси** или **гетероциклилалкиле**.

Если свободная валентность **гетероциклила** является насыщенной, тогда получают **гетероциклическую группу**.

Термин **гетероциклилен** также происходит от ранее определенного **гетероциклила**. **Гетероциклилен**, в отличие от **гетероциклила**, является бивалентным и нуждается в двух присоединяемых фрагментах. Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода в **гетероциклиле**. Соответствующими группами являются, например:



т.д.

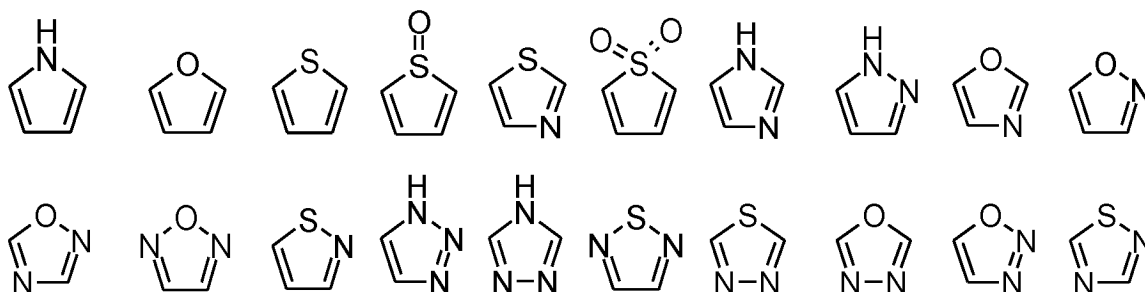
Вышеуказанное определение **гетероциклилена** также используют, если **гетероциклилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **НО-гетероциклиленамино** или **Н₂N-гетероциклиленокси**.

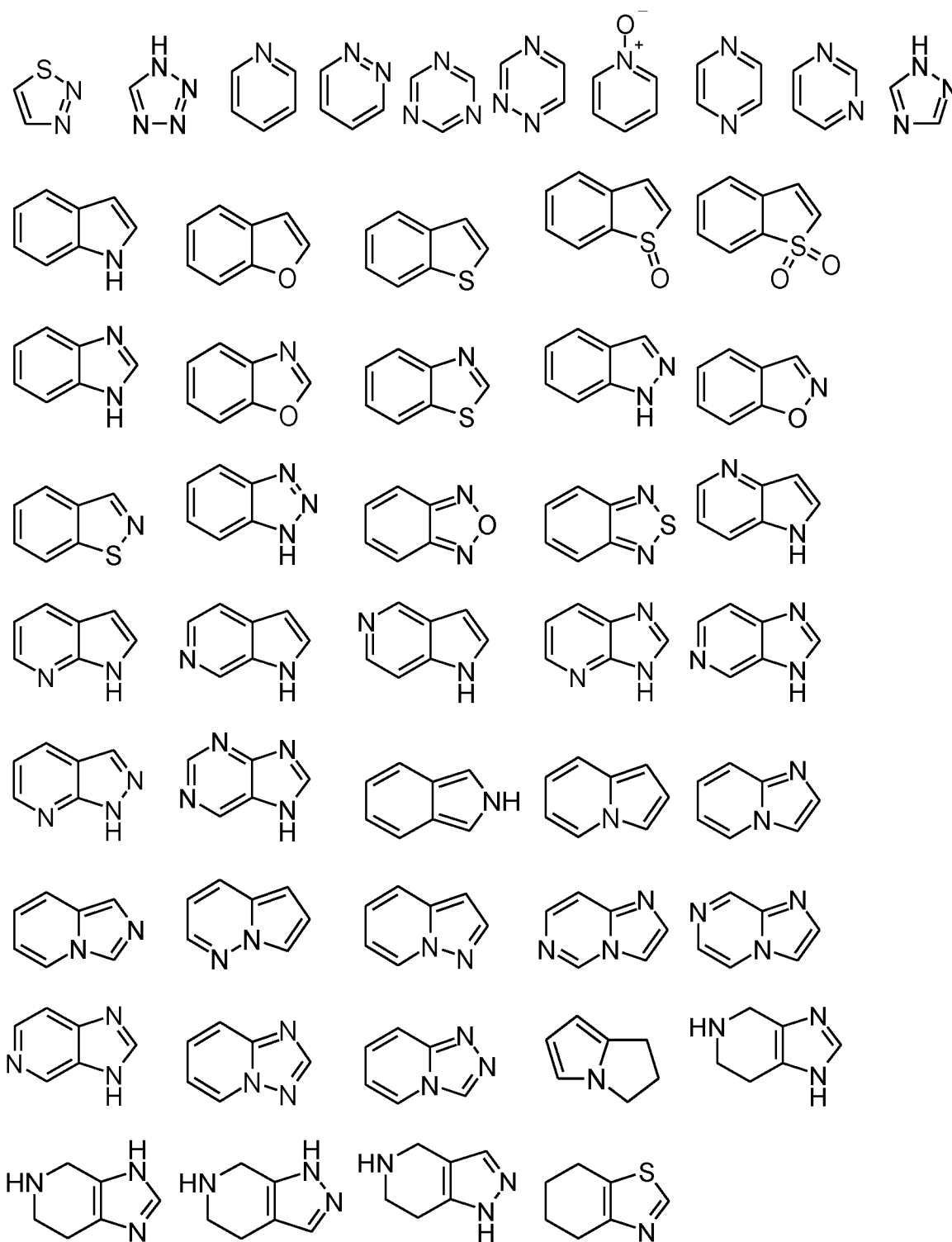
Гетероарил означает моноциклические гетероароматические кольца или полициклические кольца с по меньшей мере одним гетероароматическим кольцом, которые, по сравнению с соответствующим **арилом** или **циклоалкилом (циклоалкенилом)** содержат, вместо одного или нескольких атомов углерода, один или несколько одинаковых или различных гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода, где полученная группа должна быть химически стабильна. Предпосылкой для присутствия **гетероарила** является гетероатом и гетероароматическая система.

Если **гетероарил** замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода и/или азота, которые несут водород. **Гетероарил** сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через любое подходящее положение кольцевой системы, как через углерод, так и азот.

Примерами **гетероарила** являются фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиазинил, триазинил, пиридил-N-оксид, пирролил-N-оксид, пиримидинил-N-оксид, пиридазинил-N-оксид, пиазинил-N-оксид, имидазолил-N-оксид, изоксазолил-N-оксид, оксазолил-N-оксид, тиазолил-N-оксид, оксадиазолил-N-оксид, тиадиазолил-N-оксид, триазолил-N-оксид, тетразолил-N-оксид, индолил, изоиндолил, бензофурил, бензотиенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, индазолил, изохинолинил, хинолинил, хиноксалинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, бензотриазинил, индолизинил, оксазолпиридил, имидазопиридил, нафтиридинил, бензоксазолил, пиридопиридил, пиримидопиридил, пуринил, птеридинил, бензотиазолил, имидазопиридил, имидазотиазолил, хинолинил-N-оксид, индолил-N-оксид, изохинолил-N-оксид, хиназолинил-N-оксид, хиноксалинил-N-оксид, фталазинил-N-оксид, индолизинил-N-оксид, индазолил-N-оксид, бензотиазолил-N-оксид, бензимидазолил-N-оксид и т.д.

Дополнительными примерами являются структуры, проиллюстрированные ниже, которые могут быть присоединены через каждый несущий водород атом (способный к обмену водорода):



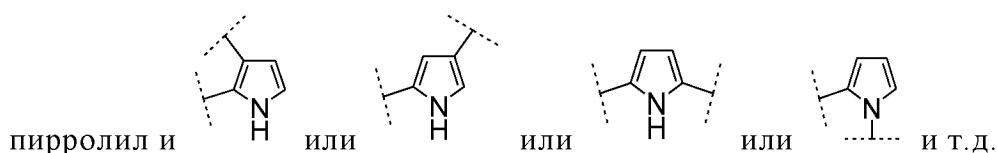


Предпочтительно, гетероарилы являются 5-6-членными моноциклическими или 9-10-членными бициклическими, каждый с 1 - 4 гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, азота и серы.

Вышеуказанное определение **гетероарила** также используют, если **гетероарил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **гетероариламино**, **гетероарилокси** или **гетероарилалкиле**.

Если свободная валентность **гетероарила** является насыщенной, получают **гетероароматическую группу**.

Термин **гетероарилен** также происходит от ранее определенного **гетероарила**. **Гетероарилен**, в отличие от **гетероарила**, является бивалентным и нуждается в двух присоединяемых фрагментах. Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода в **гетероариле**.
Соответствующими группами являются, например:



Вышеуказанное определение **гетероарилена** также используют, если **гетероарилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **НО-гетероариленамино** или **Н₂N-гетероариленокси**.

Под термином **замещенный** подразумевают, что атом водорода, который присоединен непосредственно к рассматриваемому атому, заменен на другой атом или другую группу атомов (**заместитель**). В зависимости от начальных условий (число атомов водорода) моно- или полизамещение может иметь место на одном атоме. Замещение определенным заместителем возможно только если допустимые валентности заместителя и замещаемого атома соответствуют друг другу, и замещение приводит к стабильному соединению (т.е. к соединению, которое не превращается самопроизвольно, например, путем перегруппировки, циклизации или элиминации).

Бивалентными заместителями, такими как =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ или т.п., могут быть только заместители на атомах углерода, где бивалентный заместитель =O может также быть заместителем на сере. Как правило, замещение может осуществляться бивалентным заместителем только на кольцевых системах и для него необходима замена двух геминальных атомов водорода, т.е. атомов водорода, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, который является насыщенной до замещения. Поэтому, замещение бивалентным заместителем возможно только на группе -CH₂- или атомах серы (только =O) кольцевой системы.

Стереохимия/сольваты/гидраты: если не указано иначе в описании и нижеприведенной формуле изобретения, данная химическая формула или название должно включать в себя таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, изомеры E/Z и т. д.) и рацематы, а также смеси в разных пропорциях отдельных энантиомеров, смесей диастереомеров или смесей любых из вышеперечисленных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также их соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Соли: используемая фраза “**фармацевтически приемлемые**” относится к соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках тщательного медицинского обследования подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и соразмерны с разумным соотношением выгоды/риска.

Используемый здесь термин «**фармацевтически приемлемые соли**» относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислот или основанных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются следующими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, как например, карбоновые кислоты; и то.п.

Например, такие соли включают соли аммиака, L-аргинина, бетаина, бенетамина, бензатина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina (2,2'-иминобис(этанол)), диэтиламина, 2- (диэтиламино)этанол, 2- (диметиламино)этанол, 2-аминоэтанол, этилендиамина, N-этилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лизина (L-лизина), пролина (L-пролина), гидроксида магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, морфолина, пиперазина, гидроксида калия, 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидина, 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидона, гидроксида натрия, триэтанолamin (2,2'-2''-нитрилотрис(этанол)), трометамина, гидроксида цинка, уксусной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, адипиновой кислоты, альгиновой кислоты, аскорбиновой кислоты (L), L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 2,5-

дигидроксибензойной кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламовой кислоты, декановой кислоты (каприновой кислоты), додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфонокислоты, 2-гидроксиэтансульфонокислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, D-глюкогептоновой кислоты, D-глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, глицина, гликолевой кислоты, гексановой кислоты (капроевой кислоты), гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, изомасляной кислоты, DL-молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, (-)-L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, DL-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, октановой кислоты (каприловой кислоты), олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты (эмбоновой кислоты), фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, (-)-L-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, дубильной кислоты, (+)-L-винной кислоты, тиоциановой кислоты, *n*-толуолсульфоновой кислоты и ундециленовой кислоты.

Соли включают ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, Са-эдетаты/эдетаты, камсилаты, карбонаты, камфорсульфонаты, хлориды/гидрохлориды, хлортеофиллинаты, цитраты, эдисилаты, этандисульфонаты, эстолаты, эзилаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глюкуронаты, глутаматы, гликоляты, гликолиларсанилаты, гексилрезорцинаты, гиппураты, гидрабамины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изетионаты, изотионаты, лактаты, лактобионаты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, мезилаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, мукаты, нафтоаты, напсилаты, нитраты, октадеканоаты, олеаты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты,

фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, суацетаты
стеаратов, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, сульфосалицилаты, таннаты,
тартраты, теоклаты, толуолсульфонаты, триэтиодиды, трифторацетаты,
аммоний, бензатины, хлоропрокаины, холины, диэтанолламины, этилендиамины,
5 меглумины и прокаины.

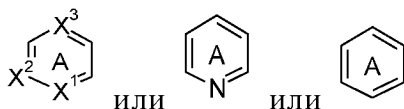
Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с
катионами из металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий,
натрий, цинк и т.п. (также см. *Pharmaceutical salts*, Berge, S.M. et al., *J. Pharm.
Sci.*, (1977), 66, 1-19).

10 Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению
могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит
основный или кислотный фрагмент обычными химическими методами. Как
правило, такие соли могут быть получены путем введения реакцию свободной
кислоты или основной формы этих соединений с достаточным количеством
15 соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом
разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил,
или их смеси.

Соли других кислот, кроме упомянутых выше, которые, например,
являются пригодными для очистки или выделения соединений согласно
20 настоящему изобретению (например, соли трифторацетата), также являются
частью изобретения.

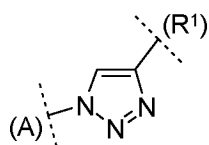
Настоящее изобретение также включает сокристаллы любого соединения в
соответствии с изобретением, то есть те кристаллические формы, которые
состоят из по меньшей мере двух компонентов (один из которых представляет
25 собой соединение согласно изобретению, а другое является сокристаллическим
формообразователем), образуя уникальную кристаллическую структуру без, в
отличие от кристаллических солей, перенос протонов от одного компонента к
другому. Потенциальные сокристаллические формирующие вещества
представляют собой кислоты и основания, перечисленные выше для
30 солей/солеобразователей.

На изображении, таком как, например,



буква А имеет функцию обозначения кольца, чтобы упростить, например, обозначение присоединения рассматриваемого кольца к другим кольцам.

Для бивалентных групп, в которых крайне важно определить, к каким расположенным рядом группам они присоединены и с какой валентностью, соответствующие присоединяемые фрагменты указаны в скобках, где
5 необходимо, для разъяснения целей, как на следующих изображениях:



или $(R^2) -C(O)NH-$ или $(R^2) -NHC(O)-$;

Группы или заместители часто выбирают из ряда альтернативных групп/заместителей с соответствующим обозначением группы (например, R^a , R^b
10 и т.д.). Если такая группа неоднократно используется для определения соединения согласно изобретению в разных частях молекулы, указывается, что различные применения следует рассматривать как полностью независимые друг от друга.

Термин **терапевтически эффективное количество** для целей настоящего изобретения означает количество вещества, которое способно устранить
15 симптомы болезни или предотвратить или облегчить эти симптомы, или которое продлевает выживаемость пациента, которого лечат.

Термин «**приблизительно**» при использовании для указания температуры или температурного диапазона обычно означает температуру, заданную как $\pm 5^\circ$
20 С, при использовании для указания давления или диапазона давления - давление, заданное на $\pm 0,5$ бар. Во всех остальных случаях «приблизительно» включает диапазон $\pm 5\%$ от заданного значения.

Перечень сокращений

Ac	ацетил
асас	ацетилацетонат
AcCN	ацетонитрил
водн.	водный
АТФ	аденозин трифосфат
Bn	бензил
Boc	трет-бутилоксикарбонил
Bu	бутил
конц.	концентрация
д.	день(дни)

dba	дибензилиденацетон
ТСХ	тонкослойная хроматография
ДАВСО	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
Davephos	2-диметиламино-2'- дициклогексиламинофосфинобифенил
DBA	дибензилиденацетон
ДХМ	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DEAD	диэтил азодикарбоксилат
DIPA	N,N-диизопропиламин
DIPEA	N-этил-N,N-диизопропиламин (основание Хунига)
DMAP	4-N,N-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMФА	N,N-диметилформаид
DMCO	диметилсульфоксид
DRPA	дифенилфосфорилазид
dppf	1.1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
EGTA	этиленгликольтетрауксусная кислота
экв.	эквивалент(ы)
ESI	электроионизация распылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч.	час
НАТУ	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N'-тетраметил-урония
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IBX	2-йодоксибензойная кислота
i	изо
конц.	концентрированный
ЖХ	жидкостная хроматография
LiHMDS	лития бис(триметилсилил)амид
р-р.	раствор
MCH	метил циклогексан
Me	метил
MeOH	метанол
мин.	минуты
ЖХСД	жидкостная хроматография среднего давления
МС	масс-спектрометрия

MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
NBS	N-бром-сукцинимид
NIS	N-йод-сукцинимид
NMM	N-метилморфолин
NMP	N-метилпирролидон
НФ	нормальная фаза
н.д.	не доступно
PBS	забуференный фосфатом солевой раствор
Ph	фенил
Pr	пропил
Pu	пиридин
рац.	рацемический
восст.	восстановление
Rf (R _f)	фактор удержания
ОФ	обратная фаза
КТ	комнатная температура
СКЖХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
S _N	нуклеофильное замещение
TBAF	тетрабутиламмония фторид
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TBME	трет-бутилметиловый эфир
TBTU	тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметил-урония
tBu	трет-бутил
TEA	триэтиламин
темп.	температура
трет	третичный
Tf	трифлат
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMC	триметилсилил
t _{удерж.}	время удержания (ВЭЖХ)
TRIS	трис(гидроксиметил)-аминометан
TsOH	p-толуолсульфокислота
УФ	ультрафиолет

Особенности и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих подробных примеров, которые иллюстрируют принципы изобретения в качестве примера без ограничения его объема:

Получение соединений согласно изобретению

Общее

Если не указано иначе, все реакции осуществляют в коммерчески доступном устройстве с использованием методов, которые обычно используются в химических лабораториях. Исходные материалы, чувствительные к воздуху и/или влаге, хранятся в атмосфере защитного газа, и соответствующие реакции и манипуляции с ними проводятся в атмосфере защитного газа (азота или аргона).

Соединения согласно изобретению названы в соответствии с правилами CAS с использованием программного обеспечения Autonom (Beilstein). Если соединение должно быть представлено как структурной формулой, так и ее номенклатурой, то в случае несоответствия структурная формула является решающей.

Микроволновые реакции проводят в инициаторе/реакторе, изготовленном Biotage или в Explorer, изготовленном CEM или Synthos 3000 или Monowave 3000, изготовленном Anton Paar в герметичных контейнерах (предпочтительно 2, 5 или 20 мл), предпочтительно при перемешивании.

Хроматография

Тонкослойную хроматографию проводят на готовых силикагелевых 60 ТСХ-планшетах на стекле (с индикатором флуоресценции F-254), изготовленных фирмой Merck.

Препаративную хроматографию высокого давления (ВЭЖХ с обращенной фазой) для примеров соединений согласно изобретению проводят на системах Agilent или Gilson с колонками, изготовленными Waters (названия: SunFire™ Prep C18, OBD™ 10 мкм, 50 x 150 мм или SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 мкм, 30 x 50 мм или XBridge™ Prep C18, OBD™ 10 мкм, 50 x 150 мм или XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 мкм, 30 x 150 мм или XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 мкм, 30 x 50 мм) и YMC (названия: Actus-Triart Prep C18, 5 мкм, 30 x 50 мм).

Для элюирования соединений используют разные градиенты H₂O /ацетонитрил, тогда как для систем Agilent в воду (кислотные условия) добавляют 5% кислотного модификатора (20 мл HCOOH до 1 л H₂O /ацетонитрил (1/1)). Для систем Gilson в воду добавляют 0,1% HCOOH.

Для хроматографии в основных условиях для систем Agilent также используются градиенты H₂O/ацетонитрил, а воду делают щелочной путем

добавления 5% основного модификатора (50 г NH_4HCO_3 + 50 мл NH_3 (25% в H_2O) до 1 л с H_2O). Для систем Gilson воду делают щелочной следующим образом: раствор 5 мл NH_4HCO_3 (158 г в 1 л H_2O) и 2 мл NH_3 (28% в H_2O) пополняют до 1 л H_2O .

5 Сверхкритическая флюидная хроматография (СКЖХ) промежуточных соединений и примерных соединений в соответствии с изобретением проводится на JASCO СКЖХ-системе с последующими колонками: Chiralcel OJ (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak AD (250 x 20 мм), 5 мкм), Chiralpak AS (250 x 20 мм, 5 мкм), IC Chiralpak (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak IA (250 x 20 мм, 5 мкм),
10 Chiralcel OJ (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralcel OD (250 x 20 мм, 5 мкм), Phenomenex Lux C2 (250 x 20 мм, 5 мкм).

Аналитическая ВЭЖХ (реакционный контроль) промежуточных и конечных соединений осуществляется с использованием колонок, изготовленных Waters (названия: XBridge™ C18, 2,5 мкм, 2,1 x 20 мм или
15 XBridge™ C18, 2,5 мкм, 2,1 x 30 мм или Aquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм) и YMC (названия: Triart C18, 3,0 мкм, 2,0 x 30 мм) и Phenomenex (названия: Luna C18, 5,0 мкм, 2,0 x 30 мм). Аналитическое оборудование также оснащено детектором массы в каждом случае.

ВЭЖХ-масс-спектрометрия/УФ-спектрометрия

20 Время удержания/MS-ESI + для характеристики примеров соединений согласно изобретению получают с использованием аппарата ВЭЖХ-МС (высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-детектором). Соединениям, которые элюируются при пике инъекции, дается время удерживания $t_{\text{удерж.}} = 0,00$.

25

ВЭЖХ-методы:

Метод А

ВЭЖХ Agilent 1100 Series

МС Agilent LC/MSD SL

30 **колонка** Waters, Xbridge™ C18, 2.5 мкм, 2.1 x 20 mm, Part.No. 186003201

растворитель А: 20 мМ $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_3$ pH 9

В: ацетонитрил (чистота - для ВЭЖХ)

детектирование **МС:** положительный и отрицательный режимы

диапазон масс: 120 – 900 m/z

фрагментор: 120

значение EMV: 1

пороговое значение: 150

5

длина шага: 0.2

УФ: 315 нм

ширина полосы: 170 нм

эталон: выключено

10

диапазон: 230 - 400 нм

шаг диапазона: 1.00 нм

ширина пика: < 0.01 мин

щель: 1 нм

инжекция 5 мкл

поток 1.00 мл/мин

15

температура колонки 60 °C

градиент 0.00 мин 10 % B

0.00 – 1.50 мин 10 % → 95 % B

1.50 – 2.00 мин 95 % B

2.00 – 2.10 мин 95 % → 10 % B

20

Метод В

ВЭЖХ Agilent 1200 Series

МС Agilent 6130 Quadropole LC/MS

колонка Waters, Xbridge™ C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм

растворитель А: 20 mM NH₄HCO₃/NH₃ в воде; pH 9.3

25

В: ацетонитрил (чистота - для ВЭЖХ)

детектирование МС:

полярность: положительная

ионизатор: MM-ES+APCI

диапазон масс: 150 – 750 m/z

30

значения фрагментора:

масса	фрагментор
150	70
750	110

значение EMV: 1.00

пороговое значение: 150

длина шага: 0.2

УФ:

254 нм: эталон: выключено

214 нм: эталон: выключено

диапазон: 190 – 400 нм

шаг диапазона: 2.00 нм

пороговое значение: 1.00 мЕОП

ширина пика: 0.0025 мин (0.05 с)

щель: 4 нм

инжекция 0.5 мкл

поток 1.400 мл/мин

температура колонки 45 °С

градиент 0.00 – 1.00 мин 15 % -> 95 % В

1.00 – 1.30 мин 95 % В

Метод С

ВЭЖХ Agilent 1200 Series

МС Agilent 6130 Quadropole LC/MS

колонка УМС, Triart C18, 3.0 мкм, 2.0 x 30 мм, 12 нм

растворитель А: вода + 0.1 % НСООН

В: ацетонитрил + 0.1 % НСООН (чистота - для ВЭЖХ)

детектирование **МС:**

полярность: положительная

диапазон масс: 150 – 750 m/z

значения фрагментора:

масса	фрагментор
150	70
750	110

значение EMV: 1.00

пороговое значение: 150

длина шага: 0.20

УФ:

254 нм: эталон: выключено

214 нм: эталон: выключено

диапазон: 190 – 400 нм
 шаг диапазона: 4.00 нм
 пороговое значение: 1.00 мЕОП
 ширина пика: 0.005 мин (0.1 s)
 цель: 4 нм

5

инжекция 0.5 мкл

поток 1.400 мл/мин

температура колонки 45 °С

градиент 0.00 – 1.00 мин 15 % → 100 % В

10

1.00 – 1.13 мин 100 % В

Метод D

ВЭЖХ Agilent 1200 Series

МС Agilent 6130 Quadrupole LC/MS

колонка Waters, Xbridge™ C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм

15

растворитель А: 20 мМ NH₄HCO₃/NH₃ в воде; рН 9.3

В: ацетонитрил (чистота - для ВЭЖХ)

детектирование **МС:**

полярность: положительная + отрицательная

ионизация: ММ-ES

20

диапазон масс: 150 – 750 m/z

значения фрагментора:

масса	фрагментор
150	70
750	110

значение EMV: 1.00

пороговое значение: 150

длина шага: 0.2

25

УФ:

254 нм: эталон: выключено

214 нм: эталон: выключено

диапазон: 190 – 400 нм

шаг диапазона: 2.00 нм

30

пороговое значение: 1.00 мЕОП

ширина пика: 0.0025 мин (0.05 s)

щель: 4 нм
инжекция 0.5 мкл
поток 1.400 мл/мин
температура колонки 45 °С
 5 **градиент** 0.00 – 1.00 мин 15 % → 95 % В
 1.00 – 1.30 мин 95 % В

Метод Е

ВЭЖХ Agilent 1200 Series:
МС Agilent 6130 Quadropole LC/MS
 10 **колонка** Waters, Xbridge™ C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм Column XP;
 Part.No. 186006028

растворитель А: 20 мМ NH₄HCO₃/NH₃ в воде; рН 9.3
 В: ацетонитрил (чистота - для ВЭЖХ)

детектирование **МС:**
 15 полярность: положительная + отрицательная
 ионизатор: API-ES
 диапазон масс: 150 – 750 m/z
 значения фрагментора:

масса	фрагментор
150	70
750	110

значение EMV: 1.00
 20 пороговое значение: 150
 длина шага: 0.2
УФ:
 254 нм: эталон: выключено
 214 нм: эталон: выключено
 25 диапазон: 190 – 400 нм
 шаг диапазона: 2.00 нм
 пороговое значение: 1.00 мЕОП
 ширина пика: 0.0025 мин (0.05 s)
 щель: 4 нм

30 **инжекция** 0.5 мкл
поток 1.400 мл/мин

температура колонки 45 °С

градиент 0.00 – 1.00 мин 15 % → 95 % В

1.00 – 1.30 мин 95 % В

Метод F

5 **ВЭЖХ** Agilent 1200 Series

МС Agilent 6130 Quadrupole LC/MS

колонка YMC, Triart C18, 3.0 мкм, 2.0 x 30 мм, 12 нм

растворитель А: вода + 0.1 % HCOOH

В: ацетонитрил + 0.1 % HCOOH (чистота - для ВЭЖХ)

10 **детектирование** **МС:**

полярность: положительная + отрицательная

диапазон масс: 150 – 750 m/z

значения фрагментора:

масса	фрагментор
150	70
750	110

значение EMV: 1.00

15 **пороговое значение:** 150

длина шага: 0.20

УФ:

254 нм: эталон: выключено

214 нм: эталон: выключено

20 **диапазон:** 190 – 400 нм

шаг диапазона: 4.00 нм

пороговое значение: 1.00 мЕОП

ширина пика: 0.0063 мин (0.13 s)

цель: 4 нм

25 **инъекция** 0.5 мкл

поток 1.400 мл/мин

температура колонки 45 °С

градиент 0.00 – 1.00 мин 15 % → 100 % В

1.00 – 1.13 мин 100 % В

30 **Метод G**

ВЭЖХ Agilent 1200 Series

МС Agilent 6130 Quadropole LC/MS
колонка YMC, Triart C18, 3.0 мкм, 2.0 x 30 мм, 12 нм
растворитель А: вода +0.1 % HCOOH
 В: ацетонитрил + 0.1 % HCOOH (чистота - для ВЭЖХ)

5 **детектирование** **МС:**

полярность: положительная + отрицательная

диапазон масс: 150 – 750 m/z

значения фрагментора:

Масса	Фрагментор
150	70
750	110

значение EMV: 1.00

10 пороговое значение: 150

длина шага: 0.20

УФ:

254 нм: эталон: выключено

230 нм: эталон: выключено

15 214 нм: эталон: выключено

диапазон: 190 – 400 нм

шаг диапазона: 4.00 нм

пороговое значение: 1.00 мЕОП

ширина пика: 0.005 мин (0.1 s)

20 щель: 4 нм

инжекция 0.5 мкл

поток 1.400 мл/мин

температура колонки 45 °С

градиент 0.00 – 1.00 мин 15 % → 100 % В

25 1.00 – 1.13 мин 100 % В

Метод Н

ВЭЖХ Agilent 1200 Series

МС Agilent 6130 Quadropole LC/MS

колонка YMC, Triart C18, 3.0 мкм, 2.0 x 30 мм, 12 нм

30 **растворитель** А: вода +0.1 % HCOOH

В: ацетонитрил + 0.1 % HCOOH (чистота - для ВЭЖХ)

детектирование**МС:**

полярность: положительная + отрицательная

диапазон масс: 200 – 800 m/z

фрагментор : 70

5 значение EMV: 1.00

пороговое значение: 150

длина шага: 0.20

УФ:

254 нм: эталон: выключено

10 230 нм: эталон: выключено

диапазон: 190 – 400 нм

шаг диапазона: 2.00 нм

ширина пика: >0.01 мин (0.2 s)

цель: 4 нм

15 **инжекция** 1.0 мкл

поток 1.000 мл/мин

температура колонки 45 °С

градиент 0.00 – 0.10 мин 5 % В

0.10 – 1.85 мин 5% В → 95.0 % В

20 1.85 – 1.90 мин 95 % В

1.95 – 1.92 мин 95 % В → 5.0 % В

Метод I

ВЭЖХ Agilent 1200 Series

МС Agilent 6130 Quadrupole LC/MS

25 **колонка** YMC, Triart C18, 3.0 мкм, 2.0 x 30 мм, 12 нм

растворитель А: вода +0.1 % HCOOH

В: ацетонитрил + 0.1 % HCOOH (чистота - для ВЭЖХ)

детектирование**МС:**

полярность: положительная + отрицательная

30 диапазон масс: 200 – 800 m/z

фрагментор: 70

значение EMV: 1.00

пороговое значение: 150

длина шага: 0.20

УФ:

254 нм: эталон: выключено

230 нм: эталон: выключено

диапазон: 190 – 400 нм

5 шаг диапазона: 2.00 нм

ширина пика: > 0.01 мин (0.2 s)

цель: 4 нм

инжекция 1.0 мкл**поток** 1.000 мл/мин10 **температура колонки** 45 °С**градиент** 0.00 – 0.10 мин 15 % В

0.10 – 1.55 мин 15% В → 95.0 % В

1.55 – 1.90 мин 95 % В

1.95 – 1.92 мин 95 % В → 15.0 % В

15 **Метод J****ВЭЖХ** Agilent 1260 Series**МС** Agilent 6130 Quadrupole LC/MS**колонка** YMC, Triart C18, 3.0 мкм, 2.0 x 30 мм, 12 нм**растворитель** А: вода + 0.1 % HCOOH

20 В: ацетонитрил (чистота - для ВЭЖХ)

детектирование **МС:**

полярность: положительная + отрицательная

диапазон масс: 100 – 800 m/z

фрагментор: 70

25 значение EMV: 1.00

пороговое значение: 100

длина шага: 0.15

УФ:

254 нм: эталон: выключено

30 230 нм: эталон: выключено

диапазон: 190 – 400 нм

шаг диапазона: 4.00 нм

ширина пика: > 0.013 мин (0.25 s)

цель: 4 нм

инжекция 0.5 мкл
поток 1.400 мл/мин
температура колонки 45 °С
градиент 0.00 – 1.00 мин 5% → 100 % В
 5 1.00 – 1.37 мин 100% В
 1.37 – 1.40 мин 100% → 5 % В

Метод К

ВЭЖХ Agilent 1260 Series

МС Agilent 6130 Quadropole LC/MS

10 **колонка** Waters, Xbridge™ C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм

растворитель А: 5 мМ NH₄HCO₃/19 мМ NH₃ в water

В: ацетонитрил (чистота - для ВЭЖХ)

детектирование **МС:**

15 полярность: положительная + отрицательная

диапазон масс: 100 – 800 m/z

фрагментор: 70

значение EMV: 1.00

пороговое значение: 100

длина шага: 0.15

20 **УФ:**

254 нм: эталон: выключено

230 нм: эталон: выключено

диапазон: 190 – 400 нм

шаг диапазона: 4.00 нм

25 ширина пика: > 0.013 мин (0.25 s)

щель: 4 нм

инжекция 0.5 мкл

поток 1.400 мл/мин

температура колонки 45 °С

30 **градиент** 0.00 – 0.01 мин 5 % В

0.01 – 1.00 мин 5 % → 100% В

1.00 – 1.37 мин 100 % В

1.37 – 1.40 мин 100 % → 5 % В

Метод L

	ВЭЖХ/МС	Waters UPLC-micromass Triple quad
	колонка	Aquity UPLC ВЕН С18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм
	растворитель	А: вода + 0.1 % НСООН В: ацетонитрил (чистота - для ВЭЖХ) + 0.1 % НСООН
5	детектирование	МС: ES/APCI положительный и отрицательный режим диапазон масс: 100 – 1000 m/z капиллярное напряжение: 3500 V напряжение на конусе: 30 - 50 V
10		газ десольватации: 600 л/ч температура десольватации: 300 °С УФ: ширина полосы: 190 нм диапазон: 210 - 400 нм
15		разрешение: 1.20 нм частота замеров: 5
	инжекция	0.5 мкл
	поток	0.400 мл/мин
	температура колонки	40 °С
20	градиент	0.00 – 1.80 мин 0 % В 1.80 – 3.80 мин 0 % → 75 % В 3.80 – 4.50 мин 75 % → 95 % В 4.50 – 6.00 мин 95 % В 6.00 – 6.01 мин 95 % → 0 % В
25	<u>Метод М</u>	
	ВЭЖХ/МС	Agilent 1200, 6120MS
	колонка	Luna C18(2) 5мкм, 30 x 2.0 мм
	растворитель	А: вода + 0.037 % ТФУ В: ацетонитрил + 0.018 % ТФУ
30	детектирование	МС: положительный и отрицательный режим диапазон масс: 100 – 1000 m/z фрагментор: 70 значение EMV: 1 пороговое значение: 150

длина шага: 0.1

УФ: 220/254 нм

ширина полосы: 200 нм

эталон: выключено

5 диапазон: 200 – 400 нм

шаг диапазона: 0.4 нм

Ширина пика: > 0.05 мин

Щель: 4 нм

инжекция 0.5 мкл

10 **поток** 1.0 мл/мин

температура колонки 50 °С

градиент 0.00 – 0.30 мин 0 % В

0.30 – 1.40 мин 0 % → 60 % В

1.40 – 1.55 мин 60 % В

15 1.55 – 1.56 мин 60 % → 0 % В

1.56 – 2.00 мин 0 % В

Соединения в соответствии с изобретением получают с помощью способов синтеза, описанных в данной заявке, в которых заместители общих формул имеют значения, представленные выше. Эти способы предназначены для иллюстрации изобретения, не ограничивая его объекты и заявленный объем соединений, заявленных для этих примеров. Там, где получение исходных соединений не описано, они являются коммерчески доступными и могут быть получены аналогично соединениям и способам, раскрытым в предшествующем уровне техники, который описан в данной заявке. Вещества, описанные в литературе, получают в соответствии с опубликованными методами синтеза.

20

25

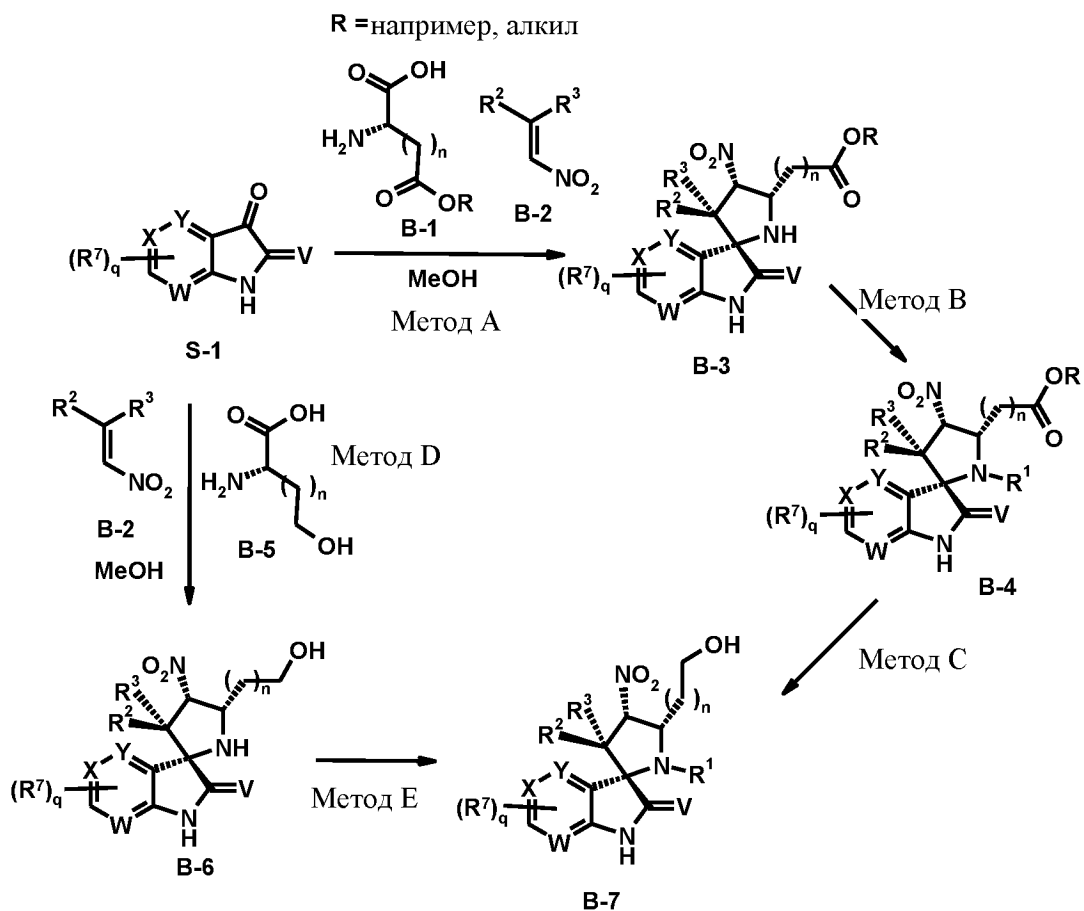
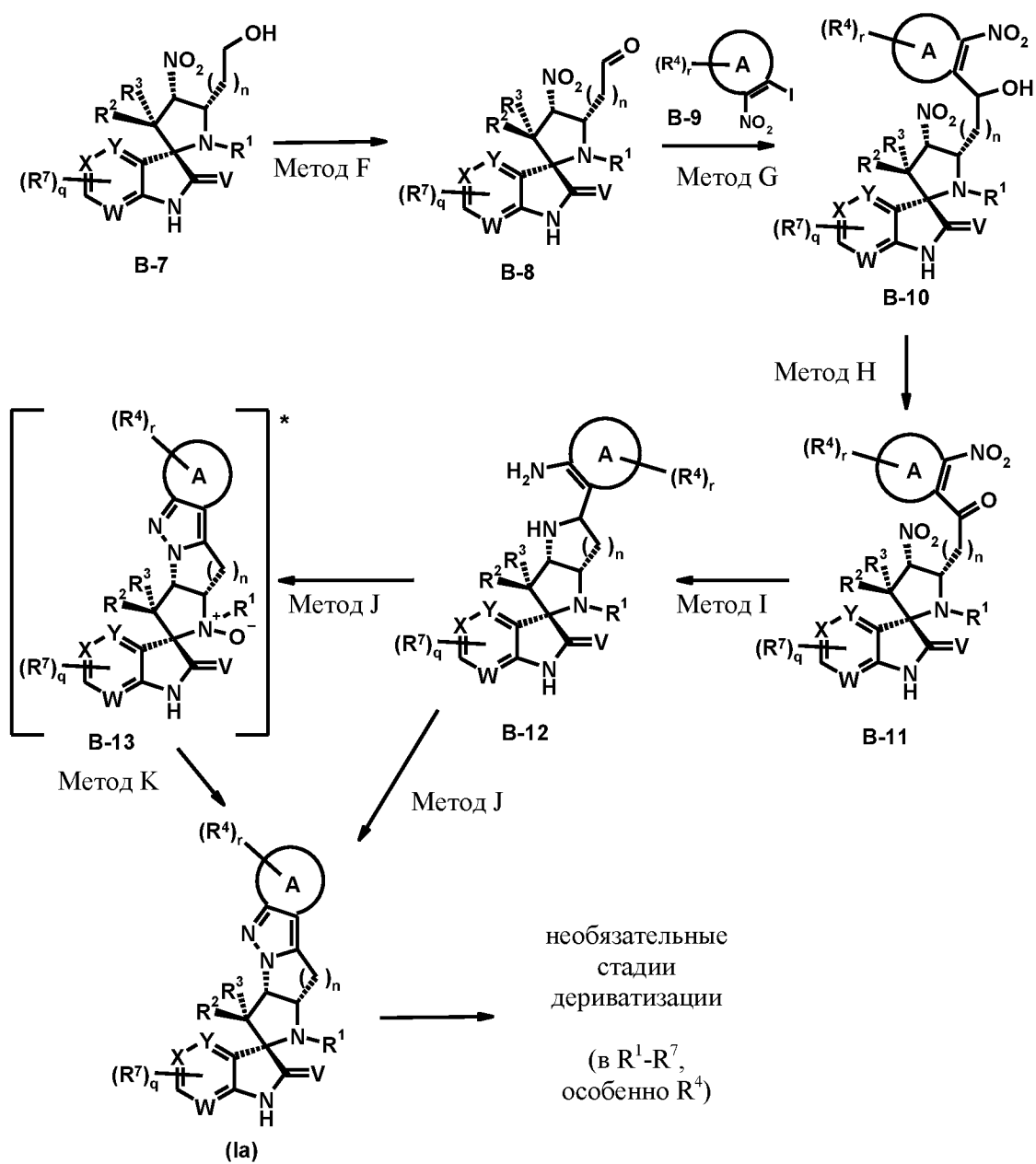
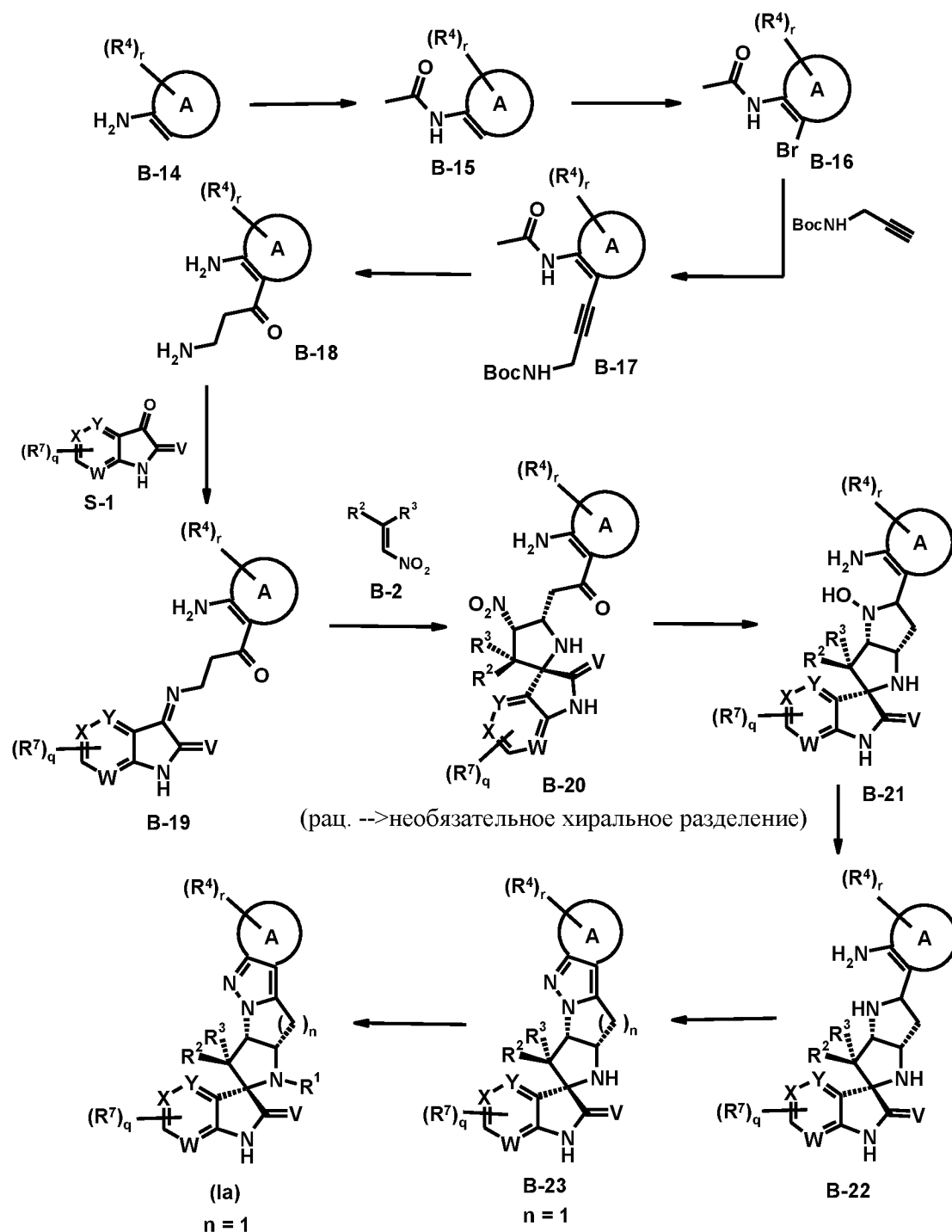
Соединения (Ia)**Общая схема реакции и краткое изложение пути синтеза****Схема 1**

Схема 2



* размещение чрезмерного окисления/образования N-оксида не полностью ясно. **B-13**, как изображено на схеме 2, кажется вероятным.

Схема 3



Новые соединения структуры **(Ia)** можно получить поэтапно, начиная с пути синтеза, изображенного на схеме 1, из изатиновых производных **S-1** с помощью декарбоксилирующего 1,3 диполярного циклоприсоединения с аминокислотой **B-1** (метод А) или **B-5** (метод D) и нитроэтена **B-2** с образованием спиросистемы **B-3** и **B-6** как рацемической смеси, потенциально вместе с другими регио- и/или диастереоизомерами **B-3** и **B-6**. Энантиомеры **B-3** и **B-6**

могут быть разделены на этой стадии с помощью хиральной СКЖХ или в качестве альтернативы рацемическая смесь может быть разделена на любой последующей стадии синтеза. Также все другие средства, известные в отношении разделения энантиомеров могут быть применены в данном случае или после любой стадии синтеза, описанной в данной заявке, таких как, например, кристаллизация, хиральное разделение, хиральная ВЭЖХ и т.д. (см. также *Enantiomers, racemates, and resolutions*, Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen **John Wiley и Sons, NY, 1981**).

В-3 и **В-6** можно вводить в реакцию с альдегидами и кетонами в реакции восстановительного аминирования с получением **В-4** (метод В) и **В-7** (метод Е). В качестве альтернативы, можно осуществлять реакцию алкилирования, присоединения, ацилирования или сульфонирования с **В-3** и **В-6** с получением промежуточных соединений **В-4** и **В-7**.

Промежуточное соединение **В-4** можно восстановить с помощью DIBAL или другого восстанавливающего реагента с последующим получением также промежуточных соединений **В-7** (метод С).

Гидроксигруппу промежуточного соединения **В-7** окисляют, например, с помощью перйодата Десса-Мартина, IBX или альтернативного окисляющего реагента, до соответствующего карбонильного соединения **В-8** (метод F, схема 2), которое потом можно ввести в реакцию с нуклеофилами, особенно металлорганическими реагентами, такими как реагент Гриньяра или цинкорганическими реагентами (полученными из **В-9** с помощью реакция обмена металл-галоген) до промежуточного соединения **В-10** в виде смеси двух диастереомеров (метод G). Диастереоизомеры промежуточных соединений **В-10** не разделяют и используют в виде смесей для последующих реакций.

Промежуточные соединения **В-10** могут быть окислены до кетонных промежуточных соединений **В-11** с помощью применения перйодата Десса-Мартина, IBX или других способов окисления (метод H).

Восстановление обеих нитро групп промежуточных соединений **В-11** и последующая восстановительная циклизация вызывается с помощью обработки промежуточных соединений **В-11** водородом в условия катализа никеля Ренея, или с помощью альтернативных восстанавливающих агентов, и даёт промежуточные соединения **В-12** в виде смеси двух диастереоизомеров (метод

I). Диастереомеры промежуточных соединений **B-12** не разделяют и используют в виде смесей для последующих реакций.

Окислительная циклизация промежуточных соединений **B-12** путем обработки с помощью OXONE® (пероксимоносульфат калия) в смеси воды и ДХМ или путем обработки альтернативными окисляющими агентами дает соединения (Ia) согласно изобретению (метод J). Если происходит переокисление при обработке с помощью OXONE®, может быть осуществлено последующее восстановление сырой смеси, содержащей продукт переокисления **B-13** с бис(пинаколато)дибораном, или другое восстановление с получением соединений (Ia).

Соединения (Ia), которые изначально получены из **B-12** или **B-13**, могут быть дериватизированы на необязательных стадиях дериватизации, детально не описанных в схемах во всех остатках, особенно в R4, если они несут функциональные группы, которые могут быть дополнительно модифицированы, как например, атомы галогена, аминогруппы и гидроксигруппы (включая циклические амины), карбоновая кислота или сложноэфирные функции, нитрилы и т. д., в другие соединения (Ia) с помощью хорошо известных органических химических превращений, таких как металл-катализируемые реакции кросс-сочетания, ацилирование, амидирование, восстановление или (восстановительное) алкилирование или расщепление защитных групп. Эти дополнительные стадии не показаны на общих схемах. Аналогичным образом, также можно включать эти дополнительные стадии в пути синтеза, изображенные на общих схемах, то есть проводить реакции дериватизации с промежуточными соединениями. Кроме того, также возможно, что используются структурные элементы, несущие защитные группы, то есть необходимы дальнейшие шаги для снятия защиты.

В качестве альтернативы, соединения (Ia) также могут быть получены со следующей реакционной последовательностью:

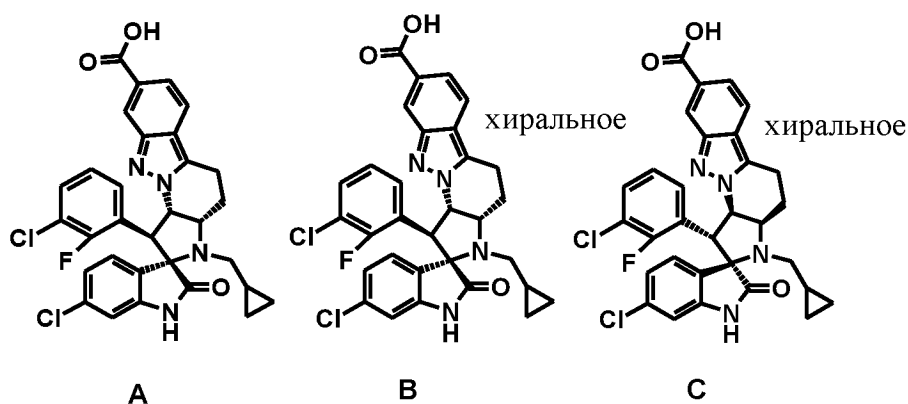
Исходя из анилинов или амино-гетероариллов **B-14**, аминофункция может быть ацетилирована ангидридом уксусной кислоты или другими стандартными способами ацетилирования с получением промежуточных продуктов **B-15**. Промежуточные соединения **B-15** броморируют с помощью NBS, TsOH и Pd(OAc)₂ с получением бром-промежуточных соединений **B-16**. Сочетание SONOGASHIRA с Вос-проп-2-иниламином при катализе Pd и Cu дает

промежуточные соединения В-17, которые могут быть гидратированы в кислотных условиях при катализе $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с последующим глобальным снятием защиты в кислотных условиях (HCl) с получением аминов В-18. Модификации полученных таким образом промежуточных соединений, например, этерификация свободных карбоксильных групп (если один из $\text{R}_4 = \text{COOH}$) с использованием SOCl_2 и MeOH или альтернативный способ этерификации дает дополнительные промежуточные соединения В-18. Иминообразование промежуточных соединений В-18 с исатинами S-1 дает иминные промежуточные соединения В-19, которые затем можно ввести в реакцию в 1,3-диполярном циклоприсоединении с нитроэтенем В 2 с получением рацемических промежуточных соединений В-20 вместе с другими регио- и стерео-изомерами. Энантиомеры В-20 могут быть разделены на этой стадии с помощью хиральной СКЖХ или, в качестве альтернативы, рацемическая смесь может быть разделена на любой последующей стадии синтеза, например, когда достигнут получения промежуточного соединения В-22. Также все другие средства, известные для разделения энантиомеров, могут применяться в данном случае или после любого последующего этапа синтеза, описанного в данной заявке, таких как, например, кристаллизация, хиральное разрешение, хиральная ВЭЖХ и т.д. (см. также Enantiomers, racemates, and resolutions, Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen John Wiley and Sons, NY, 1981). Восстановление и циклизация промежуточного соединения В-20 с H_2 при катализе Pt/C дают промежуточные соединения В-21, которые впоследствии могут быть восстановлены с помощью добавления $\text{VO}(\text{acac})_2$ к реакционной смеси и продолжительном перемешивании под давлением H_2 с получением промежуточных соединений В-22. Окислительная циклизация промежуточных соединений В-22 дигидратом Na_2WO_4 и H_2O_2 или путем обработки альтернативными окислителями дает промежуточные соединения В-23, которые могут быть превращены в соединения (Ia) реакциями с альдегидами или кетонами в реакции восстановительного аминирования. В качестве альтернативы, реакцию алкилирования, присоединения, ацилирования или сульфонилирования можно проводить с помощью В-23 для получения дополнительных соединений (Ia).

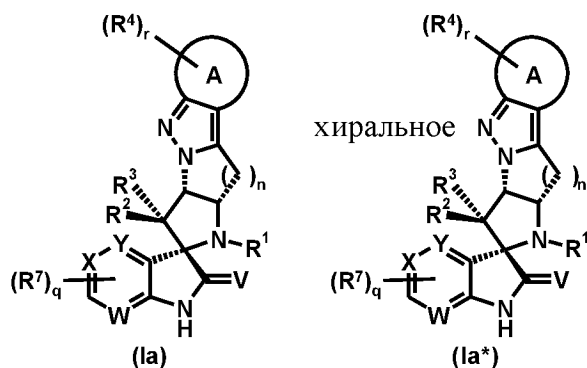
Соединения (Ia) тестировали на их активность, чтобы влиять на взаимодействие $\text{MDM}2$ -p53 в их рацемической форме или, в качестве

альтернативы, в форме энантиомера (в частности (Ia *)). Каждый из двух энантиомеров рацемической смеси может иметь активность против MDM2, хотя и с другим режимом связывания. Энантиомерно чистые соединения обозначены как «Хиральное». Соединения, перечисленные в любой таблице ниже, обозначенные как «хиральное» (как промежуточные соединения, так и соединения (Ib) в соответствии с изобретением), могут быть отделены хиральной хроматографией СКЖХ от их энантиомера или синтезированы из энантиомерного исходного вещества, которое разделяется с помощью хиральной СКЖХ ,

Пример:



Структура А обозначает рацемическую смесь соединений со структурой В и С, т.е. структура А охватывает две структуры (соединения В и С), при этом структуры В и С, соответственно, являются энантиомерно чистыми и только обозначают одно специфическое соединение. Таким образом, формулы (Ia) и (Ia*)



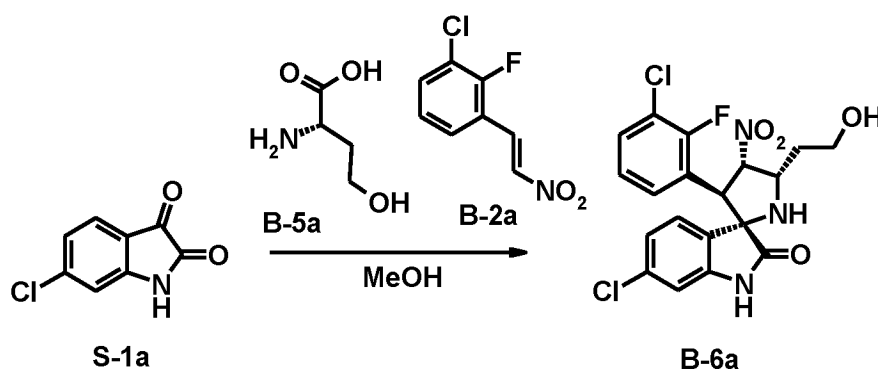
С рядом специфических определений для групп $R^1 - R^4$, R^7 , V , W , X , Y , n , r и q представляют рацемическую смесь двух энантиомеров (\rightarrow (Ia));

вышеуказанная структура А является одним специфическим примером такой рацемической смеси) или отдельного энантиомера (\rightarrow (Ia*); вышеуказанная

структура **B** является одним специфическим энантиомером), кроме тех случаев, когда дополнительные стереоцентры присутствуют в одном или нескольких заместителях. Подобное определение применимо к промежуточным соединениям синтеза.

5 Синтез промежуточных соединений **B-6**

Экспериментальная методика синтеза **B-6a** (метод D)

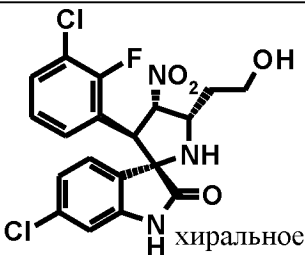
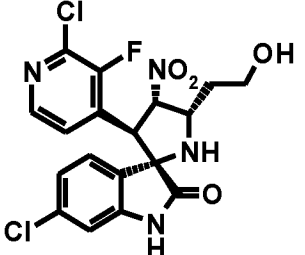
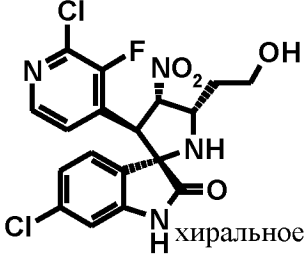
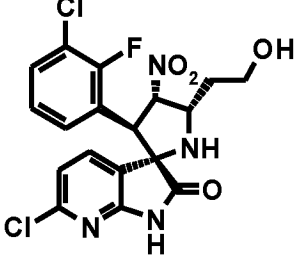
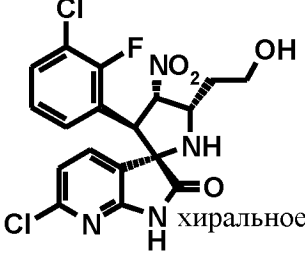
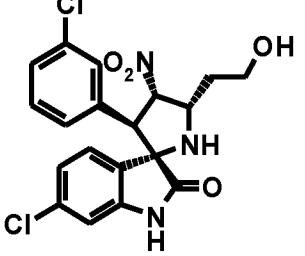


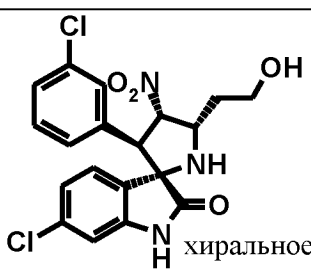
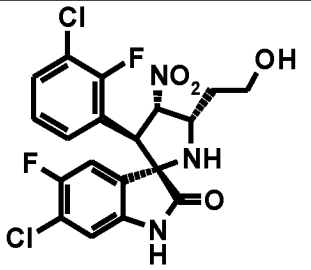
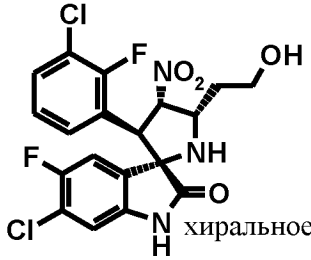
6-Хлоризатин **S-1a** (31.5 г, 174 ммоль), 1-(3-хлор-2-фтор-фенил)-2-нитроэтен **B-2a** (35 г, 174 ммоль) и L-гомосерин **B-5a** (20.7 г, 174 ммоль) нагревают с обратным холодильником в MeOH для 4 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью кристаллизации или хроматографии при необходимости.

Следующие промежуточные соединения **B-6** (таблица 1) можно получить аналогичным образом, исходя из различных аннелированных 1H-пиррол-2,3-дионов **S-1**, аминокислот **B-5** и нитроэтепов **B-2**.

Таблица 1

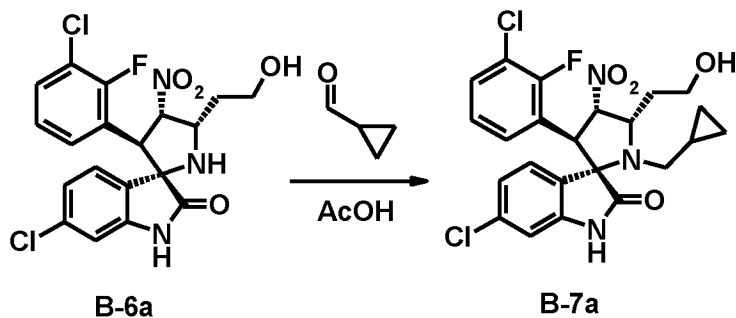
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
B-6a		1.21	440	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-6b		1.21	440	А
В-6с		1.09	441	А
В-6d		1.09	441	А
В-6е		1.13	441	А
В-6f		1.13	441	А
В-6g		1.17	422	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-6h		1.17	422	А
В-6i		1.25	458	А
В-6j		1.25	458	А

Синтез промежуточных соединений В-7

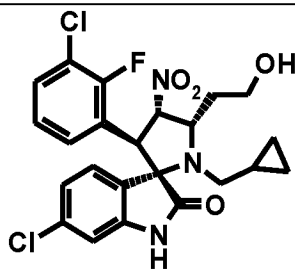
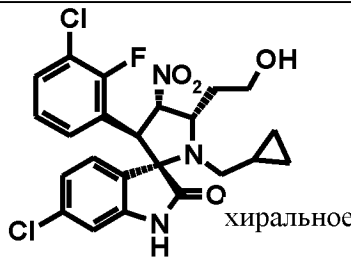
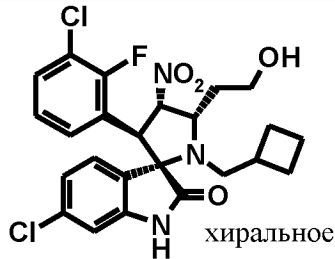
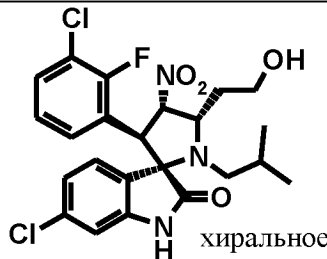
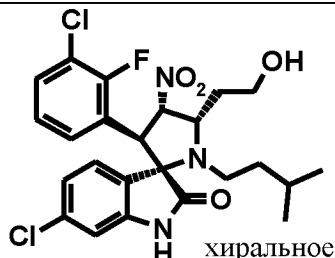
Экспериментальная методика синтеза В-7а (метод Е)

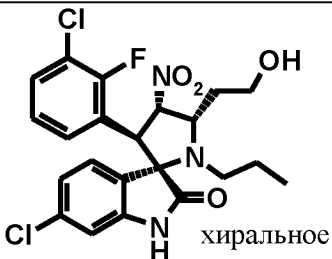
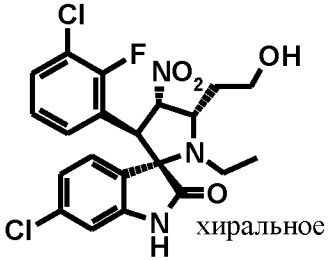
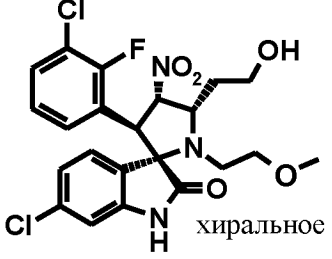
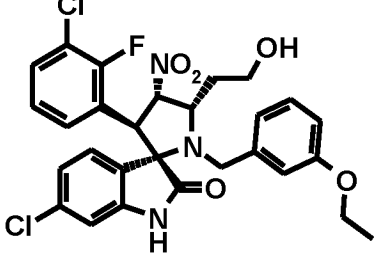
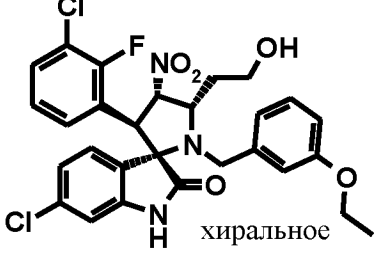
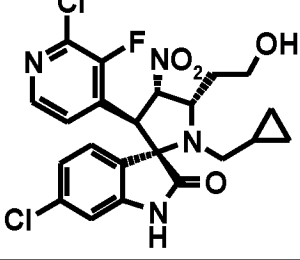


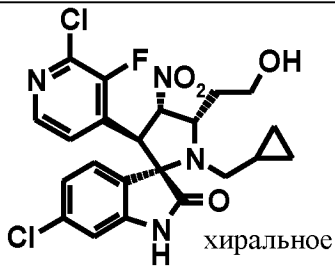
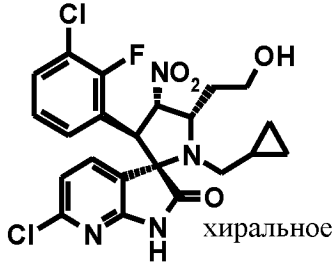
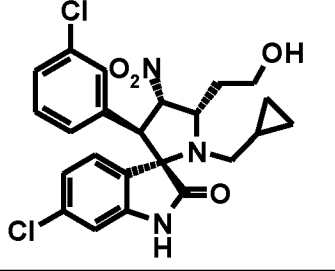
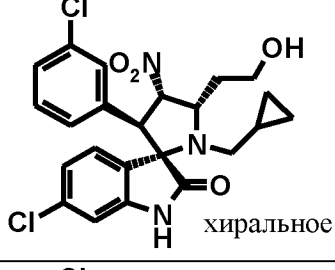
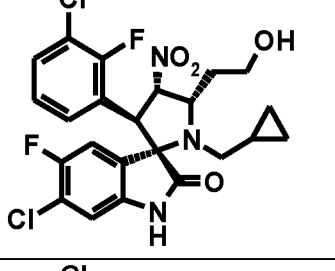
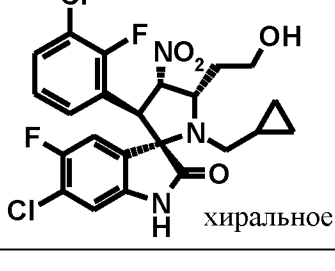
- 5 К раствору циклопропанкарбальдегида (1.7 мл, 22.7 ммоль) в AcOH (19.5 мл) добавляют промежуточное соединение **В-6а** (1.60 г, 3.8 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Добавляют триацетоксиборгидрид натрия (1.34 г, 6.3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и
- 10 экстрагируют EtOAc. объединенный органический слой сушат (MgSO₄), фильтруют, концентрируют в вакууме и сырой продукт **В-7а** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Следующие промежуточные соединения **В-7** (таблица 2) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **В-6** и альдегидов.

Таблица 2

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-7а		1.37	494	А
В-7б		1.37	494	А
В-7с		1.44	508	А
В-7д		1.43	496	А
В-7е		1.47	510	А

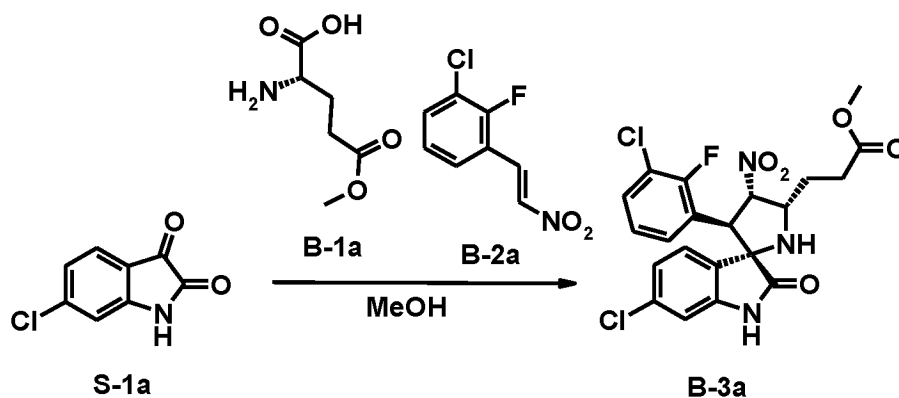
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-7f	 <p>хиральное</p>	1.37	482	А
В-7g	 <p>хиральное</p>	1.32	468	А
В-7h	 <p>хиральное</p>	1.28	498	А
В-7i	 <p>хиральное</p>	1.47	574	А
В-7j	 <p>хиральное</p>	1.45	574	А
В-7k	 <p>хиральное</p>	495		А

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-7l	 <p>хиральное</p>	495	1.29	А
В-7m	 <p>хиральное</p>	1.29	495	А
В-7n	 <p>хиральное</p>	1.37	476	А
В-7o	 <p>хиральное</p>	1.37	476	А
В-7p	 <p>хиральное</p>	1.38	512	А
В-7q	 <p>хиральное</p>	1.38	512	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
B-7r		0.80	575	E
B-7s		0.80	575	E

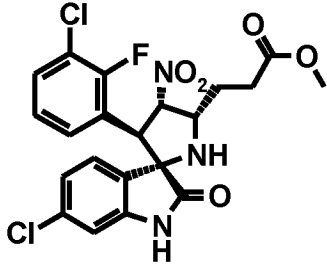
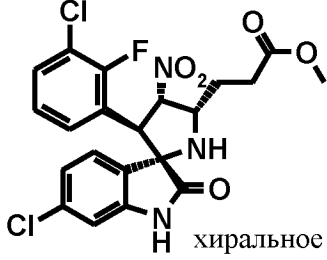
Синтез промежуточных соединений В-3

Экспериментальная методика синтеза В-3а (метод А)



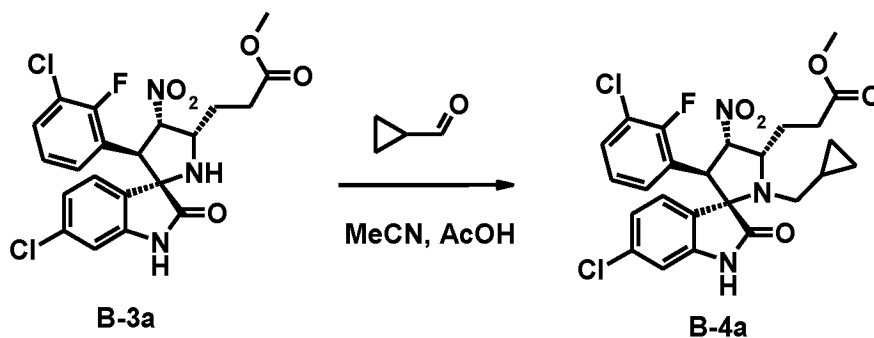
- 5 6-Хлоризатин **S-1a** (5 г, 27,0 ммоль), 1-(3-хлор-2-фтор-фенил)-2-нитроэтен **B-2a** (5.5 г, 27.0 ммоль) и аминокислоту **B-1a** (4.4 г, 27.0 ммоль) нагревают с обратным холодильником в MeOH для 4 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью кристаллизации или хроматографии при необходимости.
- 10 Следующие промежуточные соединения **B-3** (таблица 3) можно получить аналогичным образом, исходя из различных аннелированных 1H-пиррол-2,3-дионов **S-1**, аминокислот **B-1** и нитроэтеннов **B-2**.

Таблица 3

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-3а		1.42	482	А
В-3b		1.42	482	А

Синтез промежуточных соединений В-4

Экспериментальная методика синтеза В-4а (метод В)



5

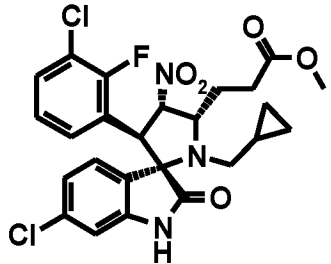
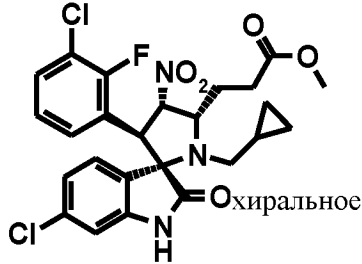
К раствору циклопропанкарбальдегида (0.64 г, 8.9 ммоль) в AcOH (0.5 мл) добавляют промежуточное соединение **В-3а** (2.68 г, 4.4 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Добавляют триацетоксиборгидрид натрия (2.8 г, 13.3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. К

10 реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой сушат (MgSO₄), фильтруют, концентрируют в вакууме и сырой продукт **В-4а** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Следующие промежуточные соединения **В-4** (таблица 4) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **В-3** и

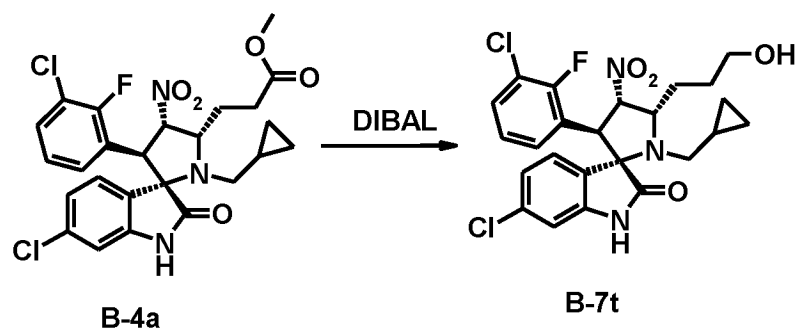
15 различных альдегидов.

Таблица 4

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	метод ВЭЖХ
В-4а		1.52	536	А
В-4b		1.52	536	А

Синтез дополнительных промежуточных соединений В-7

Экспериментальная методика синтеза В-7t (метод С)



5

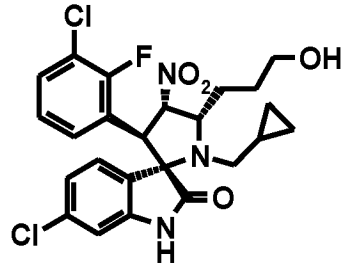
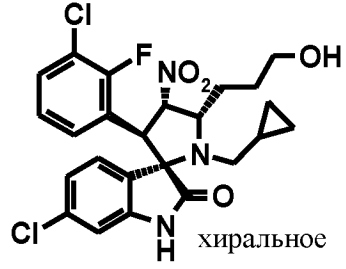
К раствору **В-4а** (2.38 г, 4.0 ммоль) в ДХМ медленно добавляют DIBAL (18.0 мл, 18 ммоль, 1.0 М в ДХМ) при 0 °С и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляют воду и насыщенный водный раствор тартрата калия-натрия и смесь перемешивают в течение ночи при КТ. фазы разделяют и водную фазу экстрагируют ДХМ. Объединенный органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют, концентрируют в вакууме и сырой продукт **В-7t** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

10

Следующие промежуточные соединения **В-7** (таблица 5) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **В-4**.

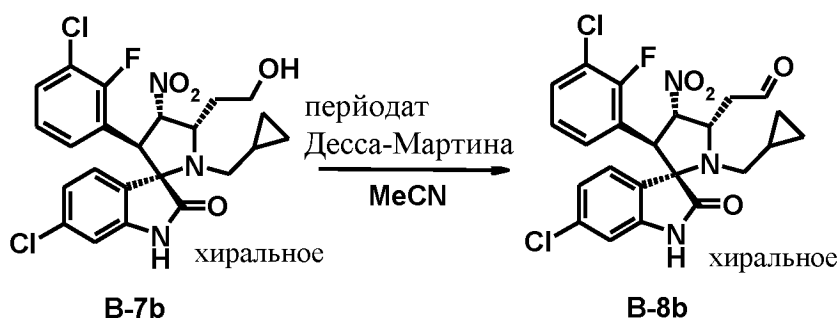
15

Таблица 5

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-7t		1.52	508	А
В-7u		1.52	508	А

Синтез промежуточных соединений В-8

Экспериментальная методика синтеза **В-8b** (метод F)



5

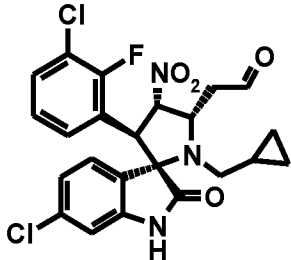
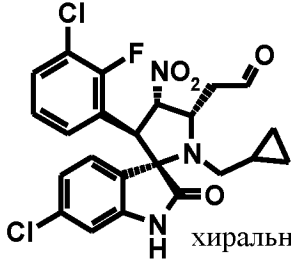
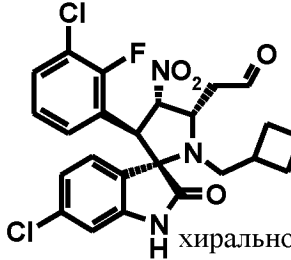
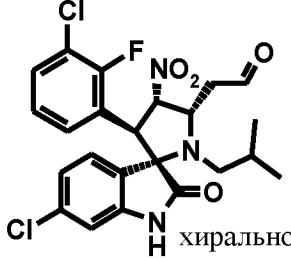
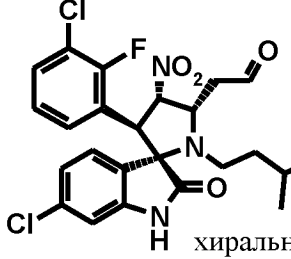
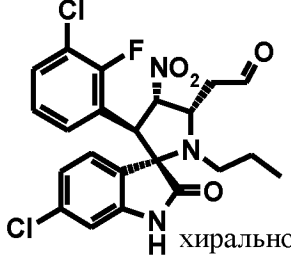
К раствору промежуточного соединения **В-7b** (1 г, 2.02 ммоль) в АСN (20 мл) добавляют NaHCO_3 (0.34 г, 4.05 ммоль) и перемешивают для 5 мин перед добавлением к смеси по порциям периодата Десса-Мартина (1.72 г, 4.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 30 мин перед

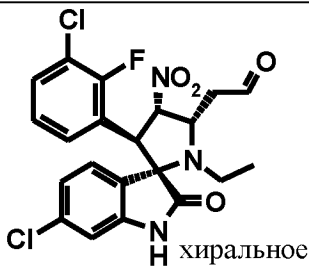
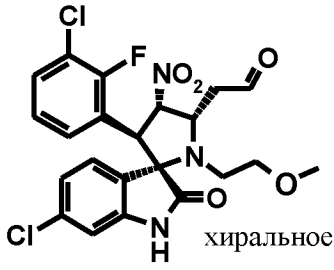
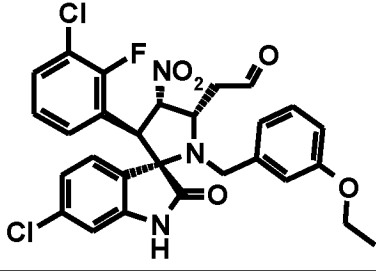
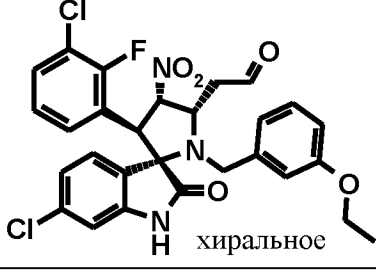
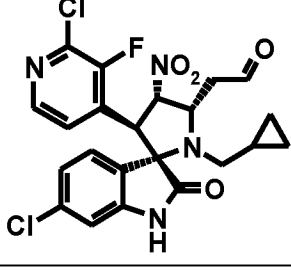
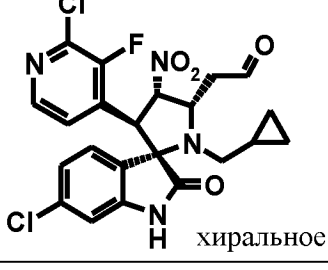
10 разбавлением H_2O , насыщенным NaHCO_3 и EtOAc . Реакционную смесь экстрагируют EtOAc . Объединенный органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют, концентрируют в вакууме и сырой продукт **В-8b** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

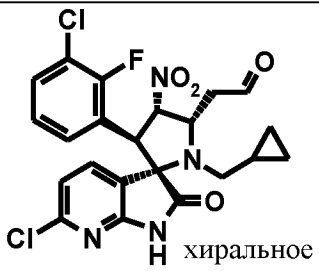
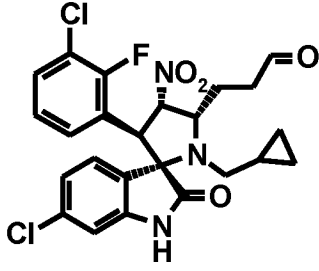
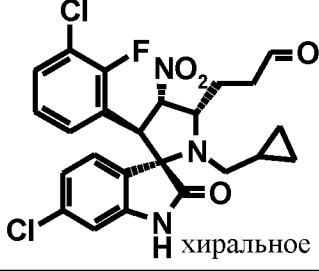
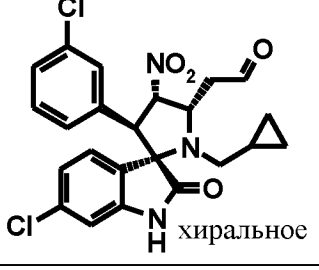
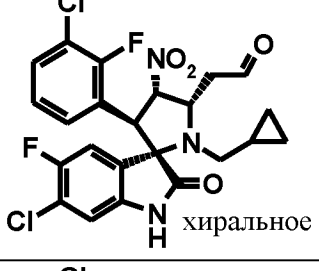
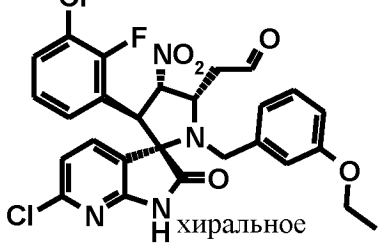
15

Следующие промежуточные соединения **В-8** (таблица 6) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **В-7**.

Таблица 6

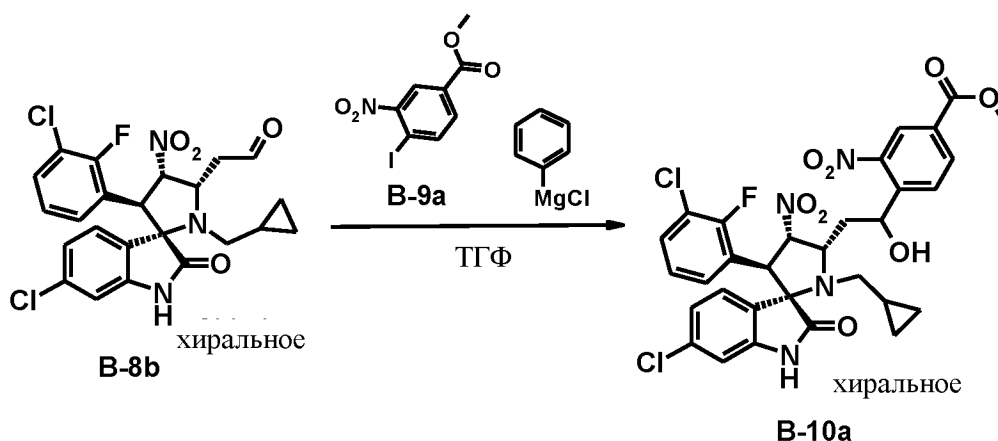
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-8а		1.45	492	А
В-8b		1.46	492	А
В-8с		1.48	506	А
В-8d		1.50	494	А
В-8е		1.55	506	А
В-8f		1.46	480	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
B-8g	 <p>хиральное</p>	1.39	464	A
B-8h	 <p>хиральное</p>	1.35	494	A
B-8i	 <p>хиральное</p>	0.91	572	B
B-8j	 <p>хиральное</p>	1.53	572	A
B-8k	 <p>хиральное</p>	1.37	493	A
B-8l	 <p>хиральное</p>	1.37	493	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-8m	 хиральное	1.34	493	А
В-8n	 хиральное	1.42	506	А
В-8o	 хиральное	1.42	506	А
В-8p	 хиральное	1.46	474	А
В-8q	 хиральное	0.84	510	В
В-8r	 хиральное	н.д.	н.д.	н.д.

Синтез промежуточных соединений В-10

Экспериментальная методика синтеза В-10а (метод G)

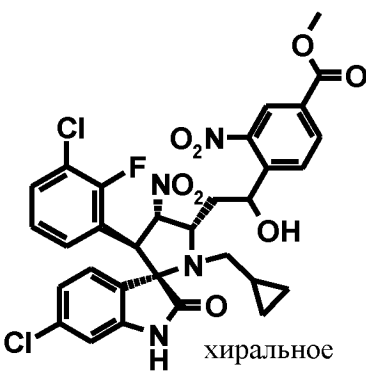
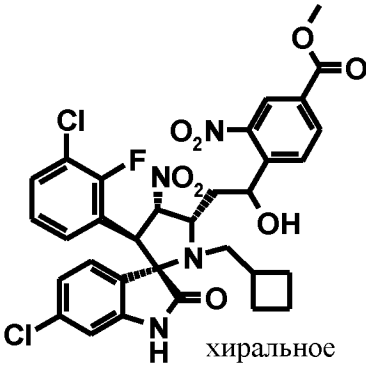
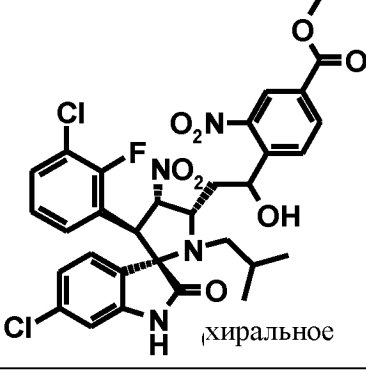
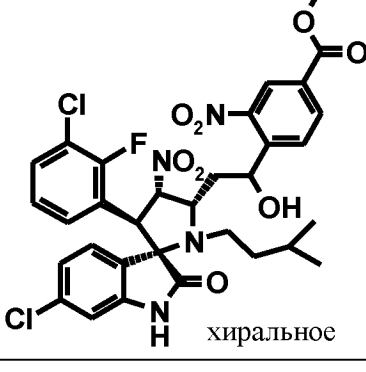


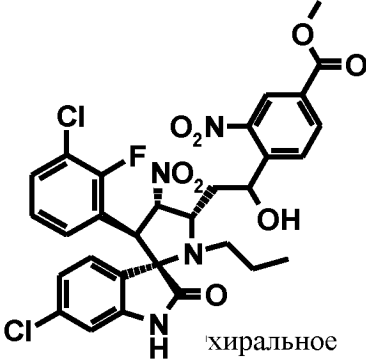
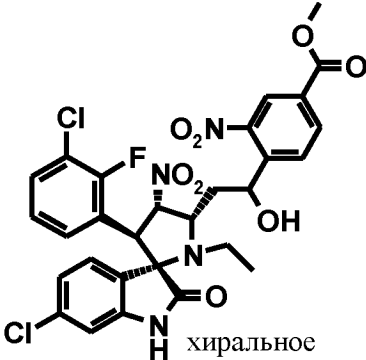
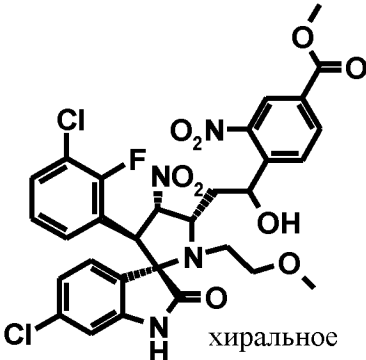
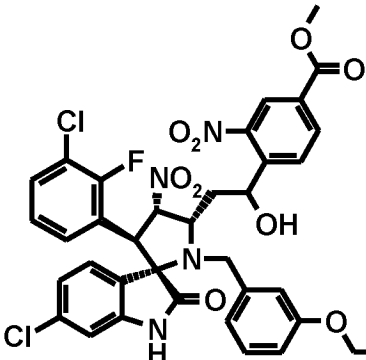
5 Раствор сложного метилового эфира 4-йод-3-нитро-бензойной кислоты В-9а (2.60 г, 8.48 ммоль) в ТГФ (17 мл) охлаждают до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляют хлорид фенилмагния (4.05 мл, 8.09 ммоль, 2 М) и реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 30 мин при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Раствор промежуточного соединения В-8b (1.90 г, 3.85 ммоль) в ТГФ (7.7 мл) добавляют к реакционной смеси по каплям при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ и реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 15 мин при такой же температуре. Реакционную смесь медленно нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 2 ч перед тем, как добавляют насыщенный водный раствор KHSO_4 и EtOAc . Реакционную смесь экстрагируют EtOAc . Объединенный органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют, концентрируют в вакууме и сырой продукт В-10а очищают с помощью хроматографии. В-10а получают в виде смеси двух диастереомеров, который используют на следующей стадии без разделения.

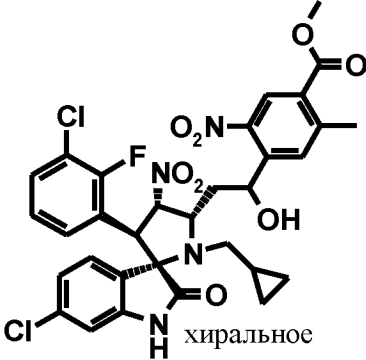
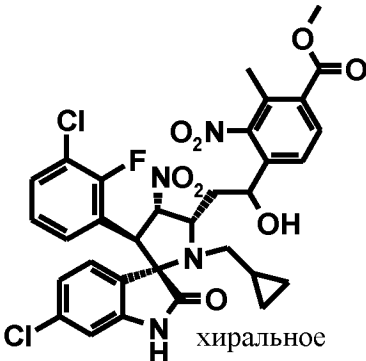
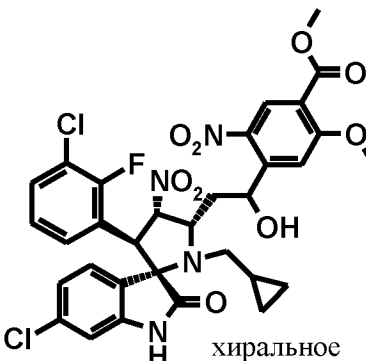
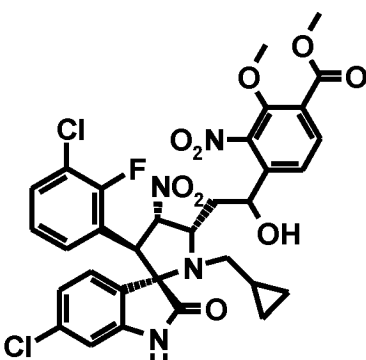
15 Следующие промежуточные соединения В-10 (таблица 7) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений В-8 и различных йодидов В-9.

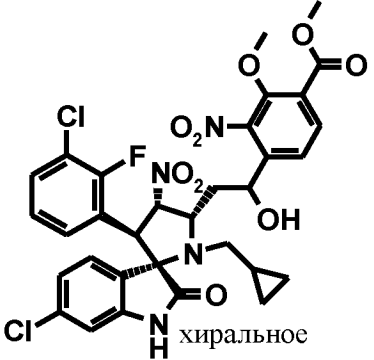
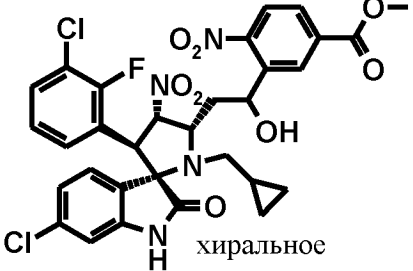
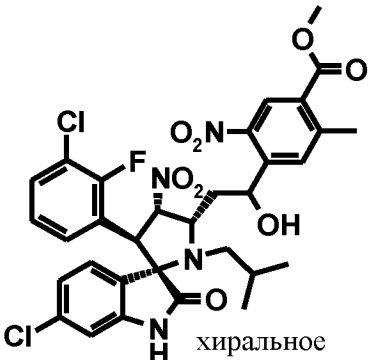
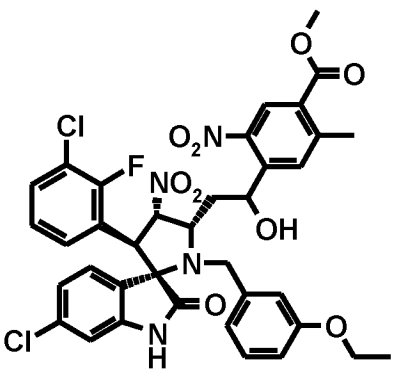
20

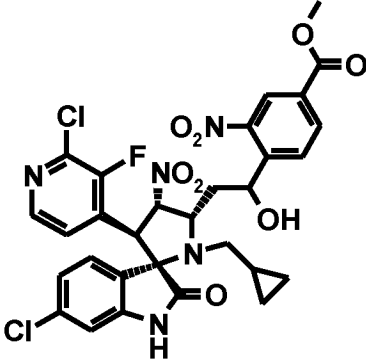
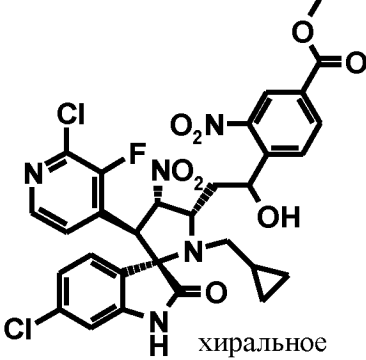
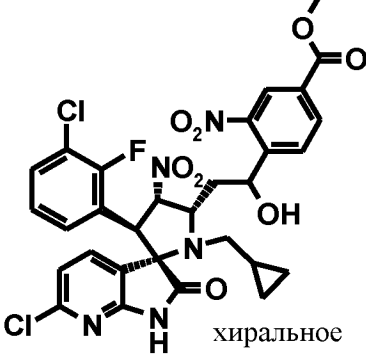
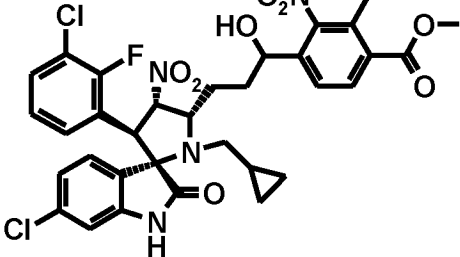
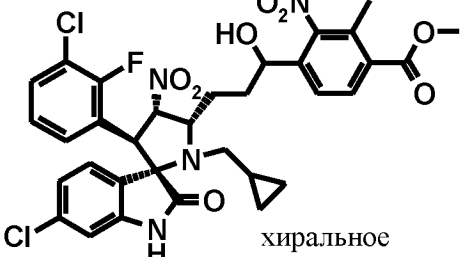
Таблица 7

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-10а	 <p>хиральное</p>	1.58	673	А
В-10б	 <p>хиральное</p>	1.63	687	А
В-10с	 <p>хиральное</p>	1.61	675	А
В-10д	 <p>хиральное</p>	1.62	687	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-10е	 <p>хиральное</p>	1.57	659	А
В-10f	 <p>хиральное</p>	1.53	647	А
В-10g	 <p>хиральное</p>	1.49	675	А
В-10h	 <p>хиральное</p>	1.63	753	А

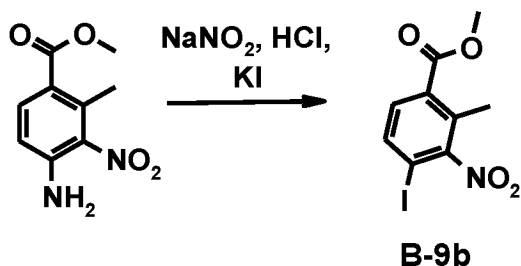
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-10i	 <p>Chemical structure of В-10i: A complex molecule featuring a central carbon atom bonded to a 2-chlorophenyl group, a 2-fluorophenyl group, a 2-nitrophenyl group, and a 2-(cyclopropylmethyl)amino group. The 2-nitrophenyl group is further substituted with a 2-hydroxy-3-methoxyphenyl group. The word "хиральное" (chiral) is written below the structure.</p>	1.61	687	А
В-10j	 <p>Chemical structure of В-10j: Similar to В-10i, but the 2-nitrophenyl group is substituted with a 2-hydroxy-3-methoxyphenyl group. The word "хиральное" (chiral) is written below the structure.</p>	1.62	687	А
В-10k	 <p>Chemical structure of В-10k: Similar to В-10i, but the 2-nitrophenyl group is substituted with a 2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl group. The word "хиральное" (chiral) is written below the structure.</p>	1.52	703	А
В-10l	 <p>Chemical structure of В-10l: Similar to В-10i, but the 2-nitrophenyl group is substituted with a 2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl group. The word "хиральное" (chiral) is written below the structure.</p>	1.58	709	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-10m	 <p>хиральное</p>	1.58	709	А
В-10n	 <p>хиральное</p>	1.54	673	А
В-10o	 <p>хиральное</p>	1.66	698	А
В-10p	 <p>хиральное</p>	1.62	767	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-10q		1.51	674	А
В-10r	 <p>хиральное</p>	1.51	674	А
В-10s	 <p>хиральное</p>	1.48	674	А
В-10t		н.д.	н.д.	-
В-10u	 <p>хиральное</p>	н.д.	н.д.	-

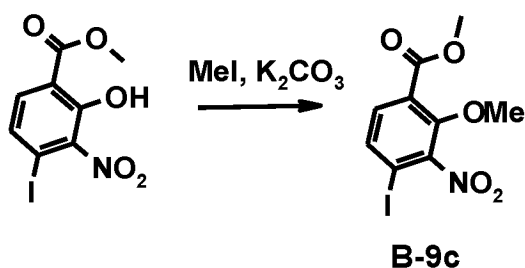
Синтез промежуточных соединений В-9

Экспериментальная методика синтеза В-9b



К раствору сложного метилового эфира 4-амино-2-метил-3-нитро-
 5 бензойной кислоты (2.4 г, 11.0 ммоль) в HCl (25 мл) при 0 °С медленно
 добавляют нитрит натрия и смесь перемешивают в течение 30 мин при такой же
 температуре. Йодид калия (5.7 г, 34.0 ммоль) порциями добавляют при 0 °С и
 смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляют
 воду и Et₂O. Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют Et₂O. Объединенный
 10 органический слой сушат (MgSO₄), фильтруют, концентрируют в вакууме и
 сырой продукт **В-9b** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Экспериментальная методика синтеза В-9c

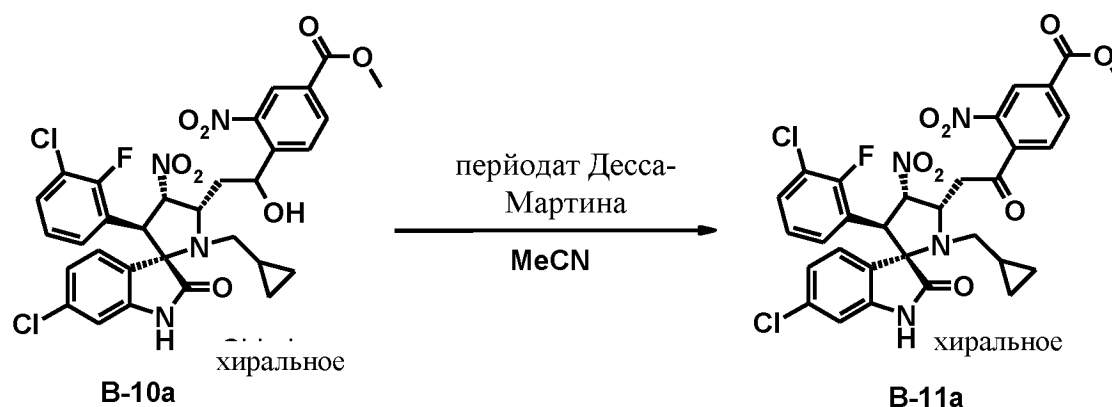


К раствору сложного метилового эфира 2-гидрокси-4-йод-3-нитро-
 15 бензойной кислоты (1.0 г, 3.1 ммоль) добавляют карбонат калия (1.3 г, 9.3
 ммоль) и метил йодид (0.4 мл, 6.2 ммоль) при КТ. Реакционную смесь
 перемешивают при КТ в течение 4 ч. К смеси добавляют воду и образовавшееся
 твердое вещество фильтруют и сушат с получением промежуточного соединения
В-9c.

Таблица 8

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-9b		1.25	н.д.	А
В-9c		1.19	338	А

Синтез промежуточных соединений В-11

Экспериментальная методика синтеза В-11а

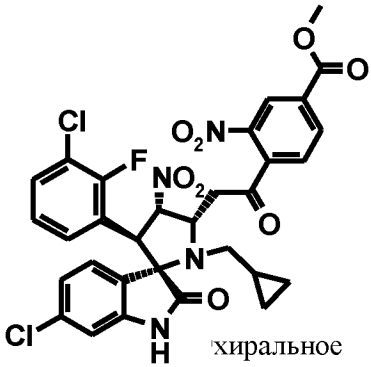
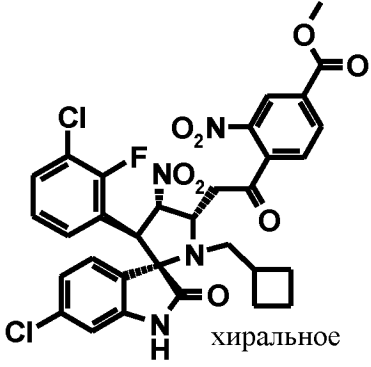

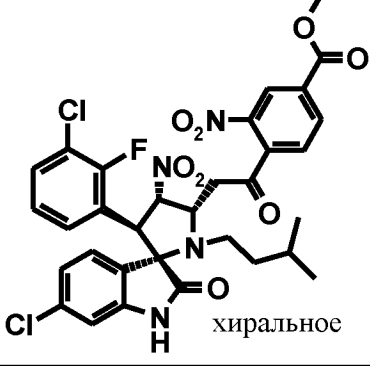
5

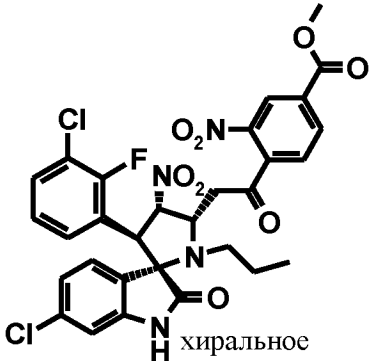
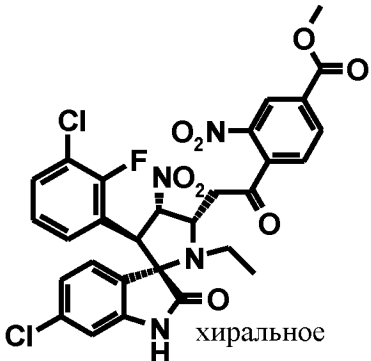
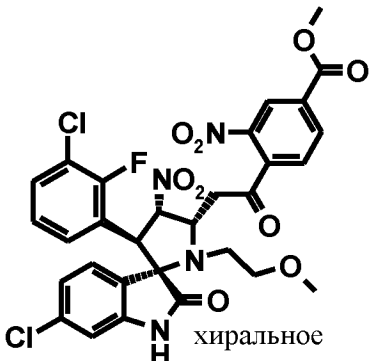
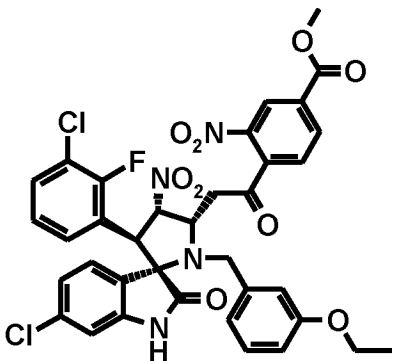
К раствору промежуточного соединения **В-10а** (1 г, 1.49 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют NaHCO_3 (0.34 г, 1.49 ммоль) и перемешивают в течение 5 мин перед тем, как к смеси добавляют порциями периодат Десса-Мартина (1.26 г, 2.97 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч при КТ перед разбавлением H_2O , насыщенным NaHCO_3 и EtOAc . Реакционную смесь экстрагируют EtOAc . Объединенный органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют, концентрируют в вакууме и сырой продукт **В-11а** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

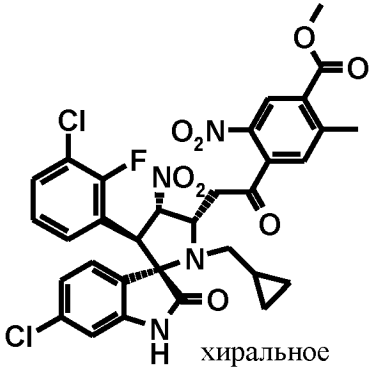
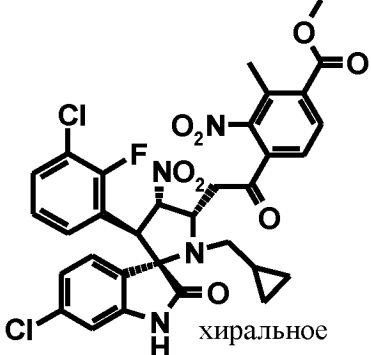
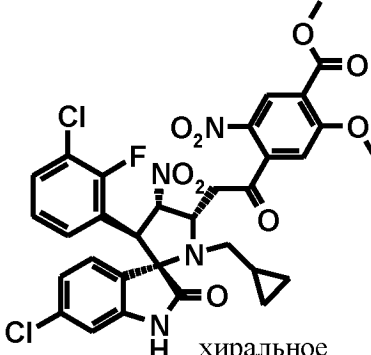
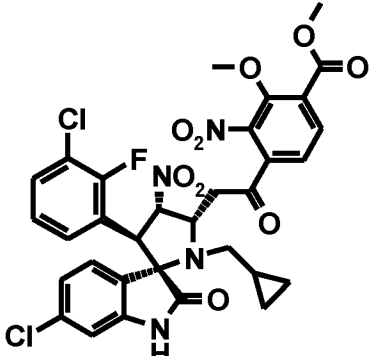
Следующие промежуточные соединения **В-11** (таблица 9) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **В-10**.

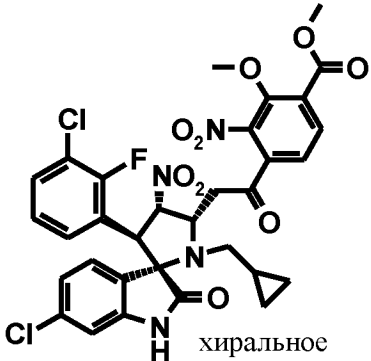
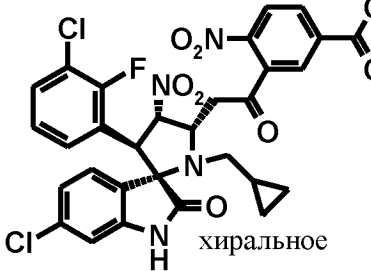
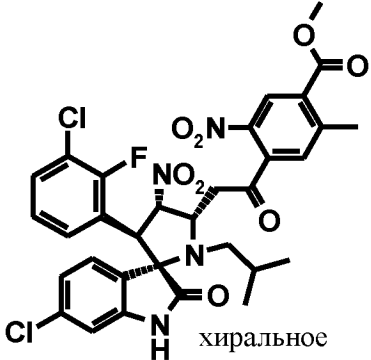
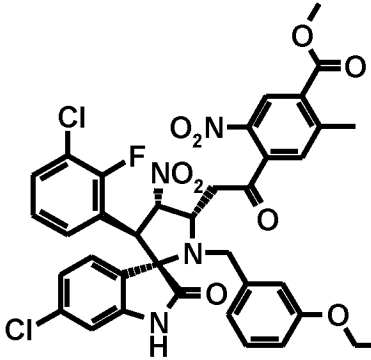
15

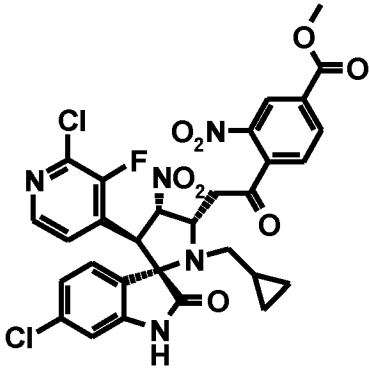

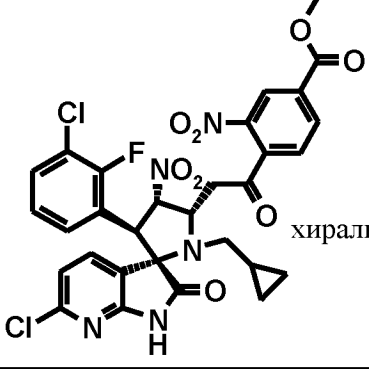
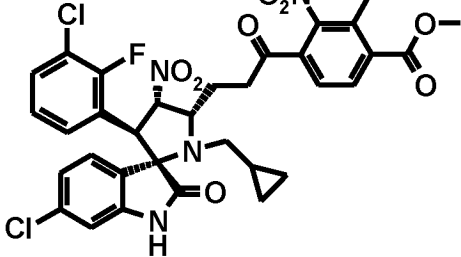
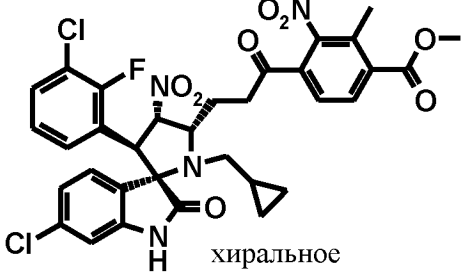
Таблица 9

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-11a	 <p>хиральное</p>	1.57	671	А
В-11b	 <p>хиральное</p>	1.66	685	А
В-11c	 <p>хиральное</p>	1.64	673	А
В-11d	 <p>хиральное</p>	1.65	687	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-11e	 <p>хиральное</p>	1.60	659	А
В-11f	 <p>хиральное</p>	1.56	645	А
В-11g	 <p>хиральное</p>	1.50	675	А
В-11h	 <p>хиральное</p>	1.63	751	А

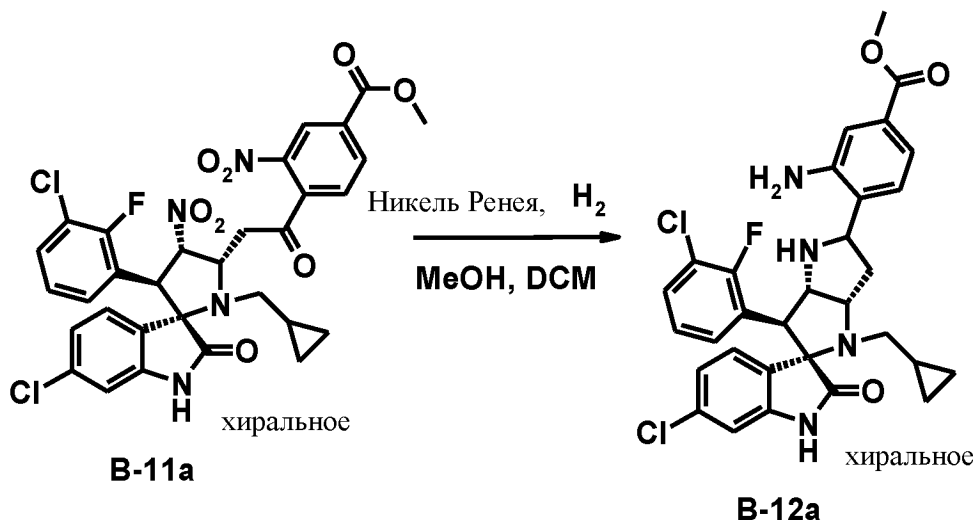
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-11i	 <p>хиральное</p>	1.63	685	А
В-11j	 <p>хиральное</p>	1.62	685	А
В-11k	 <p>хиральное</p>	1.57	701	А
В-11l	 <p>хиральное</p>	1.54	701	А

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-11m	 <p>хиральное</p>	1.54	701	А
В-11n	 <p>хиральное</p>	1.56	671	А
В-11o	 <p>хиральное</p>	1.70	687	А
В-11p	 <p>хиральное</p>	1.65	765	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
B-11q		1.55	672	A
B-11r		1.55	672	A
B-11s		0.89	672	J
B-11t		0.98	699	E
B-11u		0.98	699	E

Синтез промежуточных соединений В-12

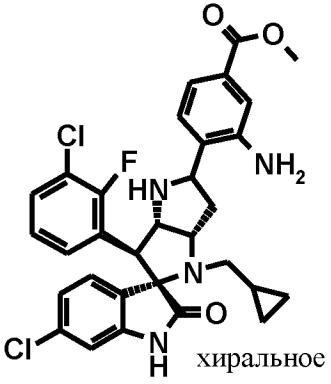
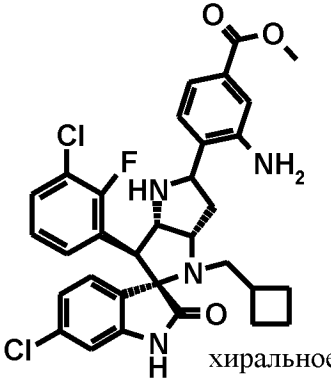
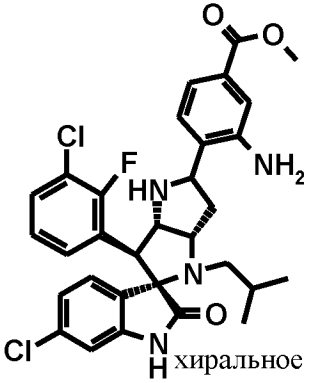
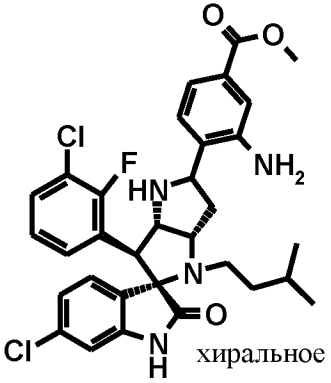
Экспериментальная методика синтеза В-12а (метод I)

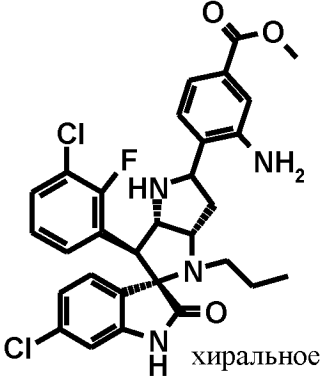
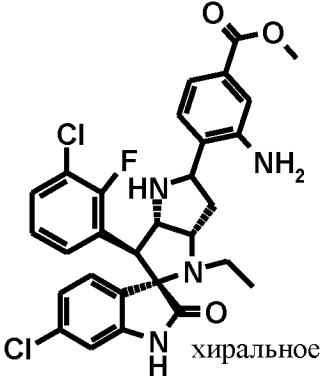
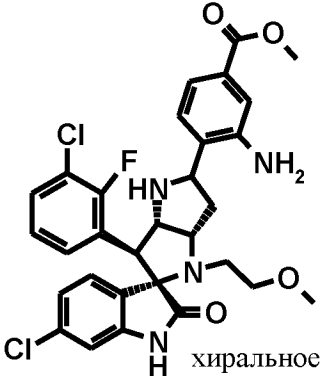
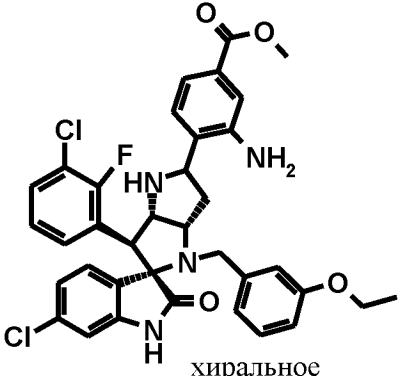


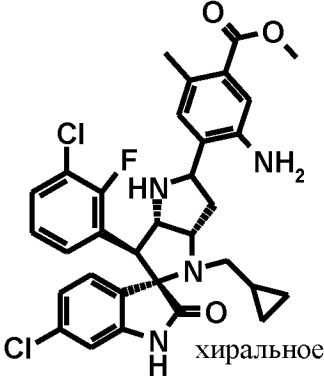
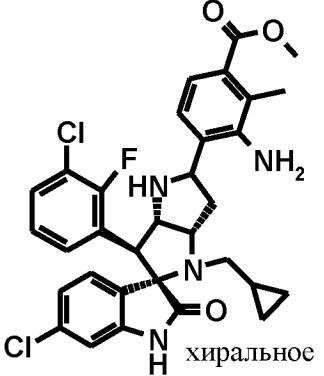
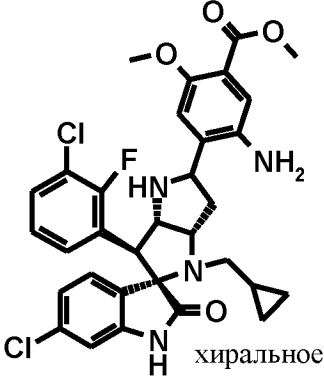
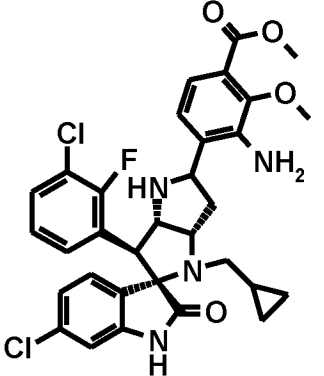
К раствору промежуточного соединения **В-11а** (1.10 г, 1.60 ммоль) в MeOH (6 мл) и ДХМ (9 мл) в автоклаве добавляют каталитическое количество никеля Ренея и реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч в атмосфере водорода (8 бар). Добавляют дополнительно никель Ренея и реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 24 ч в атмосфере водорода (8 бар). Реакционную смесь фильтруют (Celite[®]) и растворители удаляют в вакууме. остаток растворяют в EtOAc и добавляют насыщенный водный раствор NaHCO₃. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой сушат (MgSO₄), фильтруют, концентрируют в вакууме и сырой продукт **В-12а** очищают с помощью хроматографии при необходимости. Промежуточное соединение **В-12а** получают в виде смеси двух диастереомеров, которое используют на следующей стадии без дополнительного разделения.

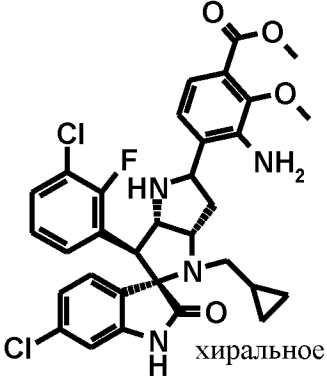
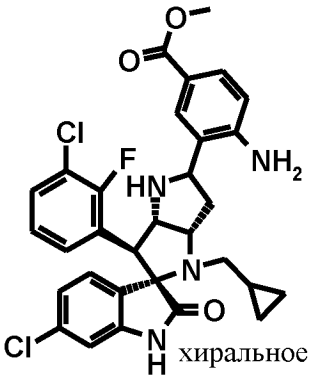
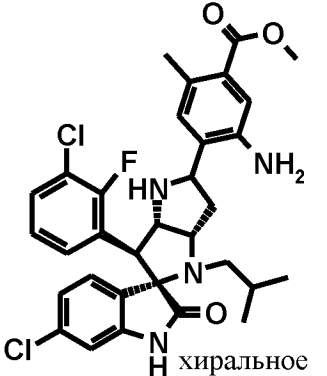
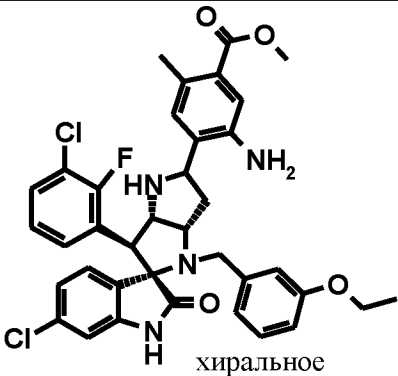
Следующие промежуточные соединения **В-12** (таблица 10) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **В-11**.

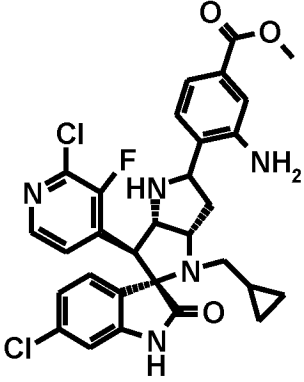
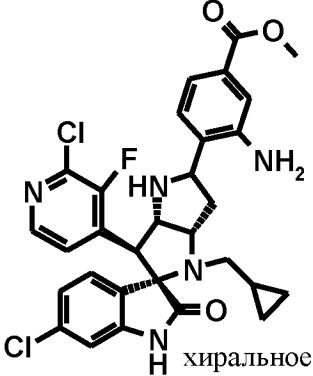
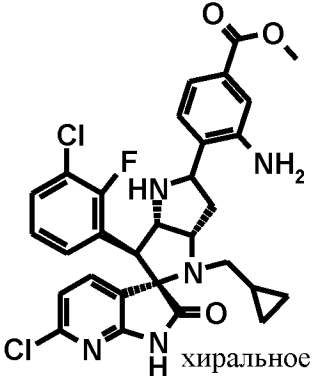
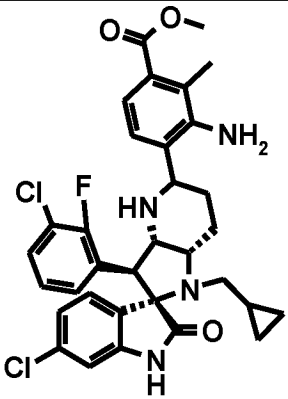
Таблица 10

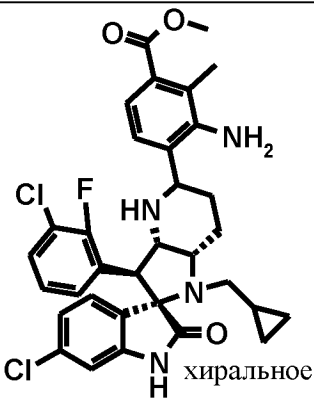
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-12а	 <p>хиральное</p>	1.52	595	А
В-12b	 <p>хиральное</p>	1.59	609	А
В-12с	 <p>хиральное</p>	1.58	597	А
В-12d	 <p>хиральное</p>	1.62	611	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
В-12e	 <p>хиральное</p>	1.53	583	А
В-12f	 <p>хиральное</p>	1.48	568	А
В-12g	 <p>хиральное</p>	1.40	599	А
В-12h	 <p>хиральное</p>	1.56	675	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
В-12i	 <p>Chemical structure of В-12i: A complex molecule featuring a central chiral center (marked 'хиральное') bonded to a 2-chlorophenyl ring, a 2-fluorophenyl ring, a 2-amino-5-methoxyphenyl ring, a 2-chlorophenyl ring, and a cyclopropylmethyl group. The cyclopropylmethyl group is attached to a nitrogen atom that is also bonded to a carbonyl group and a hydrogen atom.</p>	1.55	609	А
В-12j	 <p>Chemical structure of В-12j: Similar to В-12i, but with a different substitution pattern on the 5-position of the phenyl ring (2-amino-3-methoxyphenyl).</p>	1.58	609	А
В-12k	 <p>Chemical structure of В-12k: Similar to В-12i, but with a different substitution pattern on the 5-position of the phenyl ring (2-amino-4-methoxyphenyl).</p>	1.42	625	А
В-12l	 <p>Chemical structure of В-12l: Similar to В-12i, but with a different substitution pattern on the 5-position of the phenyl ring (2-amino-3,4-dimethoxyphenyl).</p>	1.55	625	А

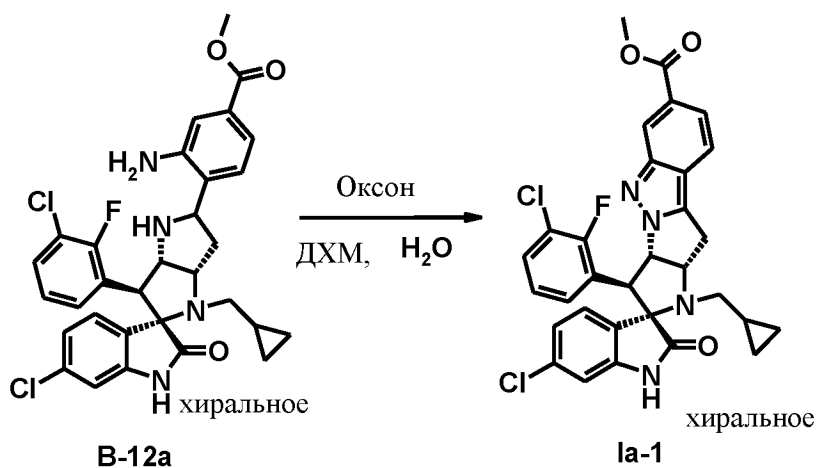
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
В-12m	 <p>хиральное</p>	1.55	625	А
В-12n	 <p>хиральное</p>	1.50	595	А
В-12o	 <p>хиральное</p>	1.63	611	А
В-12p	 <p>хиральное</p>	1.61	689	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
В-12q		1.48	596	А
В-12r		1.48	596	А
В-12s		1.44	596	А
В-12t		1.61	623	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
B-12u		1.61	623	A

Синтез соединений (**Ia**) в соответствии с изобретением

Экспериментальная методика синтеза **Ia-1** (метод J)

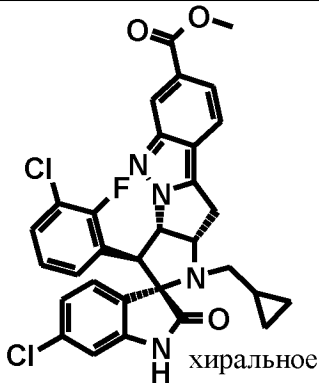
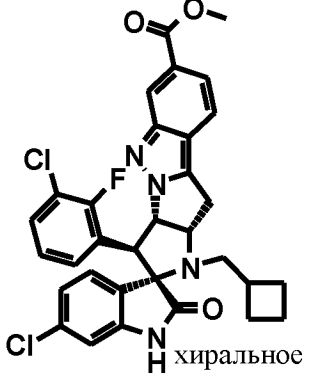
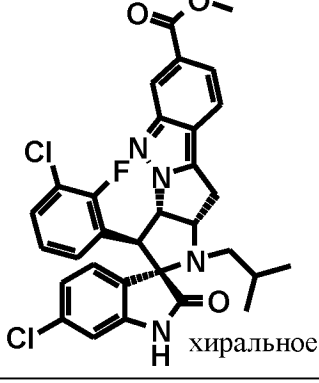
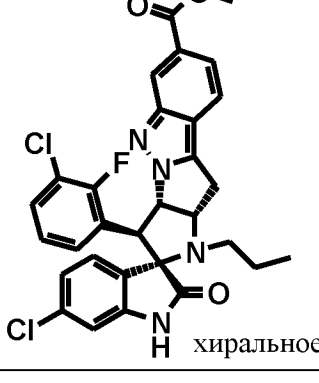


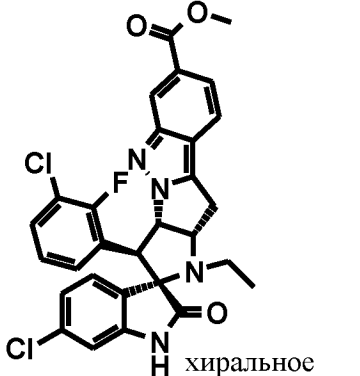
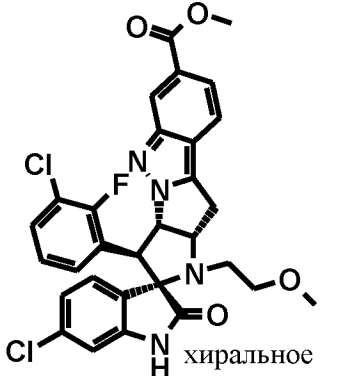
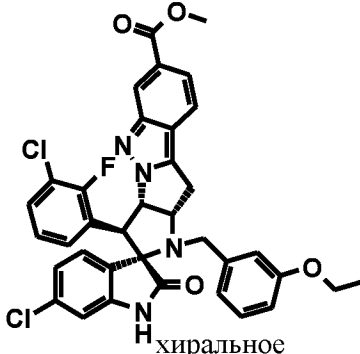
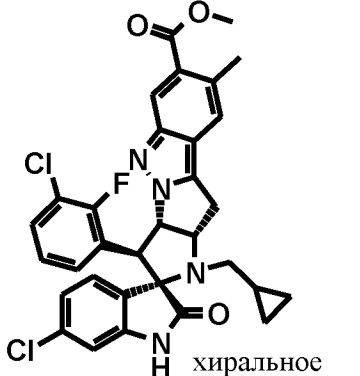
5 К раствору промежуточного соединения **B-12a** (329 мг, 0.65 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляют раствор Oxone[®] (793 мг, 1.29 ммоль) в H₂O (7 мл) при 0 °С по каплям. двухфазную реакционную смесь энергично перемешивают в течение 20 мин при 0 °С и в течение дополнительных 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляют H₂O и экстрагируют ДХМ. Объединенный органический слой сушат

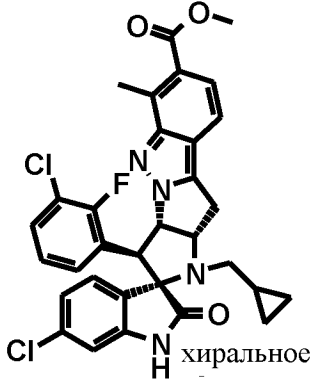
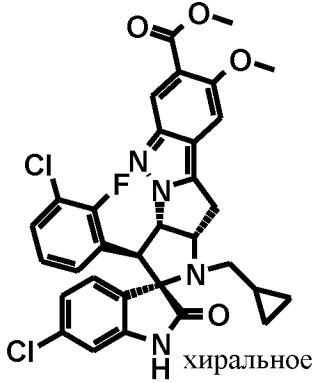
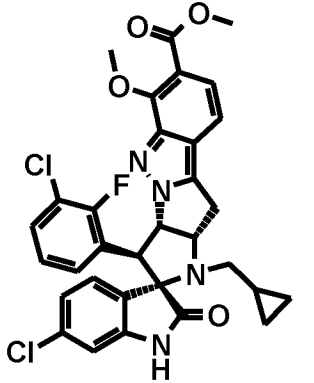
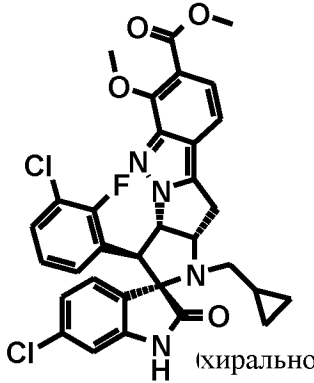
10 (MgSO₄), фильтруют, концентрируют в вакууме и сырой продукт очищают с помощью хроматографии, с получением соединения **Ia-1**.

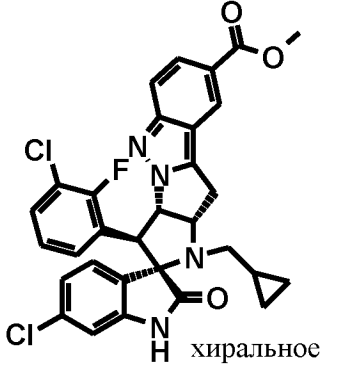
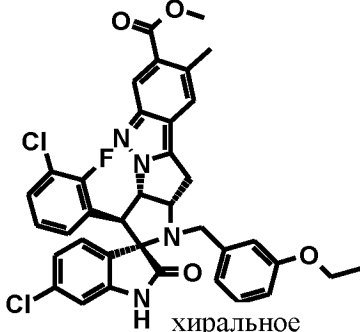
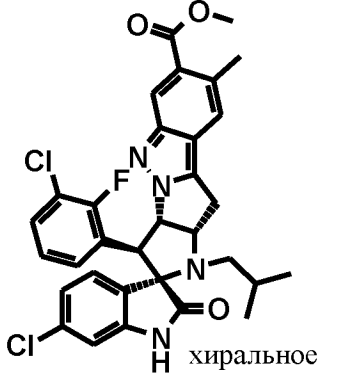
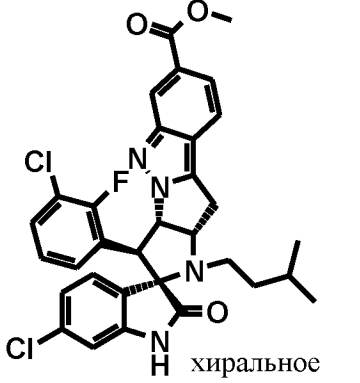
Следующие соединения (**Ia**) (таблица 11) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **B-12**.

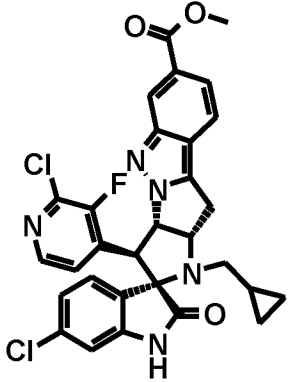
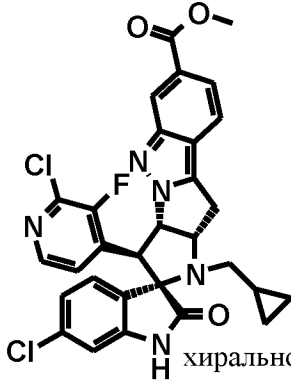
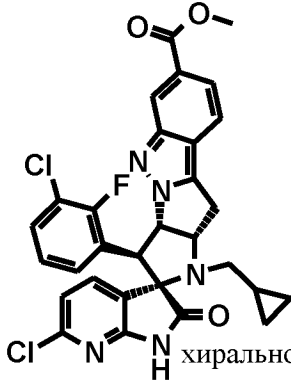
Таблица 11

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
1a-1	 хиральное	1.60	591	A
1a-2	 хиральное	1.67	605	A
1a-3	 хиральное	1.64	593	A
1a-4	 хиральное	1.59	579	A

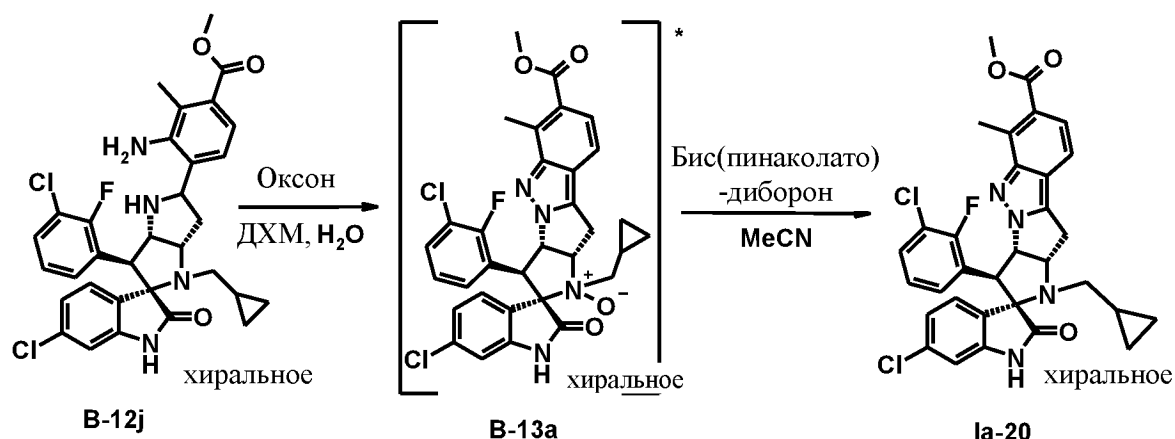
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-5	 <p>хиральное</p>	1.54	565	А
Ia-6	 <p>хиральное</p>	1.49	595	А
Ia-7	 <p>хиральное</p>	1.59	671	А
Ia-8	 <p>хиральное</p>	1.64	605	А

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-9	 <p>хиральное</p>	1.63	605	А
Ia-10	 <p>хиральное</p>	1.50	621	А
Ia-11	 <p>хиральное</p>	1.58	621	А
Ia-12	 <p>хиральное</p>	1.58	621	А

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-13	 <p>хиральное</p>	1.59	591	А
Ia-14	 <p>хиральное</p>	1.69	685	А
Ia-15	 <p>хиральное</p>	1.67	607	А
Ia-16	 <p>хиральное</p>	1.66	607	А

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-17		1.48	592	А
Ia-18	 хиральное	1.48	592	А
Ia-19	 хиральное	1.48	592	А

Синтез дополнительных соединений (**Ia**) в соответствии с изобретением
Экспериментальная методика синтеза **Ia-20** (метод **J** + метод **K**)

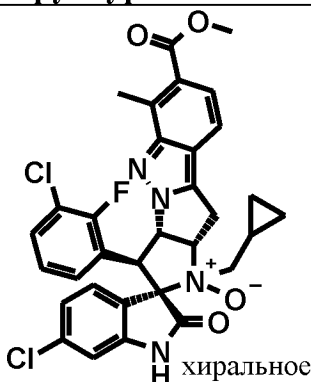
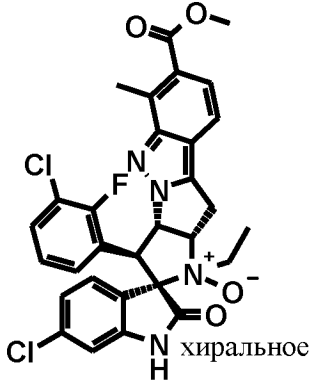
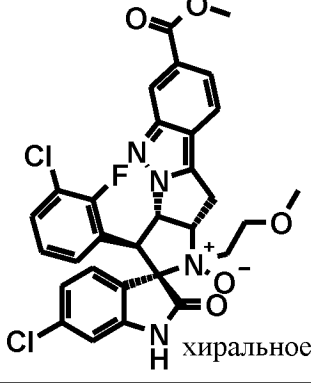
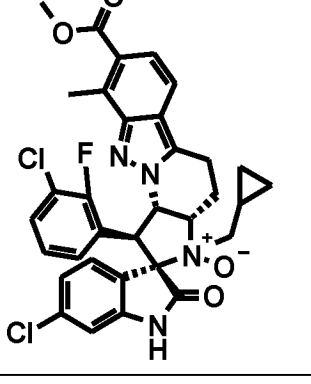


* размещение чрезмерного окисления/образования N-оксида не полностью
 5 ясно. **B-13a**, как изображено на схеме, кажется вероятным.

К раствору промежуточного соединения **B-12j** (417 мг, 0.68 ммоль) в ДХМ
 (10 мл) по каплям добавляют раствор Oxone[®] (841 мг, 1.37 ммоль) в H₂O (7 мл)
 при 0 °С. Двухфазную реакционную смесь энергично перемешивают в течение
 20 мин при 0 °С и в течение дополнительных 6 ч при КТ. Реакционную смесь
 10 разбавляют H₂O и экстрагируют ДХМ. Объединенный органический слой сушат
 (MgSO₄), фильтруют, концентрируют в вакууме, с получением сырой смеси = **Ia-**
20 и окисленной формы **B-13a** (M+N = 621). Эту смесь растворяют в MeCN (4.2
 мл) и добавляют бис(пинаколато)диборон (326 мг, 1.28 ммоль). Реакционную
 смесь нагревают в условиях микроволнового облучения до 100 °С в течение 30
 15 мин. Реакционную смесь разбавляют H₂O и экстрагируют ДХМ. Объединенный
 органический слой сушат (MgSO₄), фильтруют, концентрируют в вакууме и
 сырой продукт очищают с помощью хроматографии с получением соединения
Ia-20.

Следующие сверхокисленные соединения **B-13** (таблица 12) можно
 20 получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных
 соединений **B-12** и можно восстановить до дополнительных соединений (**Ia**)
 (таблица 13).

Таблица 12

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	метод ВЭЖХ
В-13а	 <p>хиральное</p>	0.96	621	С
В-13b	 <p>хиральное</p>	0.89	565	С
В-13с	 <p>хиральное</p>	0.94	611	С
В-13d	 <p>хиральное</p>	0.95	635	Е

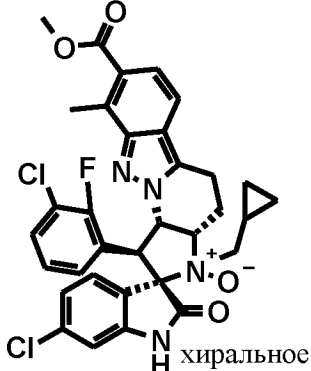
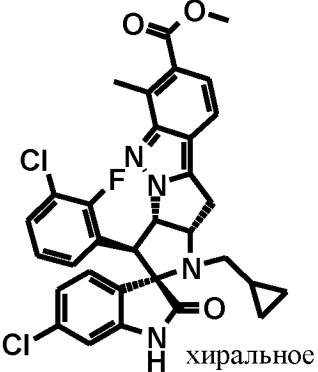
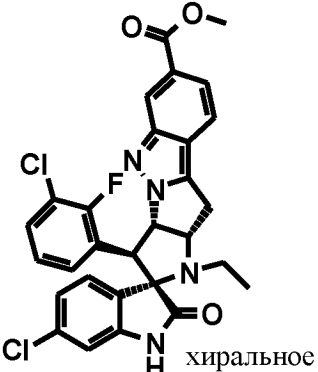
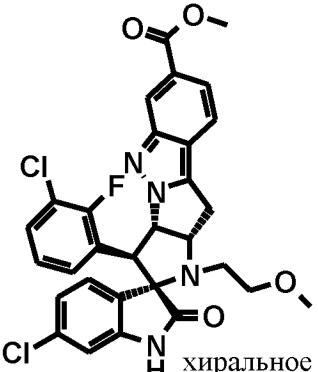
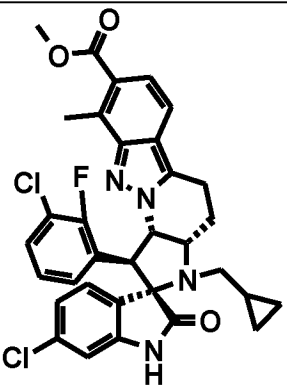
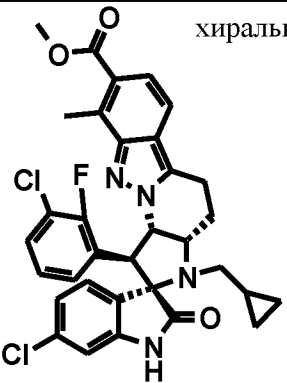
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-13е	 <p>хиральное</p>	0.95	635	Е

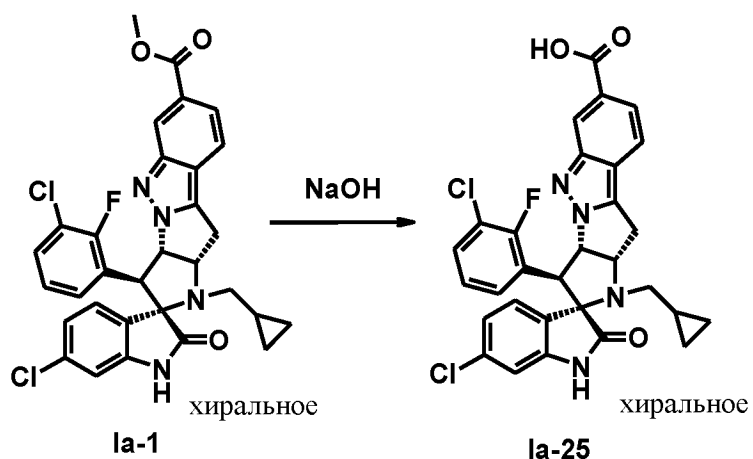
Таблица 13

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-20	 <p>хиральное</p>	1.66	605	А
Ia-21	 <p>хиральное</p>	1.54	565	А
Ia-22	 <p>хиральное</p>	1.46	595	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ia-23		1.01	619	E
Ia-24	 хиральное	1.01	619	E

Синтез дополнительных соединений (Ia) с помощью сложноэфирного омыления

Экспериментальная методика синтеза Ia-25



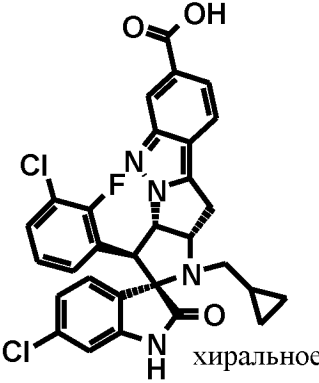
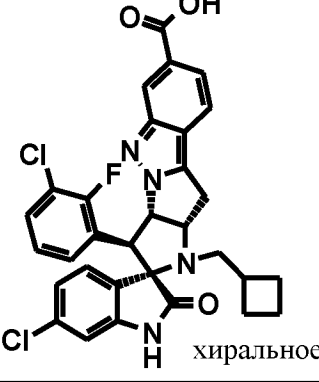
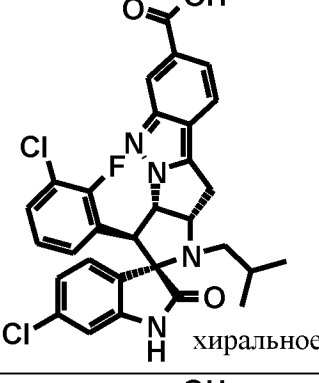
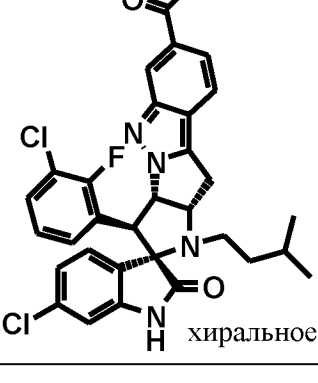
5

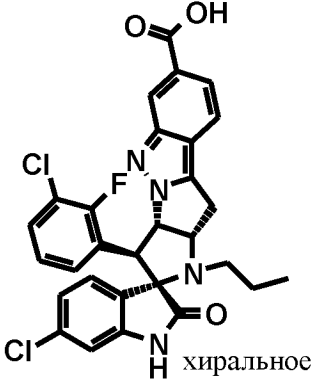
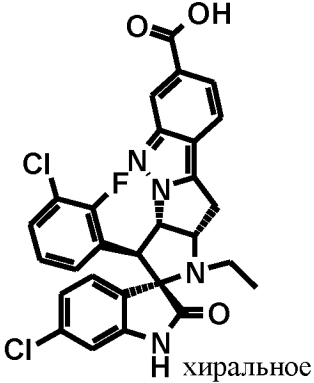
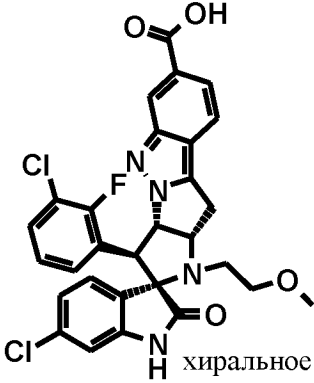
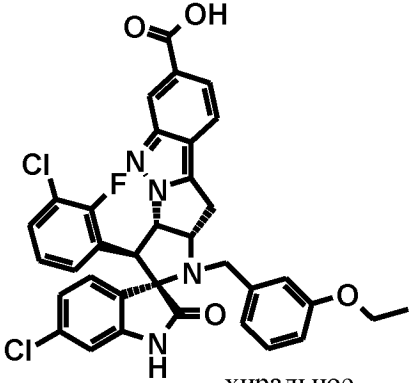
Ia-1 (405 мг, 0.69 ммоль) растворяют в ТГФ (30 мл) и добавляют водн. раствор NaOH (2 мл, 8 М). Реакционную смесь перемешивают при 70 °С в течение 8 ч. После подкисления 2 М водн. раствором HCl и экстрагирования EtOAc органическую фазу сушат MgSO₄. Очистка с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ приводит к получению чистого **Ia-25**.

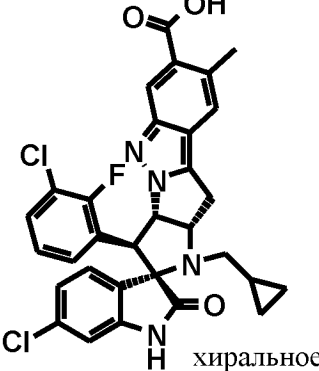
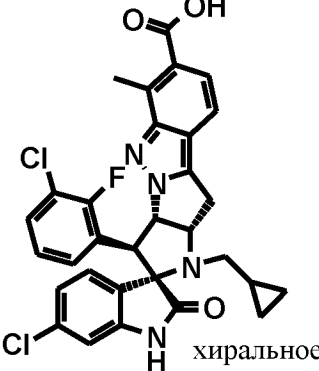
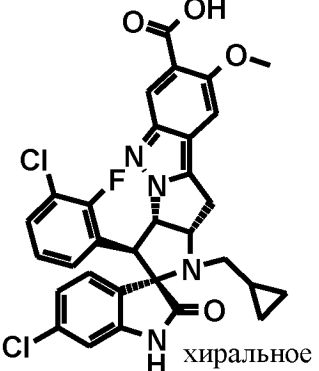
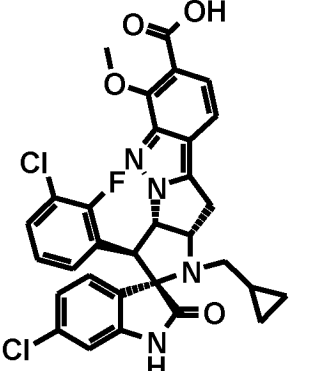
10

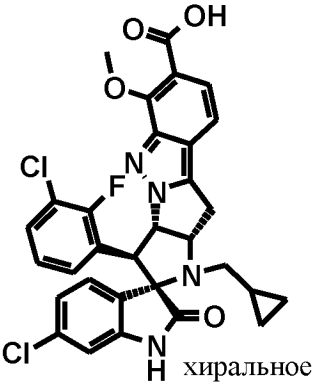
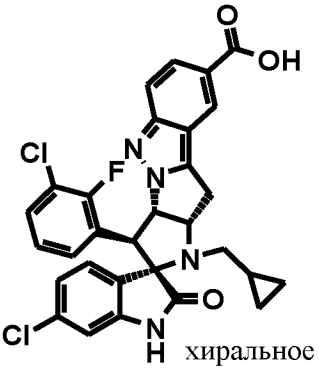
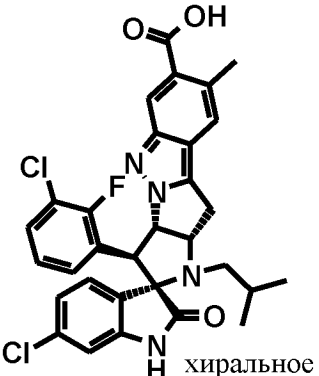
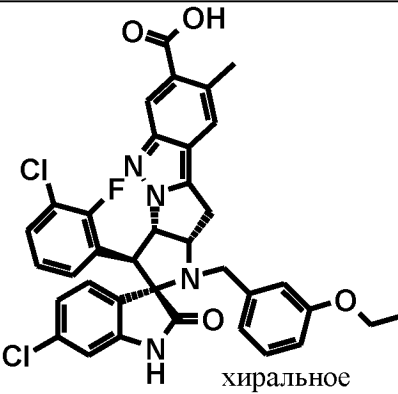
Следующие соединения (**Ia**) (таблица 14) можно получить аналогичным образом, исходя из изначально полученных соединений (**Ia**).

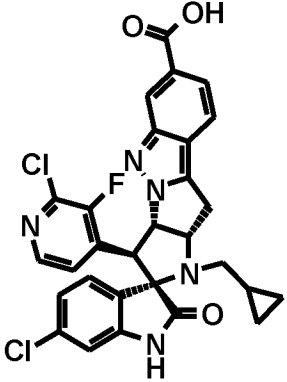
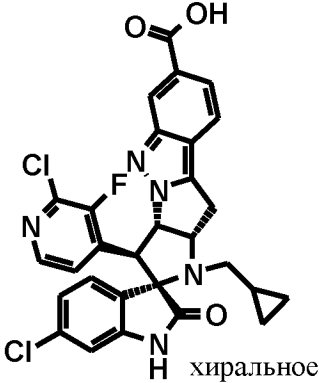
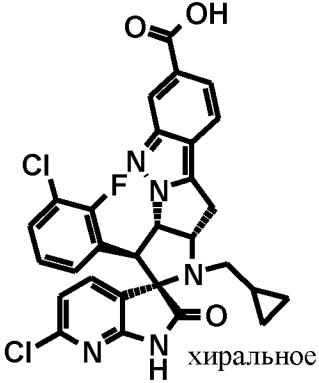
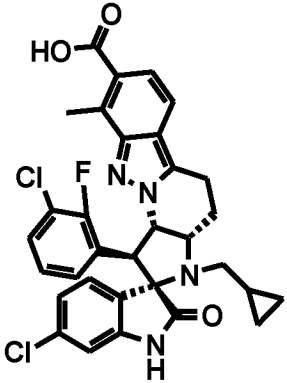
Таблица 14

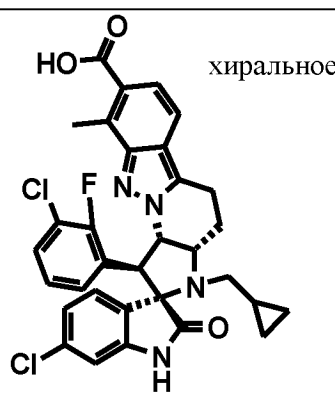
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-25		1.04	577	A
Ia-26		1.10	591	A
Ia-27		1.09	579	A
Ia-28		1.14	593	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-29	 <p>хиральное</p>	1.06	565	А
Ia-30	 <p>хиральное</p>	1.00	551	А
Ia-31	 <p>хиральное</p>	0.95	581	А
Ia-32	 <p>хиральное</p>	1.11	657	А

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-33	 <p>хиральное</p>	1.07	591	A
Ia-34	 <p>хиральное</p>	1.03	591	A
Ia-35	 <p>хиральное</p>	1.04	607	A
Ia-36		1.04	607	A

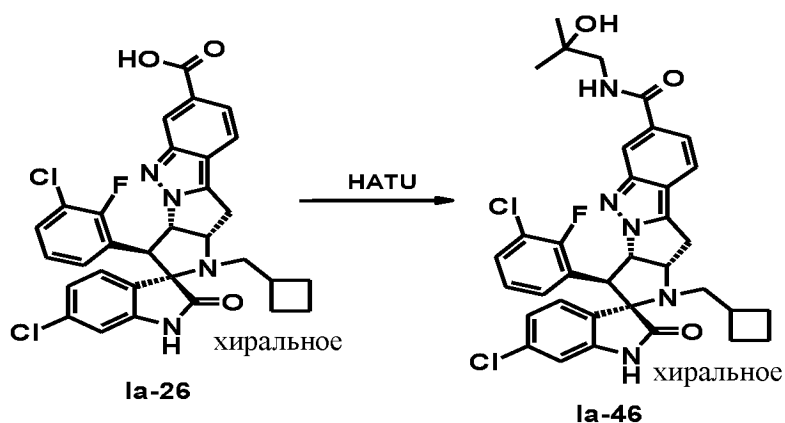
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-37	 <p>хиральное</p>	1.04	607	А
Ia-38	 <p>хиральное</p>	1.01	577	А
Ia-39	 <p>хиральное</p>	1.09	593	А
Ia-40	 <p>хиральное</p>	1.13	671	А

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-41		1.02	578	A
Ia-42		1.02	578	A
Ia-43		1.02	578	A
Ia-44		1.07	605	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ia-45	 хиральное	1.07	605	A

Синтез дополнительных соединений (Ia) с помощью амидирования

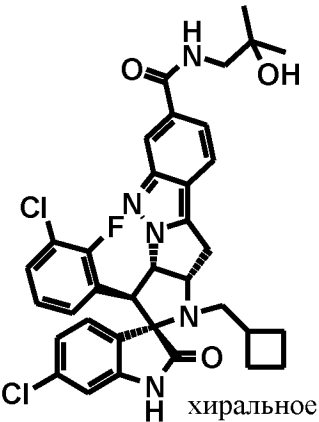
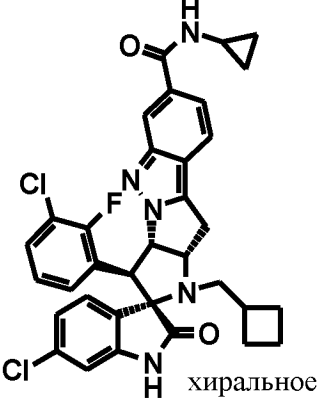
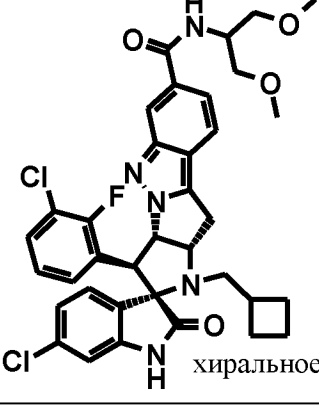
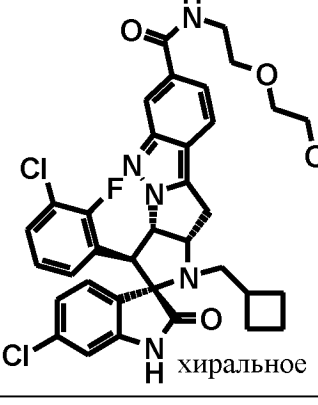
Экспериментальная методика синтеза Ia-46

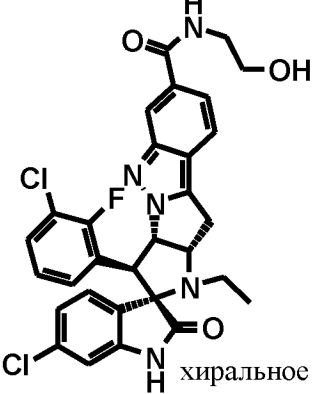
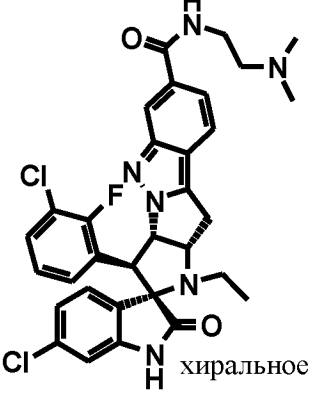
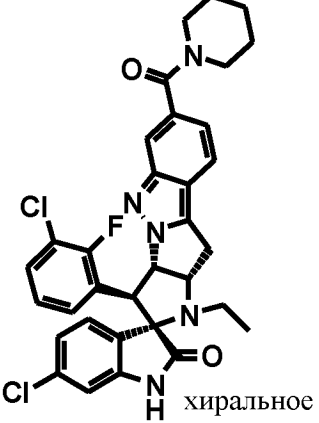
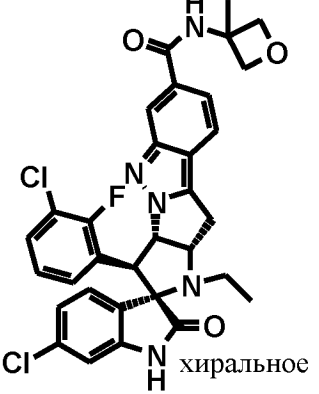


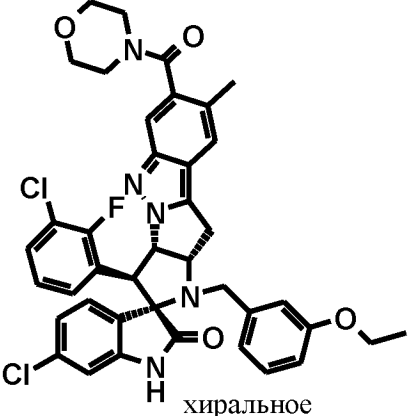
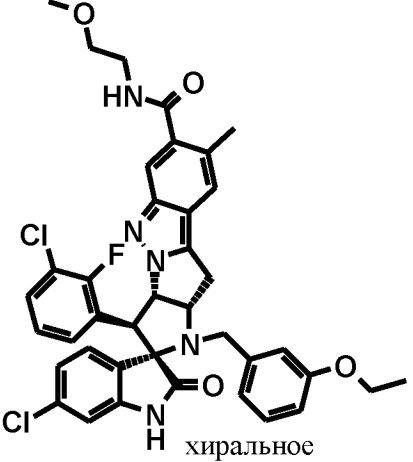
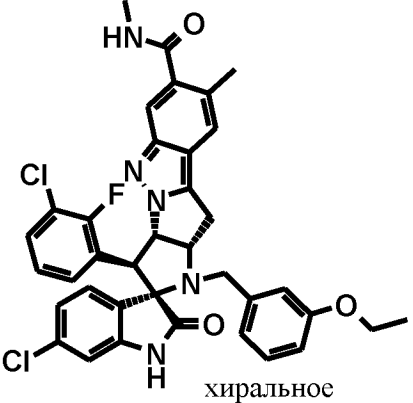
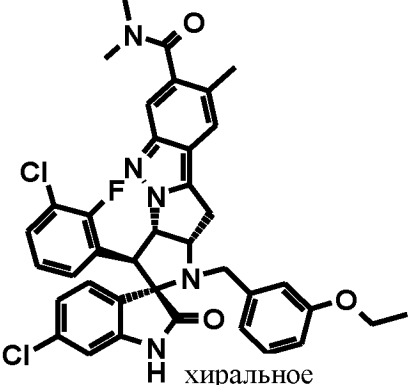
- 5 **Ia-26** (10 мг, 0.02 ммоль) растворяют в безводном ТГФ (1 мл) и добавляют при КТ HATU (8 мг, 0.02 ммоль). После добавления DIPEA (3.4 мг, 0.03 ммоль) реакционной смеси дают перемешаться при КТ в течение 15 мин. Добавляют 1-амино-2-метилпропан-2-ол (2 М в ТГФ, 1.5 мг, 0.02 ммоль) и реакционной смеси дают перемешаться в течение дополнительных 60 мин. Сырую реакционную
- 10 смесь поддают обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением чистого **Ia-46**.

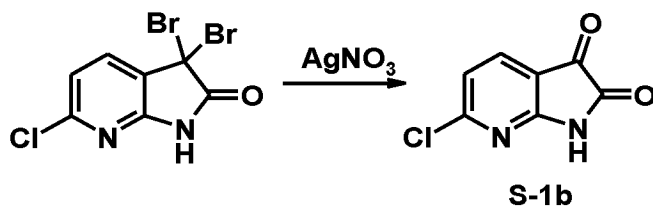
Следующие соединения (**Ia**) (Таблица 15) можно получить аналогичным образом, исходя из изначально полученных соединений (**Ia**).

Таблица 15

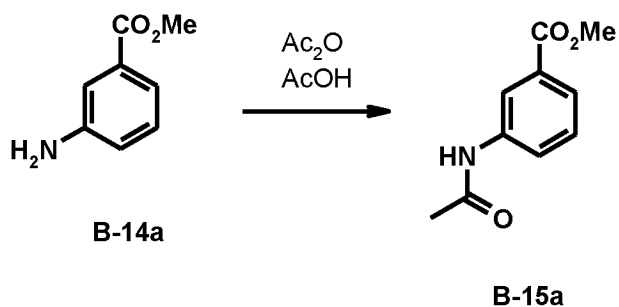
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
1a-46	 <p>хиральное</p>	1.43	662	A
1a-47	 <p>хиральное</p>	1.49	630	A
1a-48	 <p>хиральное</p>	1.51	692	A
1a-49	 <p>хиральное</p>	1.46	692	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-50	 <p>хиральное</p>	1.22	594	А
Ia-51	 <p>хиральное</p>		621	А
Ia-52	 <p>хиральное</p>	1.50	618	А
Ia-53	 <p>хиральное</p>	1.33	620	А

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ia-54	 <p>хиральное</p>	1.52	740	А
Ia-55	 <p>хиральное</p>	1.51	728	А
Ia-56	 <p>хиральное</p>	1.49	684	А
Ia-57	 <p>хиральное</p>	1.54	698	А

Синтез исходного вещества S-1Экспериментальная методика синтеза S-1b

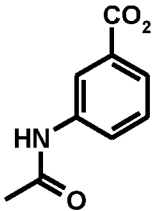
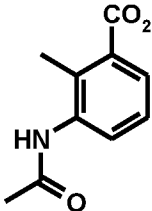
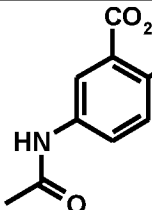
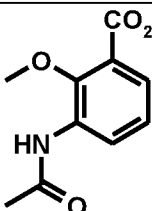
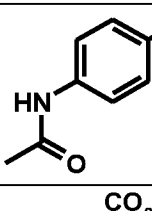
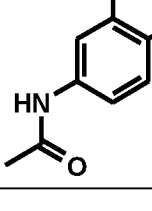
- 5 3,3-Дибром-6-хлор-1,3-дигидро-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (7.6 г, 23.3 ммоль) суспендируют в ацетонитриле (500 мл) и воде (25 мл). Добавляют AgNO₃ (8.9 г, 52.7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении и добавляют EtOAc. Фазы разделяют и органический слой сушат MgSO₄. Удаление растворителей дает
- 10 получение чистого 6-хлор-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2,3-диона **S-1b**.

Синтез промежуточных соединений В-15Экспериментальная методика синтеза В-15а

- 15 К раствору **В-14а** (1 экв.) в толуоле добавляют Ac₂O (1.05 экв.) по каплям при нагревании с обратным холодильником и смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение нескольких минут. Продукт **В-15а** можно выкристаллизовывать из смеси с помощью охлаждения и дальнейшего разбавления.

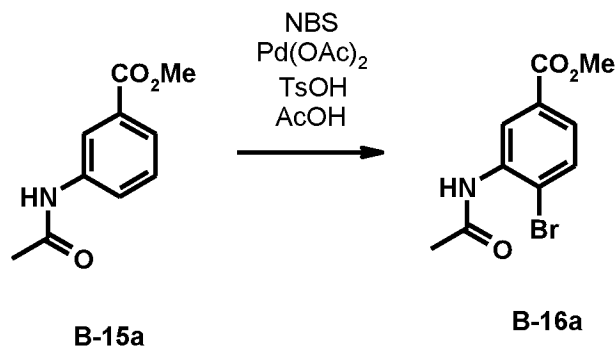
- 20 Следующие промежуточные соединения **В-15** (таблица 15-1) можно получить аналогичным образом, исходя из различных анилинов **В-14**.

Таблица 15-1

№	структура	$[M+H]^+$
B-15a	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(C(=O)OC)cc1</chem>	194
B-15b	 <chem>CC(=O)Nc1cc(C)c(C(=O)OC)cc1</chem>	208
B-15c	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(OC)c(C(=O)OC)c1</chem>	224
B-15d	 <chem>CC(=O)Nc1cc(OC)c(C(=O)OC)cc1</chem>	224
B-15e	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(C(=O)OC)cc1</chem>	194
B-15f	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(C)cc1C(=O)OC</chem>	208

Синтез промежуточных соединений В-16

Экспериментальная методика синтеза В-16а

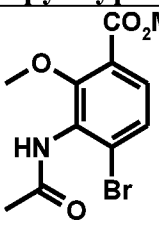

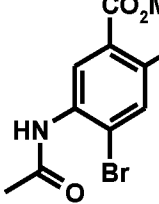


К раствору **В-15а** (1 экв.) в AcOH добавляют моногидрат TsOH (0.5 экв.) и Pd(OAc)₂ (0.03 экв.). Смесь нагревают до 75-80 °С и порциями добавляют NBS (1.1 экв.). После перемешивания при 75-80 °С в течение нескольких минут, раствор охлаждают и добавляют воду. Продукт **В-16а** можно выделить с помощью фильтрации.

Следующие промежуточные соединения **В-16** (таблица 15-2) можно получить аналогичным образом, исходя из различных ацетамидов **В-15**.

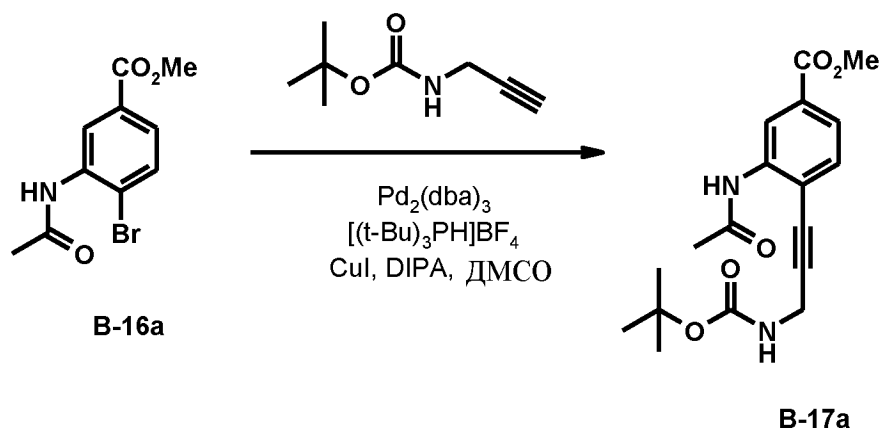
Таблица 15-2

№	структура	[M+H] ⁺
В-16а		273
В-16b		287
В-16с		303

№	структура	[M+H] ⁺
B-16d		303
B-16e		273
B-16f		287

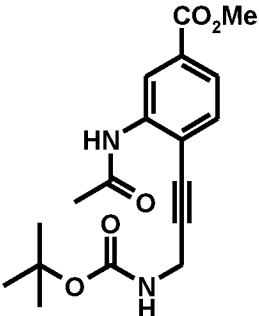
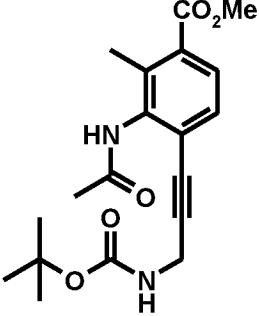
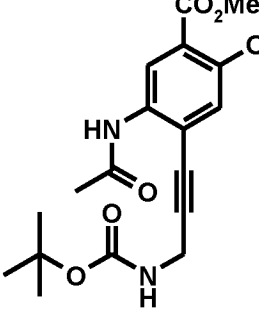
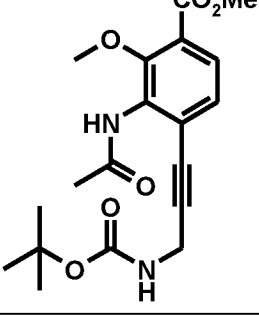
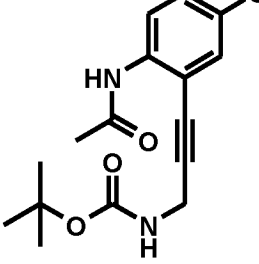
Синтез промежуточных соединений В-17

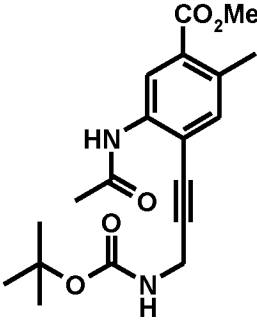
Экспериментальная методика синтеза В-17а



- 5 К суспензии **В-16а** (1 экв.) в ДМСО добавляют Вос-проп-2-инил-амин (1.3 экв.), CuI (0.02 экв.), Pd₂(dba)₃ (0.01 экв.), [(tBu)₃P]BF₄ (0.04 экв.) и DIPA (5 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. После охлаждения суспензии и добавление воды продукт **В-17а** можно выделить с помощью фильтрации.
- 10 Следующие промежуточные соединения **В-17** (таблица 15-3) можно получить аналогичным образом, исходя из различных бромацетамидов **В-16**.

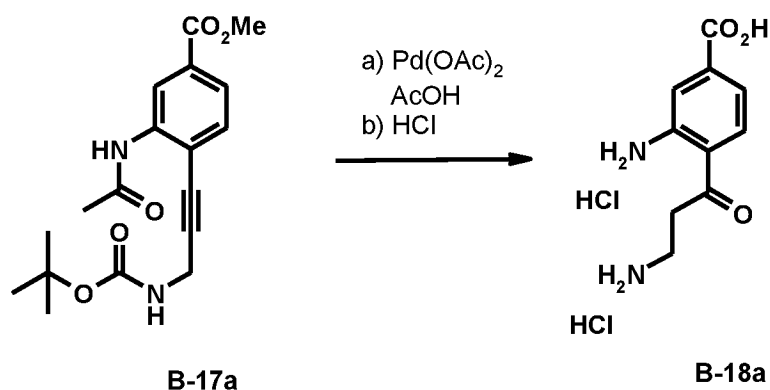
Таблица 15-3

№	структура	$[M+H]^+$
B-17a		347
B-17b		361
B-17c		377
B-17d		377
B-17e		347

№	структура	$[M+H]^+$
B-17f		361

Синтез промежуточных соединений В-18

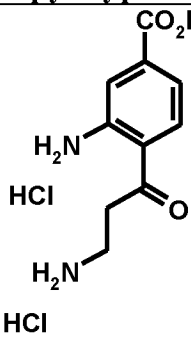
Экспериментальная методика синтеза В-18а

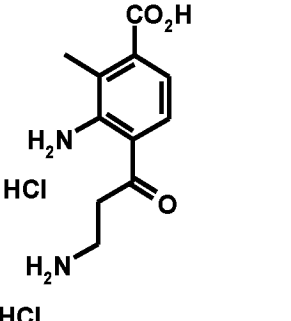
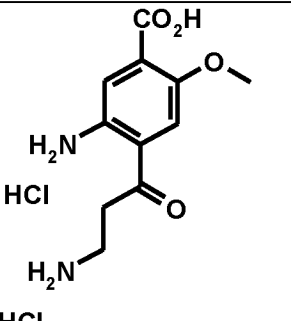
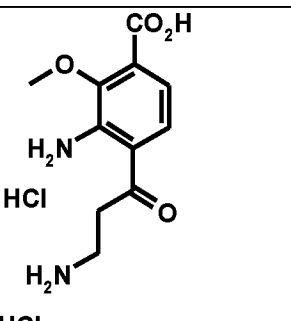
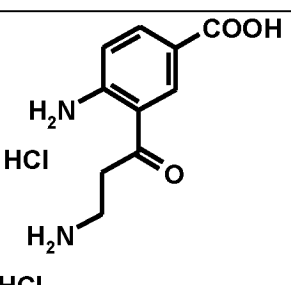
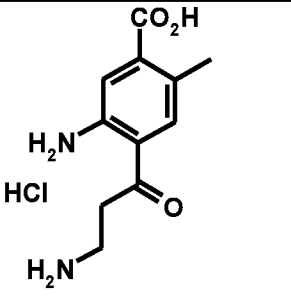


- 5 К раствору **B-17a** (1 экв.) в AcOH добавляют Pd(OAc)₂ (0.02 экв.) и смесь перемешивают при комнатной температуре до полного расхода **B-17a**. Затем добавляют воду и конц. HCl. После расщепления Вос-группы (снижение образования CO₂), смесь нагревают до 70 °С и перемешивают при этой температуре в течение 3 дней. Продукт **B-18a** можно кристаллизировать из
- 10 реакционной смеси путем охлаждения.

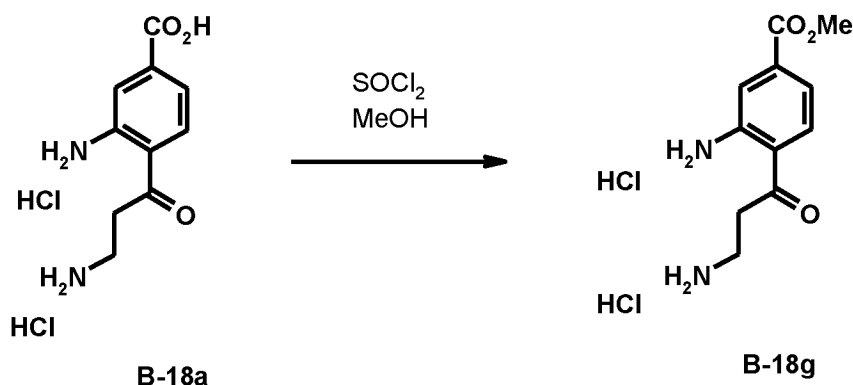
Следующие промежуточные соединения **B-18** (таблица 15-4) можно получить аналогичным образом, исходя из различных фенилалкинилов **B-17**.

Таблица 15-4

№	структура	$[M+H]^+$
B-18a		209

№	структура	$[M+H]^+$
B-18b		223
B-18c		239
B-18d		239
B-18e		209
B-18f		223

Экспериментальная методика синтеза В-18g

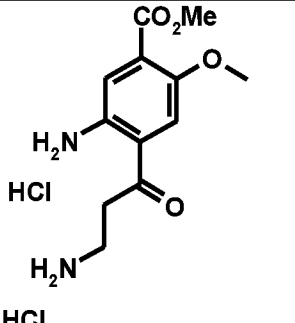
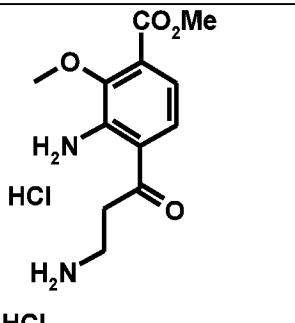
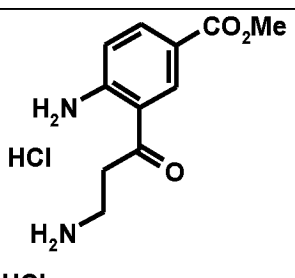
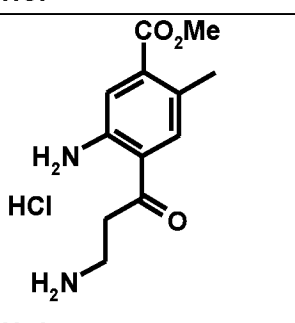


К суспензии **В-18a** (1 экв.) в MeOH по каплям добавляют SOCl_2 (3 экв.) при 60°C и смесь перемешивают в течение ночи при этой температуре. После
 5 охлаждения до комнатной температуры смесь фильтруют через активированный уголь и растворители после этого удаляют при пониженном давлении. Продукт **В-18g** можно очистить с помощью кристаллизации.

Следующие промежуточные соединения сложного эфира бензойной кислоты **В-18** (таблица 15-5) можно получить аналогичным образом, исходя из
 10 изначально полученных различных бензойных кислот **В-18**.

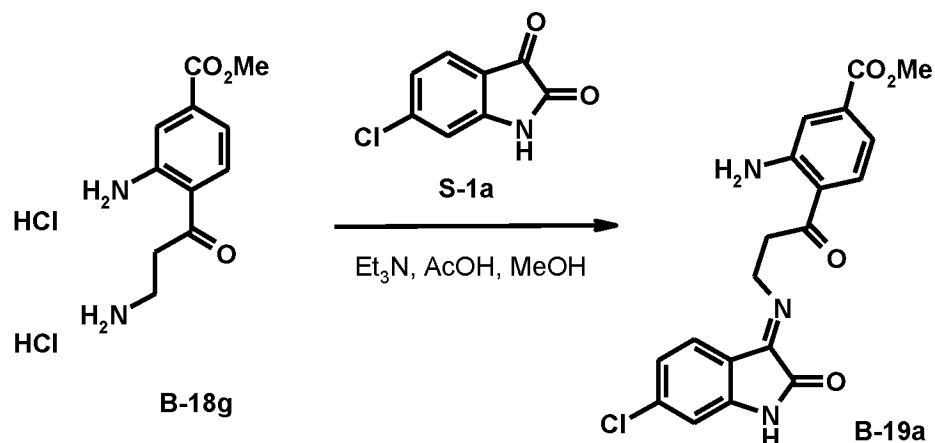
Таблица 15-5

№	структура	$[\text{M}+\text{H}]^+$
В-18g		223
В-18h		237

№	структура	$[M+H]^+$
B-18i	 <p>HCl</p> <p>HCl</p>	253
B-18j	 <p>HCl</p> <p>HCl</p>	253
B-18k	 <p>HCl</p> <p>HCl</p>	223
B-18l	 <p>HCl</p> <p>HCl</p>	237

Синтез промежуточных соединений В-19

Экспериментальная методика синтеза В-19а



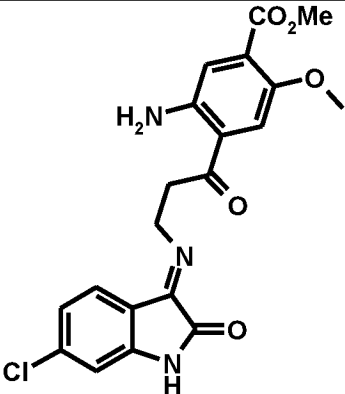
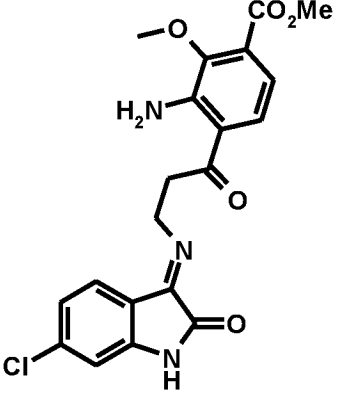
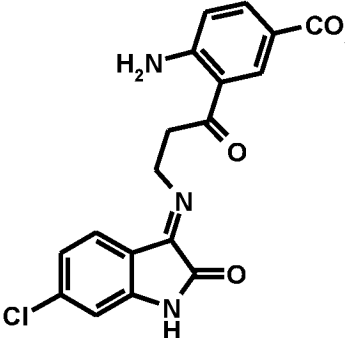
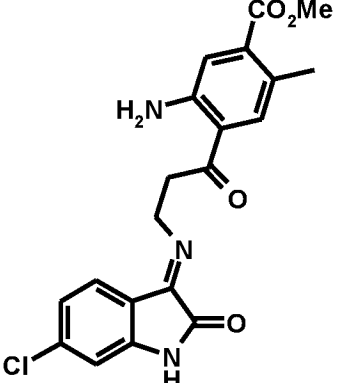
К суспензии **В-18g** (1 экв.) в MeOH добавляют 6-хлоризатин **S-1a** (1.1 экв.),
 5 АсОН (2.4 экв.) и ТЕА (2 экв.). После 3 дней перемешивания при комнатной
 температуре продукт **В-19а** можно фильтровать.

Следующие иминные промежуточные соединения **В-19** (таблица 15-6)
 можно получить аналогичным образом, исходя из различных сложных эфиров
 бензойной кислоты **В-18**.

10

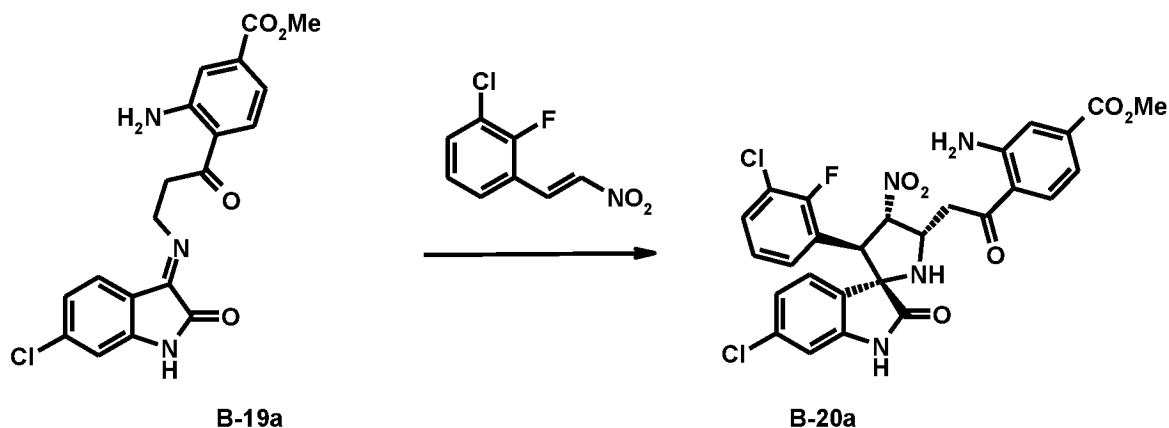
Таблица 15-6

№	структура	[M+H] ⁺
В-19а		387
В-19b		400

№	структура	$[M+H]^+$
B-19c		416
B-19d		416
B-19e		387
B-19f		400

Синтез промежуточных соединений В-20

Экспериментальная методика синтеза В-20а



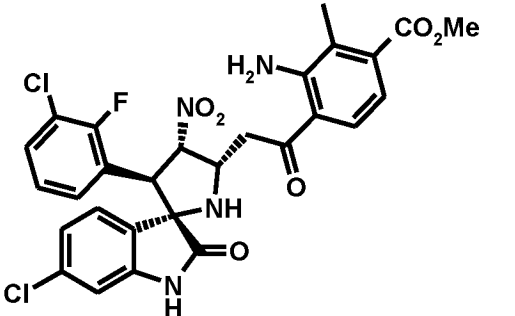
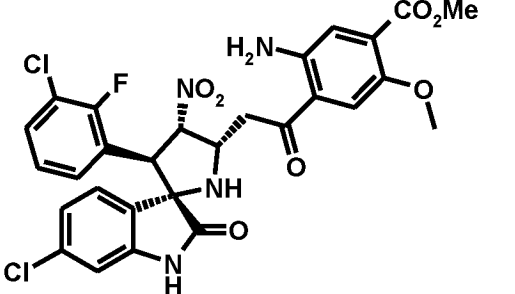
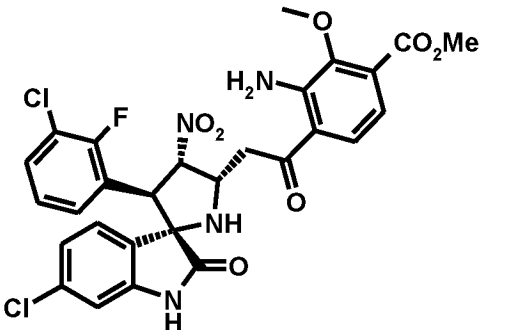
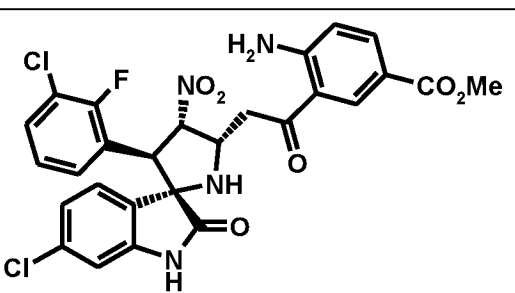
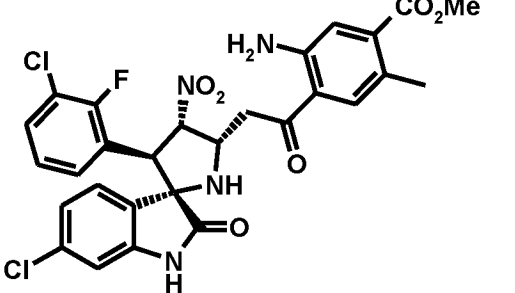
1-Хлор-2-фтор-3-(Е)-2-нитро-винил)-бензол (1.1 экв.) суспендируют в
 5 толуоле и воде и нагревают. Затем добавляют имин **В-19а** (1 экв.) и 1-
 метилпирролидин (4 экв.). Смесь перемешивают при нагревании с обратным
 холодильником. Реакционную смесь гасят при 0 °С с помощью добавления
 АсОН. Органическую фазу промывают водой и салином и затем добавляют по
 каплям к nНер. Продукт **В-20а** можно очистить с помощью кристаллизации.

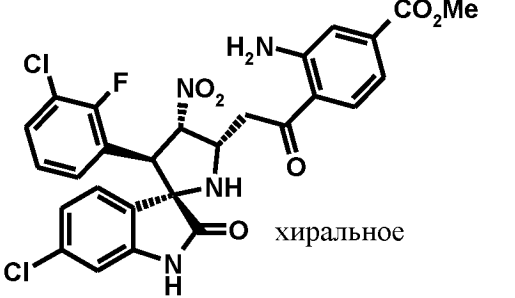
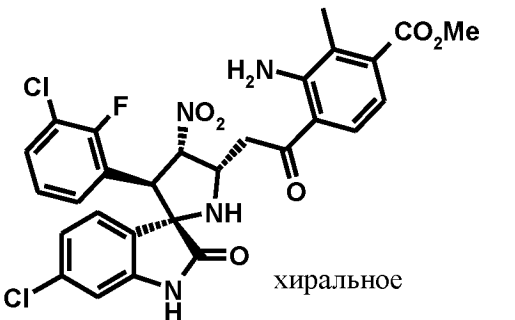
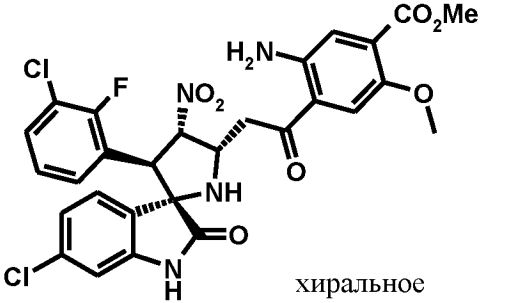
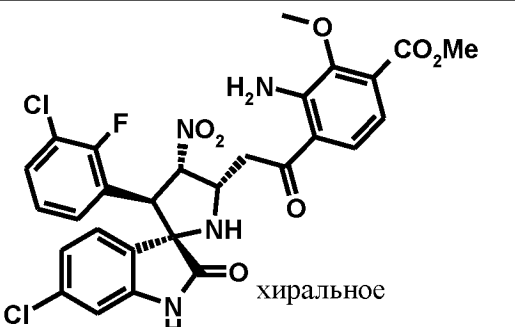
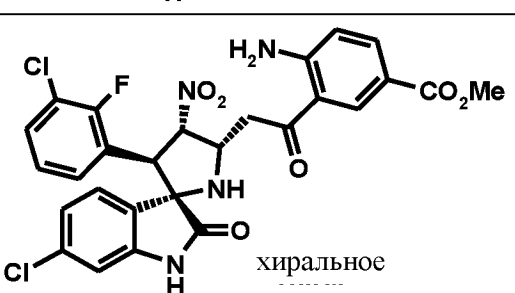
10 Если необходимо хиральное разделение энантиомеров рацемической смеси
 промежуточного соединения **В-20а**, тогда можно рассматривать кристаллизацию
 с использованием хиральных кислот, как например, (S,S)-(+)-2,3-дibenзоил-D-
 винная кислота, (S,S)-(+)-2,3-п-толуил-D-винная кислота, (1S)-(+)-камфор-10-
 сульфоновая кислота, (1R)-(-)-камфор-10-сульфоновая кислота, (R)-(-)-
 15 миндальная кислота, L-пироглутаминовая кислота или (S,S)-D-(-)-винная
 кислота. Применение (1R)-(-)-камфор-10-сульфоновой кислоты является
 предпочтительным.

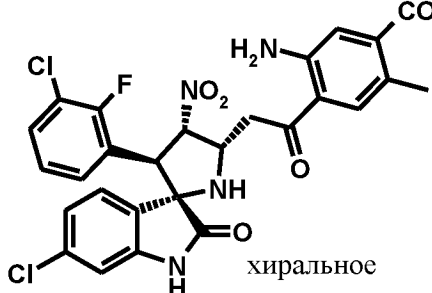
Следующие промежуточные соединения **В-20** (таблица 15-7) можно
 получить аналогичным образом, исходя из различных иминов **В-19**.

20 **Таблица 15-7**

№	структура	[M+H] ⁺
В-20а		587

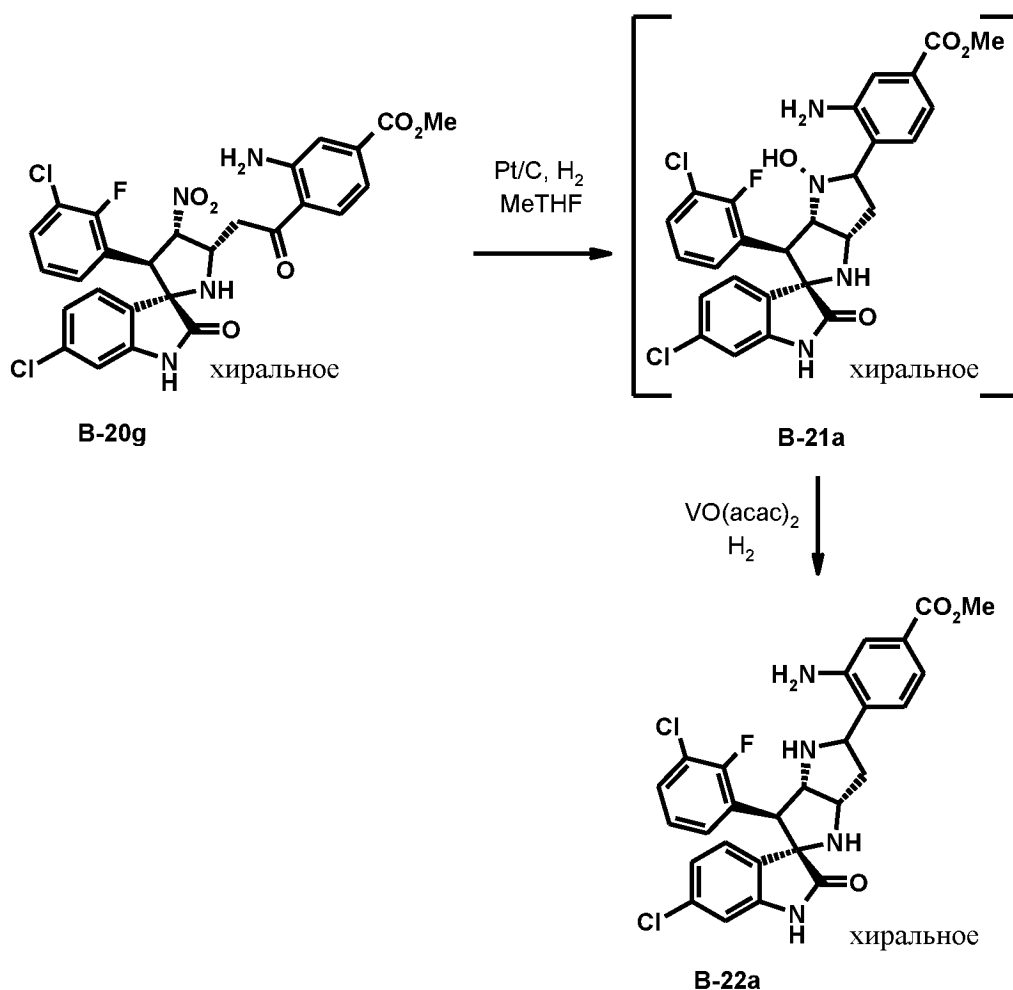
№	структура	[M+H] ⁺
B-20b		601
B-20c		617
B-20d		617
B-20e		587
B-20f		601

№	структура	[M+H] ⁺
B-20g	 <p>хиральное</p>	587
B-20h	 <p>хиральное</p>	601
B-20i	 <p>хиральное</p>	617
B-20j	 <p>хиральное</p>	617
B-20k	 <p>хиральное</p>	587

№	структура	$[M+H]^+$
B-201	 хиральное	601

Синтез промежуточных соединений B-22

Экспериментальная методика синтеза B-22a



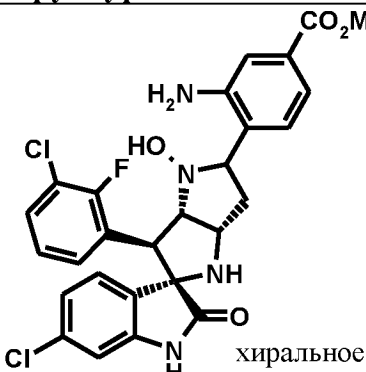
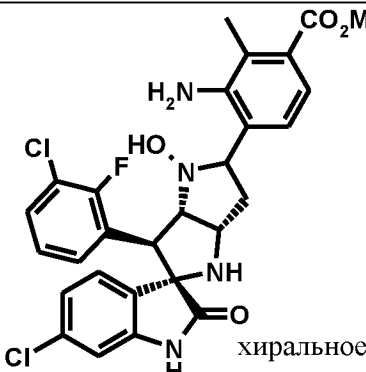
- 5 К раствору **B-20g** (1 экв.) в MeTHF добавляют воду и Pt/C (15 wt%). смесь гидрируют в течение 3 дней при 30 °С при давлении H₂ 70 бар. После полного превращения в **B-21a**, добавляют VO(acac)₂ (0.11 экв.) и смесь дополнительно гидрируют при 30 °С при 70 бар в течение 2 дней. Катализаторы отфильтровывают и растворитель удаляют при пониженном давлении. Продукт

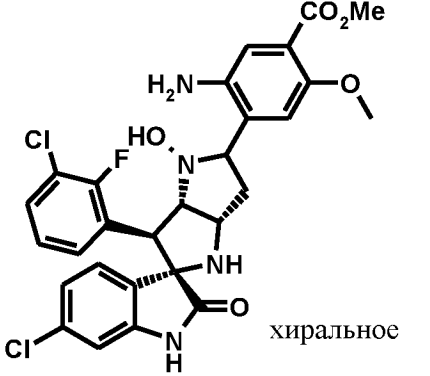
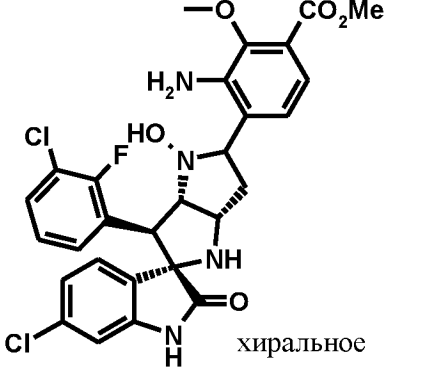
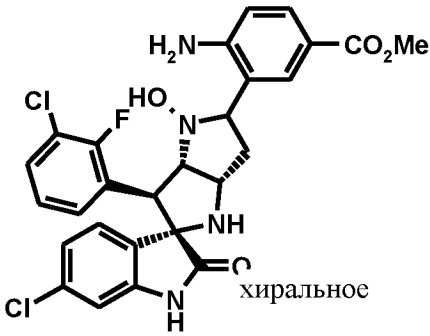
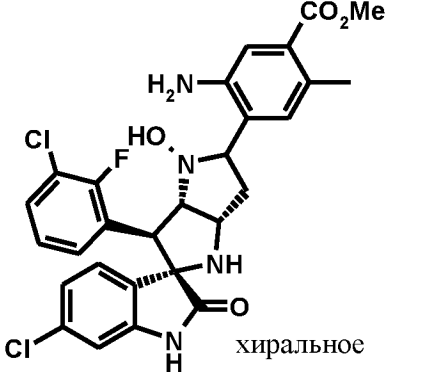
B-22a растворяют в толуоле и путем добавления 2 М H₂SO₄ (1.11 экв.) можно осадить сульфат **B-22a**.

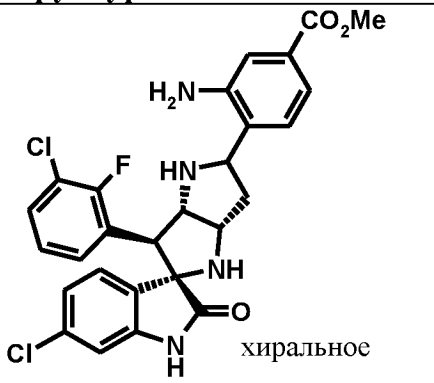
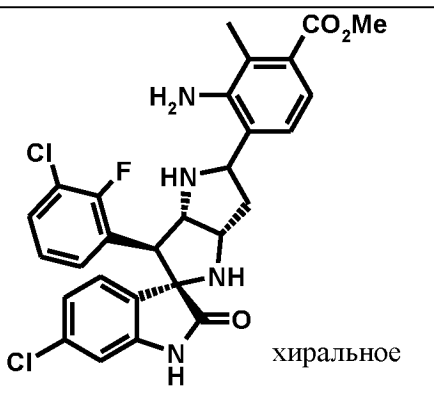
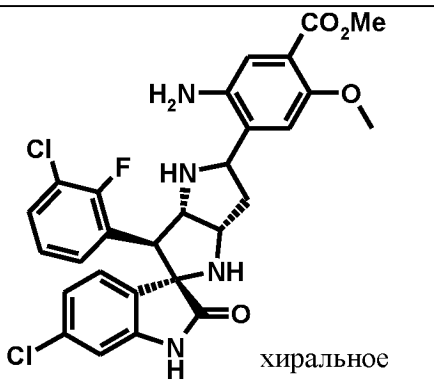
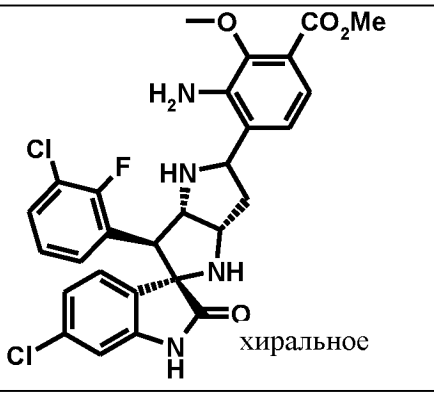
Реакционная последовательность **B-20** → **B-21** → **B-22** также возможна с рацемическим **B-20** (если нет хирального разделения **B-20**). В этом случае хиральное разделение можно также осуществить на стадии **B-22** путем кристаллизации с использованием хиральных кислот, как например, (S,S)-(+)-2,3-добензоил-D-винная кислота, (S,S)-(+)-2,3-п-толуил-D-винная кислота, (1S)-(+)-камфор-10-сульфоная кислота, (R)-(-)-миндальная кислота, L-пироглутаминовая кислота, (S,S)-D-(-)-винная кислота, (S)-(-)-L-яблочная кислота или L-(+)-молочная кислота ((S,S)-(+)-2,3-п-толуил-D-винная кислота является предпочтительной).

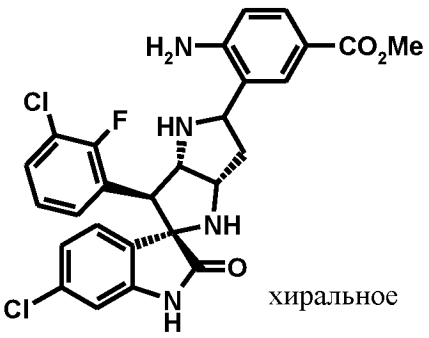
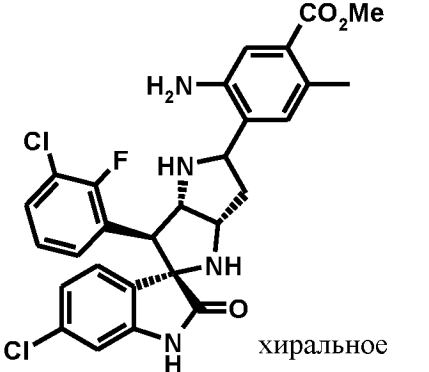
Следующие промежуточные соединения **B-21** и **B-22** (таблица 15-8) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **B-20**.

15 **Таблица 15-8**

№	структура	[M+H] ⁺
B-21a		557
B-21b		571

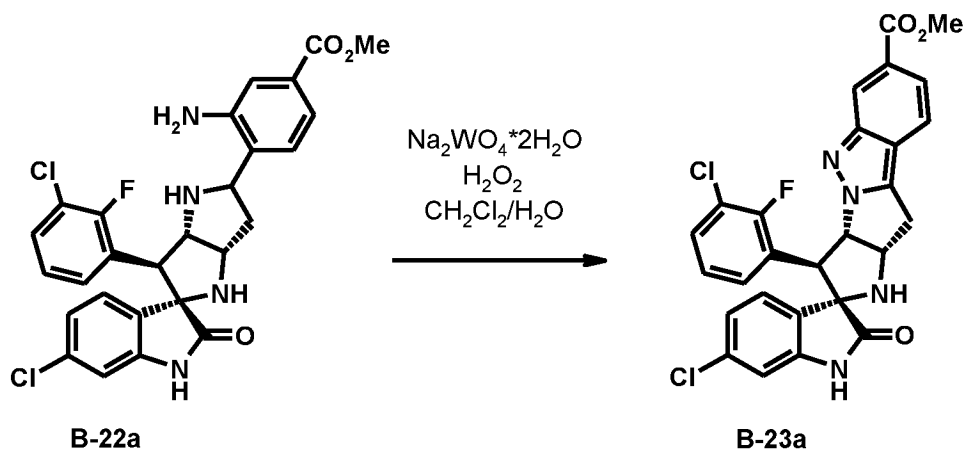
№	структура	$[M+H]^+$
В-21с	 <p>хиральное</p>	587
В-21d	 <p>хиральное</p>	587
В-21е	 <p>хиральное</p>	557
В-21f	 <p>хиральное</p>	571

№	структура	$[M+H]^+$
В-22а	 <p>хиральное</p>	541
В-22b	 <p>хиральное</p>	555
В-22с	 <p>хиральное</p>	571
В-22d	 <p>хиральное</p>	571

№	структура	[M+H] ⁺
B-22e	 хиральное	541
B-22f	 хиральное	555

Синтез промежуточных соединений В-23

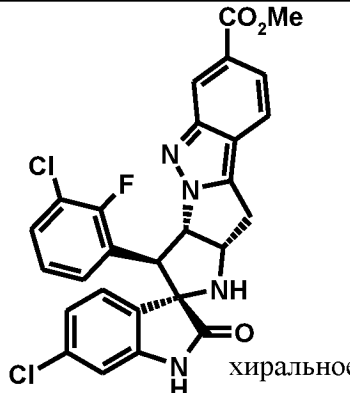
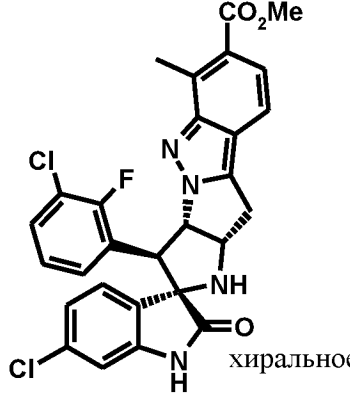
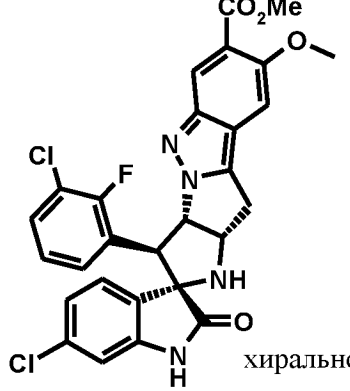
Экспериментальная методика синтеза В-23а

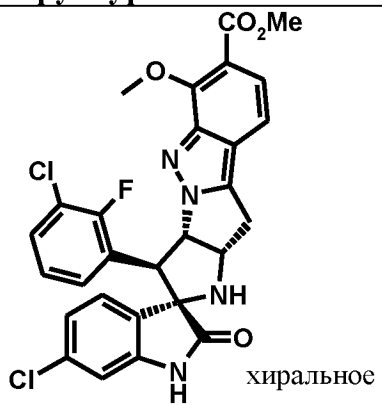
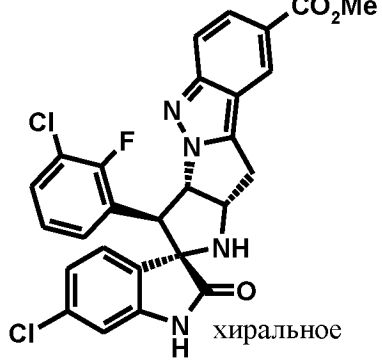
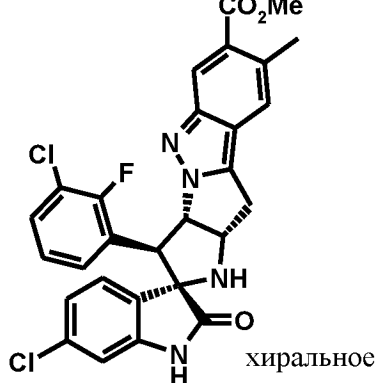


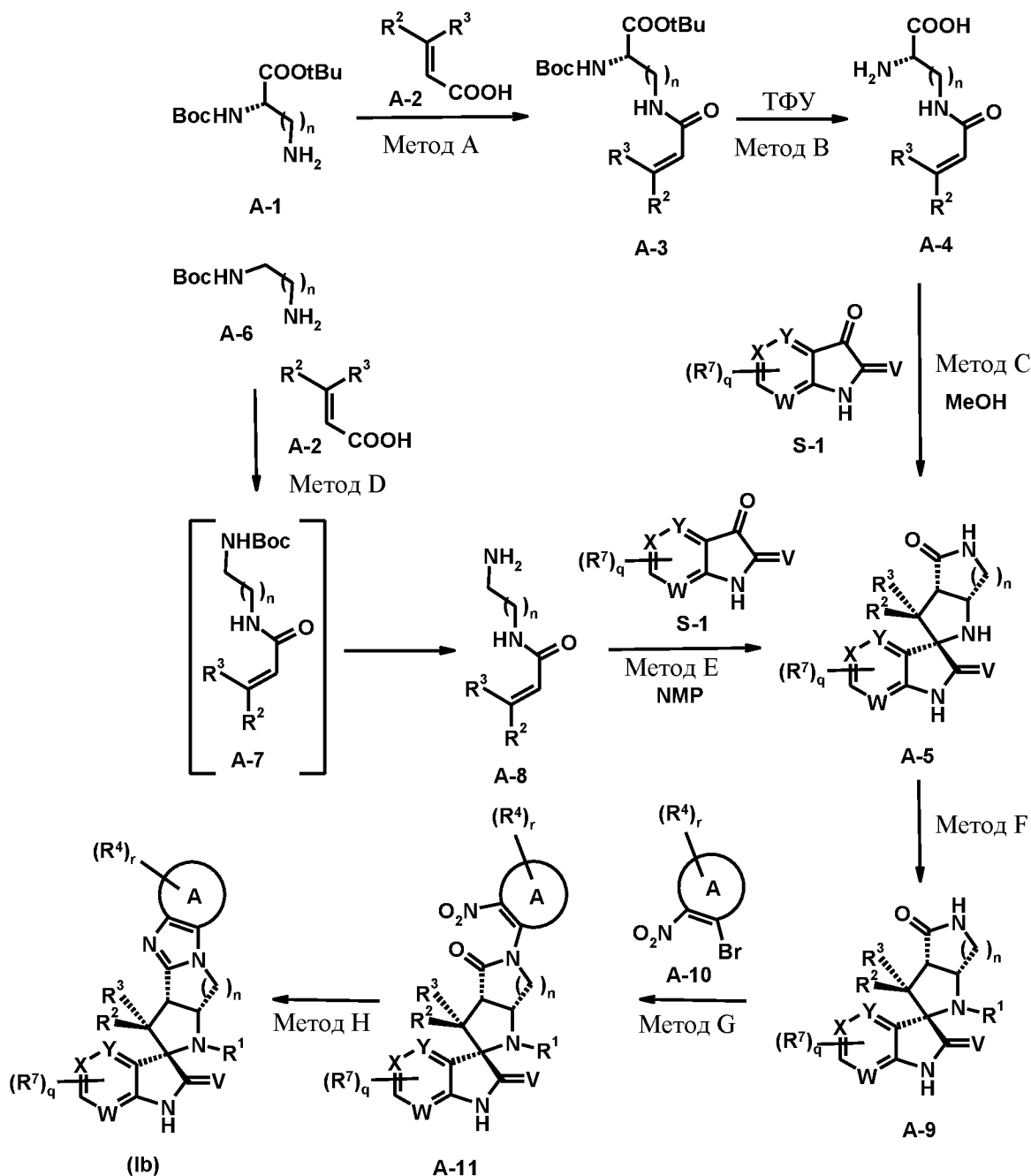
- 5 К суспензии **B-22a** (1 экв.) в CH_2Cl_2 и воде (4:1) добавляют Na_2WO_4 дигидрат (0.01 экв.) и раствор H_2O_2 (30 % в воде, 2.5 экв.) и смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем добавляют раствор K_2CO_3 (2 экв.) в воде и CH_2Cl_2 удаляют при пониженном давлении. Твердый продукт **B-23a** можно очистить путем суспендирования в подходящем
- 10 растворителе.

Следующие промежуточные соединения **В-23** (таблица 15-10) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **В-22**.

Таблица 15-9

№	структура	$[M+H]^+$
В-23а		537
В-23b		551
В-23с		567

№	структура	$[M+H]^+$
B-23d	 <p>хиральное</p>	567
B-23e	 <p>хиральное</p>	537
B-23f	 <p>хиральное</p>	551

Соединения (Ib)**Общая схема реакции и краткое изложение пути синтеза****Схема 3**

5

Новые соединения структуры (Ib) могут быть получены поэтапным путем синтеза, исходя из защищенных аминокислот A-1 (схема 3). В начале, реакция ацилирования с использованием производных акриловой кислоты A-2 дает соединения структуры A-3 (метод A). Акриловые кислоты, которые не доступны

10 напрямую, могут быть получены, например, реакцией Виттига (D-1, D-2, не

изображено на схеме 3). Обработка промежуточных соединений А-3 в кислотных условиях, преимущественно трифторуксусной кислотой, образует свободные производные ненасыщенных аминокислот А-4 (метод В). Декарбоксилирование 1,3-диполярное циклоприсоединение А-4 и производных изатина S-1 приводит к получению цтклоаддуктов А-5 в виде смеси диастереоизомеров и создает спиро-систему (метод С). Диастереомеры могут быть разделены, например, с помощью ВЭЖХ или СКЖХ. Получаемую рацемическую смесь можно разделить путем хирального разделения СКЖХ или на любой последующей стадии синтеза. Также все другие средства, известные для разделения энантиомеров, могут применяться на данной стадии или после любого последующей стадии синтеза, описанной в данной заявке, такой как, например, кристаллизация, хиральное разделение, хиральная ВЭЖХ и т. д. (см. также see also *Enantiomers, racemates, and resolutions*, Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen John Wiley and Sons, NY, 1981).

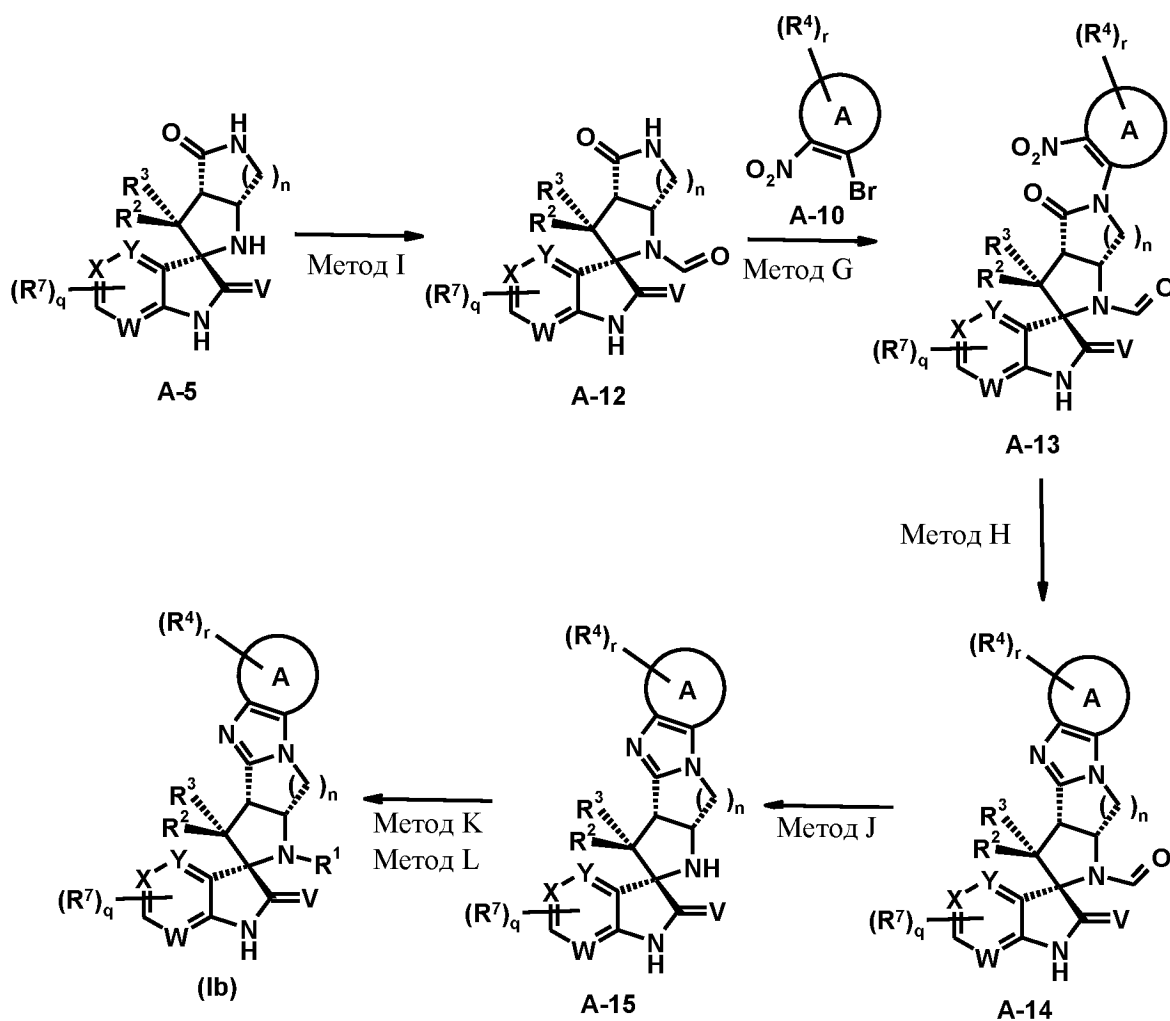
В качестве альтернативы, циклоаддукт А-5 может быть получен 1,3-диполярным циклоприсоединением амина А-8 и производных изатина S-1 в виде смеси диастереоизомеров (метод Е). Промежуточные соединения А 8 могут быть получены в одном реакторе из аминов А-6 реакцией ацилирования с использованием производных акриловой кислоты А-2 и с последующим расщеплением Вос-защитной группы путем добавления HCl (метод D).

Промежуточные соединения А-5 можно вводить в реакцию с альдегидами или кетонами в реакции восстановительного аминирования с получением промежуточных соединений А-9 (введение R¹, метод F). В качестве альтернативы, реакцию алкилирования, присоединения, ацилирования или сульфонилирования можно проводить с помощью А-5 с получением дополнительных промежуточных соединений формулы А-9. Подвергание промежуточных соединений А-9 металл-катализированным реакциям кросс-сочетания (например, амидирование Бухвальда) с замещенными нитро(гетеро)арилгалогенидами А-10, дает промежуточные соединения А-11 (метод G). Редукционная циклизация промежуточных продуктов А-11 путем обработки порошком железа в уксусной кислоте или альтернативными восстановителями, дает соединения (Ib).

Соединения (Ib), которые изначально получены, могут быть дериватизированы на необязательных стадиях дериватизации, детально не

описанных в схемах во всех остатках, особенно в \mathbf{R}^4 , если они несут функциональные группы, которые могут быть дополнительно модифицированы, как например, атомы галогена, аминогруппы и гидроксигруппы (включая циклические амины), карбоновая кислота или сложноэфирные функции, нитрилы и т. д., в другие соединения (Ia) с помощью хорошо известных органических химических превращений, таких как металл-катализируемые реакции кросс-сочетания, ацилирование, амидирование, восстановление или (восстановительное) алкилирование или расщепление защитных групп. Эти дополнительные шаги не показаны на общих схемах. Аналогичным образом, также можно включать эти дополнительные стадии в пути синтеза, изображенные на общих схемах, то есть проводить реакции дериватизации с промежуточными соединениями. Кроме того, также возможно, что используются структурные элементы, несущие защитные группы, то есть необходимы дальнейшие шаги для снятия защиты.

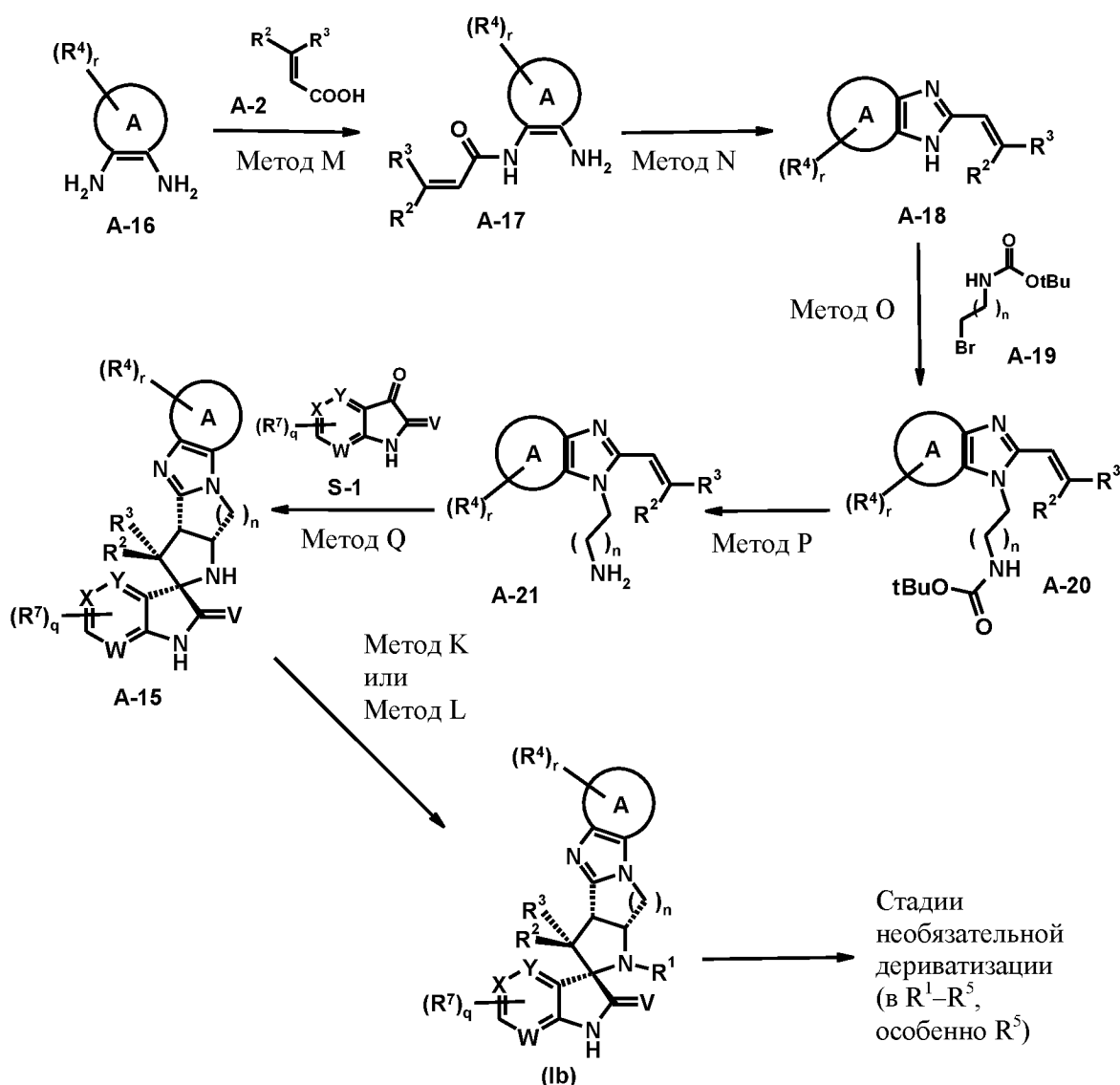
Схема 4



В качестве альтернативы, новые соединения структуры (Ib) могут быть
 5 получены поэтапным путем синтеза, исходя из промежуточных соединений A-5
 (схема 4). Промежуточные соединения A-5 обрабатывают ангидридом уксусной
 кислоты в муравьиной кислоте для получения промежуточных соединений A-12
 (метод I). Подвержение промежуточных соединений A-12 металл-
 катализируемые реакции кросс-сочетания (например, амидирование
 10 Бухвальда) с замещенными нитро(гетеро)арилгалогенидами A-10, дает
 промежуточные соединения A-13 (метод G). Восстановительная циклизация
 промежуточных соединений A-13 путем обработки порошком железа в уксусной
 кислоте или альтернативными восстановителями дает промежуточные
 соединения A-14. Деформирование, опосредованное соляной кислотой в
 15 MeOH, дает промежуточные соединения A-15 (метод J). Промежуточные
 соединения A-15 можно подвергнуть взаимодействию с альдегидами или

кетонами в реакции восстановительного аминирования с получением соединений (Ib) (введение R^1 , способы K и L). В качестве альтернативы, реакцию алкилирования, присоединения, ацилирования или сульфонирования можно проводить с помощью A-15 с получением дополнительных соединений формулы (Ib).

Схема 5



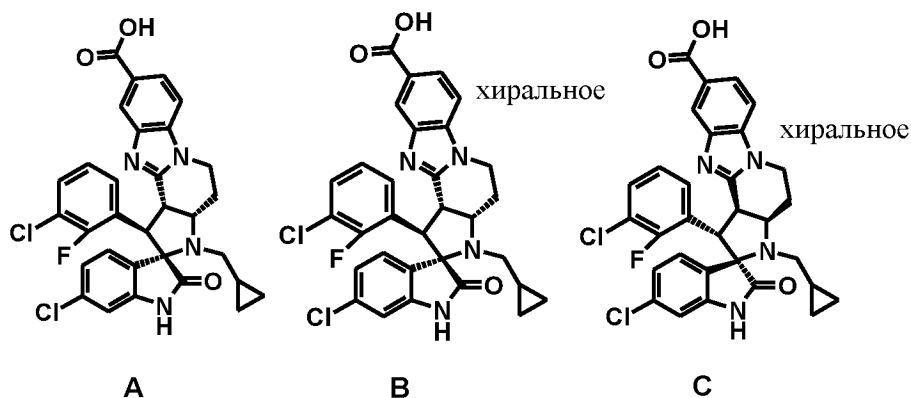
В качестве альтернативы, новые соединения структуры (Ib) могут быть получены поэтапным путем синтеза, исходя из диамино(гетеро)ариллов A-16 (схема 5). В начале, реакция ацилирования с использованием производных акриловой кислоты A-2 дает соединения структуры A-17 (метод M). Акриловые кислоты, которые не доступны напрямую, могут быть получены, например, реакцией Виттига (D-1, D-2, не изображено на схеме 5). Обработка промежуточных соединений A-17 соляной кислотой дает конденсированный

имидазольные (например, бензимидазольные) промежуточные соединения А-18 (метод N). Алкилирование промежуточного соединения А-18 бромидом А-19 или альтернативными алкилирующими агентами дает промежуточные соединения А-20 (способ O). Обработка промежуточных соединений А-20 в кислотных условиях, предпочтительно трифторуксусной кислотой, образует производные свободных ненасыщенных аминов А-21 (метод P). 1,3-диполярное циклоприсоединение А-21 и производных изатина S-1 дает циклоаддукт А-15 в виде смеси диастереоизомеров и создает спиро-систему (метод Q).

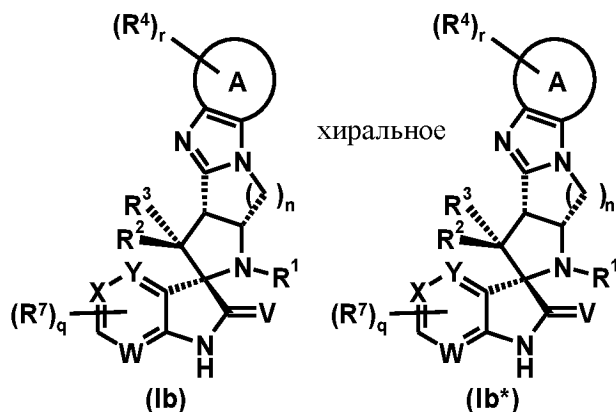
Промежуточные соединения А-15, как описано выше, могут быть подвергнуты взаимодействию с альдегидами или кетонами в реакции восстановительного аминирования с получением соединений (Ib) (введение R^1 , способы K и L). В качестве альтернативы, реакцию алкилирования, присоединения, ацилирования или сульфонилирования можно осуществлять с А-15 с получением дополнительных соединений формулы (Ib).

Соединения (Ib) тестировали на их активность, чтобы повлиять на взаимодействие MDM2-p53 в их рацемической форме или, в качестве альтернативы, в энантимерно чистой форме. Каждый из двух энантимеров рацемической смеси может иметь активность против MDM2, хотя и с разным режимом связывания. Энантимерно чистые соединения обозначены как «Хиральный». Соединения, перечисленные в любой таблице ниже, обозначенные как «хиральное» (как промежуточные соединения, так и соединения (Ib) в соответствии с изобретением), могут быть отделены хиральной хроматографией СКЖХ от их энантиомера или синтезированы из энантимерно чистого исходного вещества, которое разделяется с помощью хиральной СКЖХ.

Пример:



Структура **A** обозначает рацемическую смесь соединений со структурой **B** и **C**, т.е. структура **A** охватывает две структуры (соединения **B** и **C**), при этом структуры **B** и **C**, соответственно, являются энантимерно чистыми и только обозначают одно специфическое соединение. Таким образом, формулы **(Ib)** и **(Ib*)**

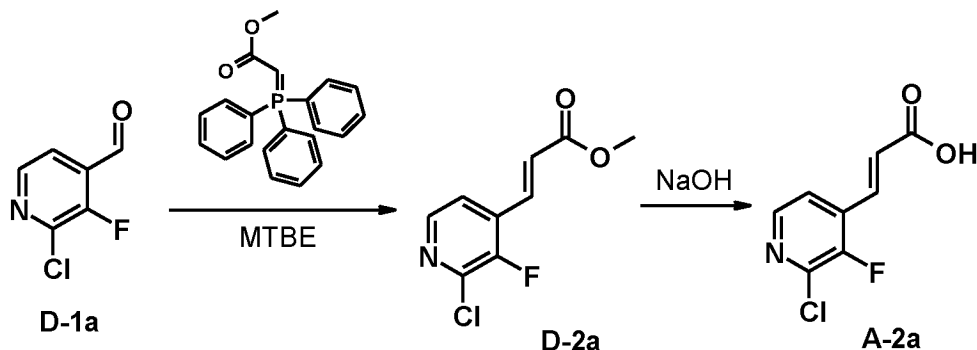


с рядом специфических определений для групп $R^1 - R^4$, R^7 , V , W , X , Y , n , r и q представляют рацемическую смесь двух энантимеров (\rightarrow **(Ib)**); вышеуказанная структура **A** является одним специфическим примером такой рацемической смеси) или отдельного энантиомера (\rightarrow **(Ib*)**); вышеуказанная структура **B** является одним специфическим энантимером), кроме тех случаев, когда дополнительные стереоцентры присутствуют в одном или нескольких заместителях. Подобное определение применимо к промежуточным соединениям синтеза.

15

Синтез промежуточных соединений A-2

Экспериментальная методика синтеза A-2a



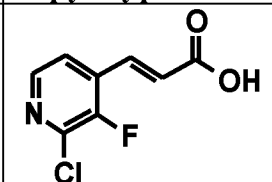
20 2-Хлор-3-фтор-пиридин-4-карбальдегид **D-1a** (1 г, 6.3 ммоль) растворяют в безводном МТВЕ (10 мл) в атмосфере аргона. Метил (трифенилфосфоранилиден)ацетат (2.1 г, 6.3 ммоль) добавляют одной порцией и

реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют воду и EtOAc и фазы разделяют. Органическую фазу сушат MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью
5 обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением чистого сложного метилового эфира (E)-3-(2-хлор-3-фтор-пиридин-4-ил)-акриловой кислоты **D-2a**.

D-2a (780 мг, 3.6 ммоль) растворяют в ТГФ (3 мл) и добавляют 2 М NaOH (3.6 мл, 7.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60 °С в течение 1 ч перед тем, как гасят путем добавления 2 М HCl. Экстрагирование EtOAc и последующая сушка органической фазы с использованием MgSO₄ дает сырое **A-2a**
10 при удалении растворителей при пониженном давлении. Обращенно-фазовая колоночная хроматография дает получение чистой (E)-3-(2-хлор-3-фтор-пиридин-4-ил)-акриловой кислоты **A-2a**.

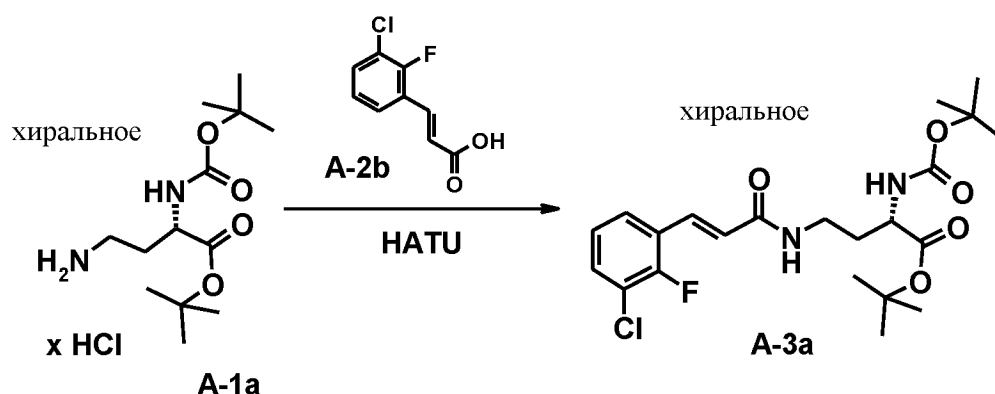
Дополнительные структурные элементы **A-2** можно получить аналогичным образом, исходя из различных карбальдегидов **D-1**.

15 **Таблица 16**

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
A-2a		0.0	202	A

Синтез промежуточных соединений **A-3** (метод А)

Экспериментальная методика синтеза **A-3a**

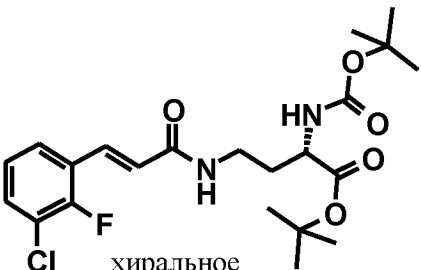
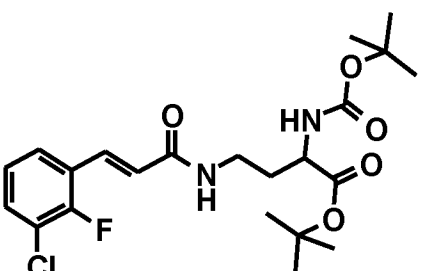
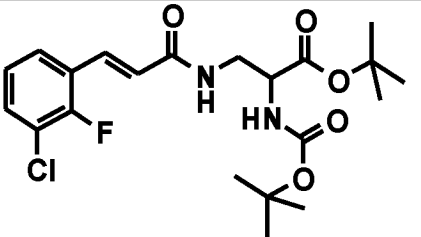


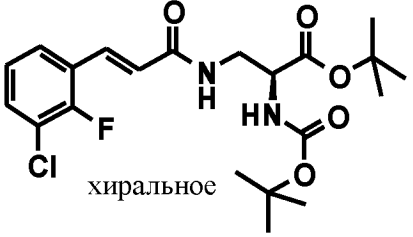
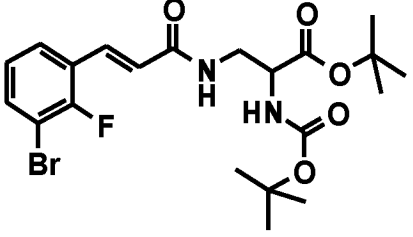

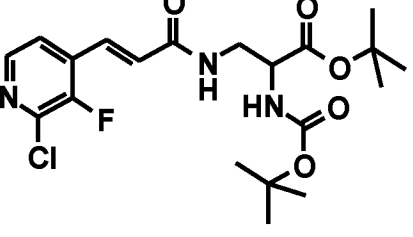
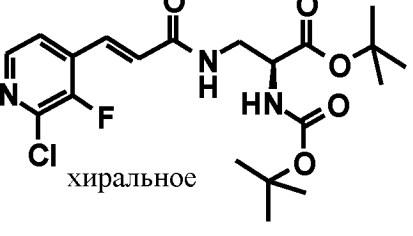
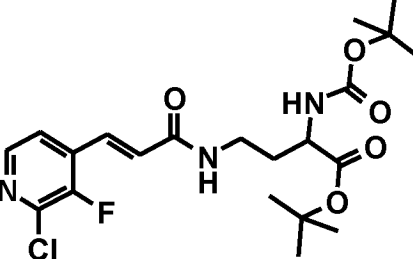
20 3-Хлор-2-фтор коричную кислоту **A-2b** (10.3 г, 50.67 ммоль) суспендируют в безводном ДМФА (300 мл) при 0 °С и добавляют DIPEA (19.5 мл, 120.65 ммоль) и HATU (20.39 г, 53.09 ммоль) к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 30 мин. Раствор (S)-4-амино-2-трет-

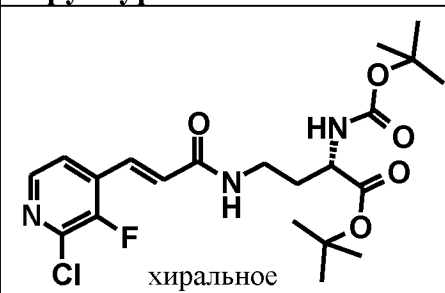
бутоксикарбониламино-масляной кислоты сложного трет-бутилового эфира гидрохлорида (S)-4-амино-2-трет-бутоксикарбониламино-масляной кислоты **A-1a** (15.0 г, 48.26 ммоль) в ДМФА (100 мл) по каплям добавляют в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 60 мин и добавляют насыщ. водн. раствор NH_4Cl . Добавляют деионизированную воду и смесь экстрагируют смесью EtOAc и циклогексана 1:1. Слои разделяют и органическую фазу промывают деионизированной водой и сушат MgSO_4 . Растворители удаляют при пониженном давлении и сложный трет-бутиловый эфир (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-4-[(E)-3-(3-хлор-2-фтор-фенил)-акрилоиламино]-масляной кислоты **A-3a** используют без дополнительной очистки.

Следующие промежуточные соединения **A-3** (таблица 17) можно получить аналогичным образом, исходя из различных акриловых кислот **A-2** и защищенных аминокислот **A-1**.

15 **Таблица 17**

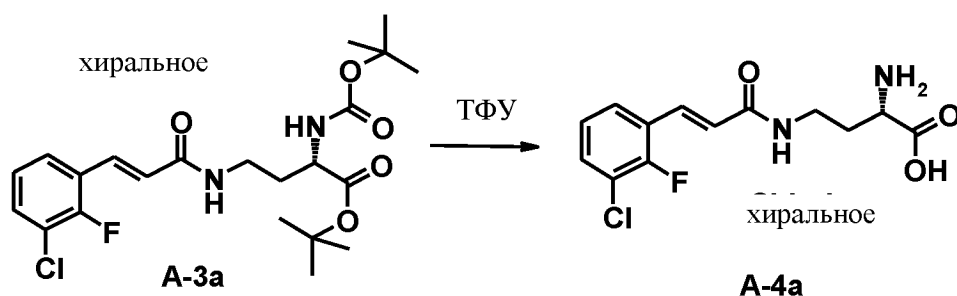
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	метод ВЭЖХ
A-3a	 хиральное	1.56	$[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 357	A
A-3b		1.56	$[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 357	A
A-3c		0.82	443	G

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-3d	 <p>хиральное</p>	0.82	443	G
A-3e		Н.д.	Н.д.	
A-3f	 <p>хиральное</p>	Н.д.	Н.д.	
A-3g		1.44	466	A
A-3h	 <p>хиральное</p>	1.44	466	A
A-3i		Н.д.	Н.д.	

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-3j	 хиральное	н.д.	н.д.	

Синтез промежуточных соединений A-4 (метод В)

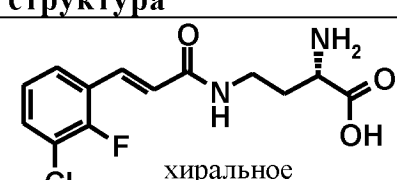
Экспериментальная методика синтеза A-4a

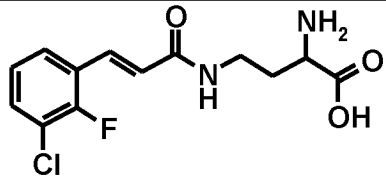
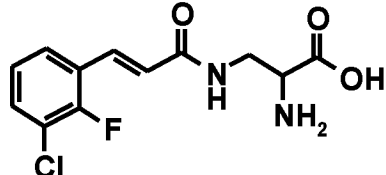

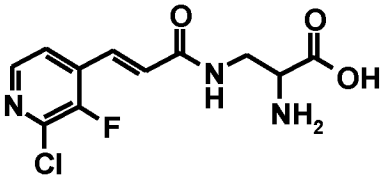

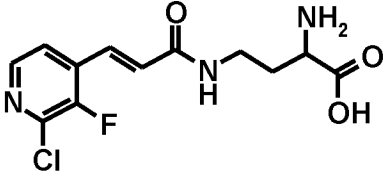
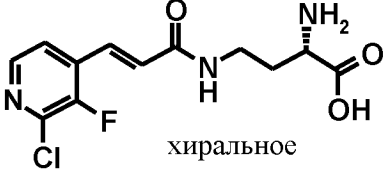


5 Сложный трет-бутиловый эфир (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-4-[(E)-3-(3-хлор-2-фтор-фенил)-акрилоиламино]-масляной кислоты **A-3a** (22.4 г, 48.9 ммоль) растворяют в ДХМ (150 мл). Добавляют ТФУ (35 мл) при 0 °С и реакцию медленно нагревают до КТ. Реакционную смесь нагревают с обратном холодильнике в течение 24 ч. Перед концентрированием в вакууме, водн. NaOH (4 М) добавляют при 0 °С до достижения значения pH 12. Добавление водн. HCl (2 М) приводит к образованию осадка при pH 6-7, который отфильтровывают. Твердый остаток гидрохлорида (S)-2-амино-4-[(E)-3-(3-хлор-2-фтор-фенил)-акрилоиламино]-масляной кислоты **A-4a** промывают водой и ацетонитрилом и сушат при 50 °С при пониженном давлении.

15 Следующие промежуточные соединения **A-4** (таблица 18) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-3**.

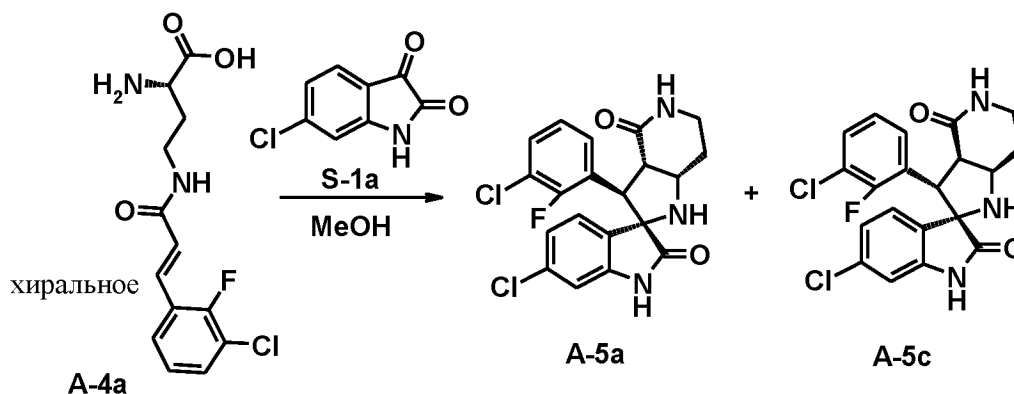
Таблица 18

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-4a	 хиральное	0.91	301	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-4b		0.91	301	A
A-4c		0.63	287	A
A-4d		0.63	287	A
A-4e		0.21	288	A
A-4f		0.21	288	A
A-4g		1.40	302	M
A-4h		1.40	302	M

Синтез промежуточного соединения А-5 (метод С)

Экспериментальная методика синтеза А-5а и А-5с

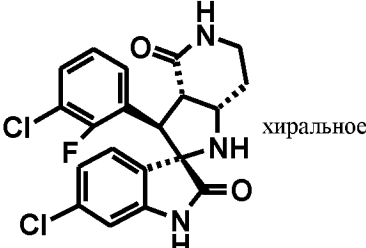
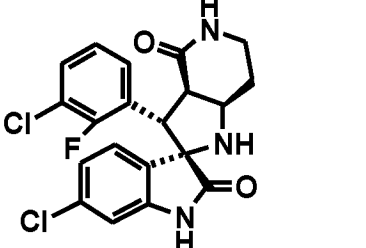
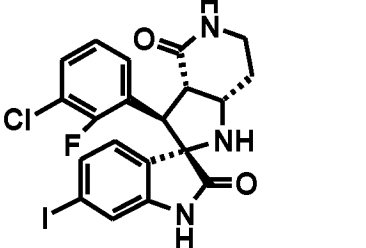
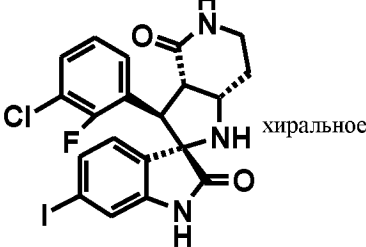
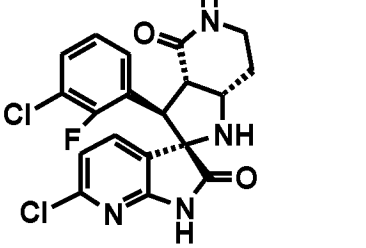
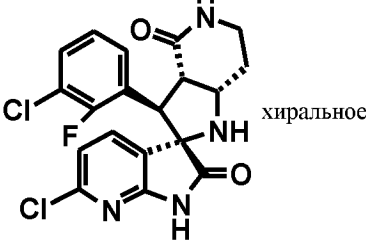


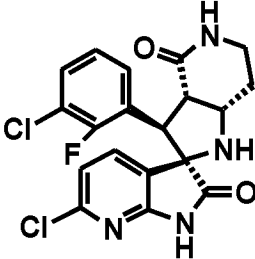
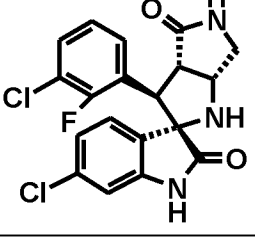
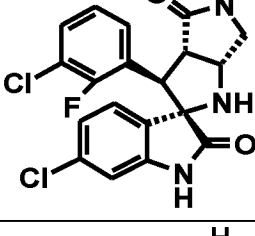
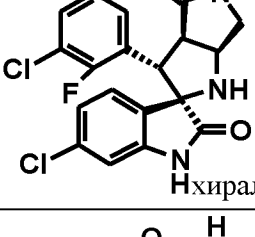
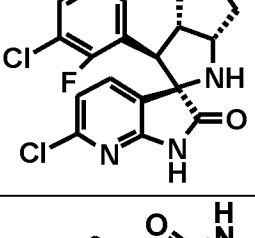
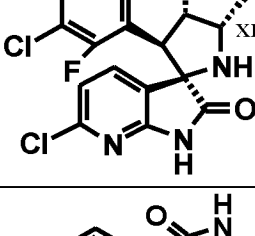
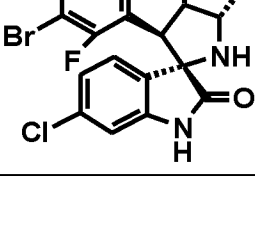
(S)-2-Амино-4-[(E)-3-(3-хлор-2-фтор-фенил)-акрилоиламино]-масляную кислоту **A-4a** (0.34 г, 1.13 ммоль), 6-хлор-1H-индол-2,3-дион **S-1a** (2.1 г, 1.13 ммоль) и размельченные, активированные 4 Å молекулярные сита суспендируют в безводном MeOH (15 мл) в пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения. реакционный сосуд герметизируют тефлоновыми колпачками и облучают в течение 30 мин при конечной температуре 100 °С. После охлаждения до КТ, сырую смесь фильтруют через слой Celite[®] и растворители удаляют при пониженном давлении. Сырую реакционную смесь очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением диастереомеров **A-5a** и **A-5c**.

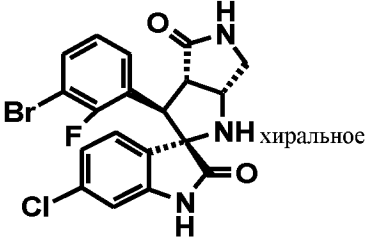
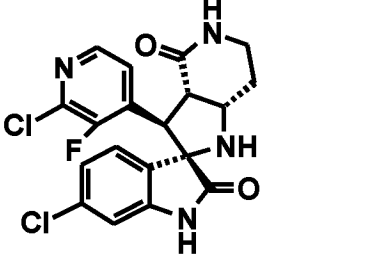
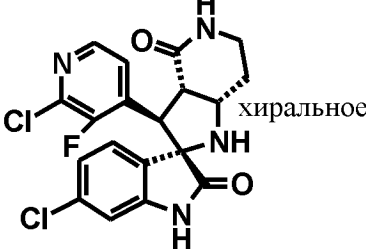
Следующие промежуточные соединения **A-5** (Таблица 19) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-4** и **S-1**.

Таблица 19

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
A-5a		0.49	420	G

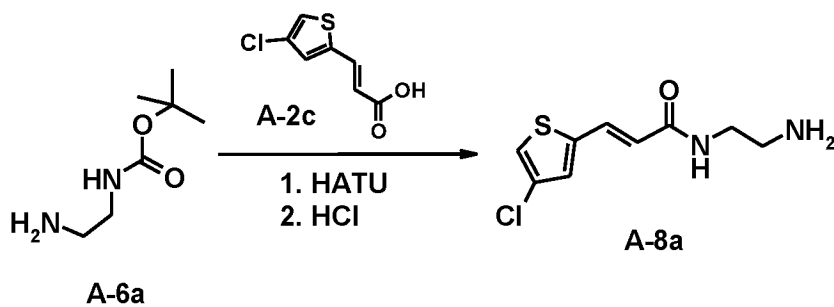
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-5b	 <p>хиральное</p>	0.49	420	G
A-5c	 <p>хиральное</p>	0.45	420	G
A-5d	 <p>хиральное</p>	0.53	512	G
A-5e	 <p>хиральное</p>	0.53	512	G
A-5f	 <p>хиральное</p>	0.93	421	A
A-5g	 <p>хиральное</p>	0.93	421	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	метод ВЭЖХ
A-5h		0.89	421	A
A-5i		0.99	406	A
A-5j		0.99	406	A
A-5k		0.99	406	A
A-5l		0.93	421	A
A-5m		0.93	421	A
A-5n		0.50	451	G

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-5o		0.50	451	G
A-5p		0.91	421	A
A-5q		0.91	421	A

Синтез промежуточных соединений A-8 (метод D)

Экспериментальная методика синтеза A-8a

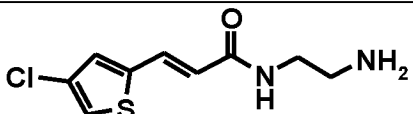
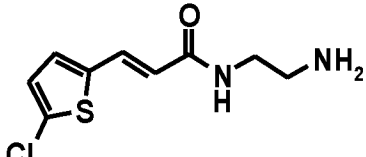
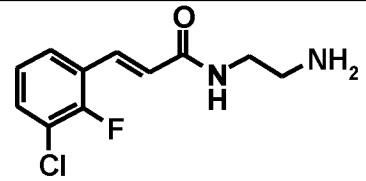
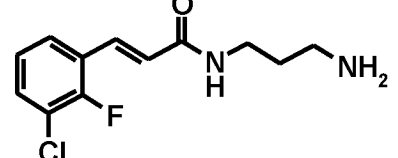


- 5 (E)-3-(4-Хлор-тиофен-2-ил)-акриловую кислоту **A-2c** (554 мг, 2.94 ммоль) суспендируют в безводном ДМФА (5 мл) при 0 °С и к реакционной смеси добавляют DIPEA (1.14 г, 129.3 ммоль) и HATU (1.34 г, 3.52 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 30 мин. Раствор сложного трет-бутилового эфира (2-амино-этил)карбаминовой кислоты **A-6a** (470 мг, 2.94 ммоль) в ДМФА
- 10 (1 мл) по каплям добавляют в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 30 мин. Концентрированную HCl (2.89 г, 29.37 ммоль) добавляют и смесь нагревают до 90 °С и перемешивают в течение 90 мин. Гидроксид натрия (8н. в H₂O) добавляют до достижения

значения pH 12 и смесь экстрагируют EtOAc. Слои разделяют и органическую фазу промывают деионизированной водой и сушат MgSO₄. Растворители удаляют при пониженном давлении и сырую реакционную смесь очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ при необходимости с получением промежуточного соединения **A-8a**.

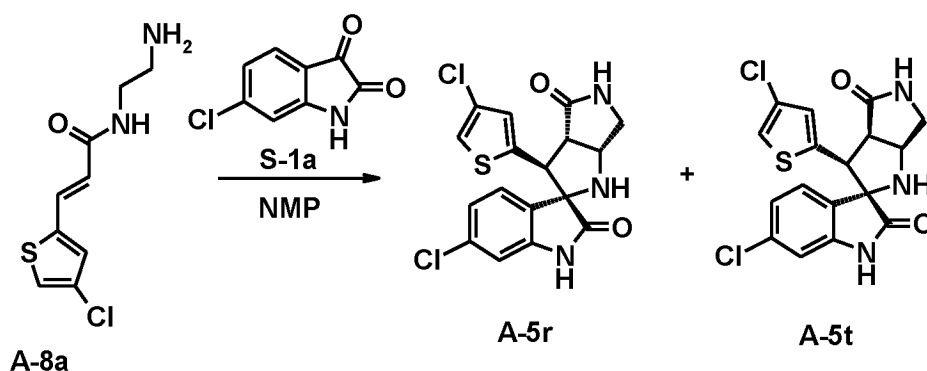
Следующие промежуточные соединения **A-8** (таблица 20) можно получить аналогичным образом, исходя из различных акриловых кислот **A-2** и аминов **A-6**.

Таблица 20

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+ H] ⁺	метод ВЭЖХ
A-8a		0.28	231	G
A-8b		0.29	231	G
A-8c		0.86	243	A
A-8d		0.86	257	A

10 Синтез дополнительных промежуточных соединений **A-5** (метод E)

Экспериментальная методика синтеза **A-5r** и **A-5t**

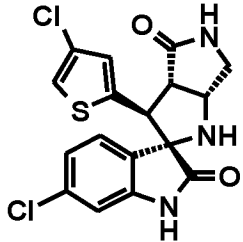
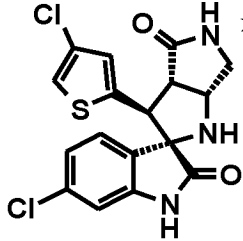
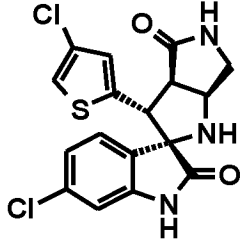
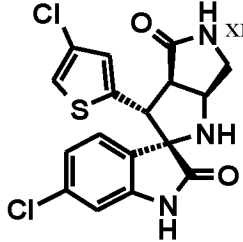


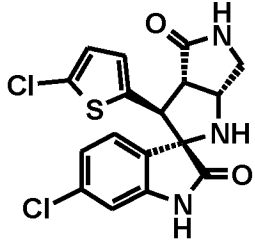
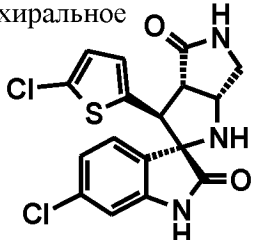
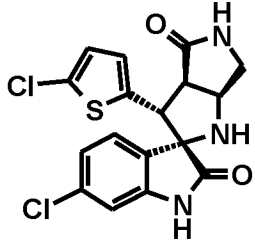
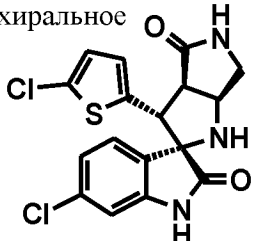
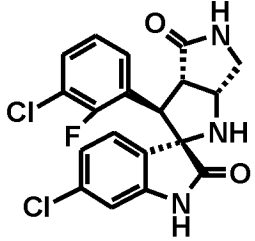
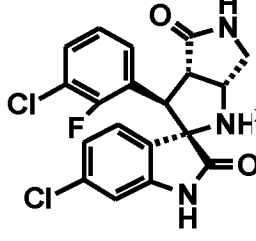
(E)-N-(2-Амино-этил)-3-(4-хлор-тиофен-2-ил)акриламид **A-8a** (0.37 г, 1.60 ммоль), 6-хлор-1Н-индол-2,3-дион **S-1a** (306 мг, 1.60 ммоль) и триэтиламин (162

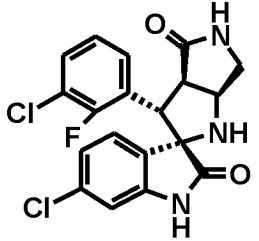
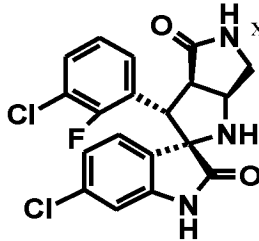
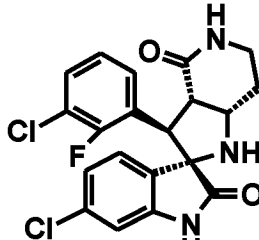
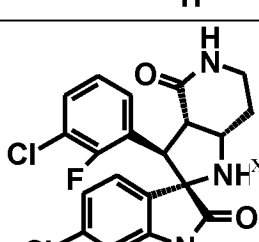
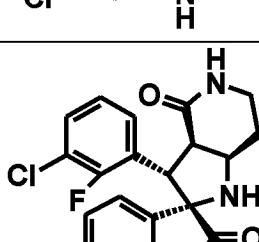
5 мг, 1.60 ммоль) суспендируют в безводном NMP (12 мл) в пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения. Реакционный сосуд герметизируют тефлоновым колпачком и облучают в течение 30 мин при конечной температуре 110 °С. После охлаждения до КТ растворители удаляют при пониженном давлении. Продукт используют сырым на следующей стадии или очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением диастереомеров **A-5r** и **A-5t**.

10 Следующие промежуточные соединения **A-5** (таблица 21) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **S-1** и **A-8**.

Таблица 21

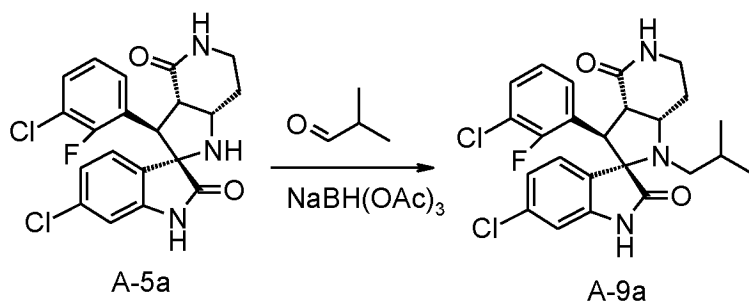
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
A-5r		0.47	394	G
A-5s	 хиральное	0.47	394	G
A-5t		0.47	394	G
A-5u	 хиральное	0.47	394	G

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-5v		0.39	394	A
A-5w	хиральное 	0.39	394	A
A-5x		0.39		A
A-5y	хиральное 	0.39	394	A
A-5z		0.99	406	A
A-5aa		0.99	406	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-5ab		0.80	406	К
A-5ac		0.80	406	К
A-5ad		0.49	420	G
A-5ae		0.49	420	G
A-5af		0.45	420	G

Синтез промежуточных соединений А-9 (метод F)

Экспериментальная методика синтеза А-9а



A-5a (120 мг, 0.29 ммоль) и изобутиральдегид (62 мл, 0.86 ммоль)

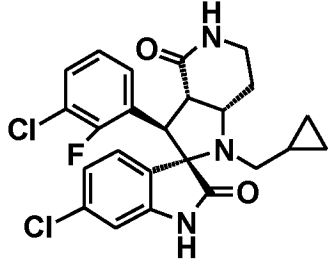
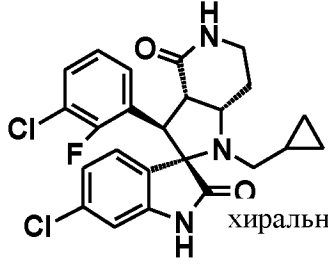
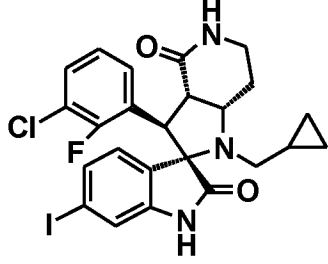
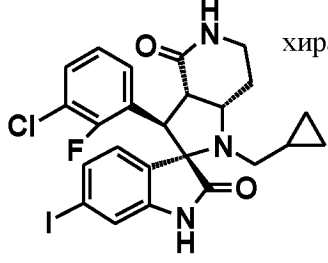
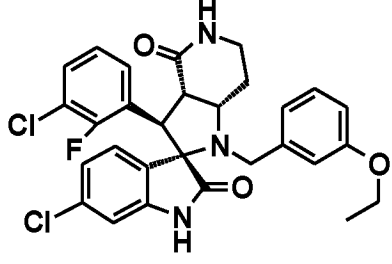

- 5 растворяют в AcOH (5 мл), и добавляют триацетоксиборогидрид натрия (0.30 г, 1.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин и добавляют другую порцию триацетоксиборогидрида натрия (0.30 г, 1.43 ммоль) и перемешивание продолжают в течение дополнительных 30 мин перед тем, как добавляют деионизированную воду. Добавляют EtOAc и фазы разделяют. После
- 10 промывания водой, органическую фазу сушат MgSO₄ и растворители удаляют при пониженном давлении. При необходимости продукт очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением очищенного **A-9a**.

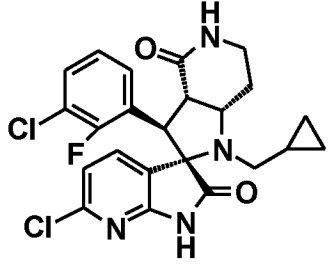
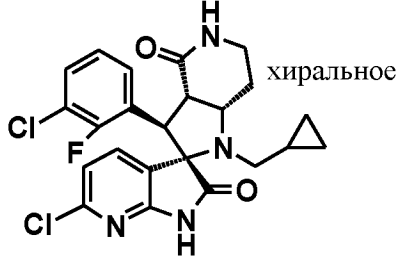
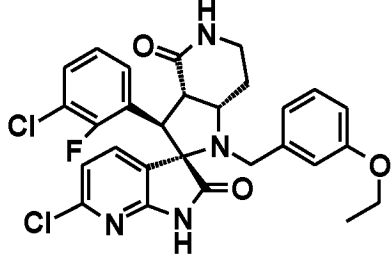
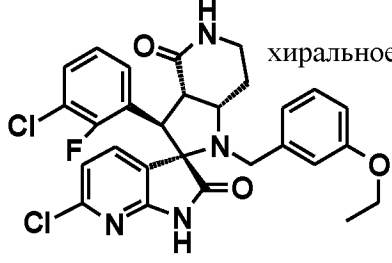
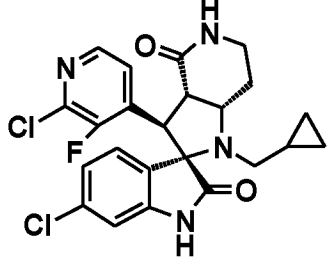
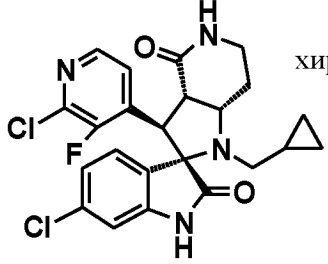
Следующие промежуточные соединения **A-9** (таблица 22) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-5**.

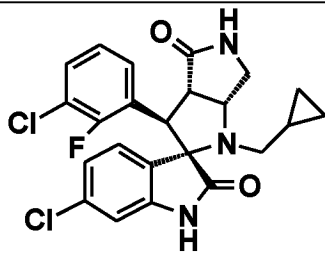
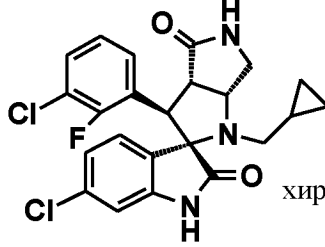
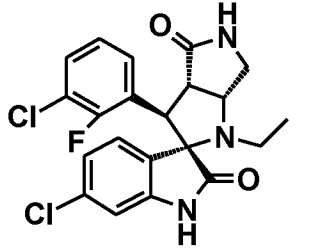
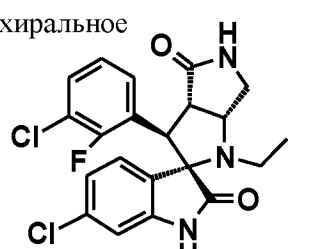
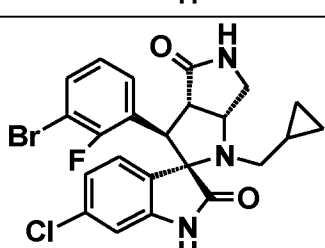
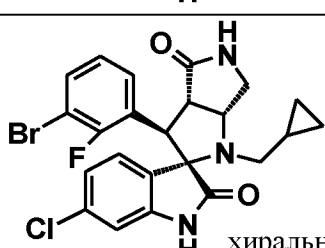
15

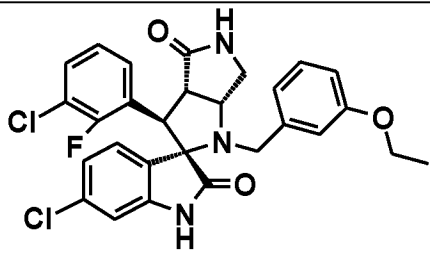
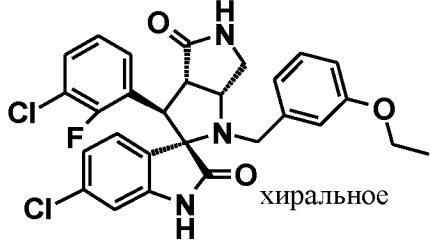
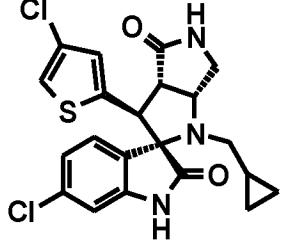
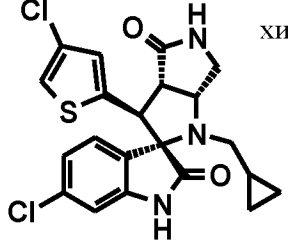
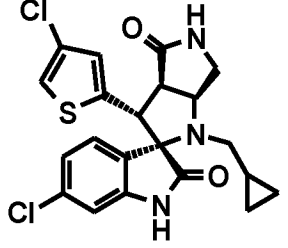
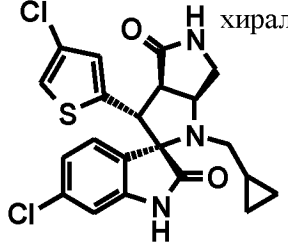
Таблица 22

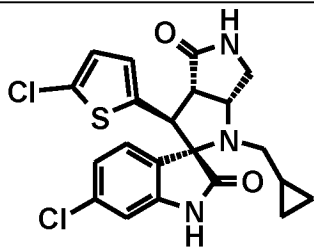
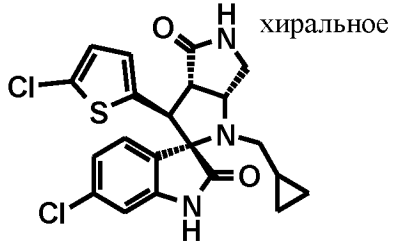
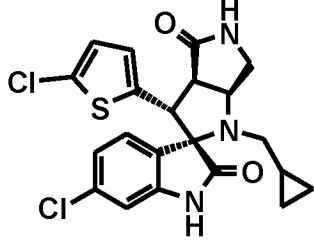
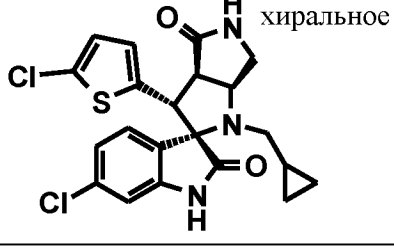
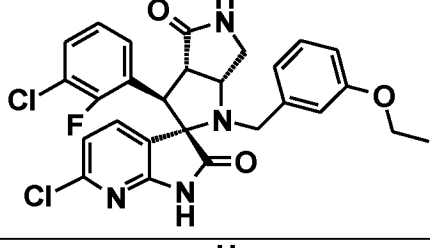
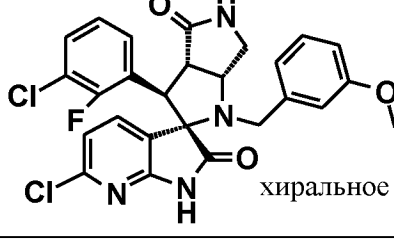
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+ H] ⁺	метод ВЭЖХ
A-9a		0.74	476	G
A-9b		0.74	476	G

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-9c		1.29	474	A
A-9d		1.29	474	A
A-9e		0.73	566	G
A-9f		н.д.	н.д.	
A-9g		1.38	554	A
A-9h		1.38	554	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-9i		1.19	475	A
A-9j		1.19	475	A
A-9k		1.28	555	A
A-9l		1.28	555	A
A-9m		1.20	475	A
A-9n		1.20	475	A

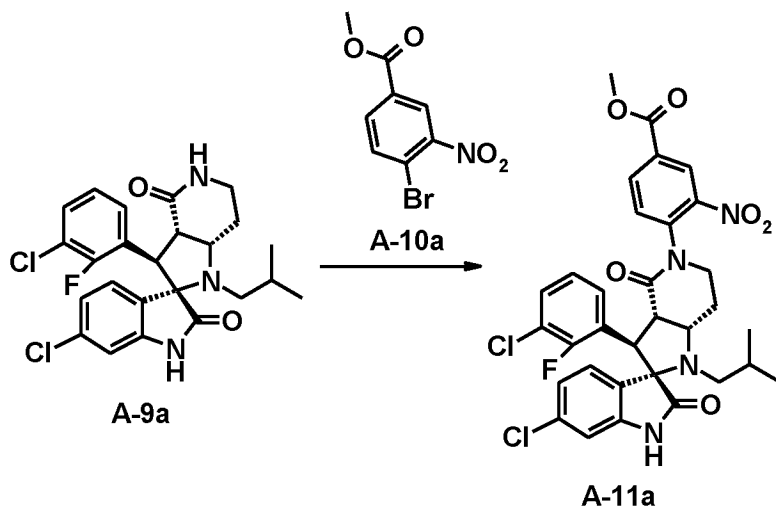
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-9o		1.24	460	A
A-9p	 хиральное	1.23	460	A
A-9q		0.62	434	G
A-9r	хиральное  хиральное	0.62	434	G
A-9s		1.21	504	A
A-9t	 хиральное	1.21	504	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-9u		1.47	540	A
A-9v		1.47	540	A
A-9w		1.19	448	A
A-9x		1.19	448	A
A-9y		1.14	448	A
A-9z		1.14	448	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-9aa		1.19	448	A
A-9ab		1.19	448	A
A-9ac		1.14	448	A
A-9ad		1.14	448	A
A-9ae		1.25	541	A
A-9af		1.25	541	A

Синтез промежуточных соединений А-11 (метод G)

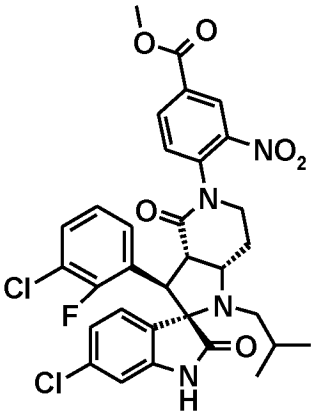
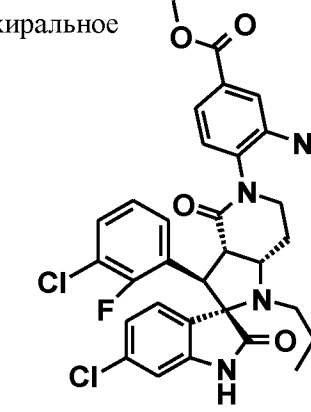
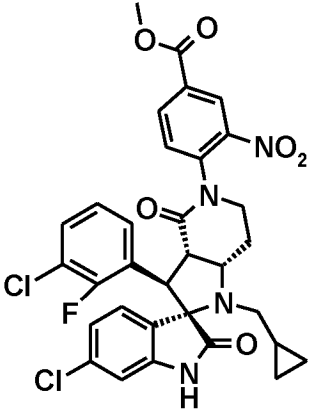
Экспериментальная методика синтеза А-11а

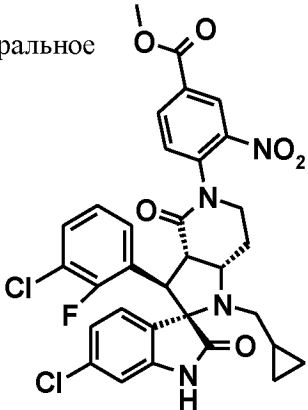
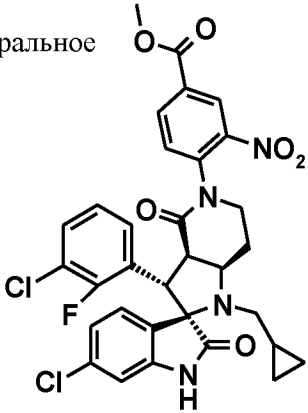
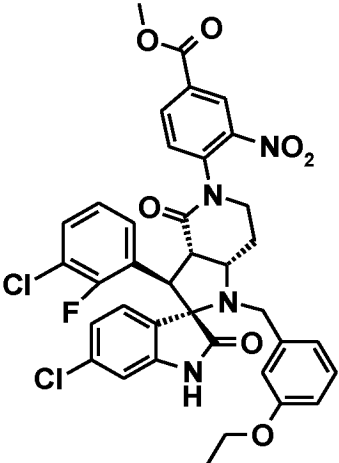


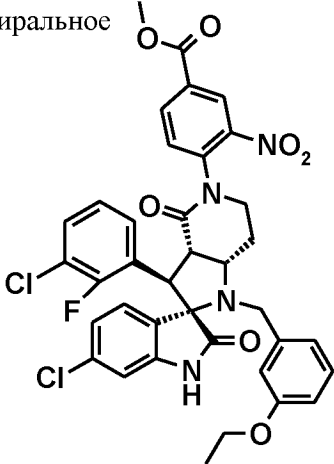
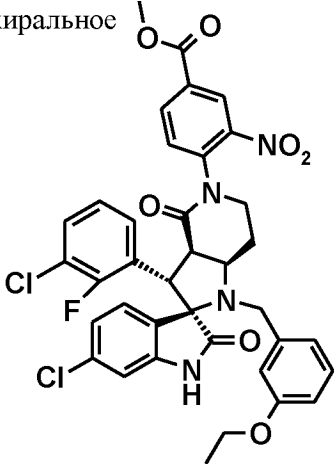
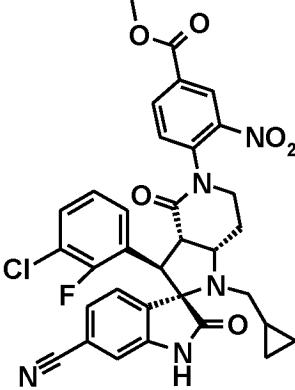
Промежуточное соединение **A-9a** (400 мг, 0.84 ммоль), сложный метиловый
 5 эфир 4-бром-3-нитро-бензойной кислоты (**A-10a**, 334 мг, 0.1.26 моль), карбонат
 цезия (410 мг, 1.26 ммоль), ксантфос (97.2 мг, 0.17 ммоль), и трифторацетат
 палладия ($\text{Pd}(\text{TФУ})_2$; 28 мг, 0.08 ммоль) суспендируют в 1,4-диоксан (8 мл) в
 пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения.
 Реакционную смесь герметизируют и перемешивают при 130 °С в течение 5 ч.
 10 После поглощения исходного вещества, реакционную смесь разбавляют
 ацетонитрилом и фильтруют через силикагель. Растворители удаляют при
 пониженном давлении с получением сырого **A-11a**, которое очищают с помощью
 обращенно-фазовой колоночной хроматографии при необходимости.

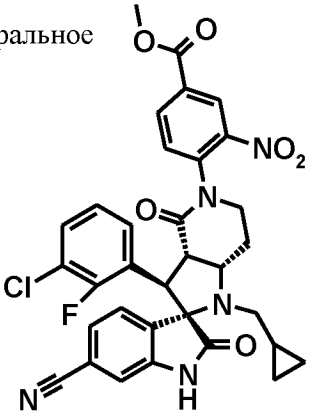
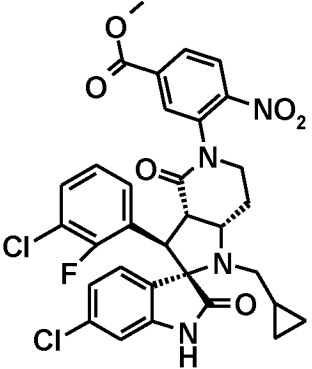
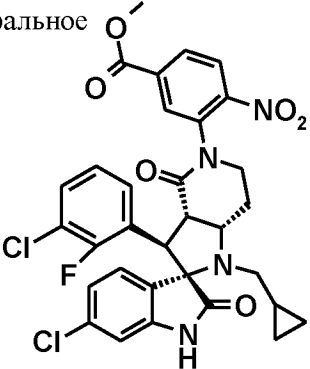
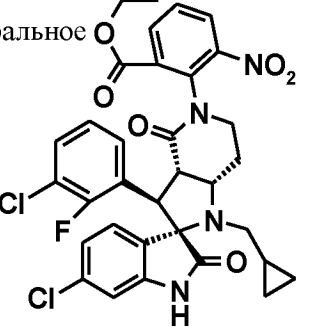
Следующие промежуточные соединения **A-11** (таблица 23) можно получить
 15 аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-9** и
A-10.

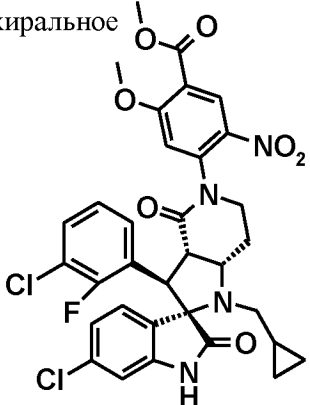
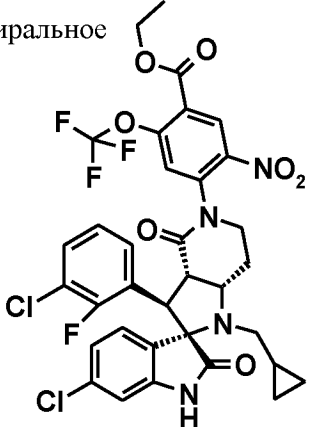
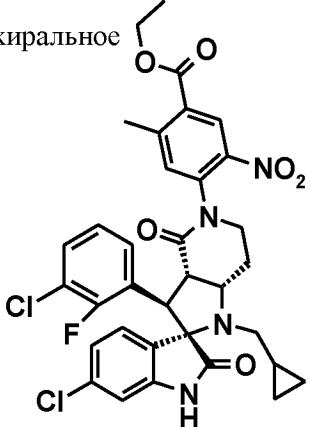
Таблица 23

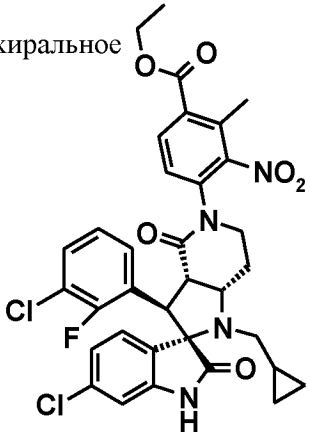
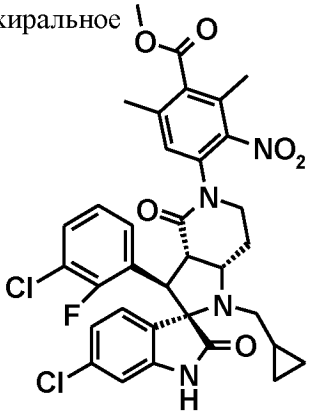
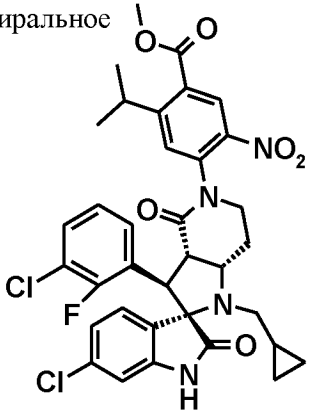
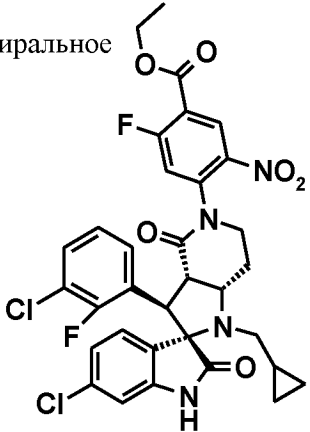
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11a		1.00	655	G
A-11b	<p>хиральное</p> 	0.93	655	D
A-11c		0.88	653	G

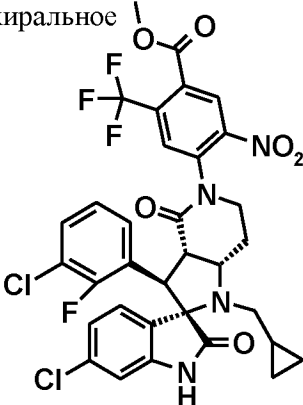
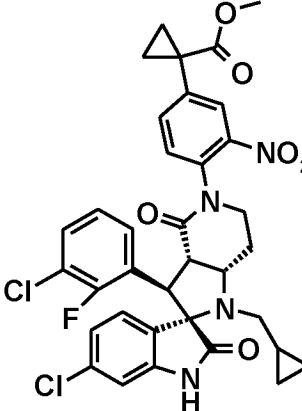
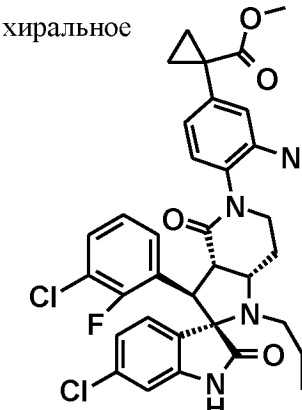
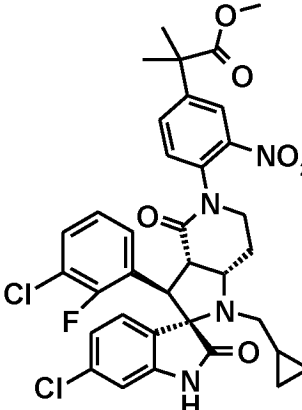
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11d	хиральное 	0.90	653	D
A-11e	хиральное 	0.90	653	D
A-11f		0.91	733	G

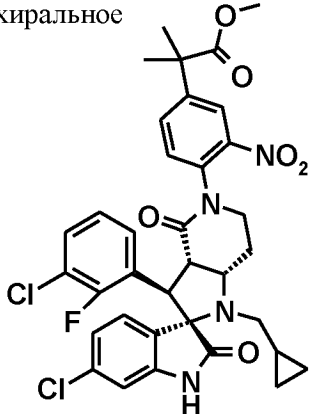
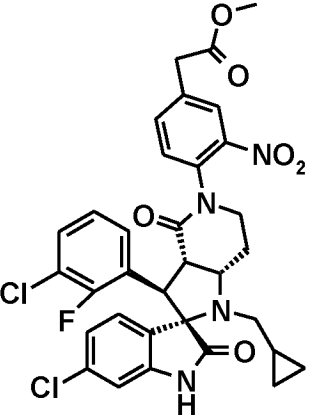
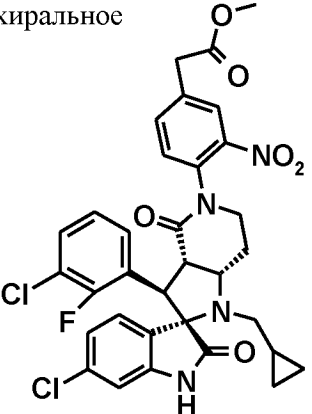
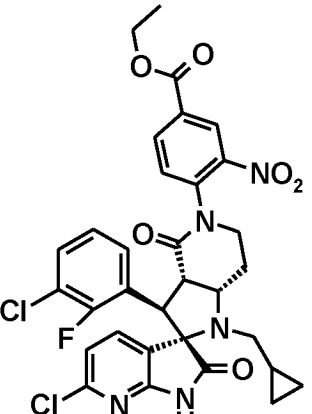
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11g	хиральное 	0.91	733	G
A-11h	хиральное 	0.91	733	G
A-11i		0.80	644	G

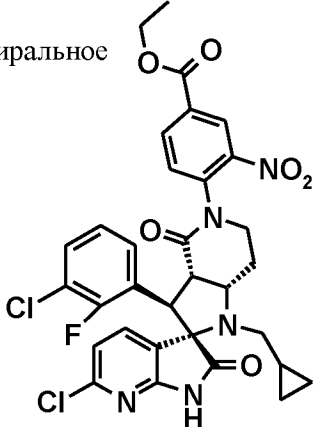
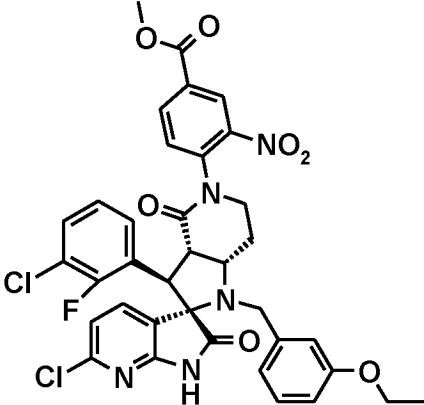
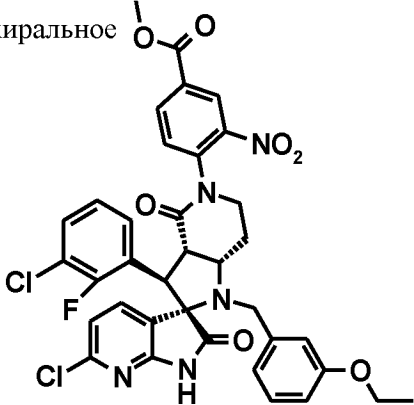
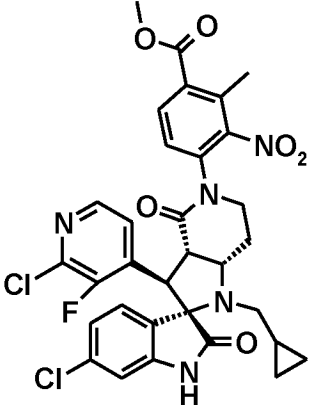
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11j	хиральное 	0.80	644	G
A-11k		1.53	653	A
A-11l	хиральное 	1.53	653	A
A-11m	хиральное 	0.95	667	D

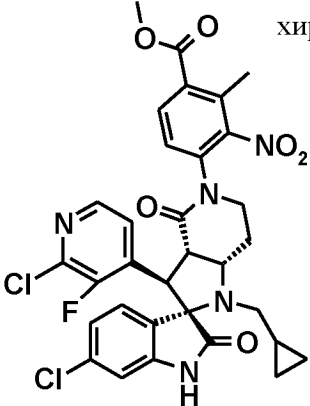
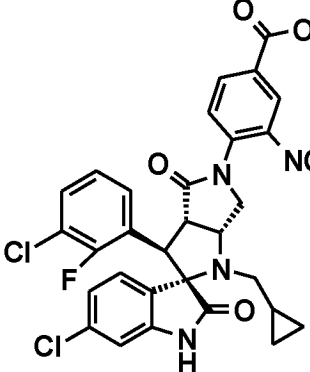
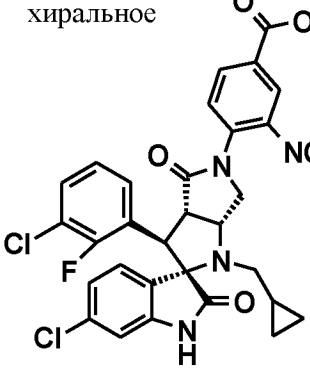
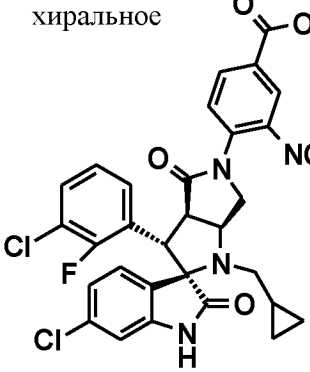
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11n	хиральное 	0.85	683	G
A-11o	хиральное 	0.97	751	G
A-11p	хиральное 	0.97	681	D

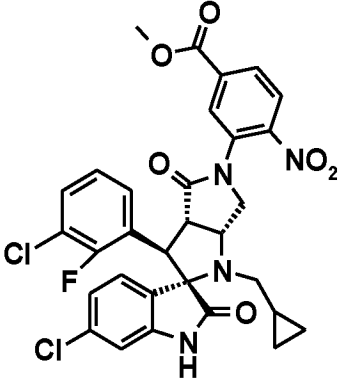
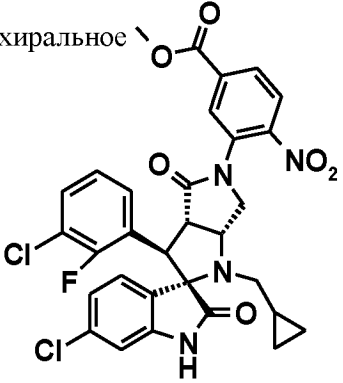
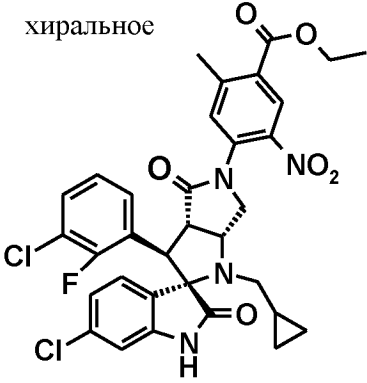
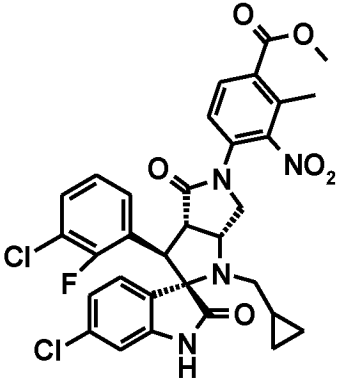
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11q	хиральное 	0.90	667	G
A-11r	хиральное 	0.91	681	G
A-11s	хиральное 	0.96	695	G
A-11t	хиральное 	0.96	685	D

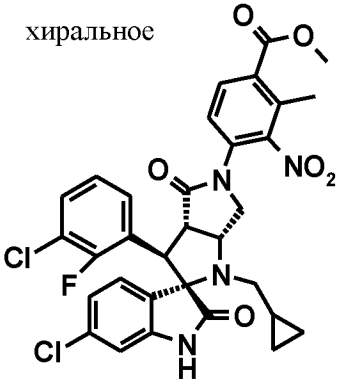
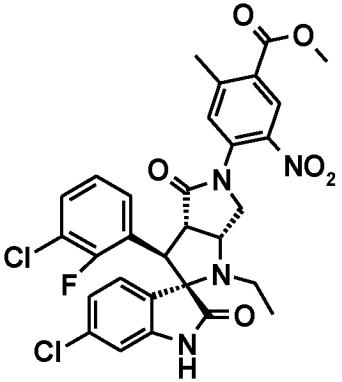
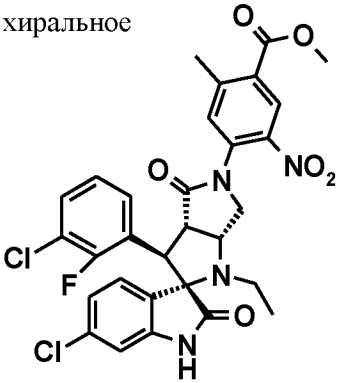
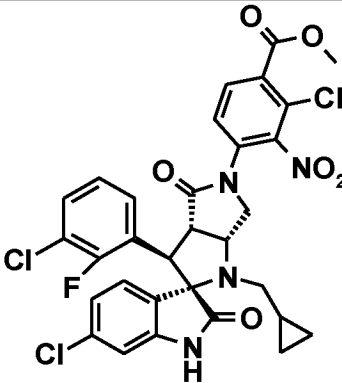
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11u	хиральное 	0.92	721	G
A-11v		0.89	693	G
A-11w	хиральное 	0.89	693	G
A-11x		0.91	695	G

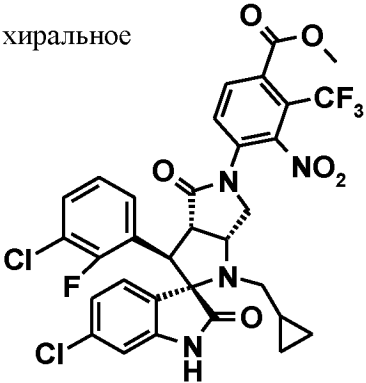
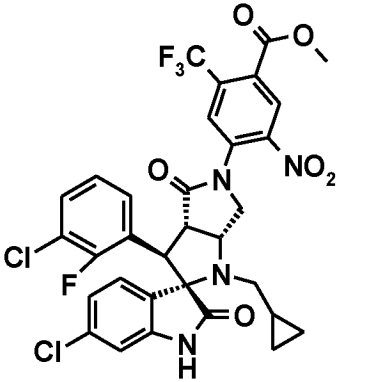


№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11y	хиральное 	0.91	695	G
A-11z		0.85	667	G
A-11aa	хиральное 	0.85	667	G
A-11ab		0.55	640	E

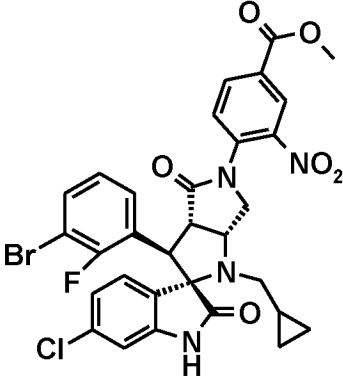
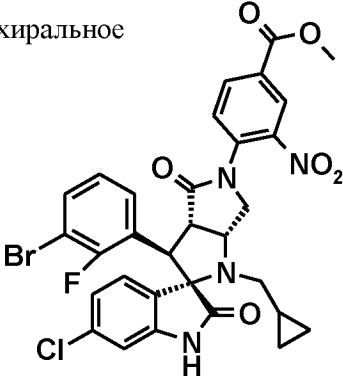
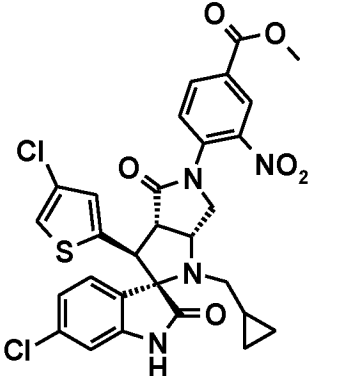
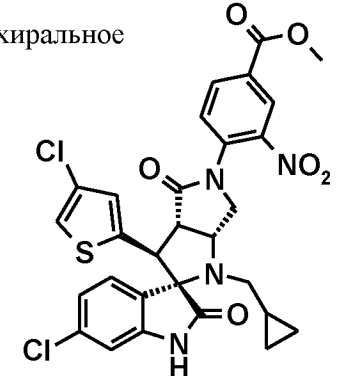
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11ac	хиральное 	0.55	640	E
A-11ad		0.89	734	F
A-11ae	хиральное 	0.89	734	F
A-11af		0.86	668	G

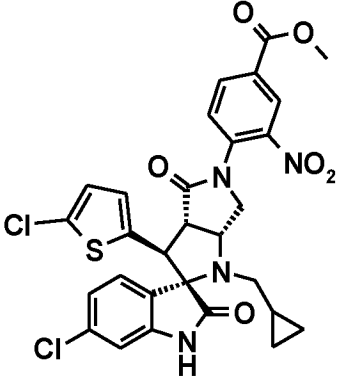
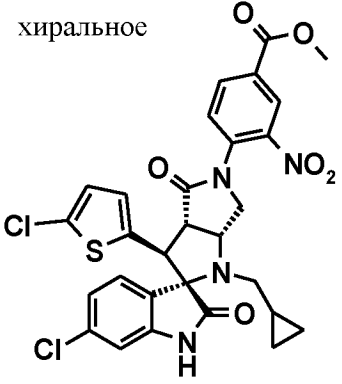
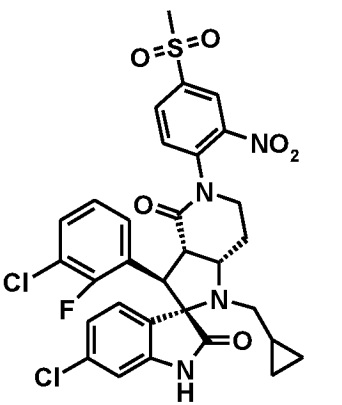
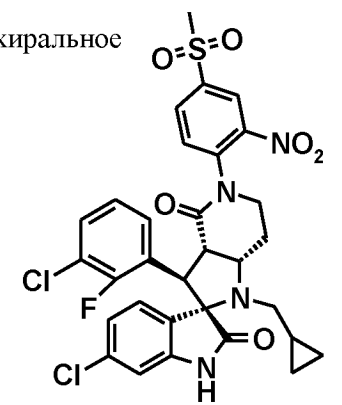
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11ag	<p>хиральное</p> 	0.86	668	G
A-11ah		0.87	639	G
A-11ai	<p>хиральное</p> 	0.88	639	G
A-11aj	<p>хиральное</p> 	0.88	639	G

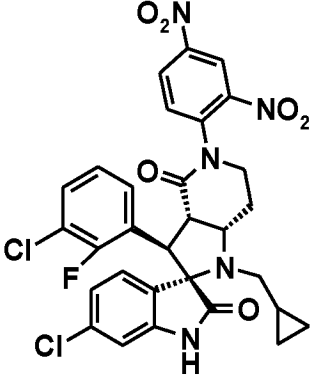
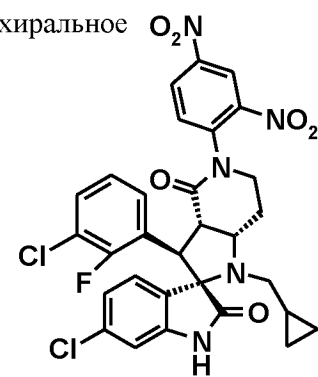
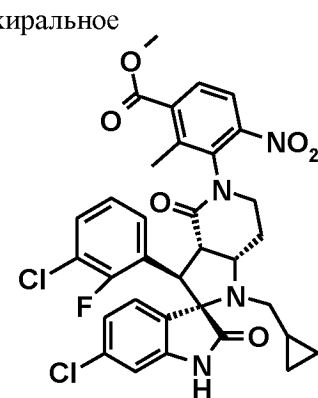
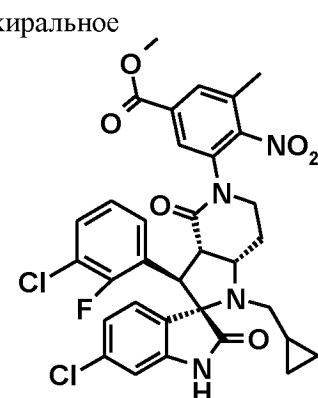
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11ak		0.89	639	F
A-11al	<p>хиральное</p> 	0.89	639	F
A-11am	<p>хиральное</p> 	0.93	677	G
A-11an		0.89	653	G

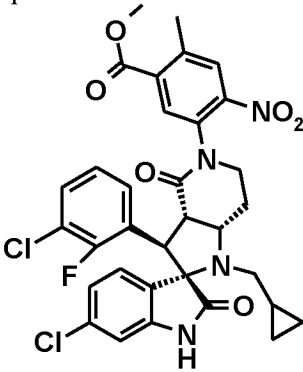
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11aо	хиральное 	0.89	653	G
A-11ap		0.87	627	G
A-11aq	хиральное 	0.87	627	G
A-11ar		0.92	707	G

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11as	хиральное 	0.92	707	G
A-11at		0.92	707	G
A-11au	хиральное 	0.92	707	G
A-11av	хиральное 	0.96	737	G

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11aw		0.89	683	G
A-11ax	хиральное 	0.89	683	G
A-11ay		0.87	627	G
A-11az	хиральное 	0.87	627	G

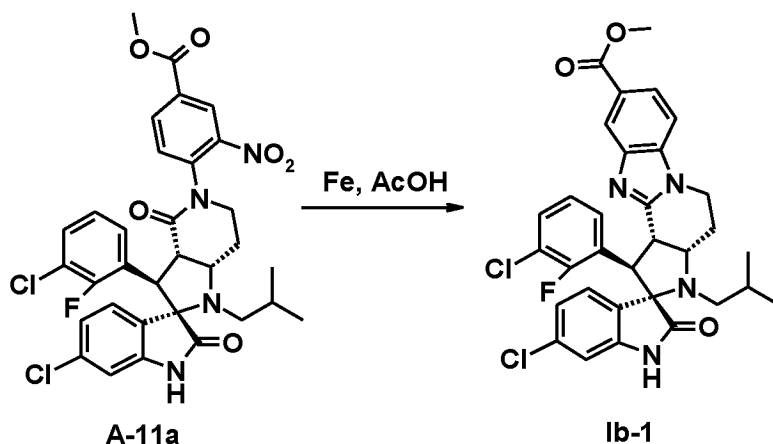
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11ba		0.88	627	G
A-11bb	<p>хиральное</p> 	0.88	627	G
A-11bc		0.80	673	G
A-11bd	<p>хиральное</p> 	0.81	673	G

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11be		1.50	640	A
A-11bf	<p>хиральное</p> 	1.50	640	A
A-11bg	<p>хиральное</p> 	0.91	667	E
A-11bh	<p>хиральное</p> 	0.93	667	E

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
A-11bi	хиральное 	0.92	667	E

Синтез соединений (**Ib**) в соответствии с изобретением (метод **H**)

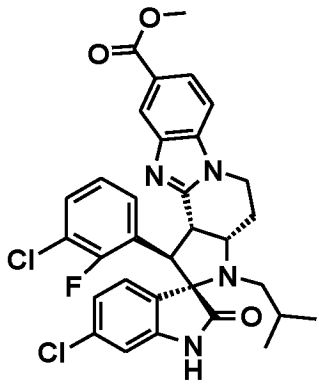
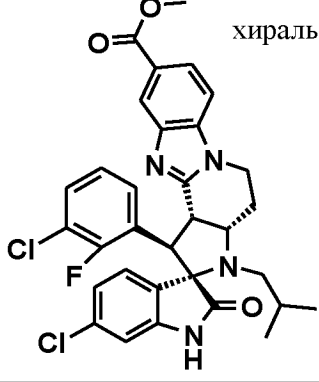
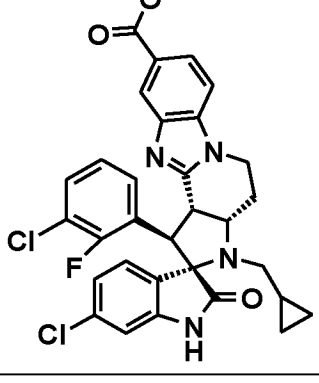
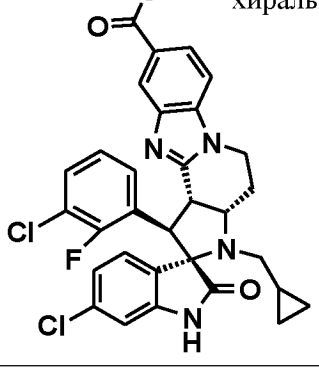
Экспериментальная методика синтеза **Ib-1**

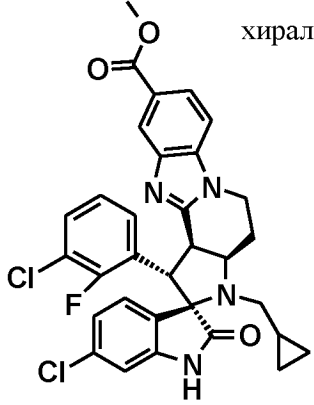
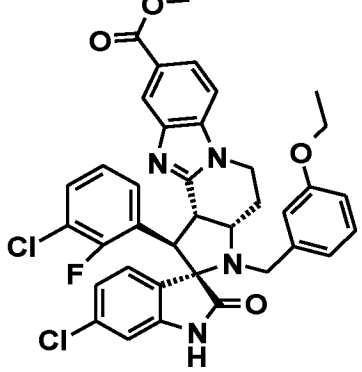




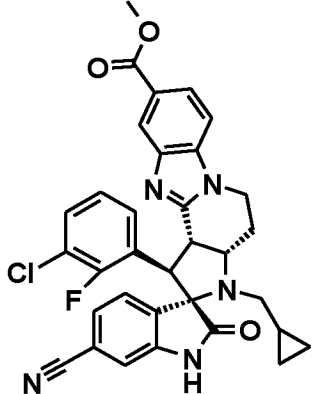

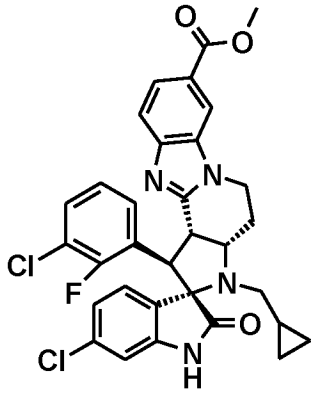
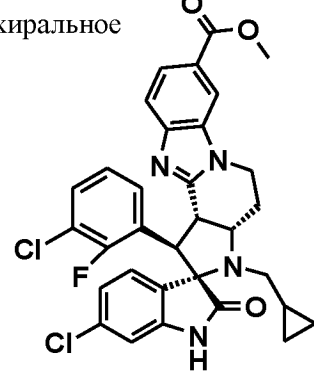
5 **A-11a** (533 мг, 0.8 ммоль) растворяют в уксусной кислоте (10 мл) и добавляют порошок железа (469 мг, 8.4 ммоль). Суспензию нагревают до 130 °С в течение ночи. После добавления EtOAc и насыщенного водного раствора Na₂CO₃, фазы разделяют и органическую фазу сушат путем добавления MgSO₄.
10 Удаление растворителей дает сырое **Ib-1**, которое является достаточно чистым для дальнейшей дериватизации или очищают с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии.

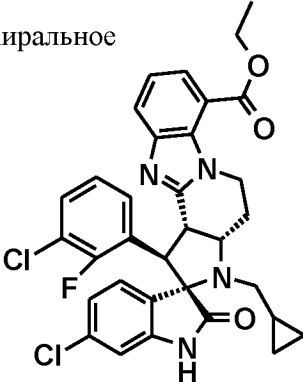
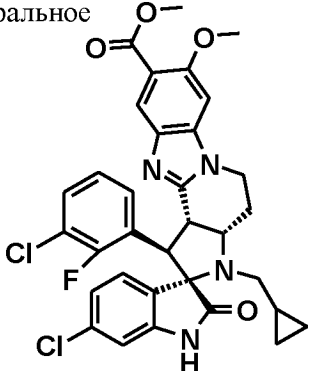
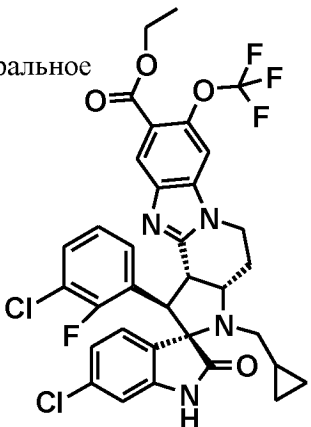
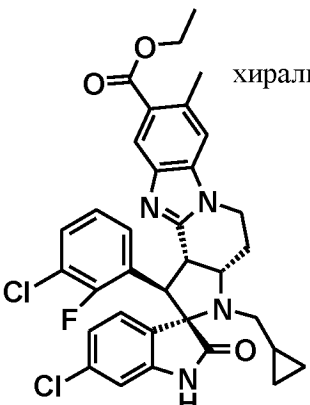
 Следующие соединения (**Ib**) в соответствии с изобретением (таблица 24) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-11**.

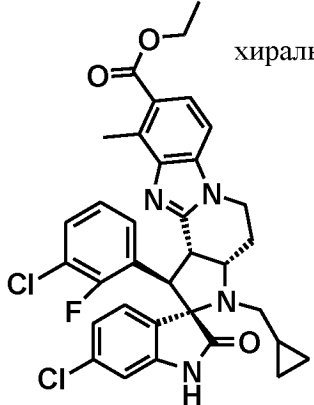
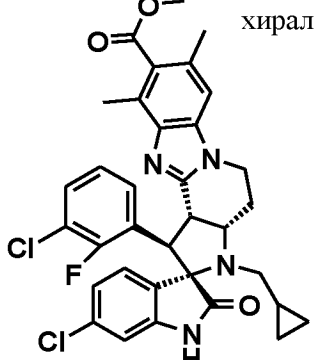
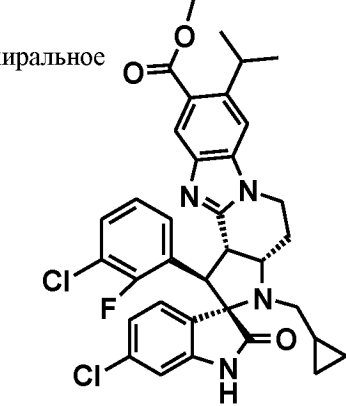
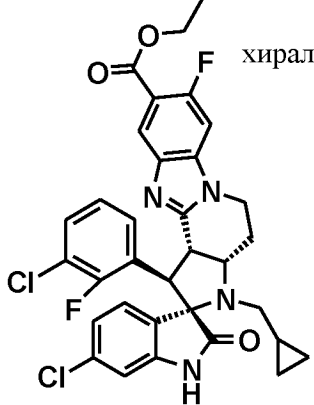
Таблица 24

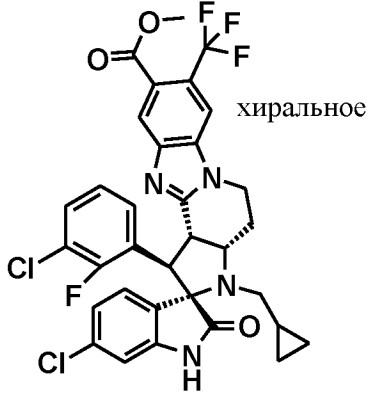
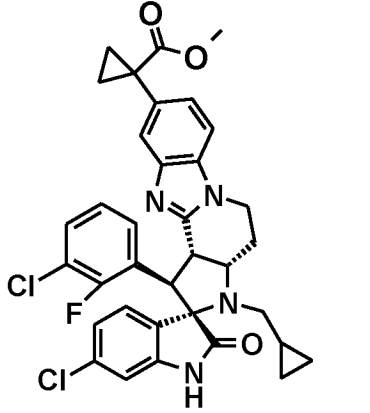

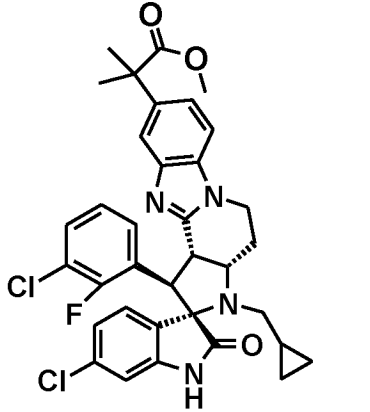
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-1		0.86	607	G
Ib-2	 хиральное	0.92	607	B
Ib-3		1.52	605	A
Ib-4	 хиральное	1.52	605	A

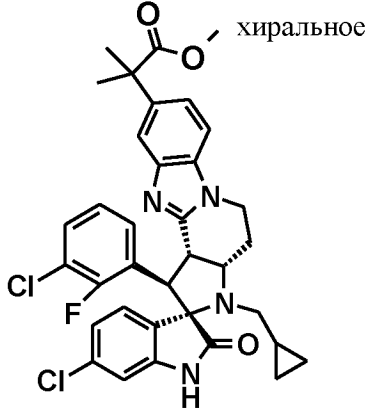
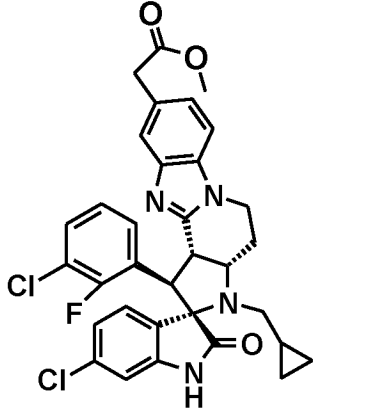
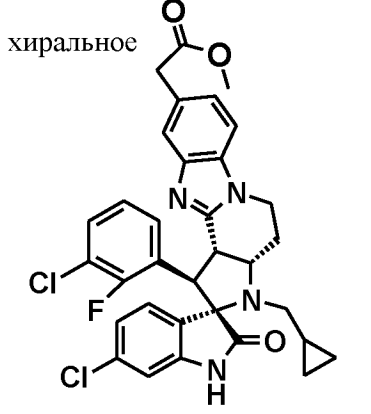
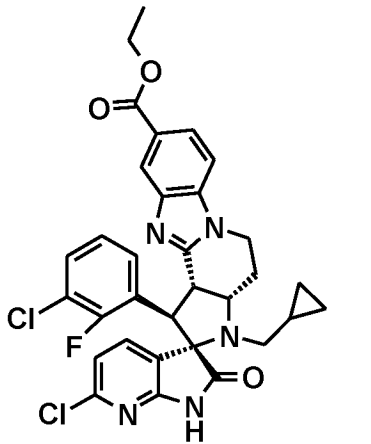
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-5	 <p>хиральное</p>	1.52	605	А
Ib-6		0.54	685	D
Ib-7	 <p>хиральное</p>	0.54	685	D
Ib-8	 <p>хиральное</p>	0.54	685	D

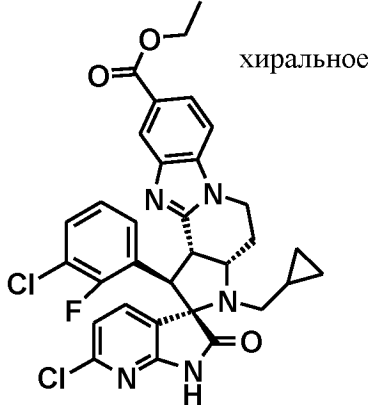
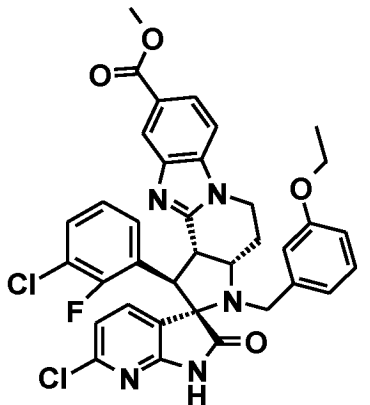
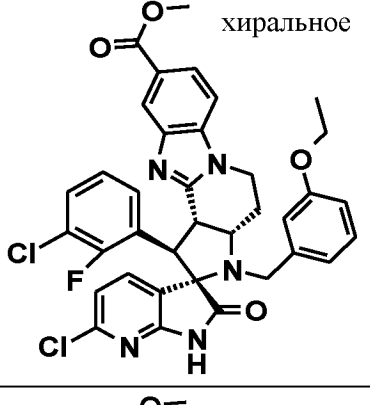
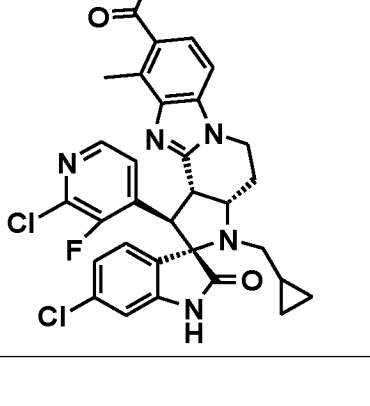
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-9		0.74	596	G
Ib-10	<p>хиральное</p> 	0.74	596	G
Ib-11		0.81	605	G
Ib-12	<p>хиральное</p> 	0.81	605	G

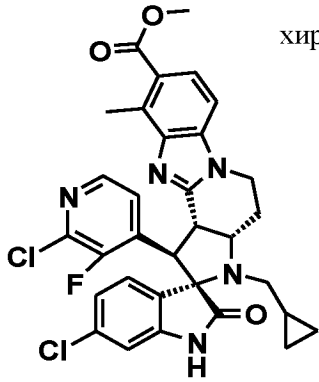
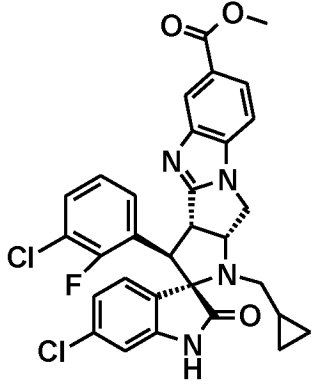
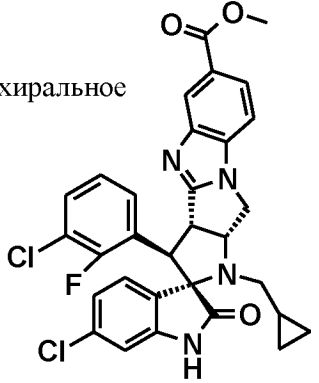
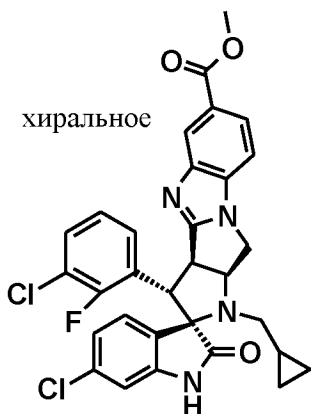
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ib-13	хиральное 	0.97	619	D
Ib-14	хиральное 	0.73	635	G
Ib-15	хиральное 	0.97	703	G
Ib-16	 хиральное	0.87	633	G

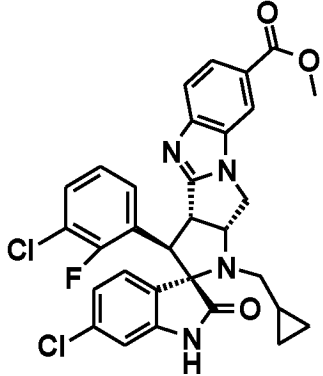
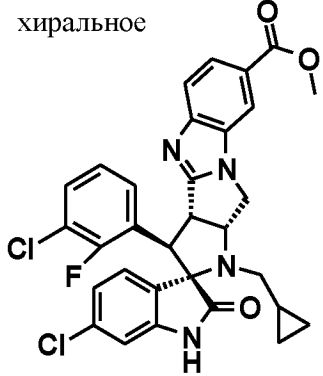
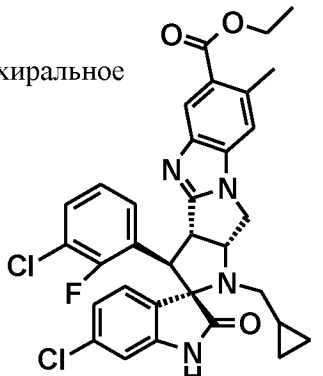
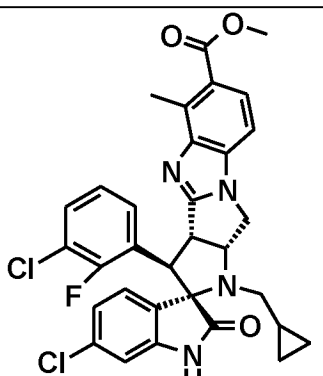
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ib-17	<p style="text-align: right;">хиральное</p> 	0.85	619	G
Ib-18	<p style="text-align: right;">хиральное</p> 	0.83	633	G
Ib-19	<p style="text-align: right;">хиральное</p> 	0.89	647	G
Ib-20	<p style="text-align: right;">хиральное</p> 	0.96	685	D

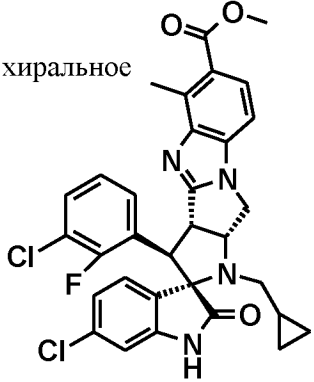
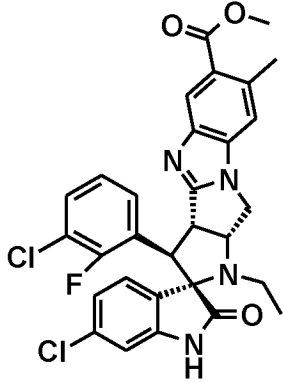
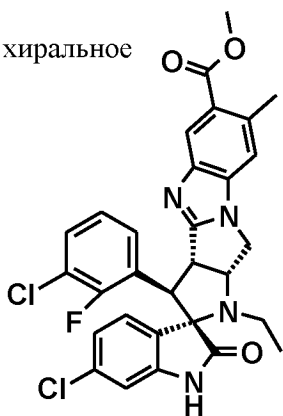
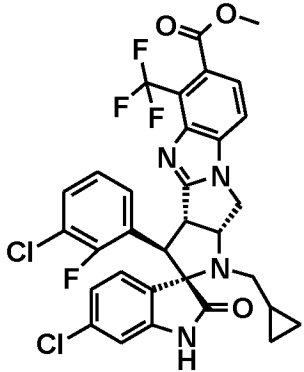
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-21	 <p>хиральное</p>	0.92	673	G
Ib-22		0.81	645	G
Ib-23	 <p>хиральное</p>	0.81	645	G
Ib-24		0.80	647	G


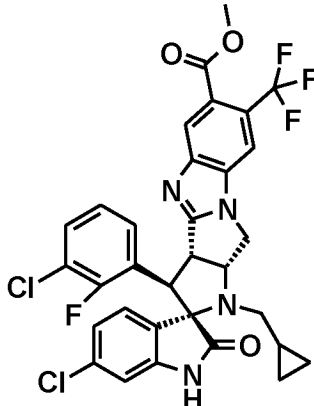
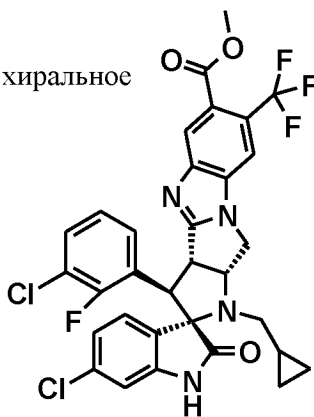
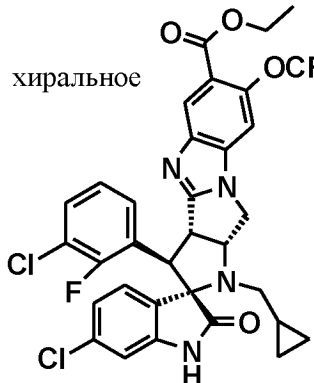
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-25	<p>хиральное</p> 	0.80	647	G
Ib-26		0.73	619	G
Ib-27	<p>хиральное</p> 	0.73	619	G
Ib-28		н.д.	н.д.	н.д.

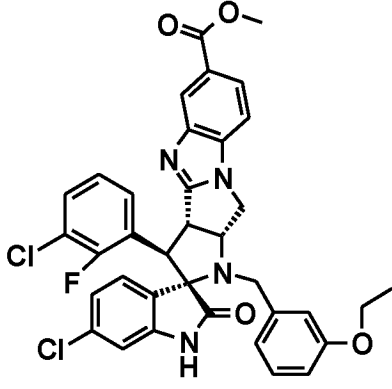
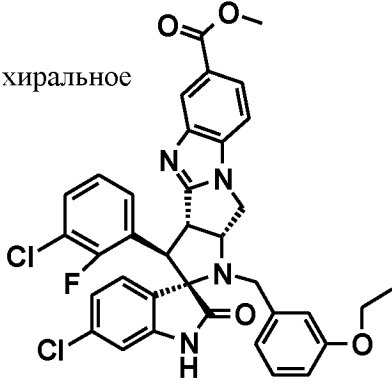
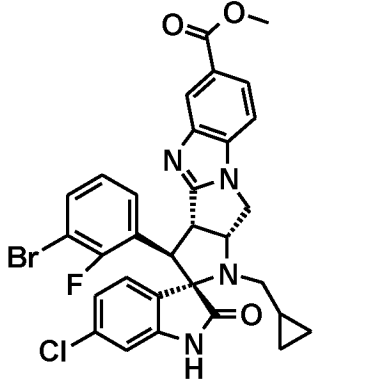
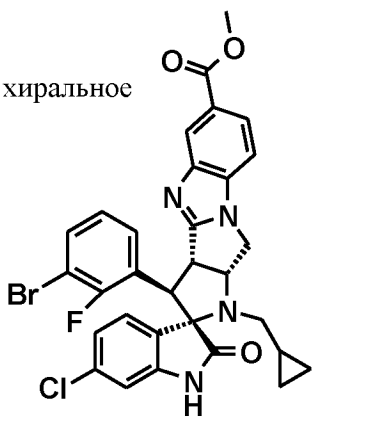
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-29	 <p>хиральное</p>	н.д.	н.д.	н.д.
Ib-30		н.д.	н.д.	н.д.
Ib-31	 <p>хиральное</p>	н.д.	н.д.	н.д.
Ib-32		0.84	620	G

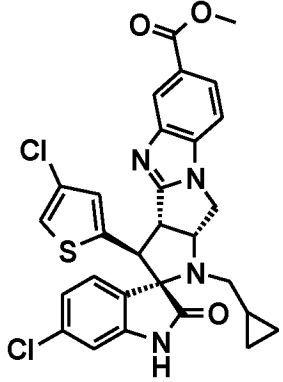
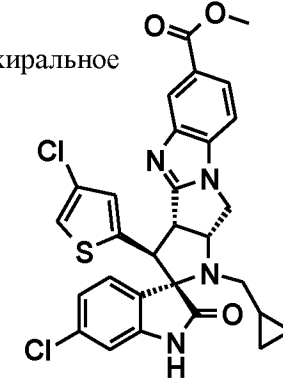
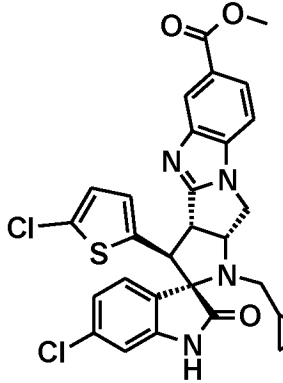
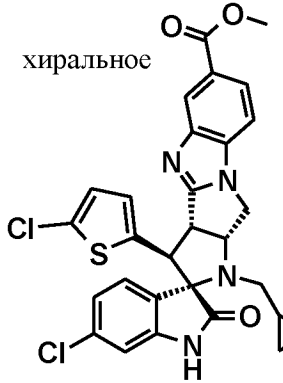
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-33	<p>хиральное</p> 	0.84	620	G
Ib-34		0.84	591	G
Ib-35	<p>хиральное</p> 	0.84	591	G
Ib-36	<p>хиральное</p> 	0.84	591	G

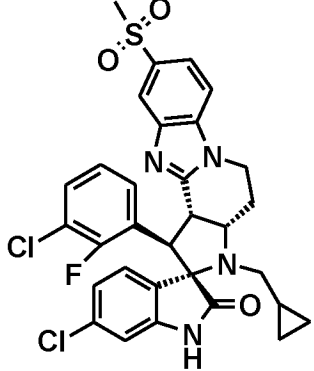

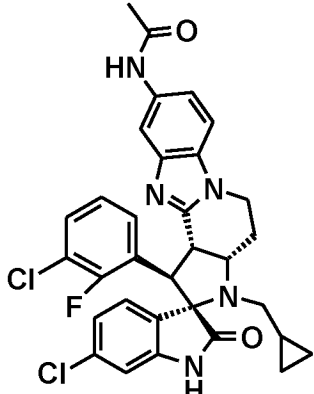
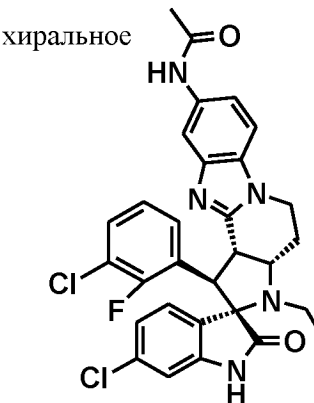
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ib-37		0.89	591	E
Ib-38	хиральное 	0.89	591	E
Ib-39	хиральное 	0.90	619	G
Ib-40		0.87	605	G

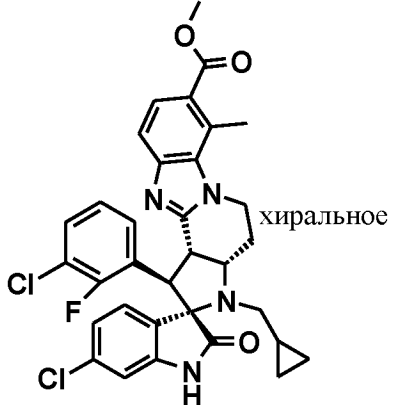
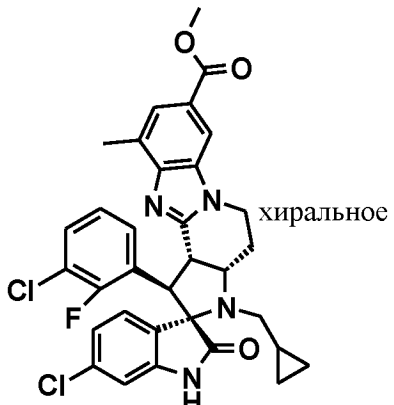
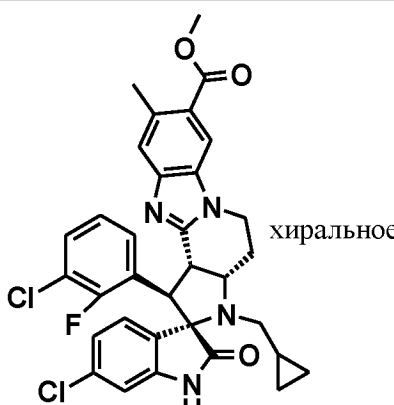
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ib-41	<p>хиральное</p> 	0.87	605	G
Ib-42		0.83	579	G
Ib-43	<p>хиральное</p> 	0.83	579	G
Ib-44		0.92	659	G

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ib-45	<p>хиральное</p> 	0.92	659	G
Ib-46		0.90	659	G
Ib-47	<p>хиральное</p> 	0.90	659	G
Ib-48	<p>хиральное</p> 	0.97	689	G

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ib-49		1.60	671	A
Ib-50	<p>хиральное</p> 	1.60	671	A
Ib-51		0.87	637	G
Ib-52	<p>хиральное</p> 	0.87	637	G

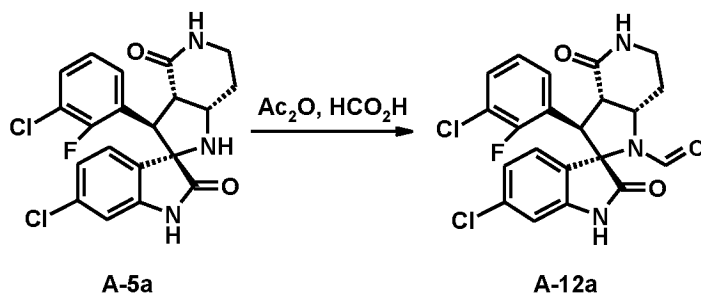
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ib-53		0.84	579	G
Ib-54	<p>хиральное</p> 	0.84	579	G
Ib-55		0.85	579	G
Ib-56	<p>хиральное</p> 	0.85	579	G

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-57		1.40	625	A
Ib-58	<p>хиральное</p> 	1.40	625	A
Ib-59		1.33	604	A
Ib-60	<p>хиральное</p> 	1.33	604	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-61		0.90	619	Е
Ib-62		0.93	619	Е
Ib-63		0.92	619	Е

Синтез промежуточных соединений А-12 (метод I)

Экспериментальная методика синтеза А-12а



Промежуточное соединение **A-5a** (2.0 г, 4.8 ммоль) растворяют в муравьиной кислоте (10 мл) и добавляют ангидрид уксусной кислоты (3.5 мл, 38.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50 °С в течение 16 ч и затем гасят путем добавления воды. Очистка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии дает промежуточное соединение **A-12a**.

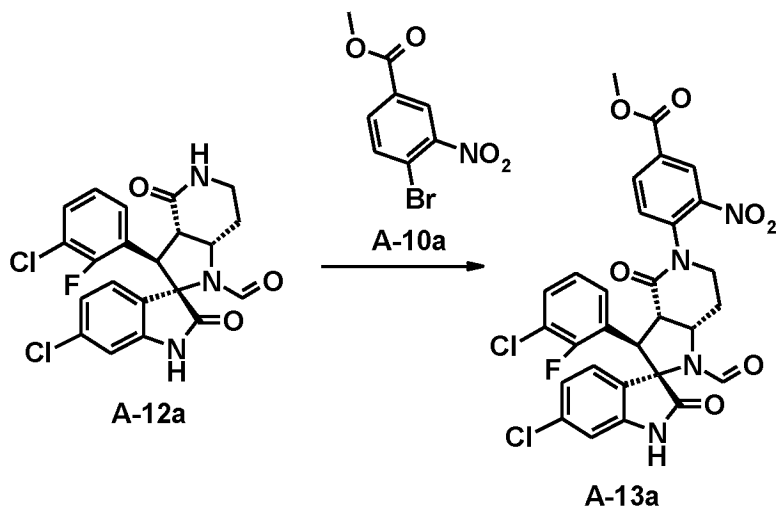
Следующие промежуточные соединения **A-12** (Таблица 25) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-5**.

Таблица 25

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-12a		0.99	448	A
A-12b	хиральное 	0.99	448	A
A-12c		0.49	434	G
A-12d	хиральное 	0.49	434	G

Синтез промежуточных соединений А-13 (метод G)

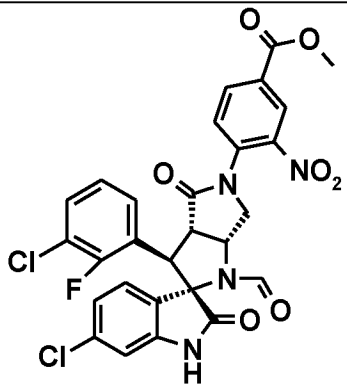
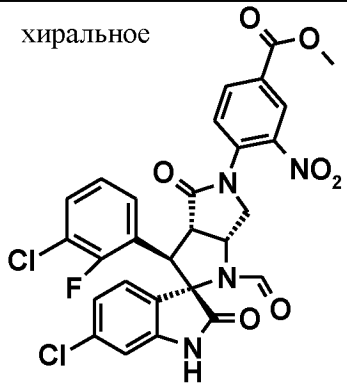
Синтез А-13а



5 Промежуточное соединение А-13 можно синтезировать из промежуточного соединения А-12 по аналогии с синтезом промежуточного соединения А-11 из промежуточного соединения А-9 (метод г, см. выше).

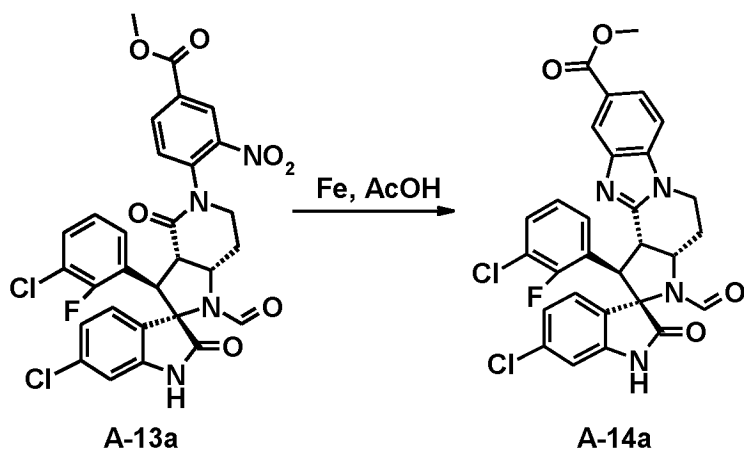
Таблица 26

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [МИН]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
А-13а		0.70	627	G
А-13b	хиральное	0.70	627	G

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-13c		0.70	613	G
A-13d	хиральное 	0.70	613	G

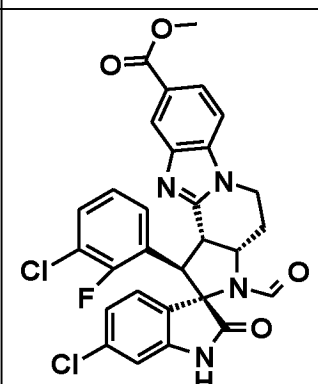
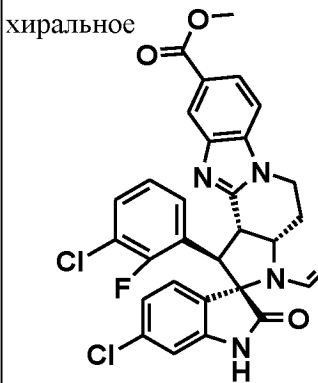
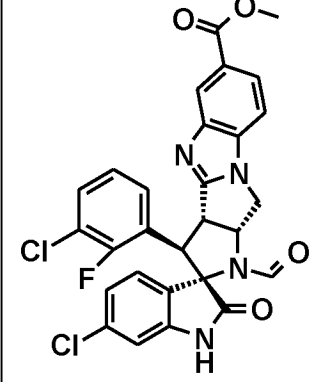
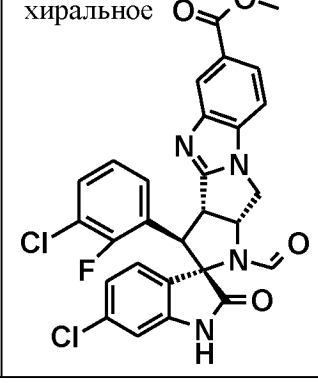
Синтез промежуточного соединения A-14 (метод H)

Синтез A-14a



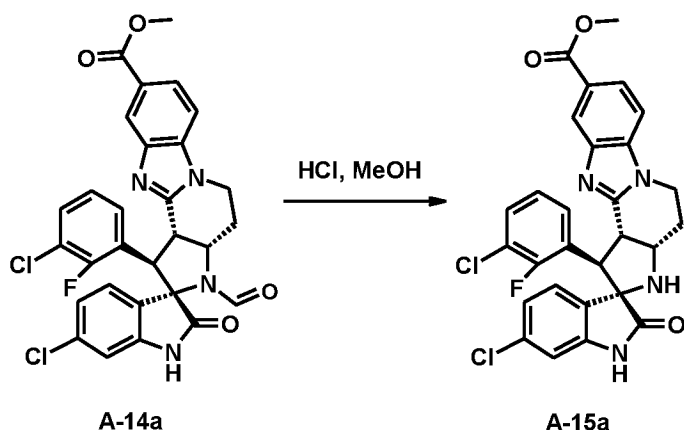
- 5 Промежуточное соединение A-14 можно синтезировать из промежуточного соединения A-13 по аналогии с синтезом соединений (Ib) в соответствии с изобретением из промежуточного соединения A-11 (метод H, см. выше).

Таблица 27

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-14a		0.65	579	G
A-14b	хиральное 	0.65	579	G
A-14c		0.66	565	G
A-14d	хиральное 	0.66	565	G

Синтез промежуточных соединений А-15 (метод J)

Экспериментальная методика синтеза А-15а



5 **A-14a** (840 мг, 1.45 ммоль) растворяют в MeOH (2 мл) и добавляют конц. HCl (37 %, 500 мкл). Реакционную смесь нагревают до 100 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят путем добавления насыщ. водн. NaHCO₃ и затем экстрагируют EtOAc. Фазы разделяют и органическую фазу сушат MgSO₄. Растворители удаляют при пониженном давлении. Колоночная хроматография с обращёнными фазами даёт получение чистого **A-15a**.

10 Следующие соединения **A-15** (таблица 28) можно получить аналогичным образом, исходя из различных соединений **A-14**.

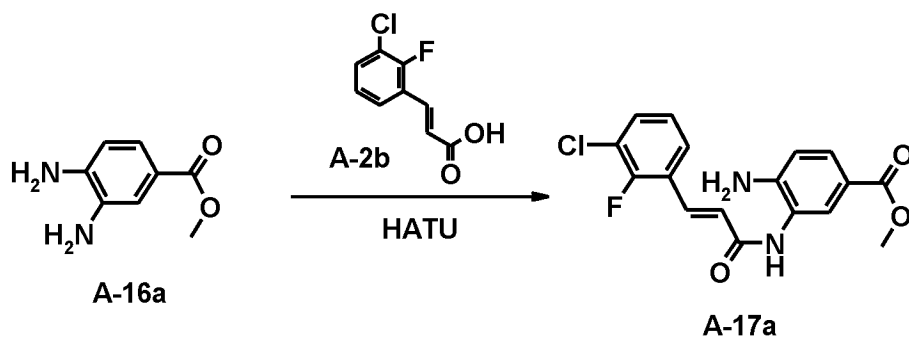
Таблица 28

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
A-15a		0.67	551	G

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-15b	<p>хиральное</p>	0.67	551	G
A-15c		0.68	537	G
A-15d	<p>хиральное</p>	0.68	537	G

Синтез промежуточных соединений A-17 (метод M)

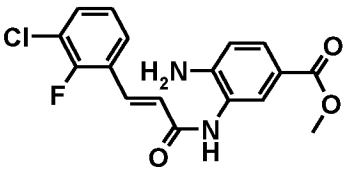
Экспериментальная методика синтеза A-17a



3-Хлор-2-фтор-коричную кислоту **A-2b** (3.0 г, 14.81 ммоль) суспендируют в безводном ДМФА (25 мл) при 0 °С и добавляют к реакционной смеси DIPEA (3.6 мл, 22.21 ммоль) и NATU (5.6 г, 14.73 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 30 мин. Раствор сложного метилового эфира 3,4-диамино-бензойной кислоты **A-16a** (2.95 г, 17.77 ммоль) в ДМФА (5 мл) по каплям добавляют в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 3 ч и добавляют водн. K₂CO₃ раствор (8 мл, 2н.). Добавляют деионизированную воду и смесь экстрагируют ДХМ. Слои разделяют и органическую фазу промывают деионизированной водой и сушат MgSO₄. Растворители удаляют при пониженном давлении и смесь используют без дополнительной очистки или очищают с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением **A-17a**.

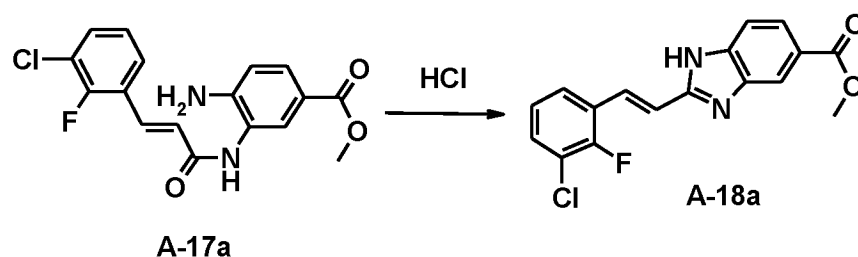
Следующие промежуточные соединения **A-17** (таблица 29) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-2** и **A-16**.

Таблица 29

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
A-17a		1.16	349	A

Синтез промежуточного соединения **A-18** (метод N)

Экспериментальная методика синтеза **A-18a**

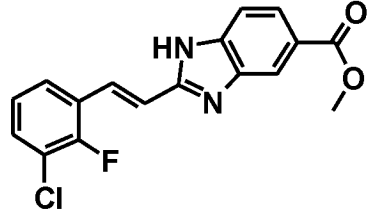


Промежуточное соединение **A-17a** (839 мг, 2.4 ммоль) растворяют в диоксане (5 мл) и добавляют конц. HCl (1.76 г) и MeOH (24 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 15 ч при 70 °С. Смесь разбавляют EtOAc и добавляют водн. NaOH (4 N) до достижения значения pH = 10. Добавляют конц. HCl и полученное твердое вещество собирают путем фильтрации.

Промежуточное соединение **A-18a** используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

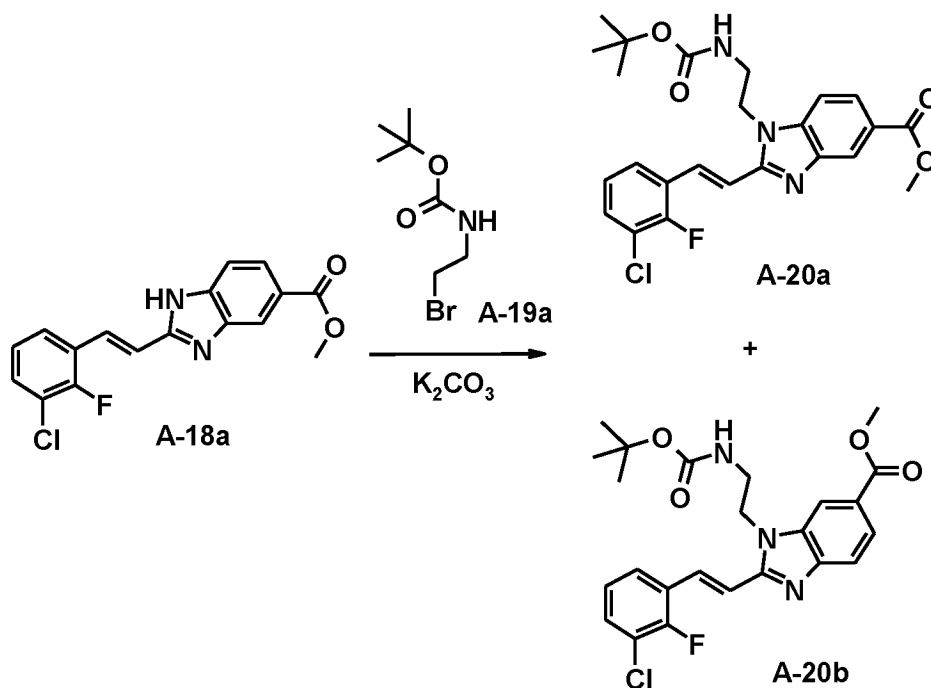
Следующие промежуточные соединения **A-18** (таблица 30) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-17**.

5 **Таблица 30**

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-18a		1.22	331	A

Синтез промежуточного соединения **A-20** (метод O)

Экспериментальная методика синтеза **A-20a** и **A-20b**

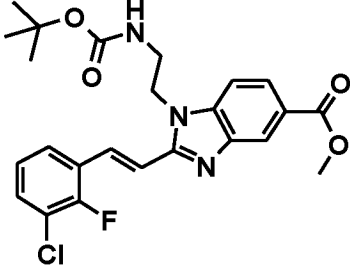
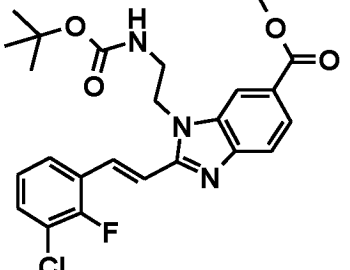


10 Промежуточное соединение **A-18a** (100 мг, 0.30 ммоль) растворяют в NMP (3 мл) и NaH (38 мг, 1.51 ммоль) добавляют при КТ. Полученную смесь перемешивают в течение 5 мин и добавляют **A-19a**. Реакционную смесь перемешивают при 70 °С в течение 15 ч. Добавляют деионизированную воду и смесь экстрагируют EtOAc. Слои разделяют и органическую фазу промывают

15 деионизированной водой и сушат MgSO₄. Растворители удаляют при пониженном давлении и смесь очищают с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением **A-20a** и **A-20b**.

Следующие промежуточные соединения **A-20** (таблица 31) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-18** и/или **A-19**.

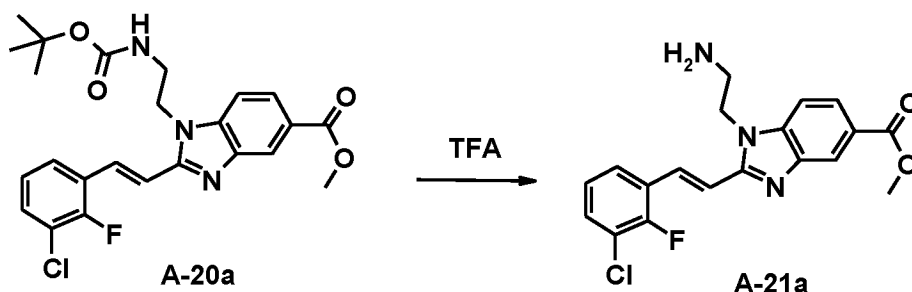
Таблица 31

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-20a		1.38	474	A
A-20b		1.38	474	A

5

Синтез промежуточного соединения **A-21** (метод P)

Экспериментальная методика синтеза **A-21a**



Промежуточное соединение **A-20a** (50 мг, 0.05 ммоль) растворяют в ДХМ (1 мл). ТФУ (40 мкл) добавляют при 0 °С и реакционную смесь медленно нагревают до КТ. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 24 ч и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в EtOAc и воде и добавляют водн. NaOH (4 М) до достижения значения pH 12. Слои разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат MgSO₄. Растворители удаляют при пониженном давлении и смесь очищают с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением **A-21a**.

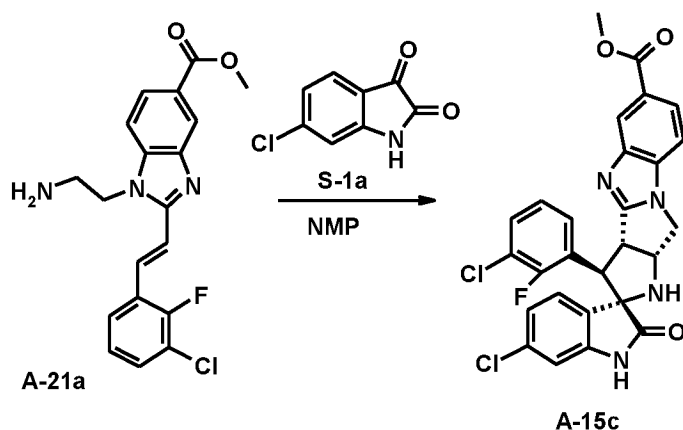
Следующие промежуточные соединения **A-21** (Таблица 32) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-20**.

Таблица 32

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-21a		1.14	374	A
A-21b		1.14	374	A

5 Синтез дополнительных промежуточных соединений **A-15** (метод **Q**)

Экспериментальная методика синтеза **A-15c** (альтернативный синтез, см. также метод **J**)



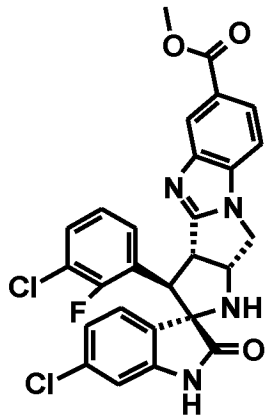
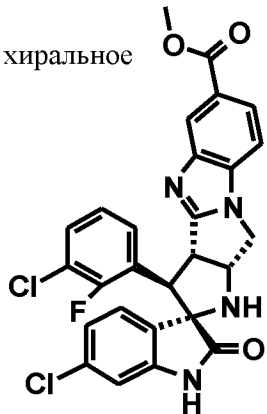
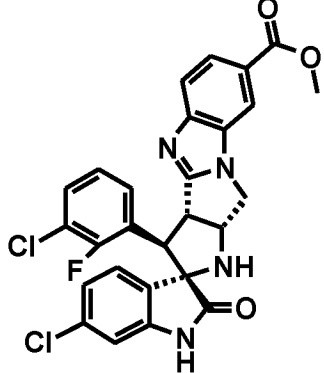
10 Промежуточное соединение **A-21a** (20 мг, 0.027 ммоль), 6-хлор-1H-индол-2,3-дион **S-1a** (5 мг, 0.027 ммоль) и триэтиламин (17 мкл, 0.13 ммоль) суспендируют в безводном NMP (500 мкл) в пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения. Реакционный сосуд герметизируют тефлоновым колпачком и облучают в течение 45 мин при конечной температуре 100 °C. После охлаждения до КТ растворители удаляют

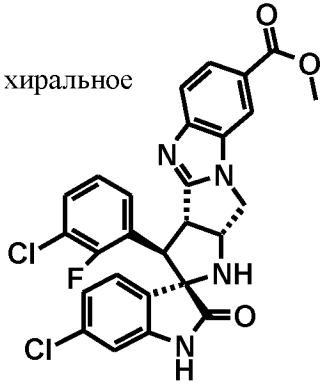
при пониженном давлении. Продукт очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением промежуточного соединения **A-15c**.

Следующие промежуточные соединения **A-15** (таблица 33) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-21** и/или **S-1**.

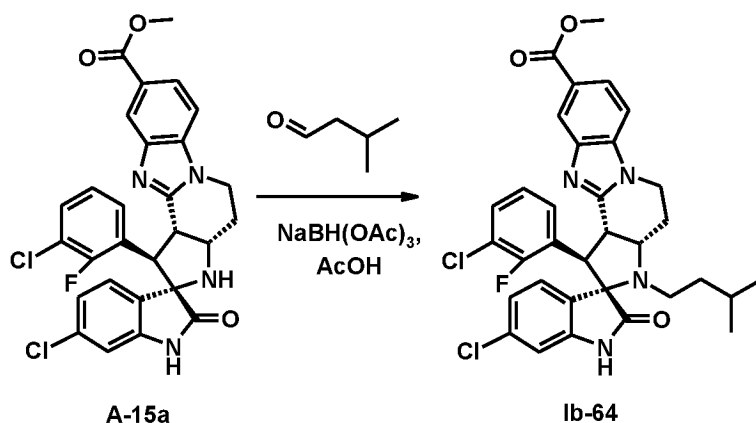
5

Таблица 33

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-15c		1.26	537	A
A-15d	хиральное 	1.26	537	A
A-15e		1.26	537	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
A-15f	<p>хиральное</p> 	1.26	537	A

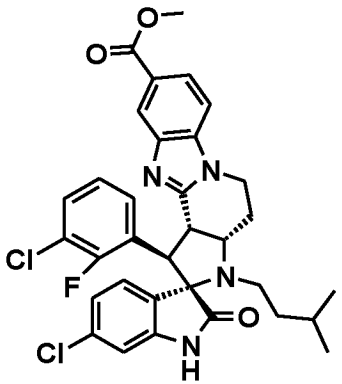
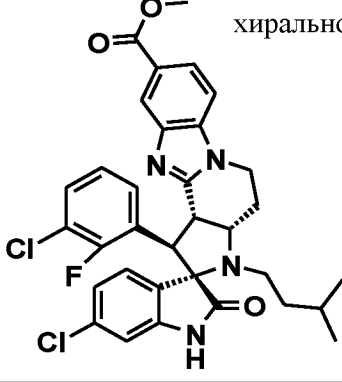
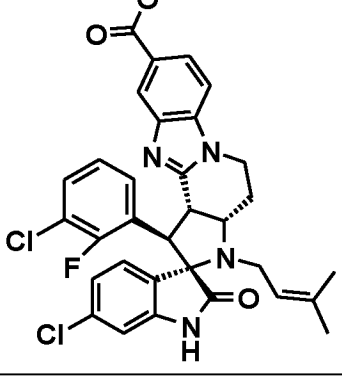
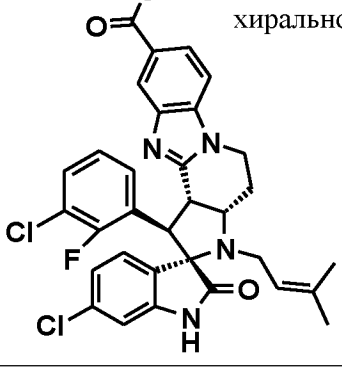
Синтез дополнительных соединений (**Ib**) в соответствии с изобретением (метод К)

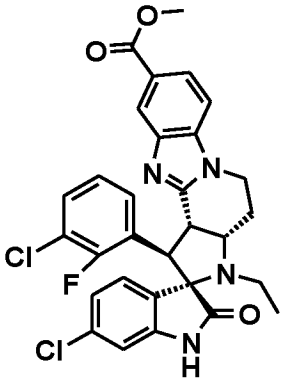
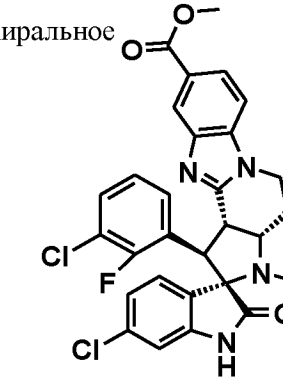
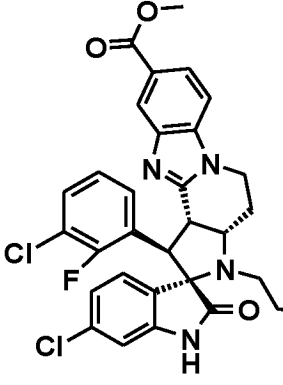
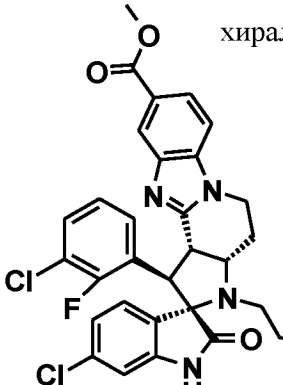


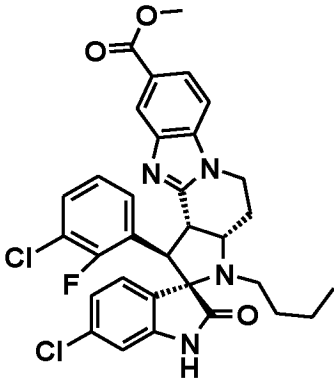
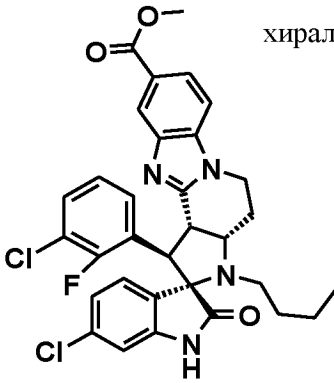
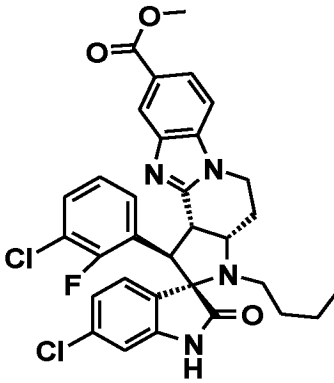
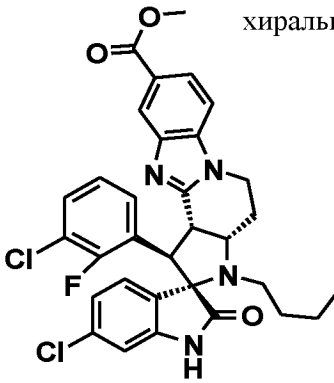
- 5 **A-15a** (0.030 г, 0.054 ммоль) и 3-метил-бутиральдегид (0.14 мг, 0.163 ммоль) растворяют в уксусной кислоте (1 мл) и добавляют триацетоксиборгидрид натрия (0.06 г, 0.272 ммоль). Реакционной смеси дают перемешаться при температуре окружающей среды в течение 1 ч перед тем, как гасят путем осторожного добавления насыщ. водн. раствора NaHCO_3 при 0 °С.
- 10 Добавляют деионизированную воду и EtOAc и фазы разделяют. После промывания насыщ. водн. NaHCO_3 и воды, органическую фазу сушат MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Обращенно-фазовая колоночная хроматография дает получение чистого **Ib-64**.

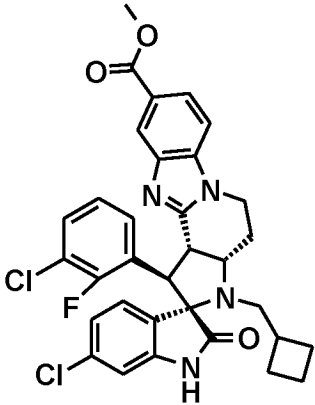
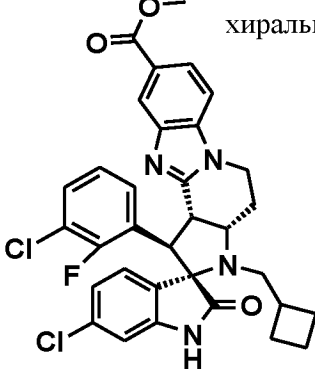
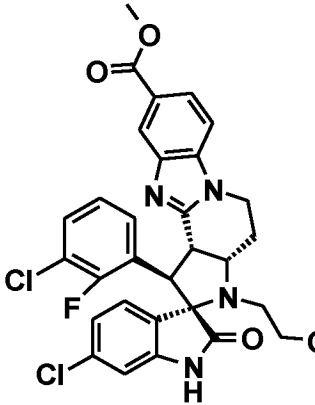
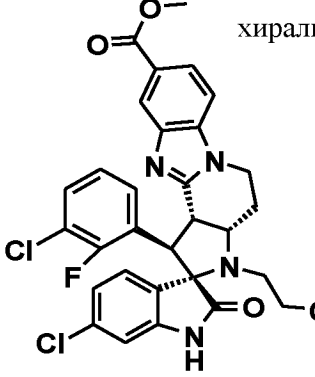
15 Следующие соединения (**Ib**) (таблица 34) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-15**.

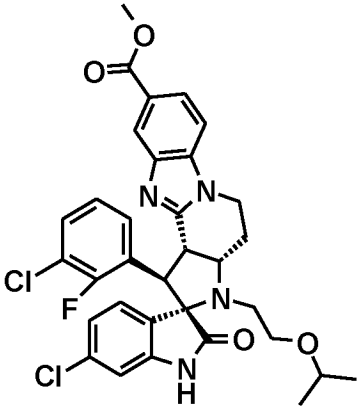
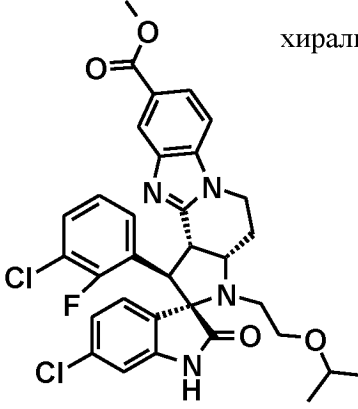
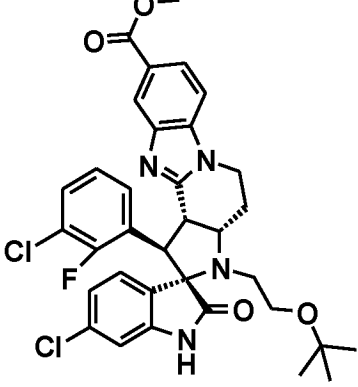
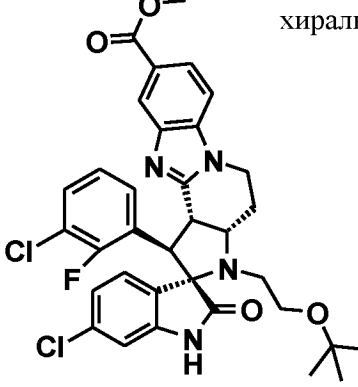
Таблица 34

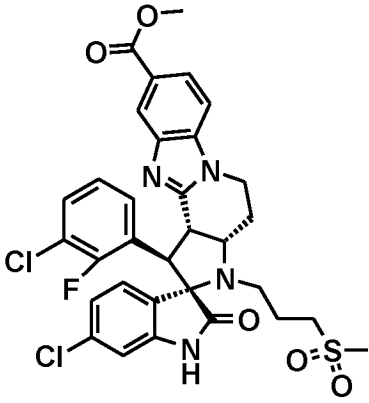
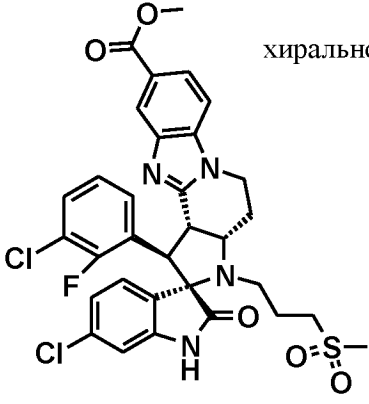
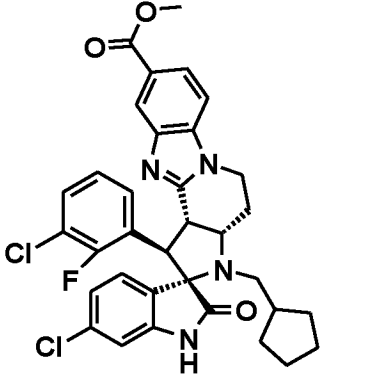
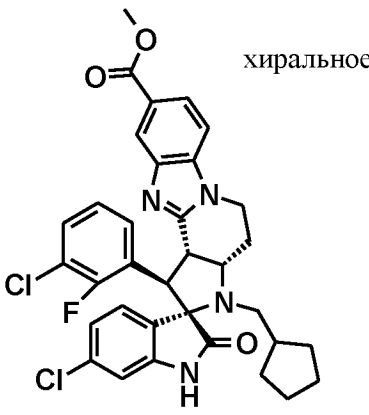
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-64		0.90	621	G
Ib-65	хиральное 	0.90	621	G
Ib-66		1.55	619	A
Ib-67	хиральное 	1.55	619	A

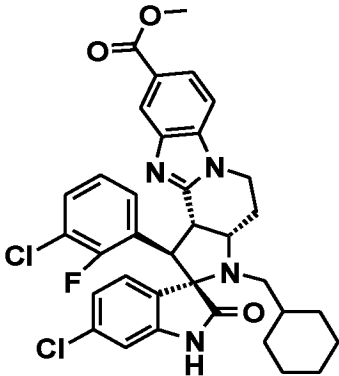
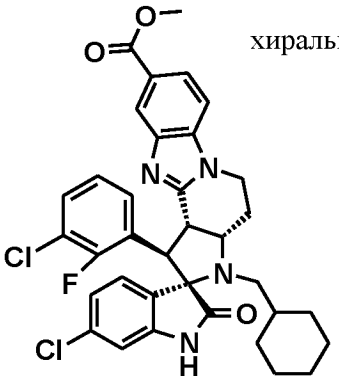
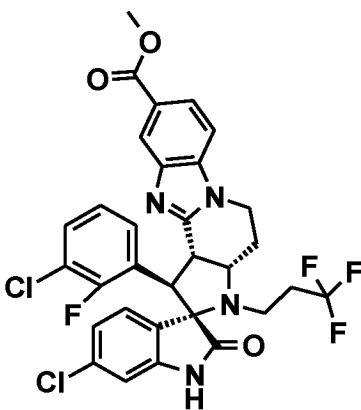
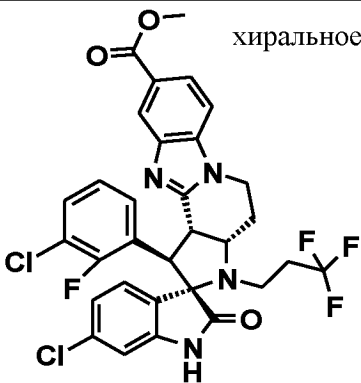
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-68		0.78	579	G
Ib-69	хиральное 	0.78	579	G
Ib-70		0.83	593	G
Ib-71	хиральное 	0.83	593	G

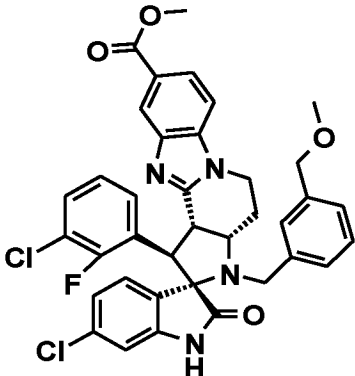

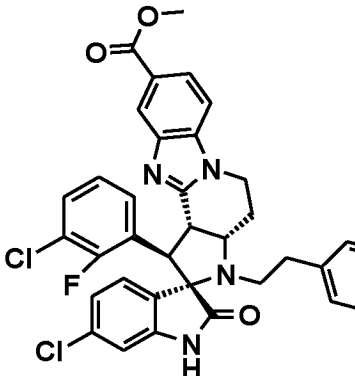
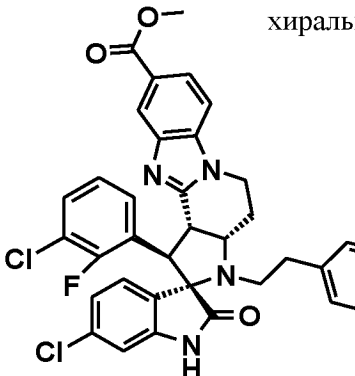
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-72		0.87	607	G
Ib-73		0.87	607	G
Ib-74		0.90	621	G
Ib-75		0.90	621	G

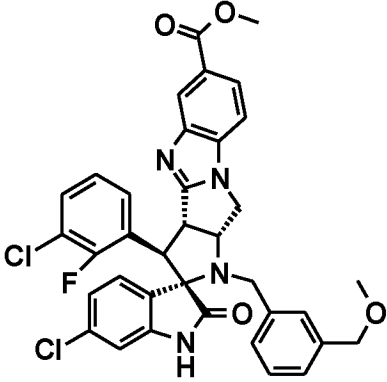
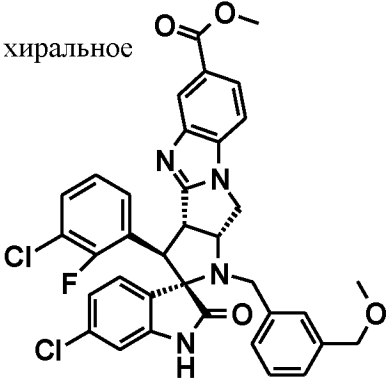
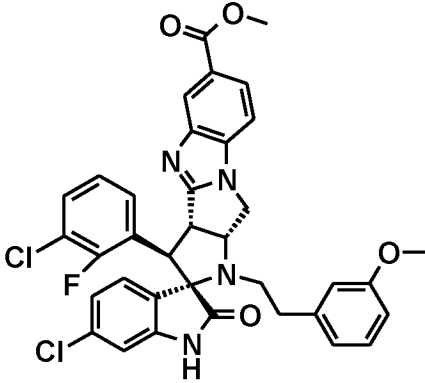
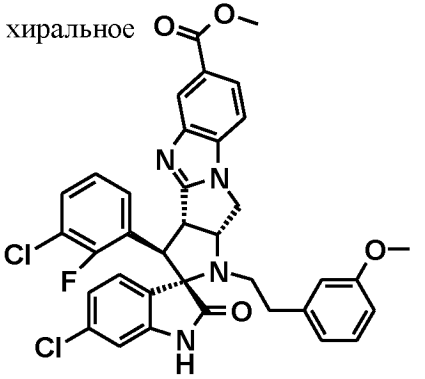
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-76		0.88	619	G
Ib-77		0.88	619	G
Ib-78		н. д.	н. д.	н. д.
Ib-79		н. д.	н. д.	н. д.

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-80		0.81	637	G
Ib-81		0.81	637	G
Ib-82		0.88	651	G
Ib-83		0.88	651	G

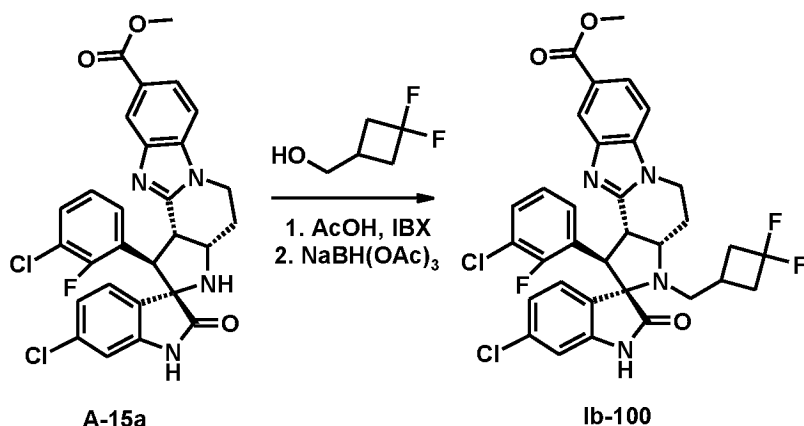
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-84		0.67	671	G
Ib-85		0.67	671	G
Ib-86		0.93	633	G
Ib-87		0.93	633	G

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-88		0.95	647	G
Ib-89		0.95	647	G
Ib-90		0.81	647	G
Ib-91		0.81	647	G

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-92		0.88	685	D
Ib-93	хиральное 	0.88	685	D
Ib-94		0.87	685	G
Ib-95	хиральное 	0.87	685	G

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-96		1.11	671	К
Ib-97	<p>хиральное</p> 	1.11	671	К
Ib-98		1.13	671	К
Ib-99	<p>хиральное</p> 	1.13	671	К

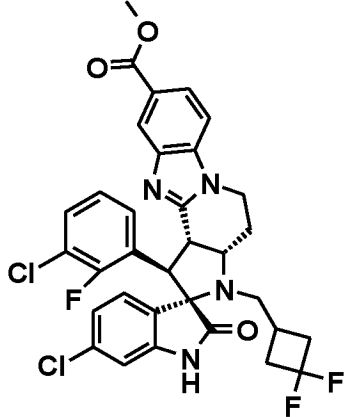
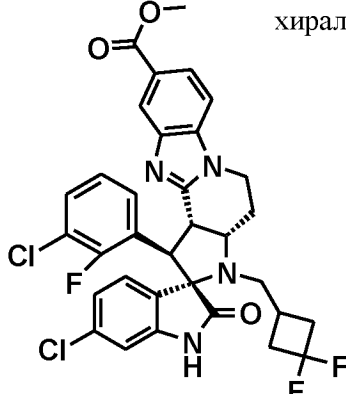
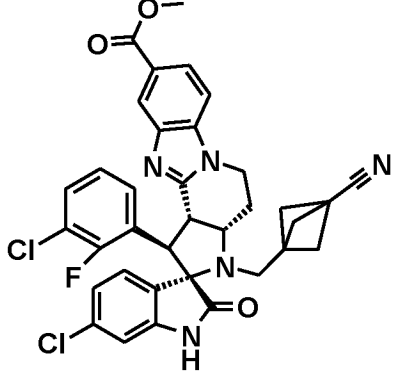
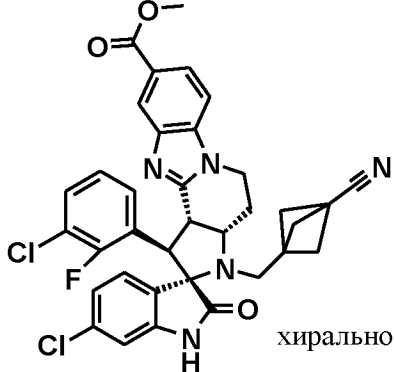
Синтез дополнительных соединений (**Ib**) в соответствии с изобретением
(метод L)

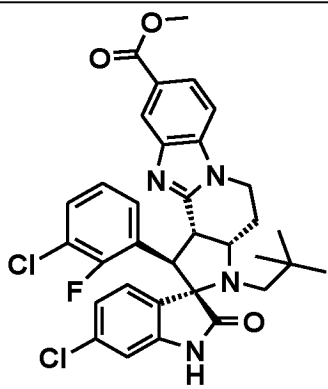
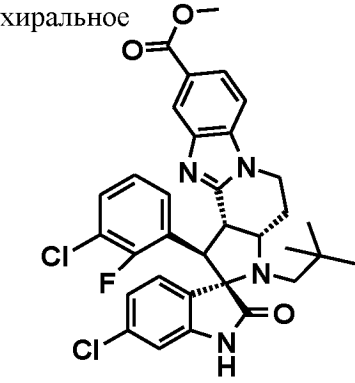


(3,3-дифторциклобутил)метанол (100 мг, 0.819 ммоль) растворяют в уксусной кислоте (500 мкл) и добавляют IBX (298 мг, 1.065 ммоль).
 5 Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 3 ч перед тем, как фильтруют через слой Celite[®]. К фильтрату добавляют раствор **A-15a** (30 мг, 0.054 ммоль) в уксусной кислоте (500 мкл) при КТ. Триацетоксиборогидрид натрия (58 мг, 0.272 ммоль) добавляют одной порцией к реакционной смеси и реакционной смеси дают перемешаться при КТ в течение 30 мин перед тем, как гасят осторожным добавлением насыщ. водн. раствором NaHCO₃ при 0 °С.
 10 Добавляют деионизированную воду и EtOAc и фазы разделяют. После промывания насыщ. водн. NaHCO₃ и водой, органическую фазу сушат MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Обращенно-фазовая
 15 колоночная хроматография дает получение чистого **Ib-100**.

Следующие соединения (**Ib**) (таблица 35) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **A-15** и/или различных спиртов.

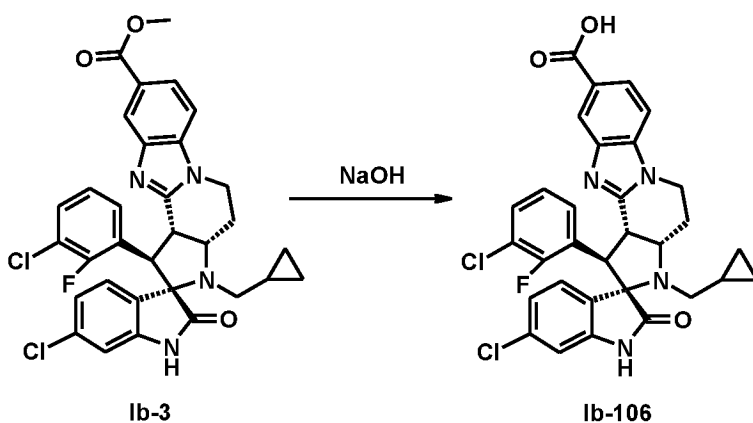
Таблица 35

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-100		0.82	655	G
Ib-101		0.82	655	G
Ib-102		0.78	656	G
Ib-103		0.78	656	G

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ib-104		0.96	621	D
Ib-105	хиральное 	0.96	621	D

Синтез дополнительных соединений (Ib) с помощью сложноэфирного омыления

Экспериментальная методика синтеза Ib-106



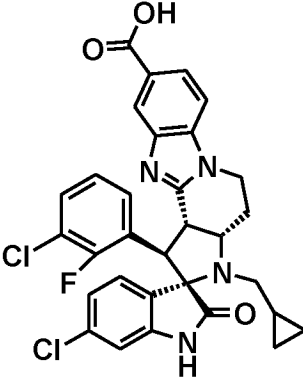
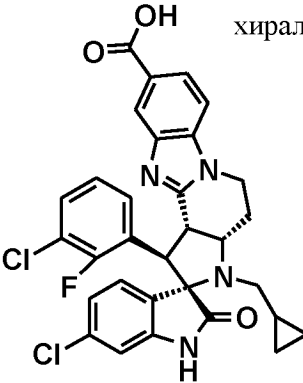
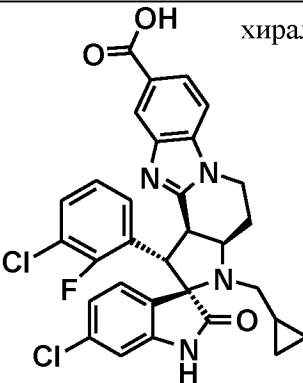
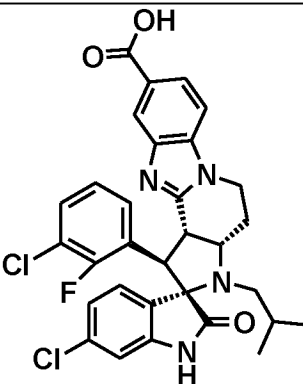
5

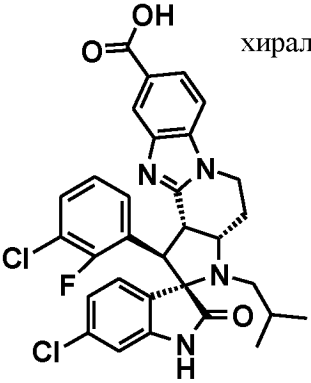
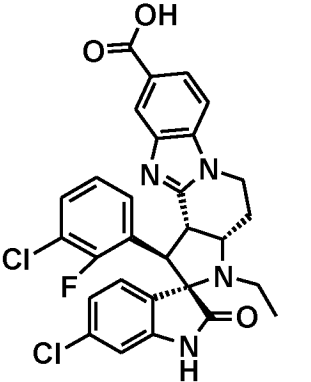
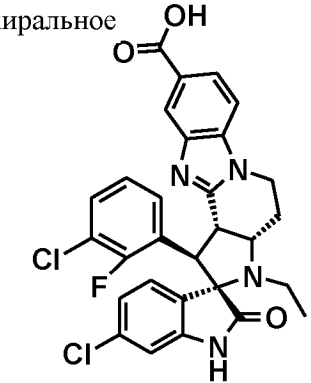
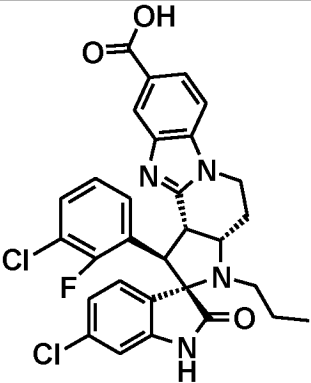
Ib-3 (484 мг, 0.8 ммоль) растворяют в MeOH (10 мл) и добавляют водн. раствор NaOH (2 мл, 4 М). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. После подкисления 2 М водн. HCl и экстрагирования EtOAc органическую фазу сушат MgSO₄. Очистка с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ приводит к получению чистого **Ib-106**.

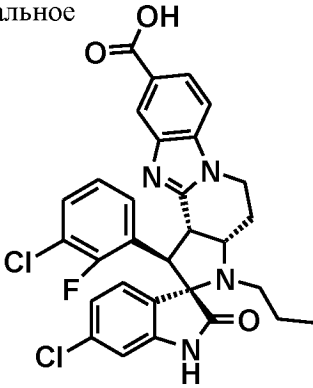
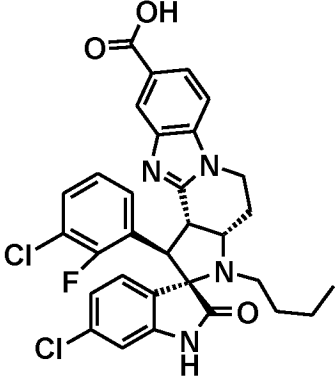
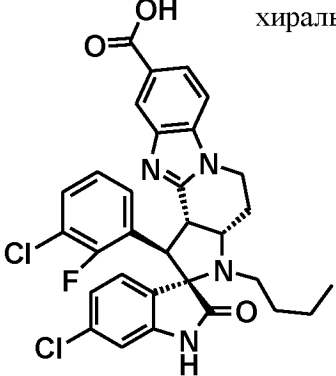
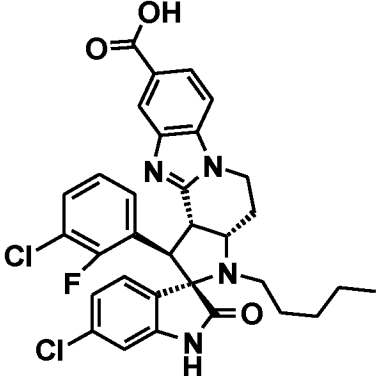
10

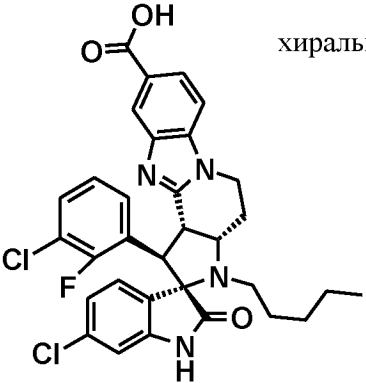
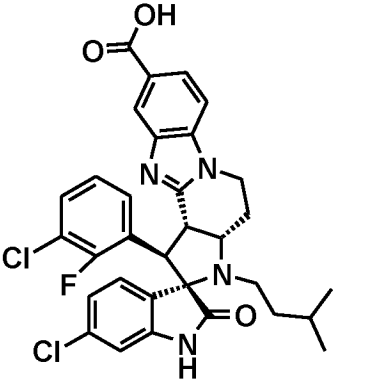
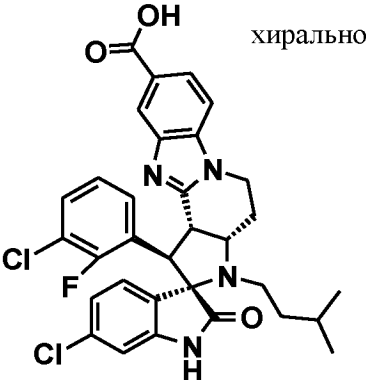
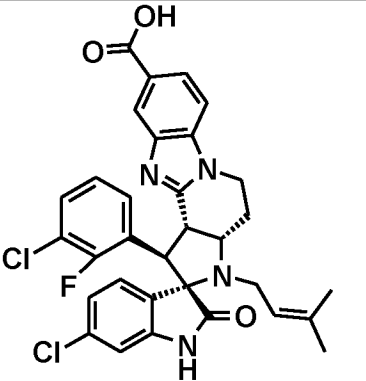
Следующие соединения (**Ib**) (Таблица 36) можно получить аналогичным образом исходя из изначально полученных соединений (**Ib**).

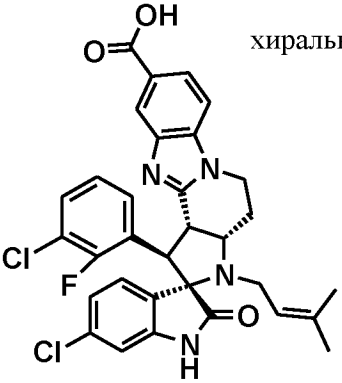
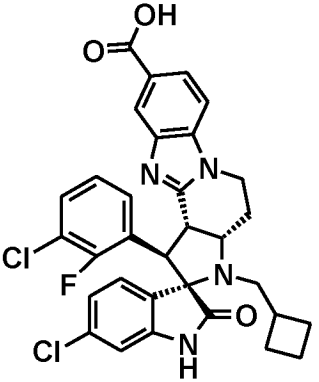
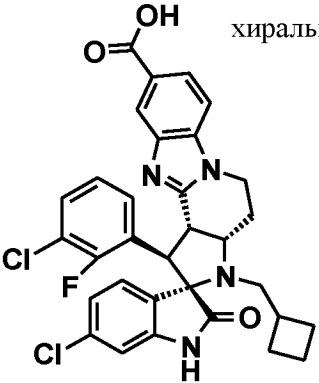
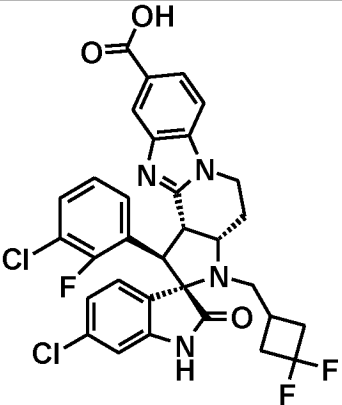
Таблица 36

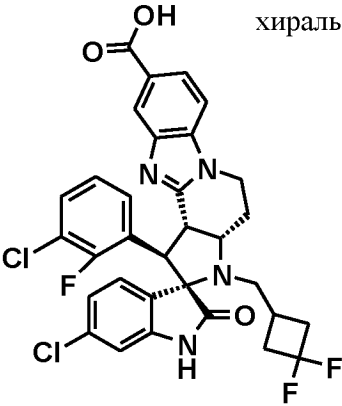
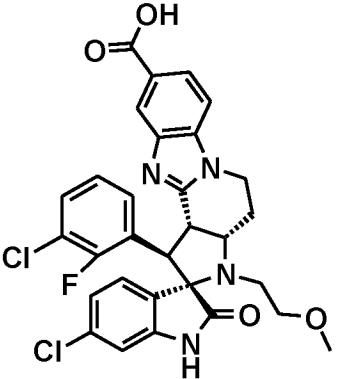
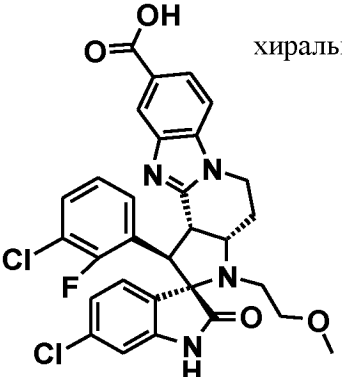
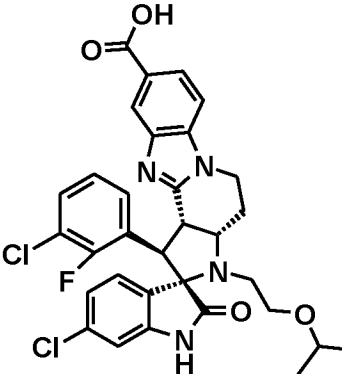
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-106		1.21	591	A
Ib-107	 хиральное	1.03	591	A
Ib-108	 хиральное	1.03	591	A
Ib-109		1.12	593	A

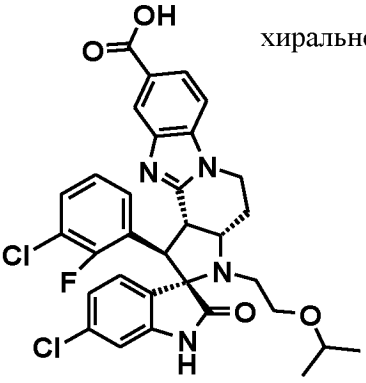
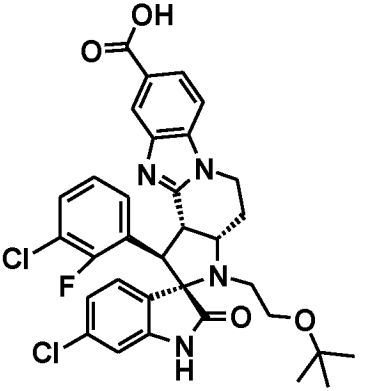
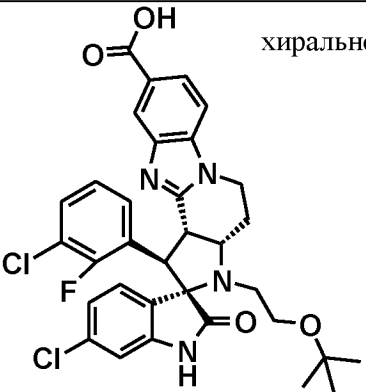
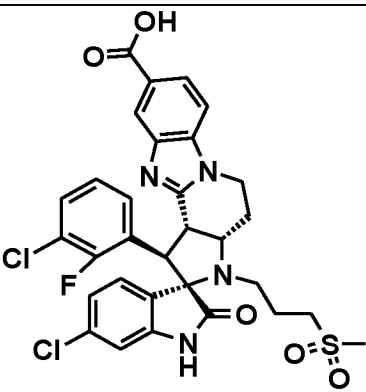
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-110	<p>хиральное</p> 	1.08	593	A
Ib-111		1.01	565	A
Ib-112	<p>хиральное</p> 	1.01	565	A
Ib-113		1.09	579	A

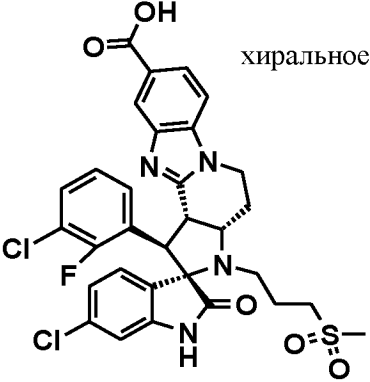
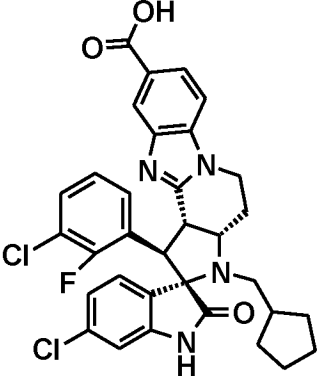
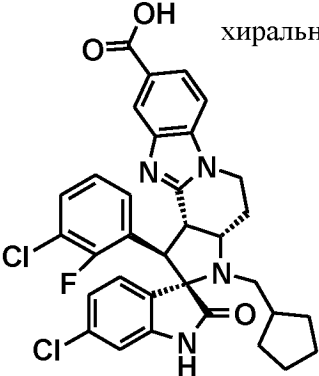
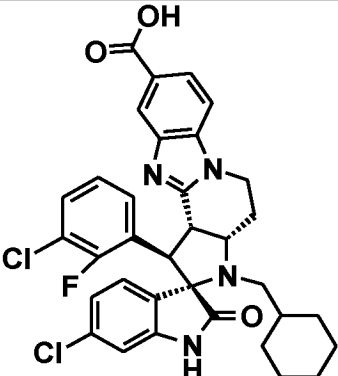
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-114	хиральное 	1.09	579	A
Ib-115		1.11	593	A
Ib-116	хиральное 	1.11	593	A
Ib-117		1.14	607	A

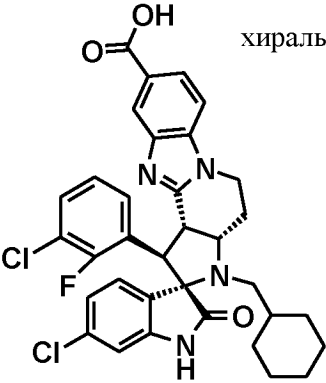
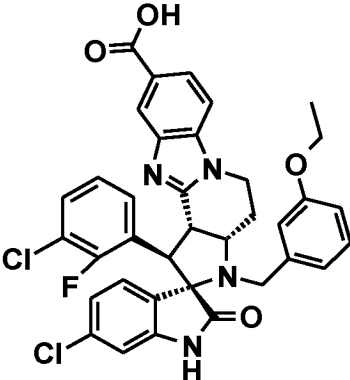
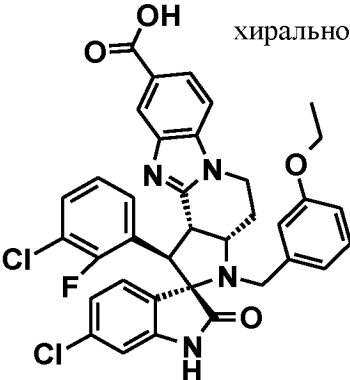
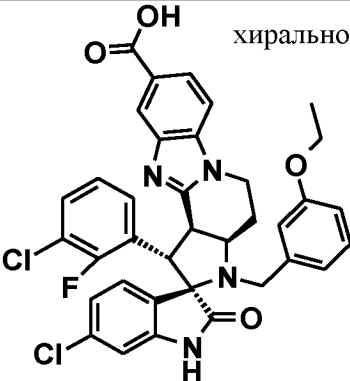
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-118	<p style="text-align: center;">хиральное</p> 	1.14	607	A
Ib-119		1.13	607	A
Ib-120	<p style="text-align: center;">хиральное</p> 	1.13	607	A
Ib-121		1.10	605	A

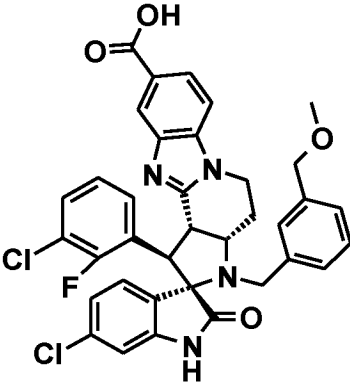
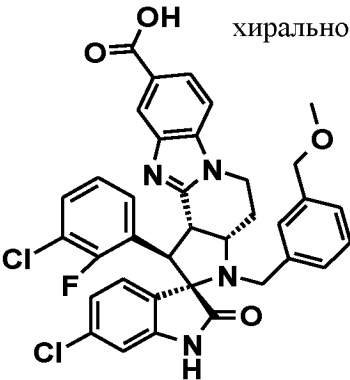
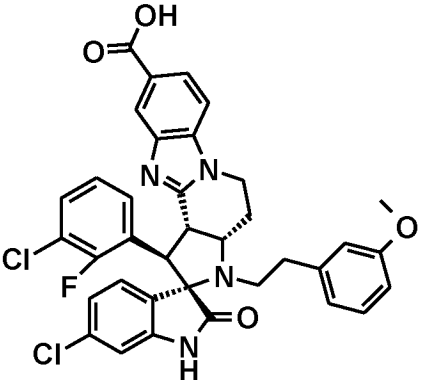
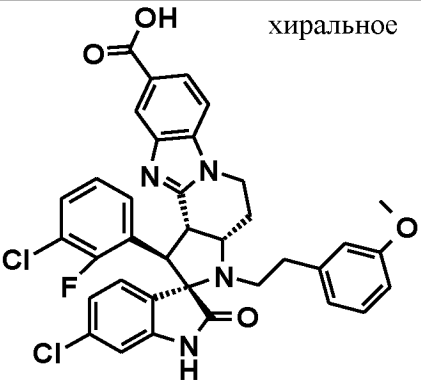
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-122	 <p>хиральное</p>	1.10	605	A
Ib-123		1.11	605	A
Ib-124	 <p>хиральное</p>	1.11	605	A
Ib-125		1.06	641	A

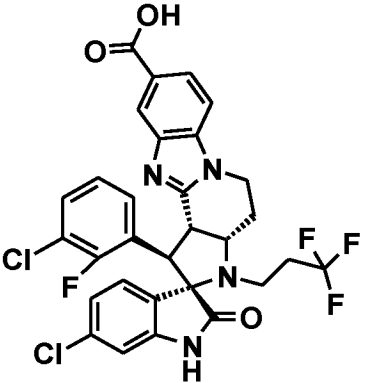

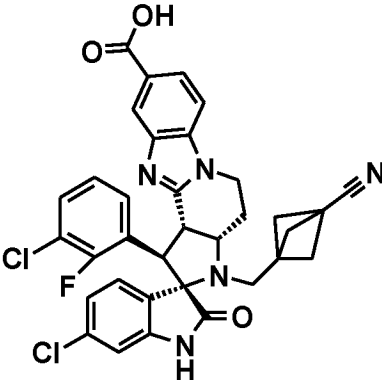
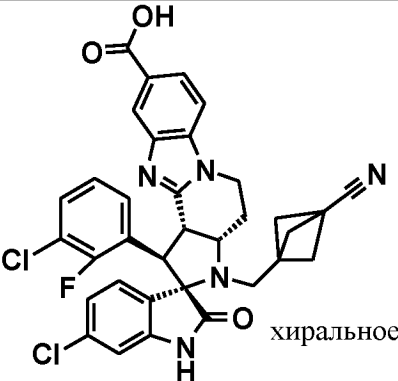
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-126	<p>хиральное</p> 	1.06	641	A
Ib-127		0.95	595	A
Ib-128	<p>хиральное</p> 	0.95	595	A
Ib-129		1.05	623	A

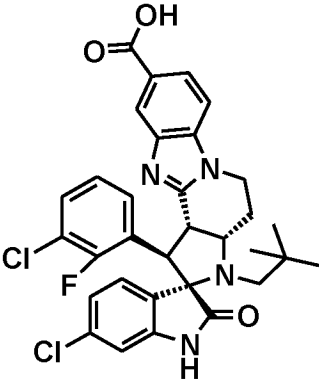
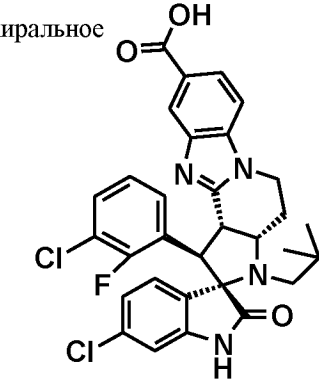
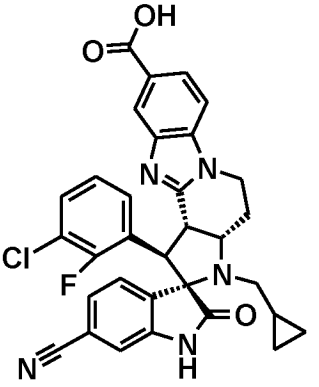
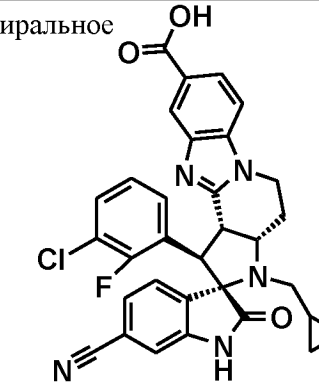
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ib-130	<p style="text-align: center;">хиральное</p> 	1.05	623	A
Ib-131		1.09	637	A
Ib-132	<p style="text-align: center;">хиральное</p> 	1.09	637	A
Ib-133		0.86	657	A

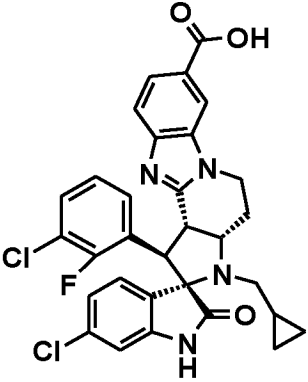
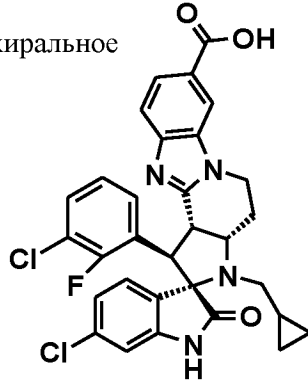
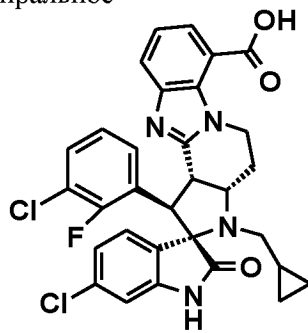
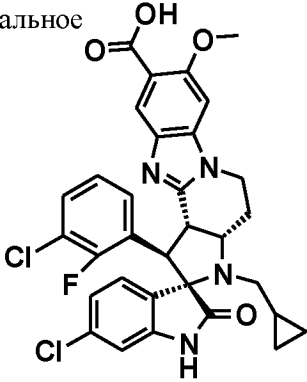
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-134	 <p>хиральное</p>	0.86	657	A
Ib-135		1.14	619	A
Ib-136	 <p>хиральное</p>	1.14	619	A
Ib-137		1.19	633	A

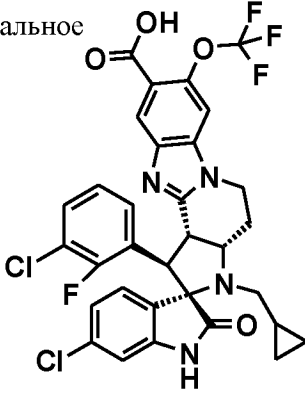
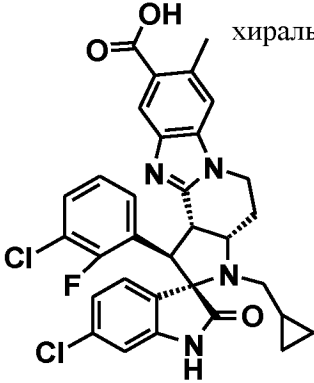
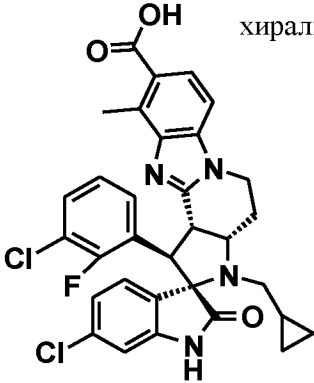
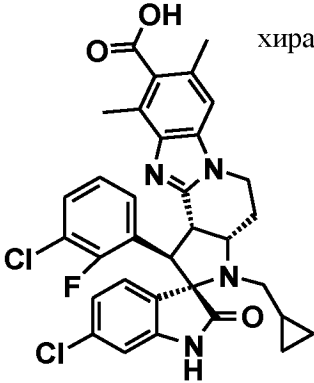
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-138	<p>хиральное</p> 	1.19	633	A
Ib-139		1.09	671	A
Ib-140	<p>хиральное</p> 	1.09	671	A
Ib-141	<p>хиральное</p> 	1.09	671	A

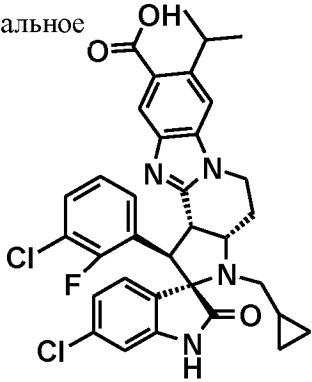
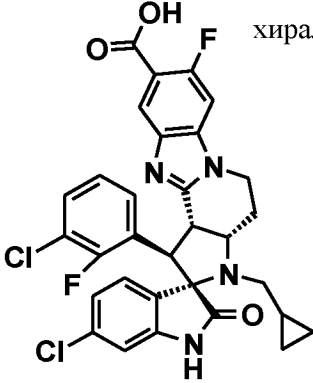
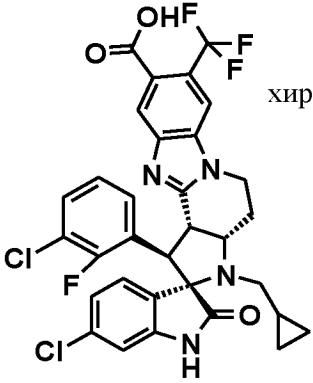
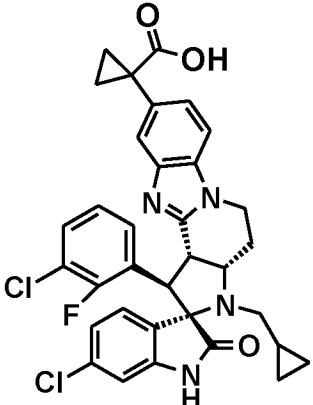
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-142		1.08	671	A
Ib-143		1.08	671	A
Ib-144		1.12	671	A
Ib-145		1.12	671	A

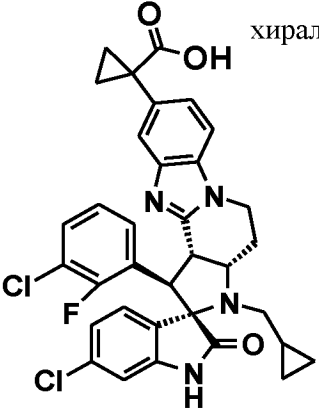
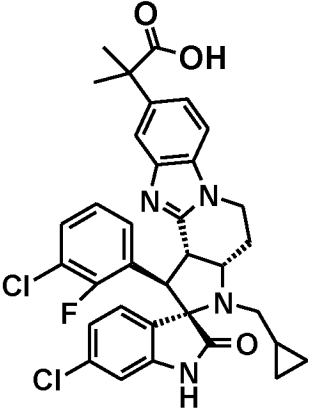
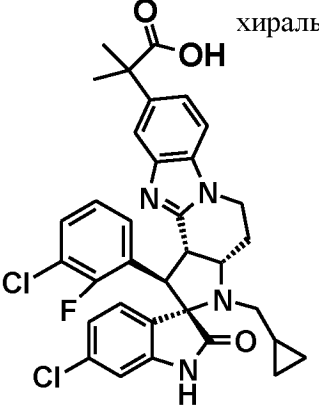
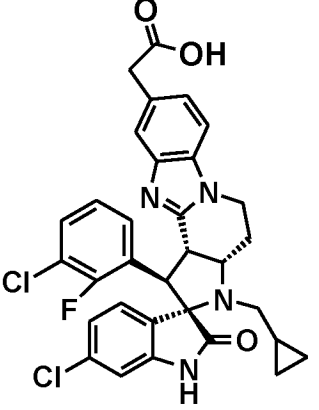
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-146		1.09	633	A
Ib-147		1.09	633	A
Ib-148		1.03	642	A
Ib-149		1.03	642	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-150		1.15	607	A
Ib-151	хиральное 	1.15	607	A
Ib-152		0.97	582	A
Ib-153	хиральное 	0.97	582	A

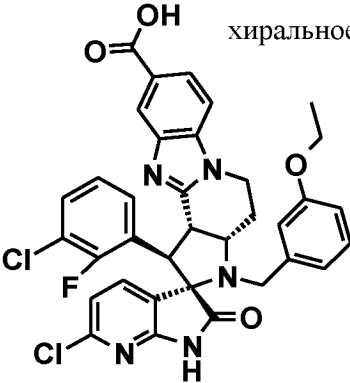
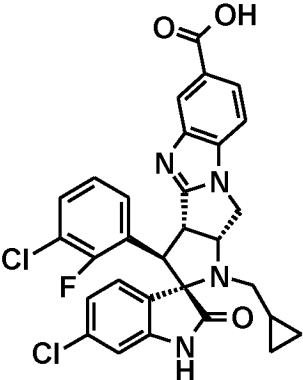
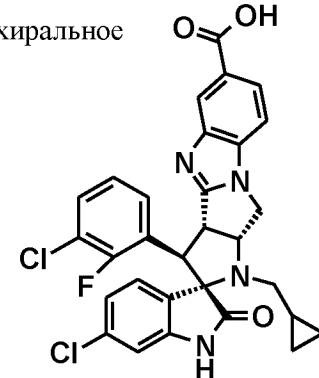
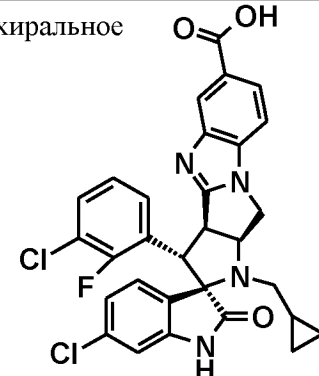
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-154		1.03	591	A
Ib-155	хиральное 	1.05	591	A
Ib-156	хиральное 	0.97	591	A
Ib-157	хиральное 	1.09	621	A

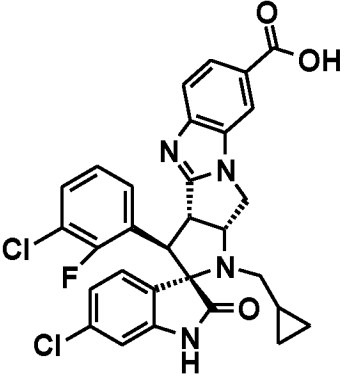
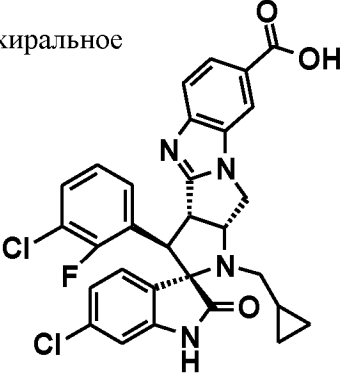
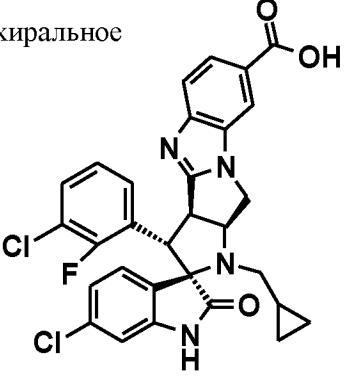
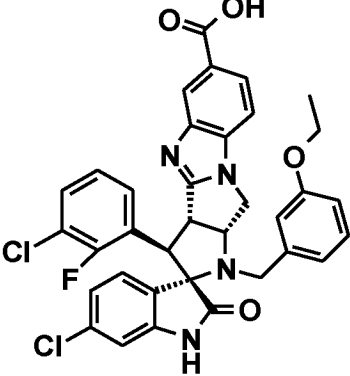
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ib-158	хиральное 	1.16	675	А
Ib-159	 хиральное	1.08	605	А
Ib-160	 хиральное	1.05	605	А
Ib-161	 хиральное	1.08	619	А

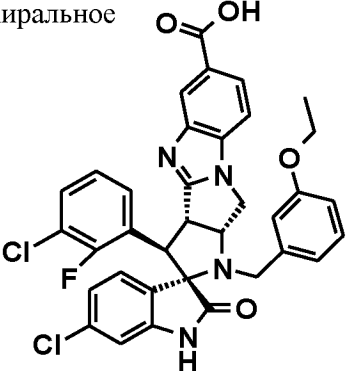
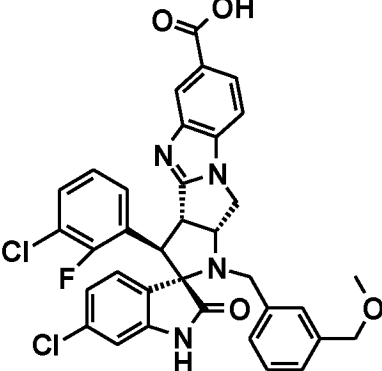
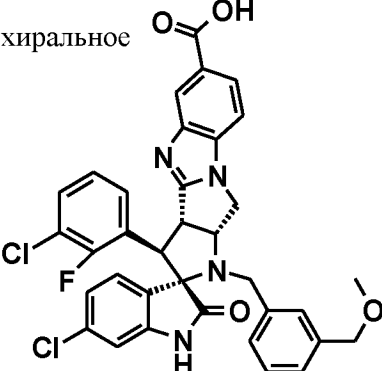

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-162	хиральное 	1.14	633	А
Ib-163	 хиральное	1.05	609	А
Ib-164	 хиральное	1.12	659	А
Ib-165		1.11	631	А

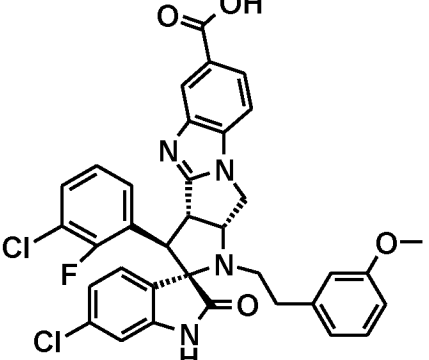
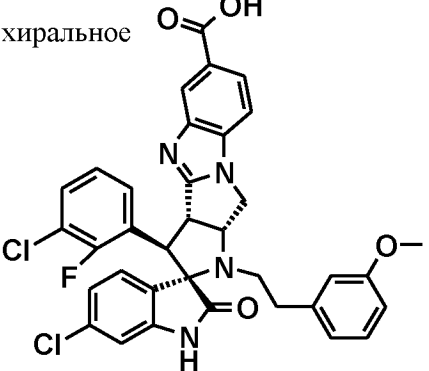
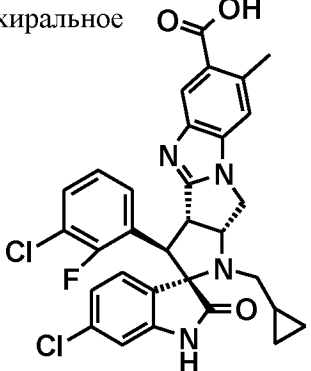
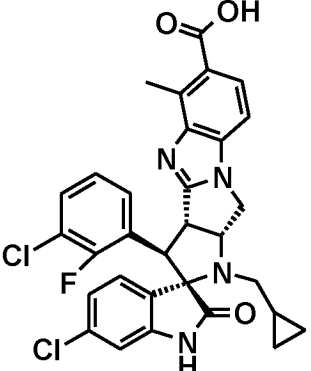
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-166	 <p>хиральное</p>	1.11	631	А
Ib-167		1.11	633	А
Ib-168	 <p>хиральное</p>	1.11	633	А
Ib-169		1.05	605	А

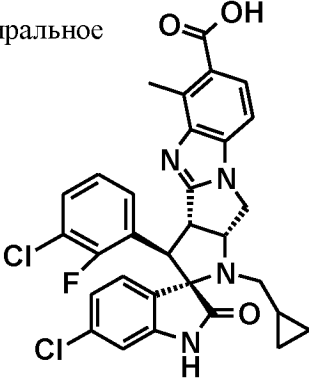
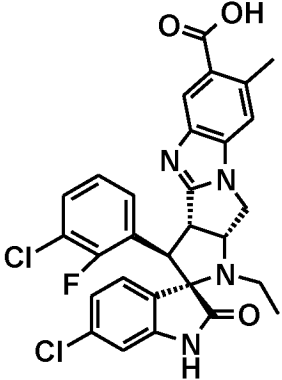
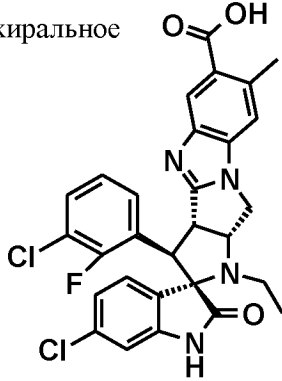
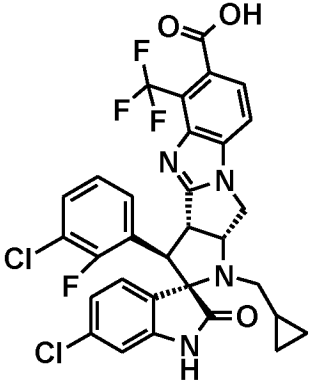
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ив-170	<p>хиральное</p>	1.05	605	A
Ив-171		1.02	592	A
Ив-172	<p>хиральное</p>	1.02	592	A
Ив-173		1.08	672	A

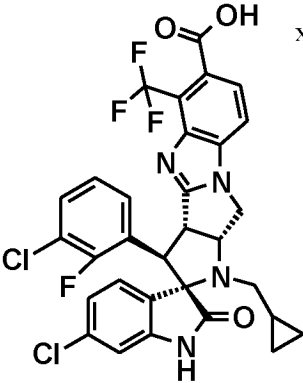
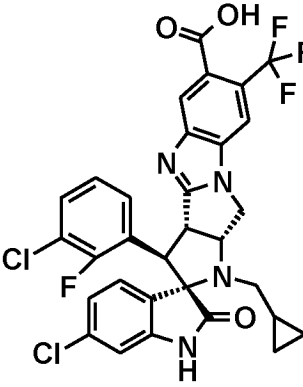
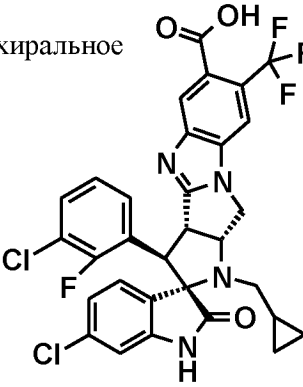
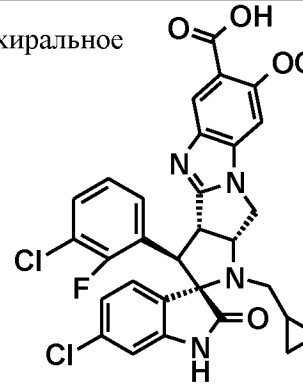
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-174	<p>хиральное</p> 	1.08	672	A
Ib-175		1.08	577	A
Ib-176	<p>хиральное</p> 	1.01	577	A
Ib-177	<p>хиральное</p> 	1.01	577	A

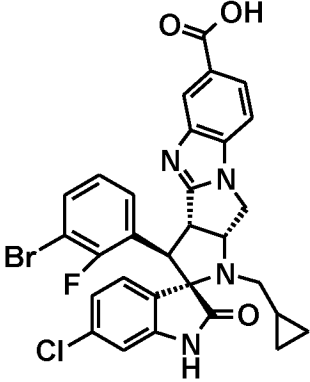
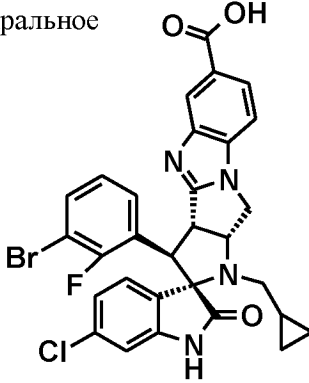
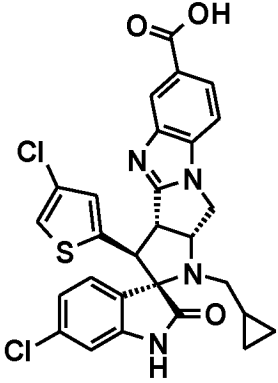
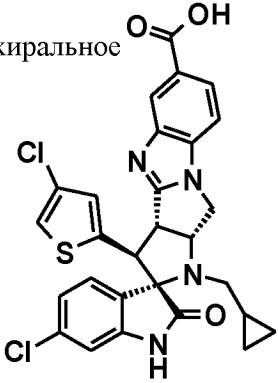
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-178		0.99	577	A
Ib-179	хиральное 	0.99	577	A
Ib-180	хиральное 	0.99	577	A
Ib-181		1.13	657	A

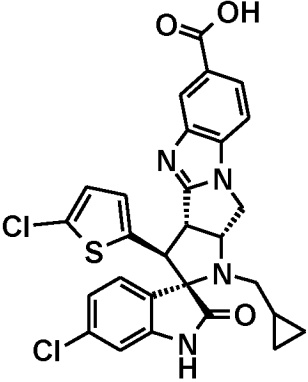
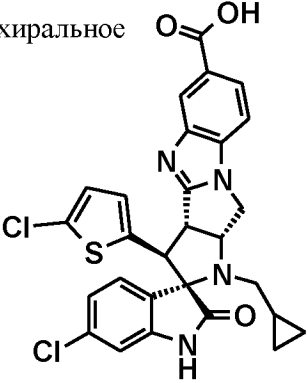
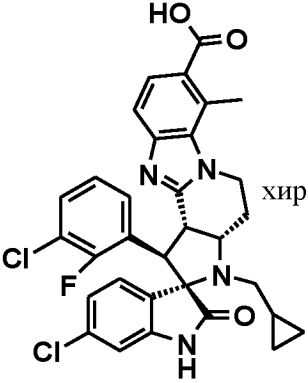
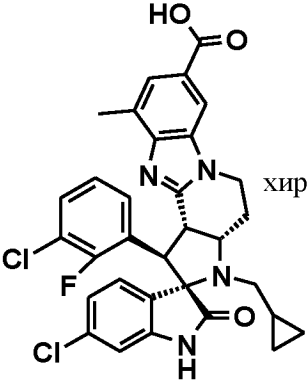
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-182	хиральное 	1.13	657	A
Ib-183		1.05	657	A
Ib-184	хиральное 	1.05	657	A
Ib-185	хиральное 	1.05	657	A

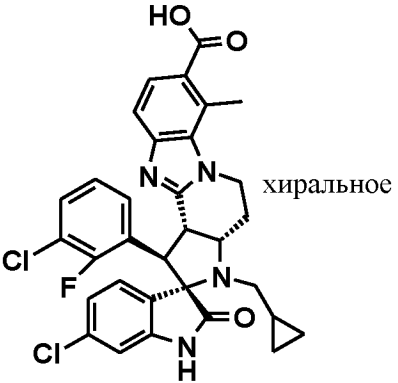
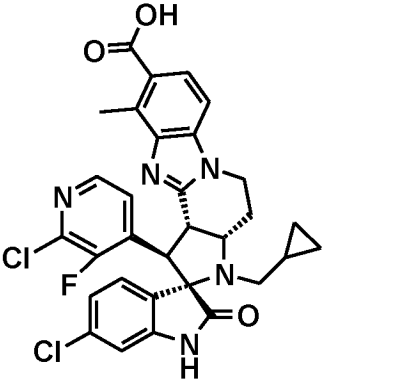
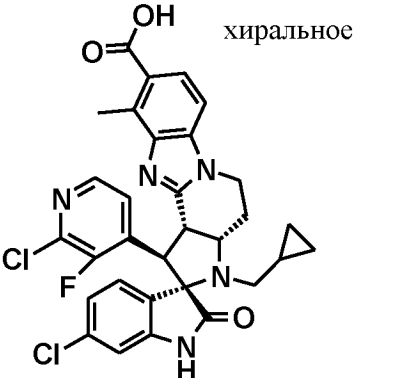
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-186		1.08	657	A
Ib-187	<p>хиральное</p> 	1.08	657	A
Ib-188	<p>хиральное</p> 	1.05	591	A
Ib-189		1.01	591	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-190	хиральное 	1.02	591	A
Ib-191		0.99	565	A
Ib-192	хиральное 	0.99	565	A
Ib-193		1.03	645	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-194	<p>хиральное</p> 	1.03	645	A
Ib-195		1.08	645	A
Ib-196	<p>хиральное</p> 	1.08	645	A
Ib-197	<p>хиральное</p> 	1.10	661	A

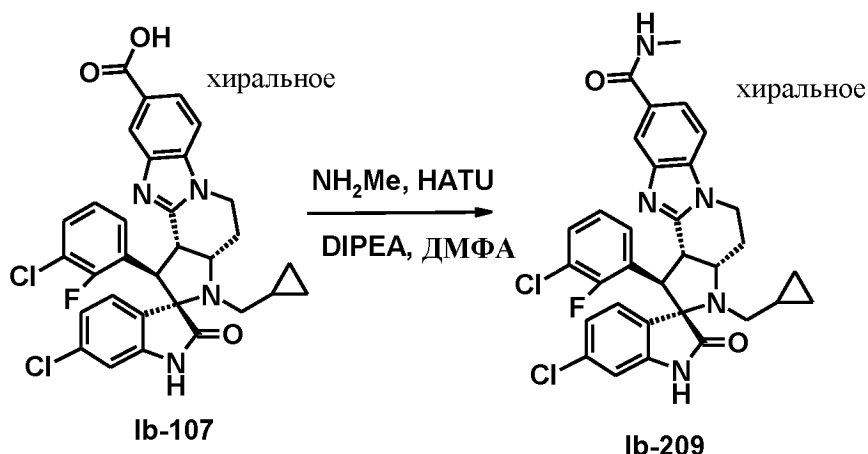
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-198		1.06	621	A
Ib-199	хиральное 	1.06	621	A
Ib-200		1.01	565	A
Ib-201	хиральное 	1.01	565	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-202		1.03	565	A
Ib-203	<p>хиральное</p> 	1.03	565	A
Ib-204	 <p>хиральное</p>	1.01	605	A
Ib-205	 <p>хиральное</p>	1.02	605	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-206	 <p>хиральное</p>	1.01	605	А
Ib-207		1.03	606	А
Ib-208	 <p>хиральное</p>	1.03	606	А

Синтез дополнительных соединений (Ib) с помощью амидирования

Экспериментальная методика синтеза Ib-209


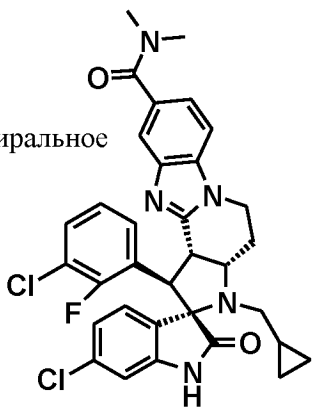

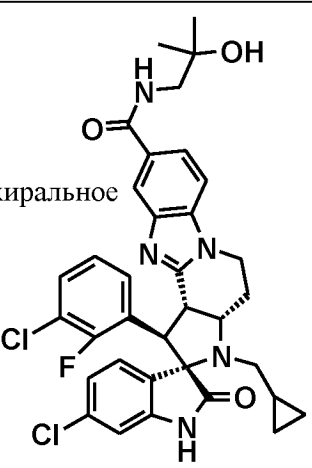



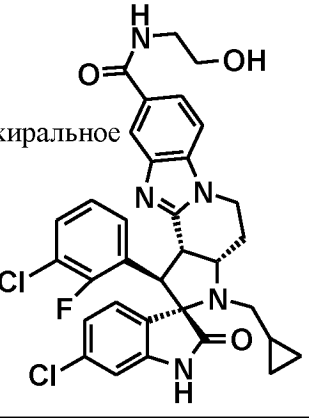
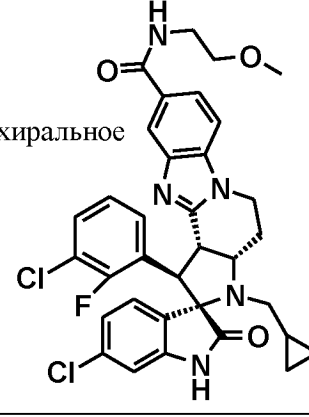
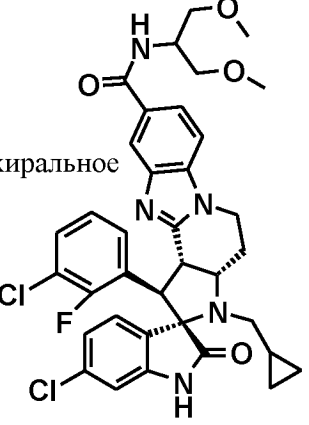
Ib-107 (52 мг, 0.09 ммоль) растворяют в безводном ДМФА (1 мл) и HATU (40 мг, 0.11 ммоль) добавляют при КТ. После добавления DIPEA (44.7 мкл, 0.26 ммоль) реакционной смеси дают перемешаться при КТ в течение 15 мин. Добавляют метиламин (2 М в ТГФ, 52.6 мкл, 0.11 ммоль) и реакционной смеси дают перемешаться в течение дополнительных 30 мин. Сырую реакционную смесь поддают обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением чистого **Ib-209**.

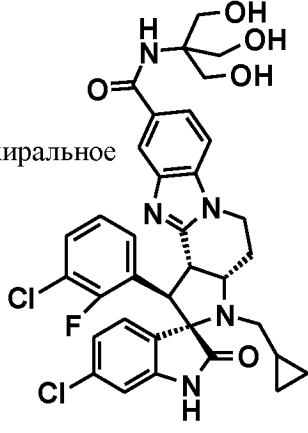

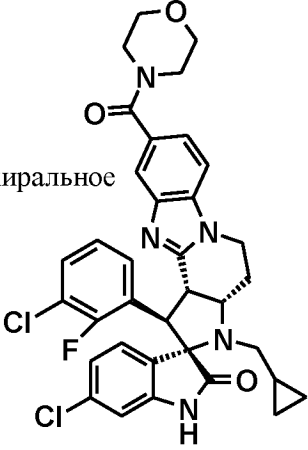
Следующие соединения (**Ib**) (таблица 37) можно получить аналогичным образом исходя из изначально полученных соединений (**Ib**).

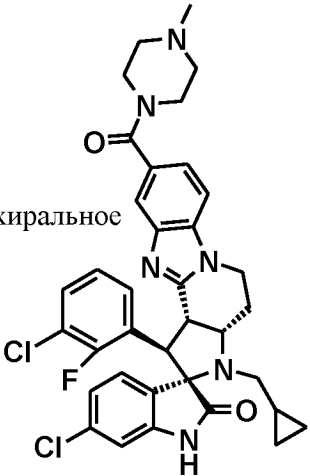
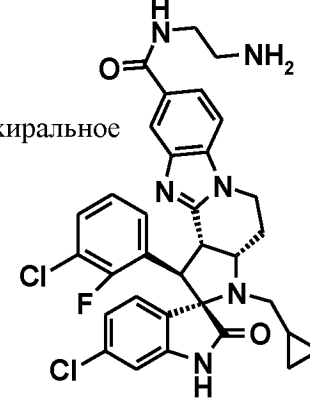
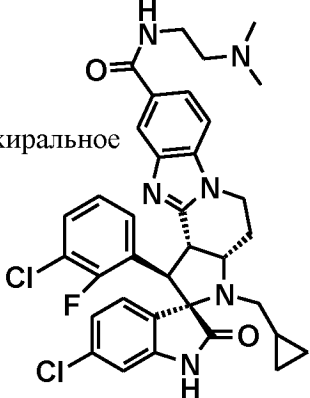
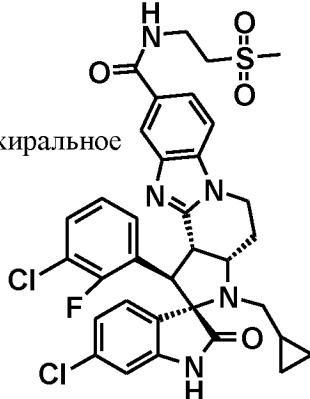
Таблица 37

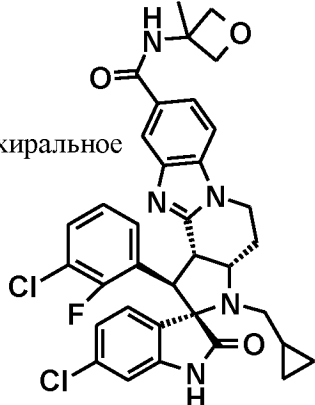
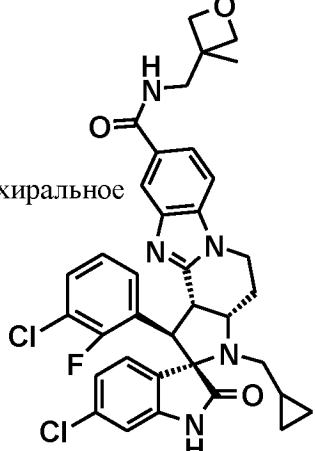
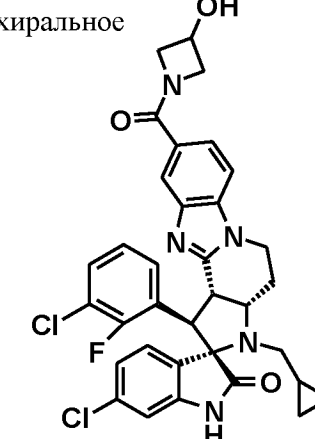
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-209	<div style="text-align: center;"> </div>	1.34	604	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ив-210	<p>хиральное</p> 	1.29	590	А
Ив-211	<p>хиральное</p> 	1.39	618	А
Ив-212	<p>хиральное</p> 	1.36	630	А
Ив-213	<p>хиральное</p> 	1.32	662	А

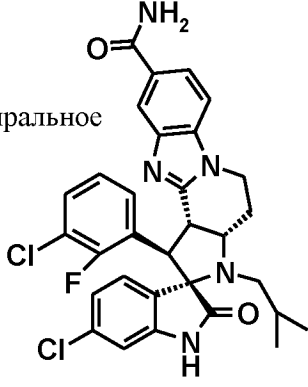

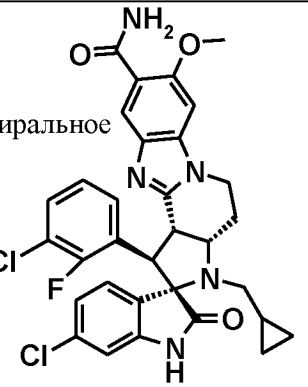
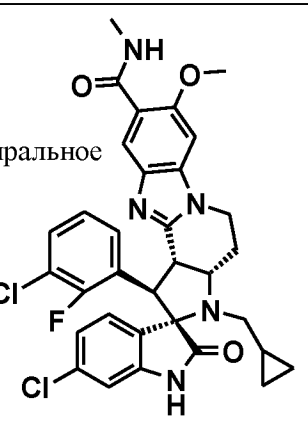
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-214	<p>хиральное</p> 	1.22	664	А
Ib-215	<p>хиральное</p> 	1.25	634	А
Ib-216	<p>хиральное</p> 	1.34	648	А
Ib-217	<p>хиральное</p> 	1.38	692	А


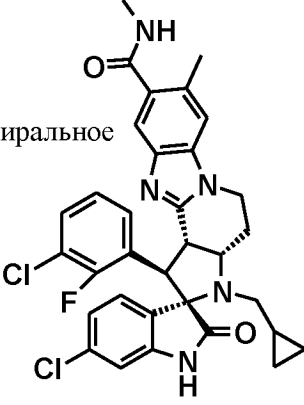
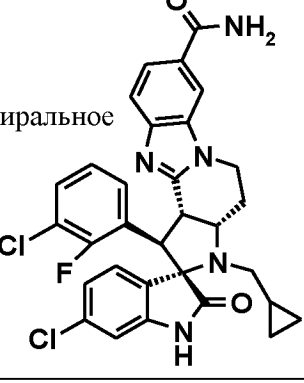
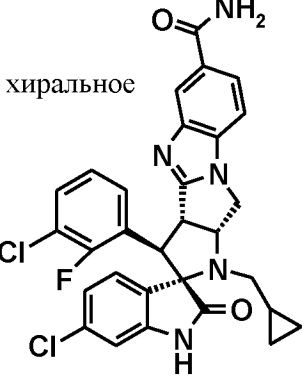
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-218	<p data-bbox="395 409 528 439">хиральное</p> 	1.23	694	А
Ib-219	<p data-bbox="395 831 528 860">хиральное</p> 	1.37	692	А
Ib-220	<p data-bbox="395 1290 528 1319">хиральное</p> 	1.35	660	А

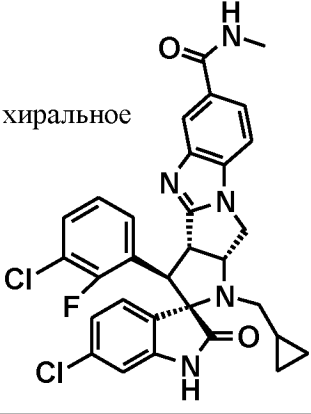
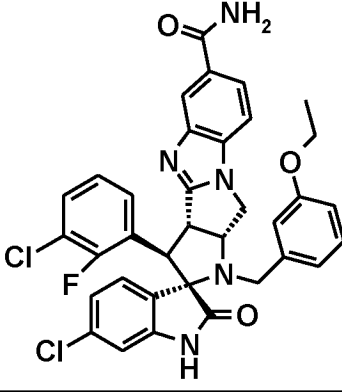
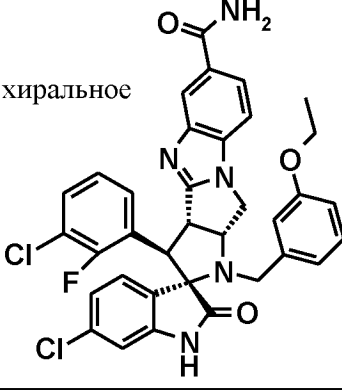
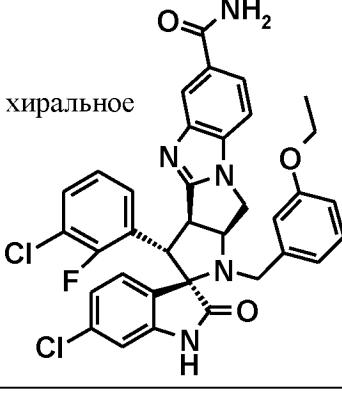
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-221	<p>хиральное</p> 	1.34	673	A
Ib-222	<p>хиральное</p> 	1.35	633	A
Ib-223	<p>хиральное</p> 	1.37	661	A
Ib-224	<p>хиральное</p> 	1.29	596	A

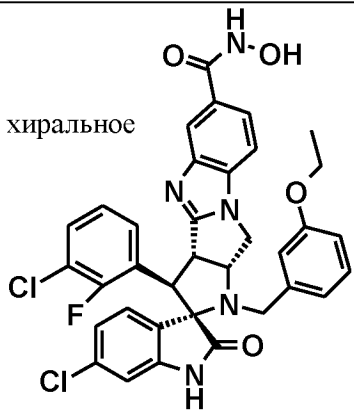
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-225	<p>хиральное</p> 	1.34	660	A
Ib-226	<p>хиральное</p> 	1.34	674	A
Ib-227	<p>хиральное</p> 	1.26	646	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-228	<p>хиральное</p>	1.33	659	A
Ib-229	<p>хиральное</p>	1.27	676	A
Ib-230	<p>хиральное</p>	1.34	620	A
Ib-231	<p>хиральное</p>	1.28	606	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-232	<p>хиральное</p> 	1.32	592	A
Ib-233	<p>хиральное</p> 	1.36	606	A
Ib-234	<p>хиральное</p> 	1.34	620	A
Ib-235	<p>хиральное</p> 	1.38	634	A

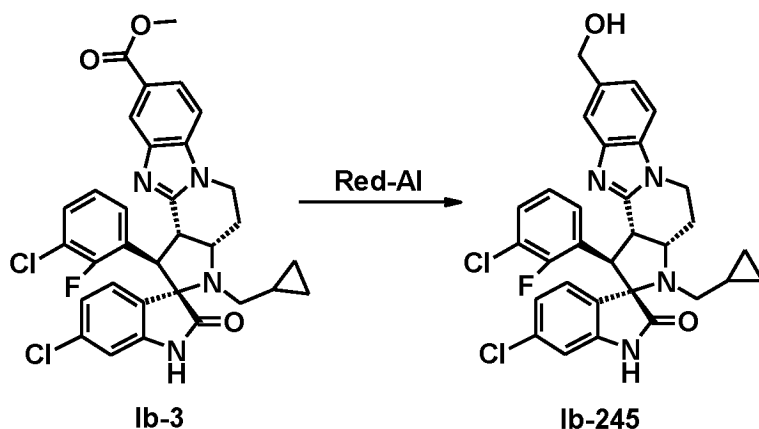
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-236	<p>хиральное</p> 	1.40	648	A
Ib-237	<p>хиральное</p> 	1.34	618	A
Ib-238	<p>хиральное</p> 	1.27	590	A
Ib-239	<p>хиральное</p> 	1.25	576	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-240	<p>хиральное</p> 	1.29	590	A
Ib-241		1.36	656	A
Ib-242	<p>хиральное</p> 	1.36	656	A
Ib-243	<p>хиральное</p> 	1.36	656	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-244	<p>хиральное</p> 	1.33	672	A

Синтез дополнительных соединений (Ib) с помощью сложноэфирного восстановления

Экспериментальная методика синтеза **Ib-245**



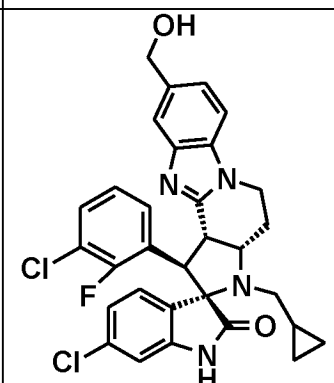
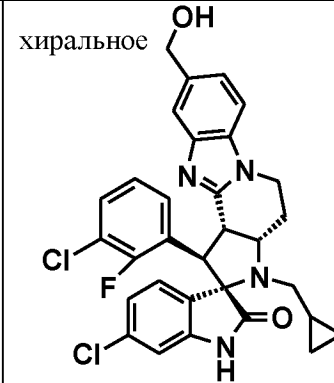
5

Ib-3 (30 мг, 0.05 ммоль) растворяют в безводном толуоле (1 мл) и добавляют раствор Red-Al[®] (60 % в толуоле, 48 мкл). Реакционную смесь нагревают до 90 °С в течение 16 ч. После этого периода времени, дополнительно добавляют Red-Al[®] (24 мкл) и нагревание продолжают в течение 1 ч.

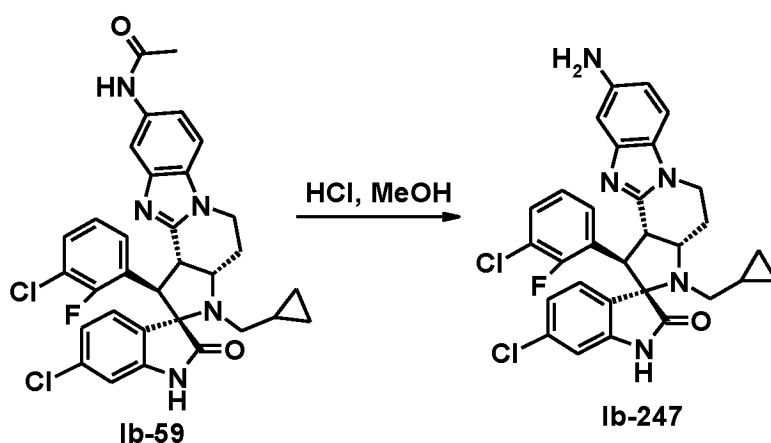
10 Реакционную смесь гасят путем добавления воды и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат MgSO₄ и растворители удаляют при пониженном давлении. Обращенно-фазовая колоночная хроматография дает получение чистого **Ib-245**.

15 Следующие соединения (**Ib**) (таблица 38) можно получить аналогичным образом исходя из изначально полученных соединений (**Ib**).

Таблица 38

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ib-245		1.38	577	A
Ib-246	хиральное 	1.38	577	A

Синтез дополнительных соединений (Ib) путем деацилирования

Экспериментальная методика синтеза Ib-247

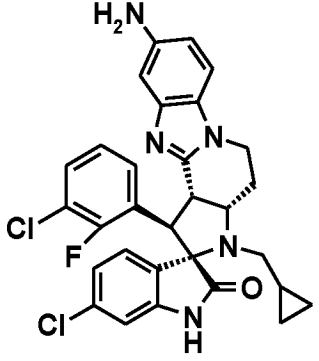
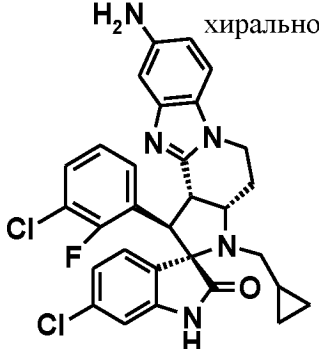
5

Ib-59 (55 мг, 0.09 ммоль) растворяют в MeOH (500 мкл) и добавляют конц. водн. HCl (37 %, 40 мкл). Реакционную смесь нагревают до 65 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят путем добавления 4 М NaOH и EtOAc. Фазы разделяют и органическую фазу сушат MgSO₄. После удаления растворителей при

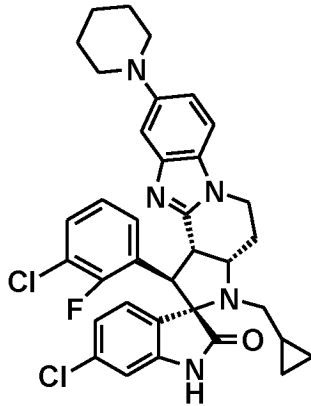
10 пониженном давлении, обращенно-фазовая колоночная хроматография дает **Ib-247**.

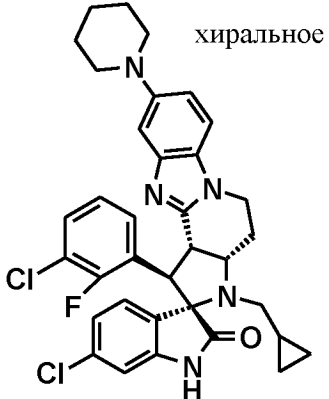
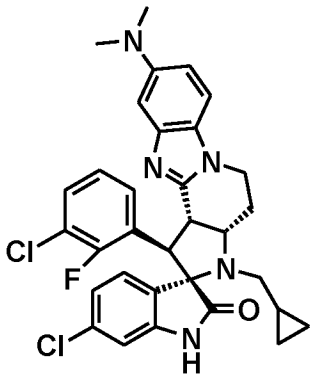
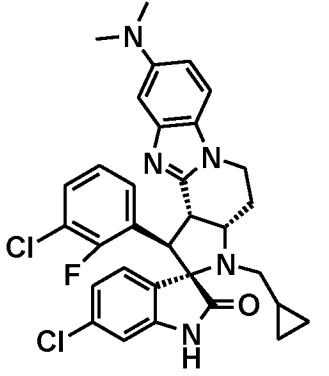
Следующие соединения (**Ib**) (таблица 39) можно получить аналогичным образом исходя из изначально полученных соединений (**Ib**).

Таблица 39

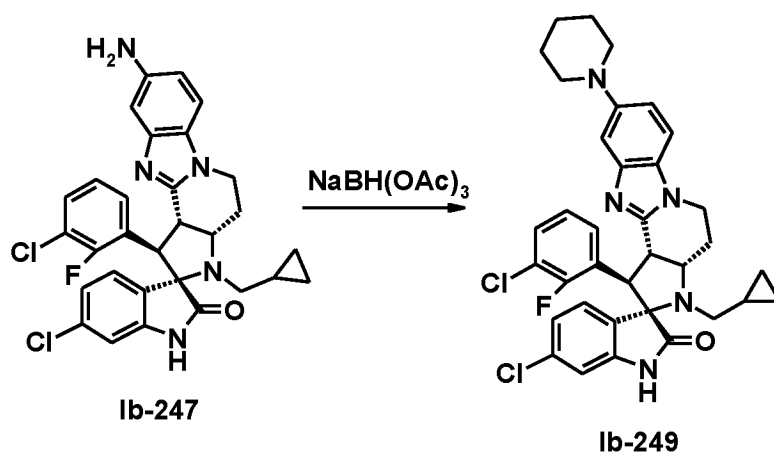
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
I-247		1.35	562	A
I-248	 хиральное	1.35	562	A

5 Синтез дополнительных соединений (**Ib**) путем восстановительного аминирования

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-249		1.64	630	A

Ib-250		1.64	630	A
Ib-251		1.35	562	A
Ib-252		1.35	562	A

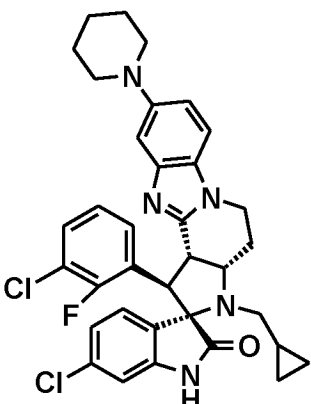
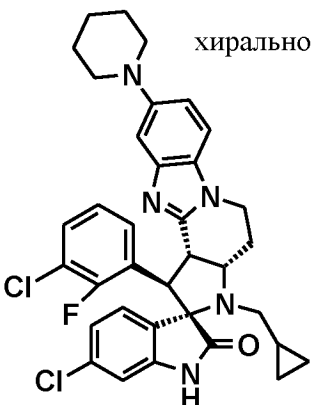
Экспериментальная методика синтеза **Ib-249**



Глютиральдегид (25 % в вода, 20 мкл, 0.055 ммоль) растворяют в ДМФА (600 мкл) и добавляют **Ib-247** (10 мг, 0.018 ммоль) в виде раствора в ДМФА (400 мкл). Реакционную смесь обрабатывают АсОН (5.1 мкл, 0.05 ммоль) и перемешивают при КТ в течение 15 мин. После этого периода времени, добавляют триацетоксиборогидрид натрия (11.3 мг, 0.05 ммоль) одной порцией и реакционной смеси дают перемешаться при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят путем добавления воды, фильтруют через шприцевой фильтр и очищают с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением **Ib-249**.

Следующие соединения (**Ib**) (Таблица 40) можно получить аналогичным образом, исходя из различных соединения (**Ib**).

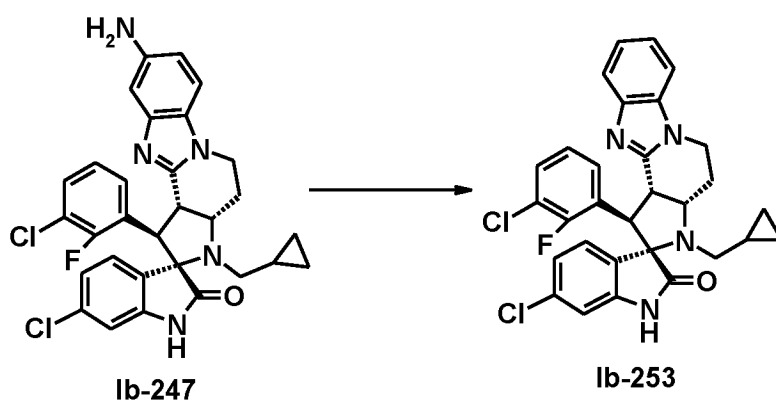
Таблица 40

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-249		1.64	630	A
Ib-250	 хиральное	1.64	630	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-251		1.35	562	A
Ib-252		1.35	562	A

Синтез дополнительных соединений (Ib) с помощью аминного расщепления

Экспериментальная методика синтеза Ib-253



5

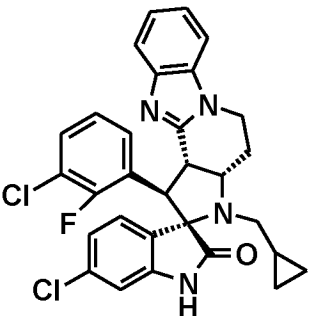
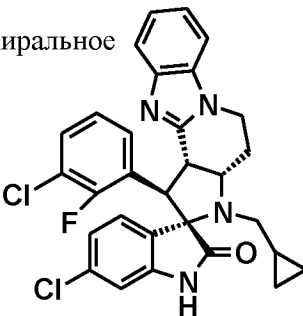
Ib-247 (12 мг, 0.021 ммоль) добавляют к смеси гипофосфористой кислоты (50 % в воде, 300 мкл, 2.7 ммоль), серной кислоты (15 мкл, 0.26 ммоль), и сульфата меди(II) (3.75 мг, 0.023 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 5 мин перед добавлением нитрита натрия (6 мг, 0.085 ммоль) и пары капель воды. Реакционной смеси дают перемешаться в течение 5 мин. После гашения путем добавления разбавленного NaOH и экстрагирования

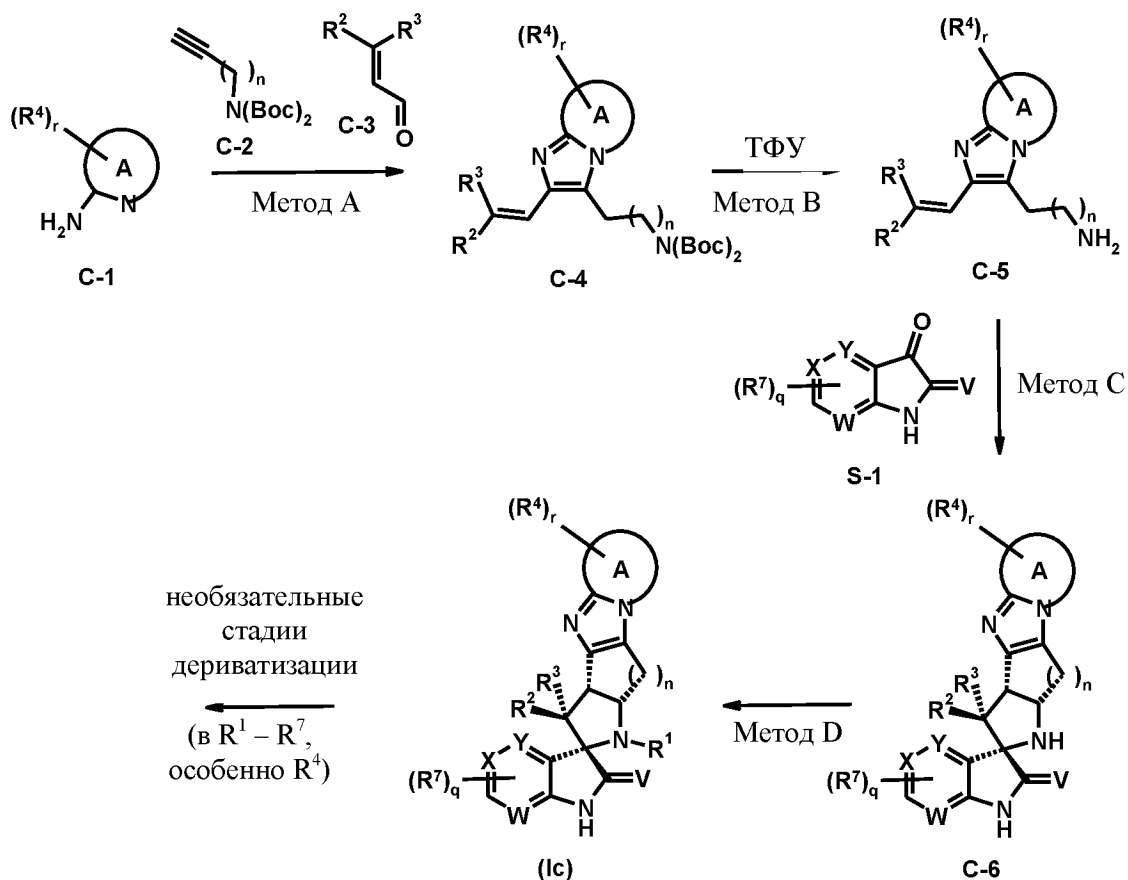
10

EtOAc, фазы разделяют и органическую фазу сушат MgSO₄. Растворители удаляют при пониженном давлении и обращенно-фазовая колоночная хроматография дает чистое **Ib-253**.

5 Следующие соединения (**Ib**) (таблица 41) можно получить аналогичным образом исходя из изначально полученных соединений (**Ib**).

Таблица 41

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ib-253		1.51	547	A
Ib-254	хиральное 	1.51	547	A

Соединения (Ic)**Общая схема реакции и краткое изложение пути синтеза****Схема 6**

- 5 Новые соединения структуры (Ic) могут быть получены поэтапно, начиная с пути синтеза, изображенного на схеме 6, исходя из (гетеро)ариламинов C-1 с помощью медь-катализируемой трехкомпонентной реакции сочетания с защищенными алкинилами C-2 (например, бис- или моно-Вос) и α,β -ненасыщенным альдегидом C-3 для формирования имидазо-кольцевых систем
- 10 (например, имидазопиримидил) C-4 (Angew. Chem., Ed., 2010, 49, 2743). Защитную(ые) группу(ы) на C-4 можно удалить подходящим методом. В случае моно- или ди-Вос защиты кислотные условия, такие как ТФУ в диоксане, могут быть использованы для получения промежуточного соединения C-5.
- 15 Промежуточные соединения C-6 могут быть получены из промежуточных соединений C-5 и производных изатина S-1 с помощью 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием спиро-систем в виде рацемической смеси, потенциально вместе с другими регио- и/или диастереоизомерами C-6. Энантиомеры C-6 могут быть разделены на этой стадии с помощью хиральной

СКЖХ или, в качестве альтернативы, рацемическая смесь может быть разделена на любой последующей стадии синтеза. Также все другие средства, известные для разделения энантиомеров, могут применяться здесь или после любой последующей стадии синтеза, описанной в данной заявке, таких как, например, кристаллизация, хиральное разделение, хиральная ВЭЖХ и т. д. (см. также *Enantiomers, racemates, and resolutions*, Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen John Wiley and Sons, NY, 1981).

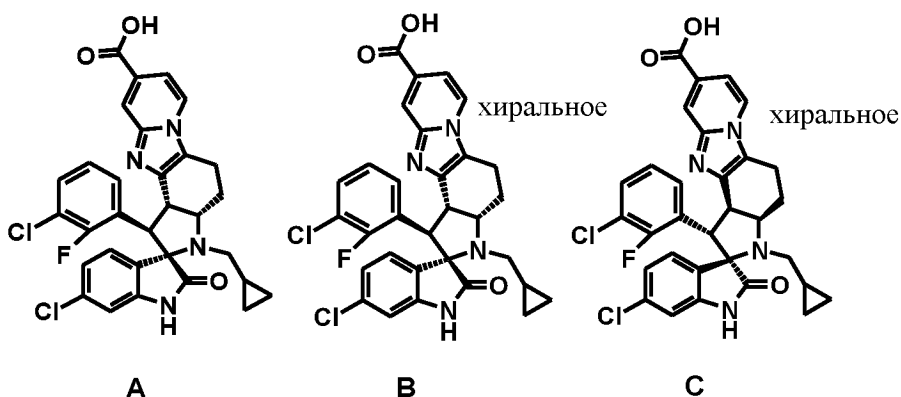
С-6 можно подвергнуть взаимодействию с альдегидами или кетонами в реакции восстановительного аминирования с получением соединений (Ic). В качестве альтернативы, реакцию алкилирования, присоединения, ацилирования или сульфонилирования можно осуществлять с С-6 для получения дополнительных соединений (Ic).

Соединения (Ic), которые изначально получены из С-6, могут быть дериватизированы на необязательных стадиях дериватизации, детально не описанных в схемах во всех остатках, особенно в R^4 , если они несут функциональные группы, которые могут быть дополнительно модифицированы, например, атомы галогена, аминогруппы и гидроксигруппы (включая циклические амины), карбоновая кислота или сложноэфирные функции, нитрилы и т. д., с получением дальнейших соединений (Ic) с помощью хорошо зарекомендовавших себя органических химических превращений, таких как металл-катализируемые реакции кросс-сочетания, ацилирование, амидирование, восстановительное или (восстановительное) алкилирование или расщепление защитных групп. Эти дополнительные стадии не показаны на общих схемах. Аналогичным образом, также можно включать эти дополнительные стадии в пути синтеза, изображенные на общих схемах, то есть проводить реакции дериватизации с промежуточными соединениями. Кроме того, также возможно, что используются структурные элементы, несущие защитные группы, то есть необходимы дополнительные стадии для снятия защитной группы.

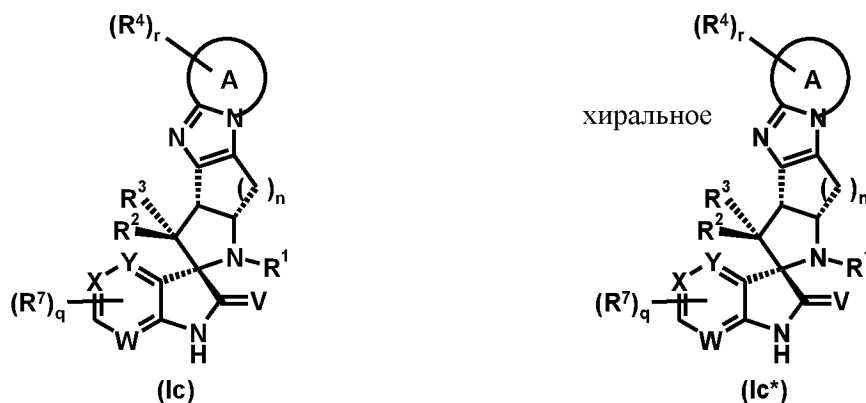
Соединения (Ic) тестировали на их активность, чтобы влиять на взаимодействие MDM2-p53 в их рацемической форме или, в качестве альтернативы, в энантиомерно чистой форме. Каждый из двух энантиомеров рацемической смеси может иметь активность против MDM2, хотя и с разным режимом связывания. Энантиомерно чистые соединения обозначены как

«Хиральные». Соединения, перечисленные в любой таблице ниже, которые обозначены как «хиральное» (как промежуточные соединения, так и соединения (Ic) в соответствии с изобретением), могут быть отделены хиральной хроматографией СКЖХ от их энантиомера или синтезированы из энантиомерно чистого исходного вещества, которое разделяется с помощью хиральной СКЖХ.

Пример:



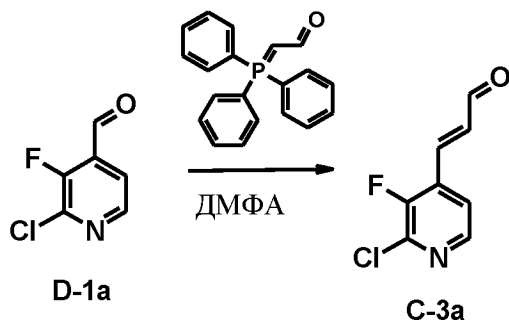
Структура **A** обозначает рацемическую смесь соединений со структурой **B** и **C**, т.е. структура **A** охватывает две структуры (соединения **B** и **C**), при этом структуры **B** и **C**, соответственно, являются энантиомерно чистым и только обозначают одно специфическое соединение. Таким образом, формулы **(Ic)** и **(Ic*)**



с рядом специфических определений для групп $R^1 - R^7$, **A**, **V**, **W**, **X**, **Y**, **n**, **r** и **q** представляют рацемическую смесь двух энантиомеров (\rightarrow **(Ic)**); вышеуказанная структура **A** является одним специфическим примером такой рацемической смеси) или отдельного энантиомера (\rightarrow **(Ic*)**); вышеуказанная структура **B** является одним специфическим энантиомером), кроме тех случаев, когда дополнительные стереоцентры присутствуют в одном или нескольких заместителях. Подобное определение применимо к промежуточным соединениям синтеза.

Синтез промежуточных соединений С-3

Экспериментальная методика синтеза С-3а



2-Хлор-3-фтор-пиридин-4-карбальдегид **D-1a** (1.00 г, 6.27 ммоль) и
 5 (трифенилфос-форанилиден)ацетальдегид (1.91 г, 6.27 ммоль) растворяют в
 ДМФА и перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь выливают в охлажденную
 льдом воду и осадок фильтруют. Сырой продукт очищают с помощью
 хроматографии с получением промежуточного соединения **C-3a**.

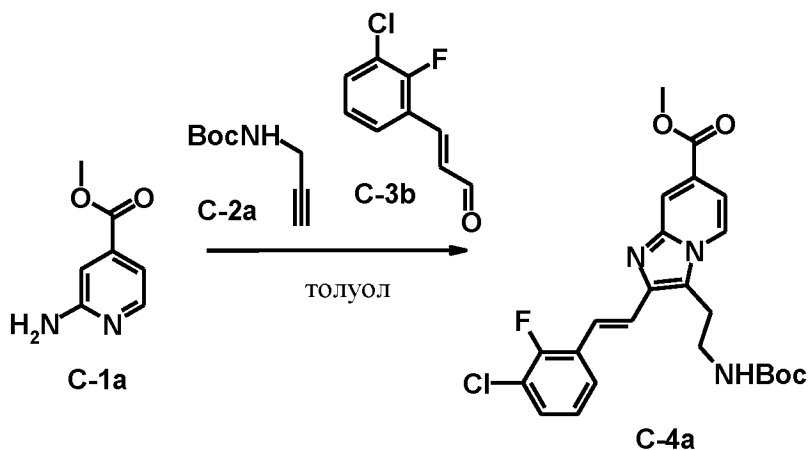
Следующие промежуточные соединения **C-3a** (таблица 42) можно получить
 10 аналогичным образом, исходя из различных альдегидов **D-1**.

Таблица 42

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
C-3a		0.45	185	C

Синтез промежуточных соединений С-4

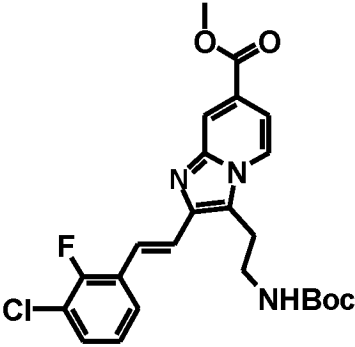
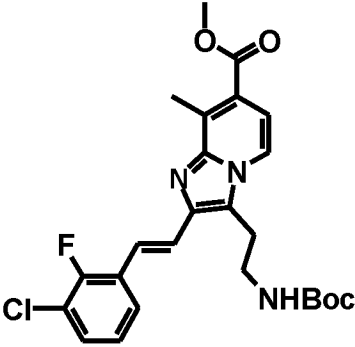
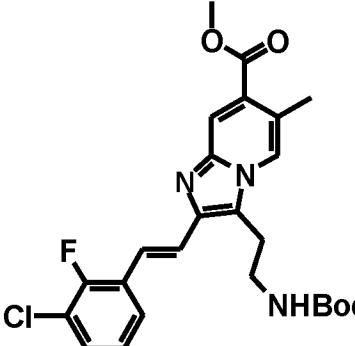
Экспериментальная методика синтеза С-4а (метод А)

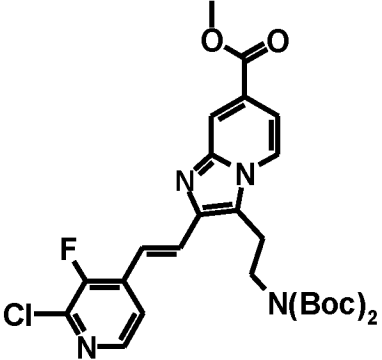
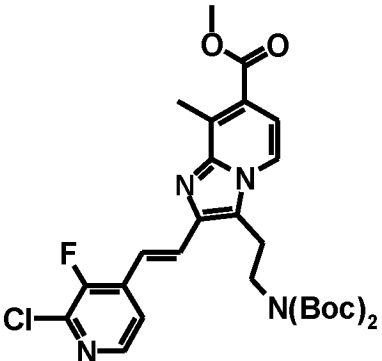


Сложный метиловый эфир 2-амино-изоникотиновой кислоты **C-1a** (1.00 г, 6.572 ммоль), N-Вос проп-2-иниламин **C-2a** (1.12 г, 7.230 ммоль), E-3-(3-хлор-2-фторфенил) пропеналь **C-3b** (1.34 г, 7.23 ммоль), Cu(OTf)₂ (0.24 г, 0.66 ммоль) и CuCl (0.06 г, 0.07 ммоль) растворяют в толуоле в атмосфере аргона и
 5 перемешивают при 100 °С в течение 20 ч. Растворитель удаляют в вакууме и сырой продукт очищают с помощью хроматографии с получением промежуточного соединения **C-4a**.

Следующие промежуточные соединения **C-4** (таблица 43) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **C-1**, **C-2** и **C-3**.
 10

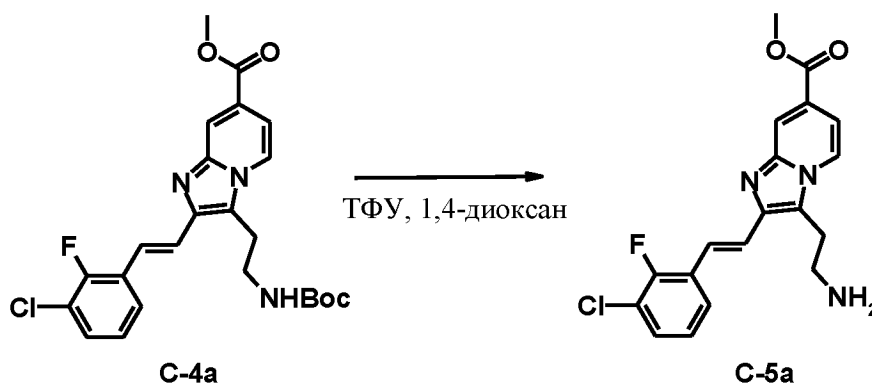
Таблица 43

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
C-4a		1.41	474	A
C-4b		1.52	488	A
C-4c		0.87	589	C

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
C-4d		0.89	575	C
C-4e		н.д.	н.д.	н.д.

Синтез промежуточных соединений C-5

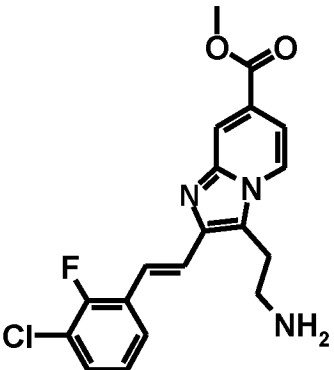
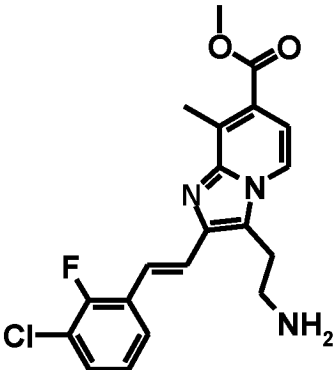
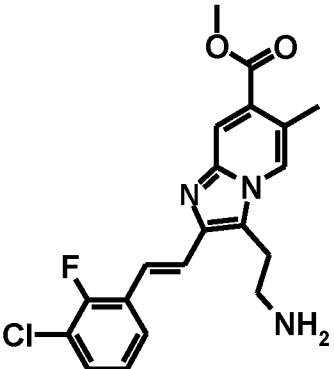
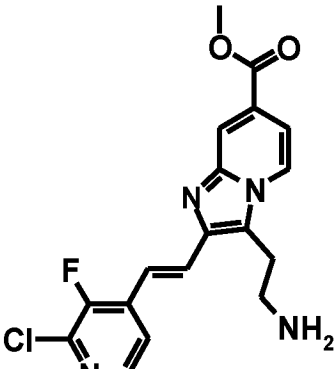
Экспериментальная методика синтеза C-5a (метод В)



5 Промежуточное соединение **C-4a** (1.00 г, 1.372 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане и перемешивают при КТ в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме и сырой продукт очищают с помощью хроматографии при необходимости с получением промежуточного соединения **C-5a**.

10 Следующие промежуточные соединения **C-5** (таблица 44) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **C-4**.

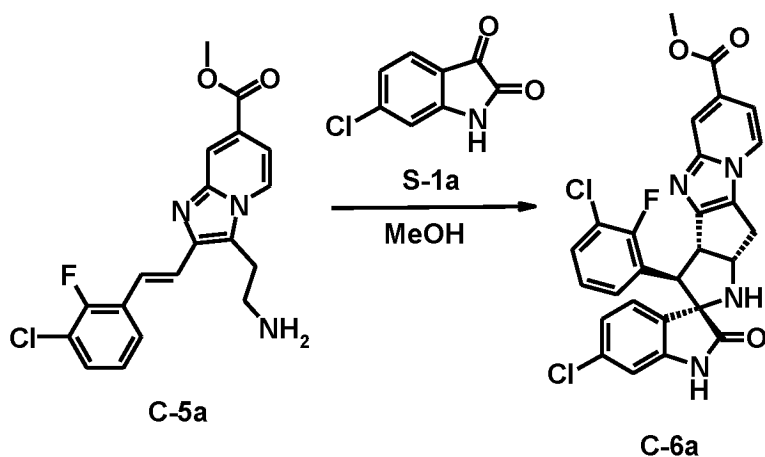
Таблица 44

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
C-5a		1.16	374	A
C-5b		1.29	388	A
C-5c		0.46	388	C
C-5d		1.01	375	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
C-5e		1.12	389	A
C-5f		1.06	389	A

Синтез промежуточных соединений C-6

Экспериментальная методика синтеза C-6a (метод C)



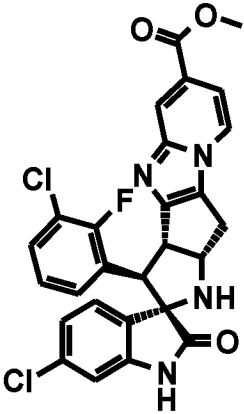
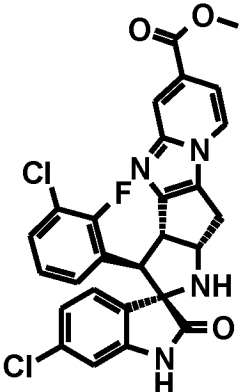
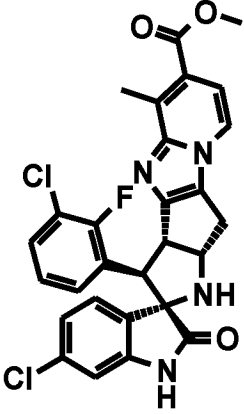
- 5 Раствор промежуточного соединения **C-5a** (735 мг, 1.792 ммоль), 6-хлоризатин **S-1a** (813 мг, 4.479 ммоль) и N-метилпирролидин (763 мг, 8.958 ммоль) в MeOH (30 мл) нагревают в условиях микроволнового облучения при 120 °C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и экстрагируют насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяют и
- 10 растворители удаляют в вакууме и полученный сырой продукт очищают с

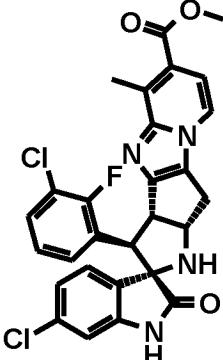
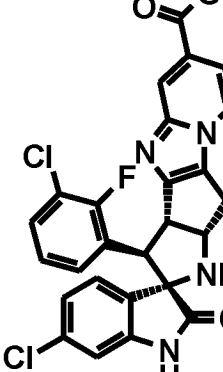
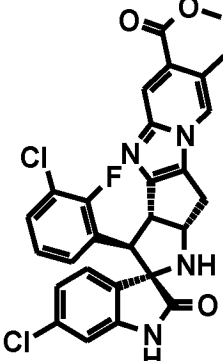
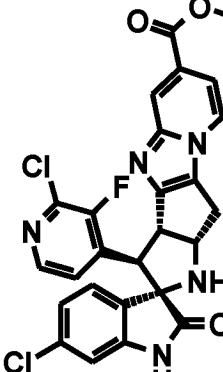
помощью хроматографии и обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением промежуточного соединения **C-6a**.


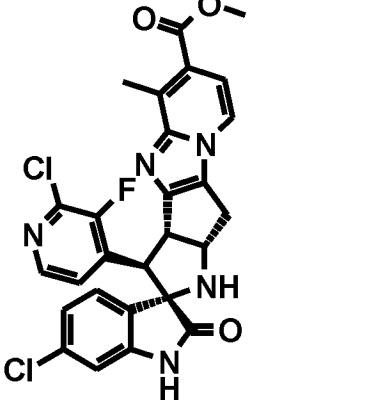
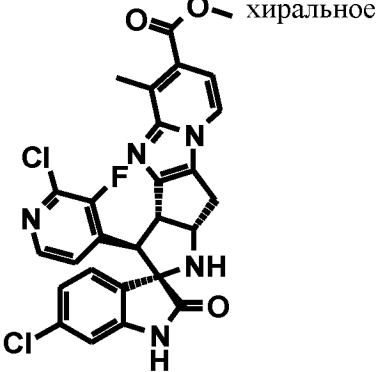
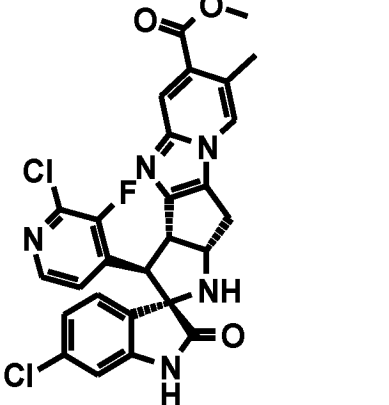
Следующие промежуточные соединения **C-6** (таблица 45) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **C-5** и

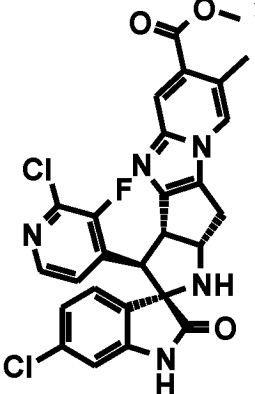
5 **S-1**.

Таблица 45

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
C-6a		0.677	537	C
C-6b	 хиральное	0.677	537	C
C-6c		н.д.	н.д.	-

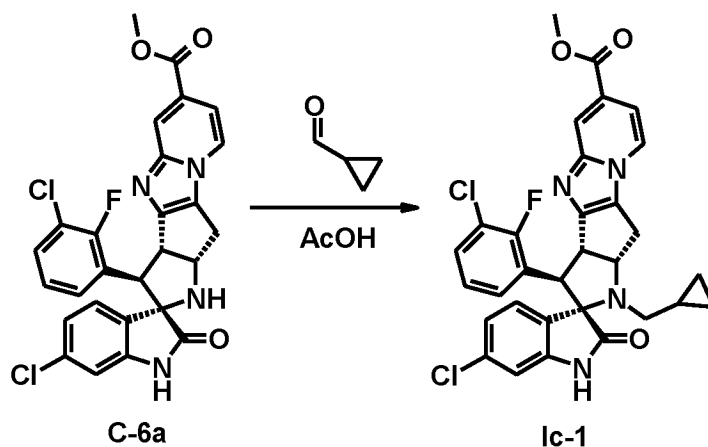
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
С-6d	<div style="display: flex; align-items: center;">  хиральное </div>	Н. д.	Н. д.	-
С-6e		Н. д.	Н. д.	-
С-6f	<div style="display: flex; align-items: center;">  хиральное </div>	Н. д.	Н. д.	-
С-6g		1.17	538	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
С-6h	 <p>хиральное</p>	1.17	538	А
С-6i		1.23	552	А
С-6j	 <p>хиральное</p>	1.23	552	А
С-6k		1.23	552	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
C-6l	 хиральное	1.23	552	A

Синтез соединений (Ic) в соответствии с изобретением

Экспериментальная методика синтеза Ic-1 (метод D)

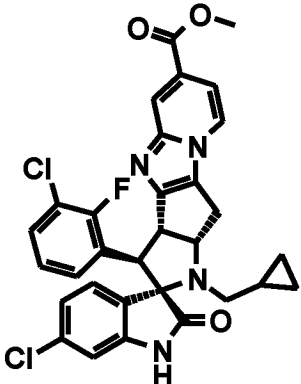
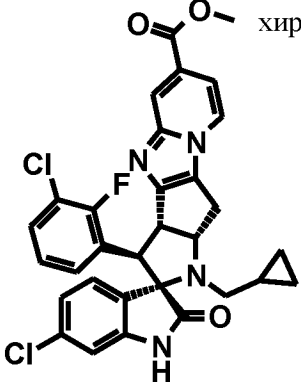
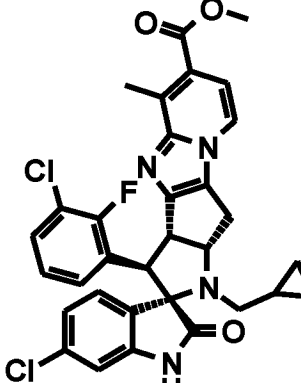
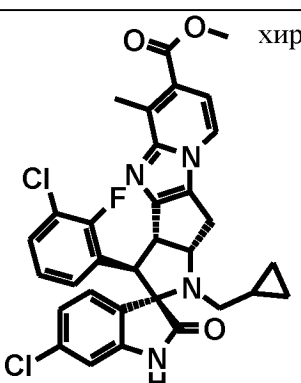


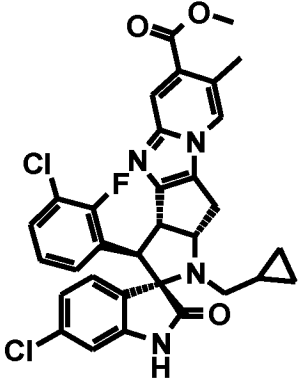
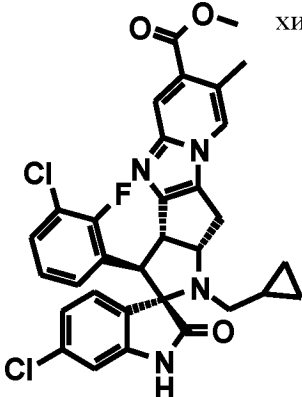
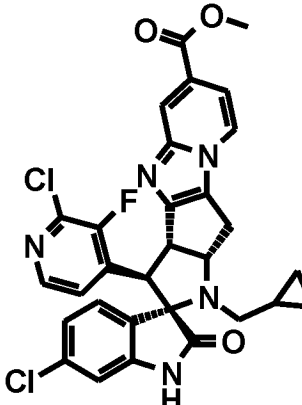
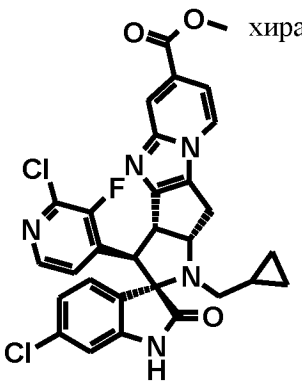
- 5 К раствору циклопропанкарбальдегида (2.7 мг, 0.039 ммоль) в AcOH (1 мл) добавляют промежуточное соединение **C-6a** (18 мг, 0.033 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Добавляют триацетоксиборгидрид натрия (14.2 г, 0.065 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют EtOAc.
- 10 Объединенный органический слой сушат (MgSO₄), фильтруют, концентрируют в вакууме и сырой продукт очищают с помощью хроматографии с получением соединения **Ic-1**.

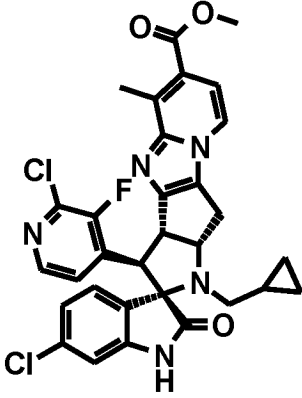
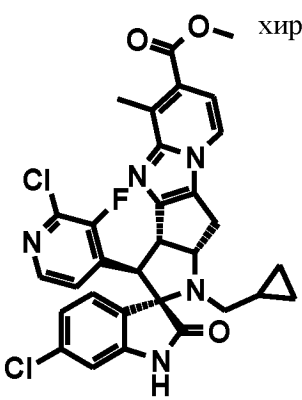
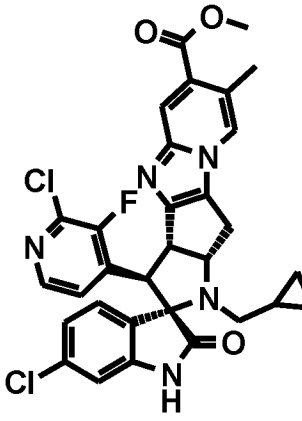
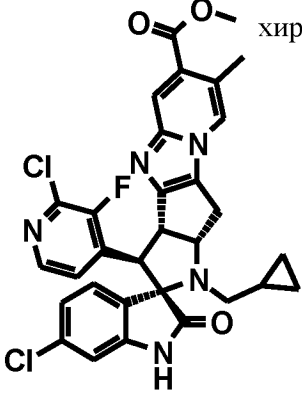
Следующие соединения (**Ic**) (таблица 46) можно получить аналогичным образом, исходя из различных промежуточных соединений **C-6** и различных альдегидов.

15

Таблица 46

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Is-1		1.50	1.50	A
Is-2	 хиральное	1.50	1.50	A
Is-3		н.д.	н.д.	-
Is-4	 хиральное	н.д.	н.д.	-

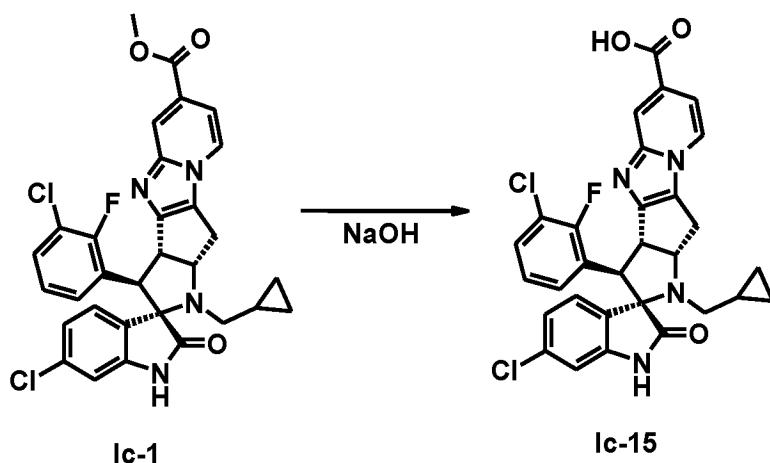
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ic-5		н.д.	н.д.	-
Ic-6		н.д.	н.д.	-
Ic-7		1.44.	592	А
Ic-8		1.44.	592	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ic-9		1.44	592	А
Ic-10		1.44	592	А
Ic-11		н.д.	н.д.	-
Ic-12		н.д.	н.д.	-

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ic-13		1.57	686	A
Ic-14	хиральное	1.57	686	A

Синтез дополнительных соединений (Ic) с помощью сложноэфирного омыления

Экспериментальная методика синтеза Ic-15 (метод E)



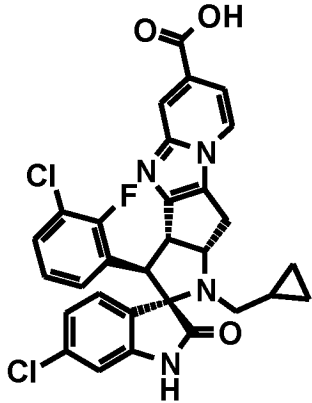
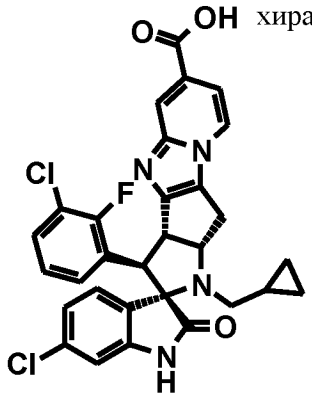
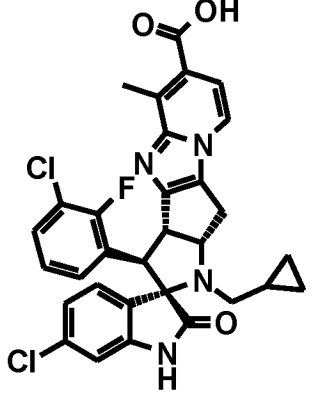
5

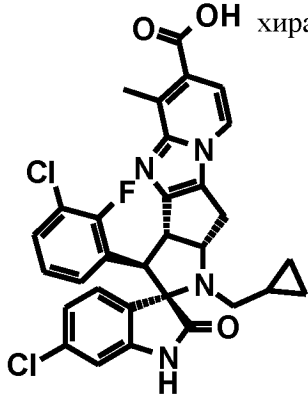
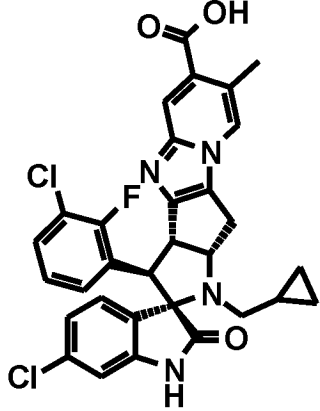
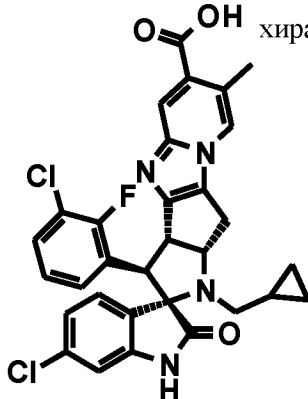
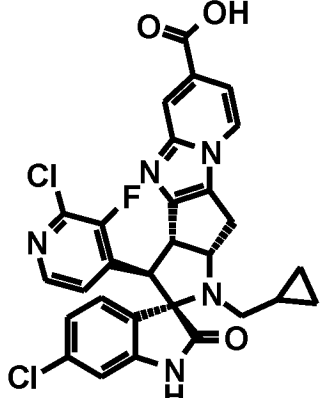
Ic-1 (12 мг, 0.022 ммоль) растворяют в ТГФ (0.5 мл) и воде (1 мл) и добавляют NaOH s (25 мг, 0.45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70 °С в течение 8 ч. После подкисления 2 М водн. HCl и экстрагирования EtOAc органическую фазу сушат MgSO₄. Очистка с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ приводит к получению чистого Ic-15.

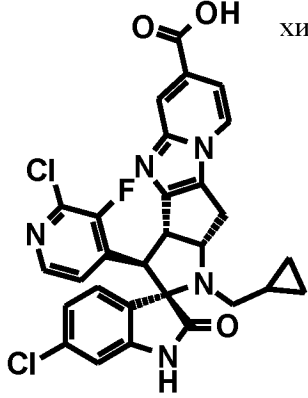
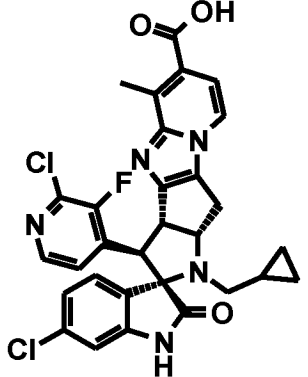
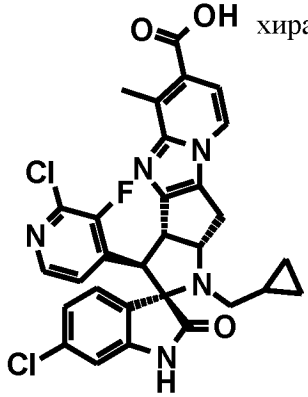
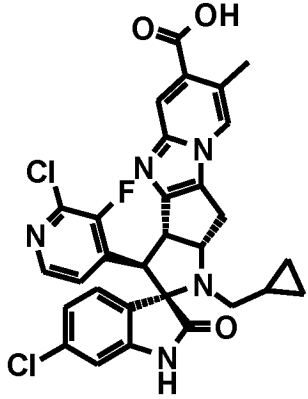
10

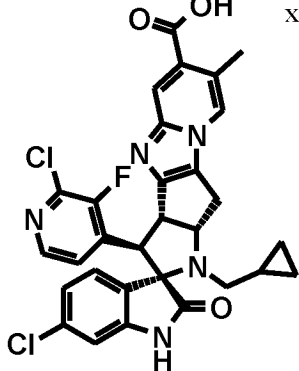
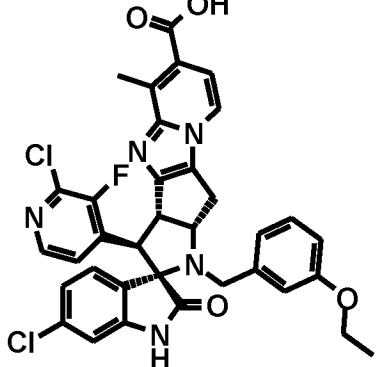
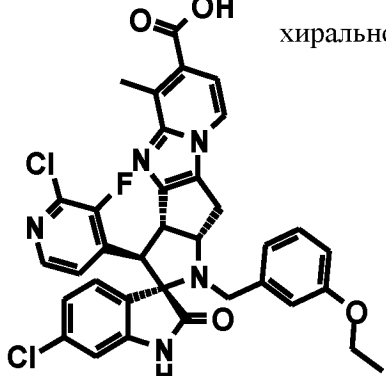
Следующие соединения (**Ic**) (таблица 47) можно получить аналогичным образом исходя из изначально полученных соединений (**Ic**).

Таблица 47

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ic-15		577	1.05	A
Ic-16		577	1.05	A
Ic-17		н.д.	н.д.	-

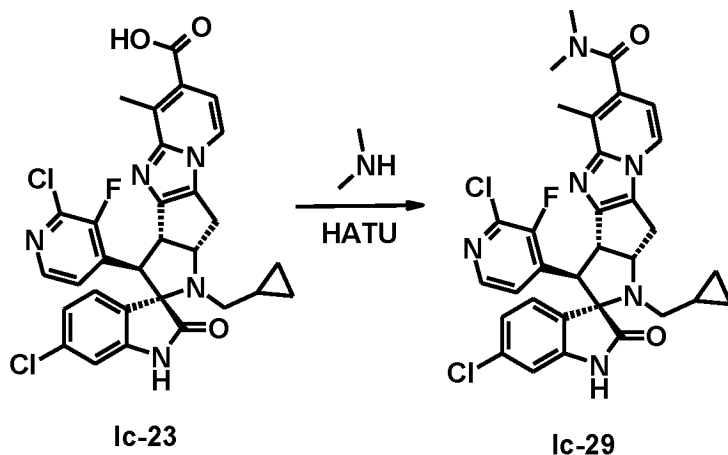
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ic-18	 <p>хиральное</p>	Н.Д.	Н.Д.	-
Ic-19		Н.Д.	Н.Д.	-
Ic-20	 <p>хиральное</p>	Н.Д.	Н.Д.	-
Ic-21		Н.Д.	Н.Д.	-

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ic-22	 <p>хиральное</p>	н.д.	н.д.	-
Ic-23		0.99	592	А
Ic-24	 <p>хиральное</p>	0.99	592	А
Ic-25		н.д.	н.д.	-

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
Ic-26	<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 20px;">хиральное</div> </div>	н.д.	н.д.	-
Ic-27		1.06	672	A
Ic-28	<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 20px;">хиральное</div> </div>	1.06	672	A

Синтез дополнительных соединений (Ic) с помощью амидирования

Экспериментальная методика синтеза Ic-29 (метод F)

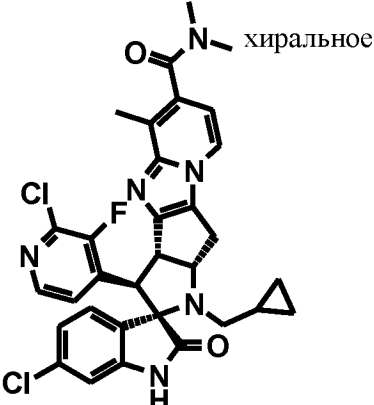
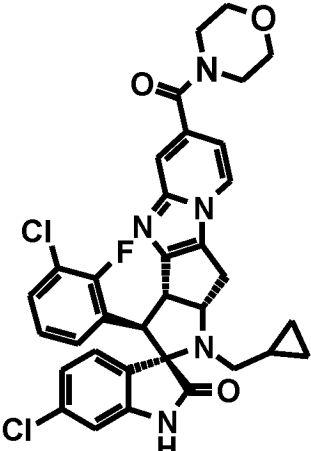
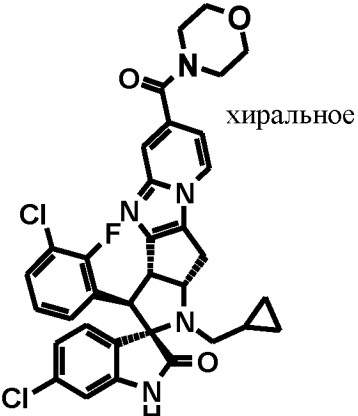


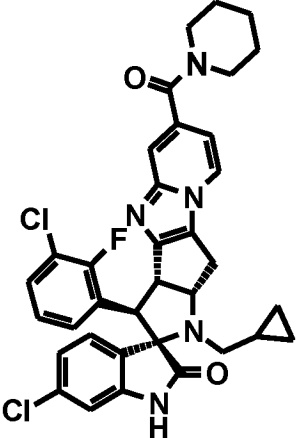
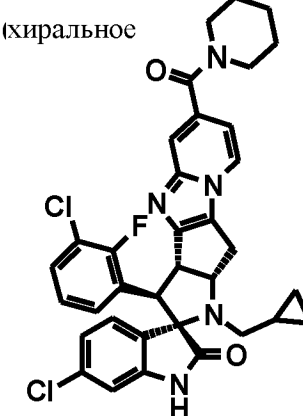
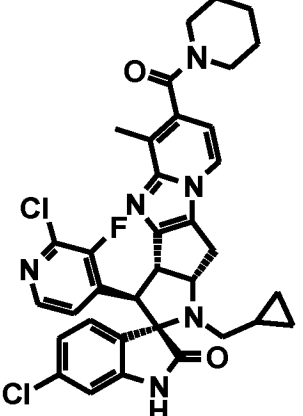
5 **Ic-23** (7 мг, 0.012 ммоль) растворяют в безводном ТГФ (1 мл) и добавляют HATU (5 мг, 0.05 ммоль) при КТ. После добавления DIPEA (5 мг, 0.05 ммоль) реакционной смеси дают перемешаться при КТ в течение 15 мин. Диметиламин (4 мг, 0.035 ммоль) добавляют и реакционной смеси дают перемешаться в течение дополнительных 60 мин. Сырую реакционную смесь поддают

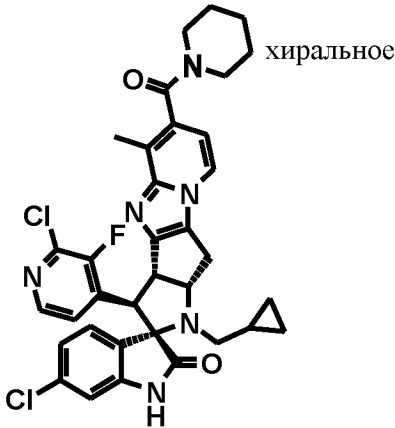
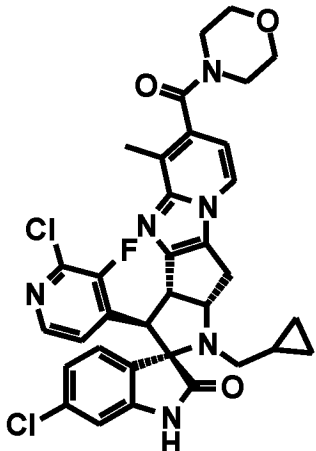
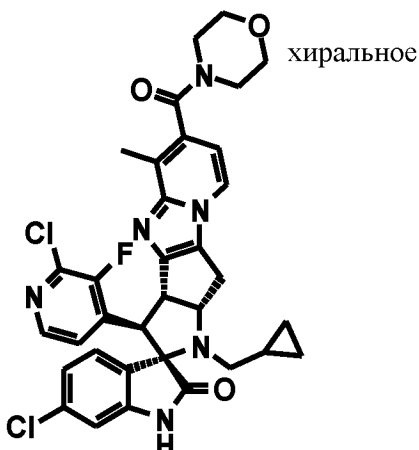
10 обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением чистого **Ic-29**.
Следующие соединения (**Ic**) (таблица 48) можно получить аналогичным образом исходя из изначально полученных соединений (**Ic**).

Таблица 48

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
Ic-29		1.30	619	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ic-30		1.30	619	А
Ic-31		0.63	646	С
Ic-32		0.63	646	С

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
Ic-33		0.70	644	С
Ic-34	(хиральное) 	0.70	644	С
Ic-35		1.45	659	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] +	метод ВЭЖХ
1c-36		1.45	659	A
1c-37		1.29	661	A
1c-38		1.29	661	A

Следующие примеры описывают биологическую активность соединений в соответствии с изобретением, не ограничивая данное изобретение этими примерами.

- 5 Соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) и (Ic*) характеризуются их широким применением в терапевтической области. В особенности следует упомянуть те применения, в которых задействовано

ингибирующее действие на пролиферацию культивируемых человеческих раковых клеток, а также на пролиферацию других клеток, таких как, например, эндотелиальные клетки.

Mdm2-p53 ингибирование AlphaScreen

5 Этот анализ используется для определения того, ингибируют ли соединения взаимодействие p53-MDM2 и, таким образом, восстанавливают функцию p53.

15 15 мкл соединения в 20% ДМСО (серийное предварительное разведение соединения проводится в 100% ДМСО) пипетируют в лунки белого OptiPlate-96 (PerkinElmer). Смесь, состоящую из 20 нм белка GST-MDM2 (aa 23-117) и 20 нм биотинилированного пептида p53wt (включая aa 16-27 дикого типа человеческого p53, аминокислотная последовательность QETFSDLWKLPP-Tds-Lys-Biotin, молекулярный вес 2132.56 г/моль) получают в аналитическом буфере (50 мМ Трис/HCl pH 7.2; 120 мМ NaCl; 0.1 % бычьего сывороточного альбумина (BSA); 5 мМ дитиотреитола (DTT); 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA); 0.01 % Tween 20). 30 мкл смеси добавляют к раствору соединения и инкубируют 15 мин при комнатной температуре, осторожно встряхивая планшет со скоростью 300 оборотов в минуту (об./мин). Затем добавляют 15 мкл предварительно смешанных акцепторных гранул глутатиона AlphaLISA Glutathione Acceptor Beads и донорских гранул стрептавидина AlphaScreen 20 Streptavidin Donor Beads от PerkinElmer (в аналитическом буфере в концентрации 10 мкг/мл), и образцы инкубируются в темноте в течение 30 мин при комнатной температуре (встряхивая 300 об./мин). После этого, сигнал анализируется в PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader, с помощью протокола AlphaScreen от PerkinElmer.

25 Каждый планшет содержит негативный контроль, где оставляют биотинилированный p53-пептид и GST-MDM2 и заменяют их аналитическим буфером. Значения негативного контроля вводятся как минимальное базовое значение для расчетов при использовании программного обеспечения GraphPad Prism. Кроме того, положительный контроль (5% ДМСО вместо тестового соединения; со смесью белок/пептид) пипетируется. Определение значений IC₅₀ 30 осуществляется с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 3.03 (или его обновленных версий).

Таблица 49 показывает значения IC₅₀ примеров соединений, определенные с использованием вышеуказанного анализа.

Таблица 49

№	IC ₅₀ MDM2 [нМ]
Ia-20	23
Ia-25	2
Ia-26	4
Ia-27	2
Ia-29	2
Ia-30	2
Ia-31	3
Ia-32	2
Ia-33	3
Ia-34	2
Ia-35	2
Ia-36	5
Ia-38	2
Ia-39	4
Ia-40	2
Ia-41	3
Ia-43	2
Ia-46	8
Ia-47	9
Ia-48	10
Ia-49	6
Ia-50	4
Ia-51	7
Ia-52	69
Ia-53	7
Ia-54	13
Ia-55	6
Ia-56	5
Ia-57	13
Ib-49	5
Ib-57	12
Ib-58	7
Ib-59	15
Ib-66	166
Ib-106	3
Ib-107	2
Ib-108	79
Ib-109	8
Ib-110	3
Ib-111	7
Ib-113	4
Ib-115	7
Ib-117	8
Ib-119	12

№	IC ₅₀ MDM2 [нМ]
Ib-121	11
Ib-123	4
Ib-125	14
Ib-127	11
Ib-129	10
Ib-131	22
Ib-133	58
Ib-135	15
Ib-137	34
Ib-139	4
Ib-140	2
Ib-141	48
Ib-142	3
Ib-144	8
Ib-146	11
Ib-148	21
Ib-150	20
Ib-152	7
Ib-154	3
Ib-155	2
Ib-156	5
Ib-157	2
Ib-158	3
Ib-159	7
Ib-160	4
Ib-161	11
Ib-162	6
Ib-163	2
Ib-164	3
Ib-165	28
Ib-167	22
Ib-169	7
Ib-171	10
Ib-173	7
Ib-175	3
Ib-176	2
Ib-177	53
Ib-178	4
Ib-179	2
Ib-180	83
Ib-183	3
Ib-184	2
Ib-185	14
Ib-186	4

№	IC ₅₀ MDM2 [нМ]
Ib-188	3
Ib-189	3
Ib-190	2
Ib-191	6
Ib-193	3
Ib-195	6
Ib-197	2
Ib-198	4
Ib-200	3
Ib-202	7
Ib-204	2
Ib-205	3
Ib-206	4
Ib-207	8
Ib-209	3
Ib-210	4
Ib-211	11
Ib-212	5
Ib-213	7
Ib-214	3
Ib-215	4
Ib-216	7
Ib-217	4
Ib-218	6
Ib-219	5
Ib-220	10
Ib-221	10
Ib-222	9
Ib-223	5
Ib-224	4
Ib-225	5

№	IC ₅₀ MDM2 [нМ]
Ib-226	5
Ib-227	4
Ib-228	5
Ib-229	4
Ib-230	10
Ib-231	4
Ib-232	3
Ib-233	4
Ib-234	2
Ib-235	3
Ib-236	5
Ib-237	10
Ib-238	6
Ib-239	3
Ib-240	3
Ib-241	4
Ib-242	2
Ib-243	99
Ib-244	3
Ib-245	20
Ib-247	27
Ib-249	240
Ib-251	68
Ib-253	72
Ic-23	6
Ic-27	13
Ic-29	10
Ic-35	10
Ic-37	10

Анализы пролиферации клеток

Анализ Cell Titer Glo в отношении, например, SJSA-1, SKOV-3, RS4-11 и KG-1:

- 5 Клетки SJSA-1 (Остеосаркома, дикий тип p53, ATCC CRL-2098TM) высеваются в дубликатах в 1 день в 96-луночные микротитровальные планшеты с плоским дном (белый Packard View Plate 96 well Cat. No. 6005181) в 90 мкл среды RPMI, 10% фетальную телячью сыворотку (FCS, от *napr.*, JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) при плотности 2500 клеток/луночка. Возможен любой
- 10 другой формат совместимого люминисцентного планшета.

Аналогичным образом, p53 мутантные клетки SKOV-3 (аденокарцинома яичников, ATCC HTB-77™) высеваются дубликатами в 96-луночные микротитровальные планшеты с плоским дном в 90 мкл среды McCoу, 10% ФТС, при плотности 3000 клеток/лунка.

5 На 2 день, 5 мкл раствора тестового соединения, охватывающего диапазон концентрации между прибл. 0.6 и 50000 нМ, добавляется к клеткам. Клетки инкубируются в течение 3 дней во влажном, CO₂-контролируемом инкубаторе при 37 °С.

10 Дикий тип p53 RS4-11 клеток (острый лимфобластный лейкоз, ATCC CRL-1873™):

День 1: Клетки RS4-11 высеваются в 96-луночный микротитроционный планшет с плоским дном (белый Packard View Plate 96 well Cat. No. 6005181) в 90 мкл среды RPMI, 10%-ую фетальную телячью сыворотку (FCS, от *напр.*, JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) плотностью 5000 клеток/лунка.

15 Возможен любой другой формат совместимого люминисцентного планшета.

20 День 2: 5 мкл раствора тестового соединения, охватывающего диапазон концентрации между прибл. 0.3 и 25000 нМ (возможны альтернативные схемы разбавления) добавляется к клеткам. Клетки инкубируются в течение 3 дней в увлажненном, CO₂-контролируемом инкубаторе при 37 °С. Окончательная ДМСО-концентрация составляет 0.5%

p53 мутантные KG-1 клетки (острый миелобластный лейкоз, ATCC CCL-246):

25 День 1: Клетки KG-1, имеющие мутацию p53 в экзон 6/интрон 6 участке донора сплайсинга, высеваются в плоскодонный 96-луночный микротитровальный планшет (белый Packard View Plate 96 well Cat. No. 6005181) в 90 мкл среды IMDM, 10% FCS (JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) плотностью 10000 клеток/лунка. Возможен любой другой формат совместимого люминисцентного планшета.

30 День 2: 5 мкл раствора тестового соединения, охватывающего диапазон концентрации между прибл. 0.3 и 25000 нМ (возможны альтернативные схемы разбавления) добавляется к клеткам. Клетки инкубируются в течение 3 дней в увлажненном, CO₂-контролируемом инкубаторе при 37 °С. Окончательная ДМСО-концентрация составляет 0.5%.

Оценка всех анализов клеточного титра Glo проводится на 5-й день после посева. В день 5, 95 мкл реагента Cell Titer Glo (Cell titer Glo Luminescent Cat. No. G7571, Promega) добавляют в каждую лунку и инкубируют в течение дополнительных 10 минут при комнатной температуре (перемешивая)

5 Люминесценция измеряется на Wallac Victor, с помощью стандартного люминесцентного считывателя данных. Значения IC₅₀ рассчитывают с помощью стандартных алгоритмов Levenburg Marquard (GraphPad Prism).

Кроме того, несколько других раковых клеточных линий с различным происхождением ткани чувствительны к соединениям **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** и **(Ic*)**. Примеры включают NCI-H460 (легкие), Molp-8 (миелома) и MV4-11 (AML).

Исходя из их биологических свойств, соединения формулы **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Ia*)**, **(Ib*)** или **(Ic*)**, согласно изобретению, их таутомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, их смеси и соли всех вышеупомянутых форм являются пригодными для лечения заболеваний, характеризующихся чрезмерной или аномальной пролиферацией клеток.

К таким заболеваниям относят, например: вирусные инфекции (*напр.*, ВИЧ-инфекции и саркомы Капоши); воспалительные и аутоиммунные заболевания (*напр.*, колит, артрит, болезнь Альцгеймера, гломерулонефрит и заживление ран); бактериальные, грибковые и/или паразитические инфекции; лейкозы, лимфомы и плотные опухоли (*напр.*, карциномы и саркомы), кожные заболевания (*напр.*, псориаз); заболевания, основанные на гиперплазии, которая характеризуется увеличением количества клеток (*напр.*, фибробластов, гепатоцитов, костей и клеток костного мозга, хряща или гладкомышечных клеток, или эпителиальных клеток (*напр.*, гиперплазия эндометрия); заболевания костей и сердечно-сосудистые заболевания (*напр.*, рестеноза и гипертрофия). Они также подходят для защиты пролиферирующих клеток (*напр.*, волос, кишечника, крови и прогениторных клеток) от повреждения ДНК, вызванного радиацией, УФ-обработки и/или цитостатического лечения.

30 Например, следующие виды рака/пролиферативных заболеваний можно лечить с помощью соединений согласно изобретению, не ограничиваясь следующими:

опухоли головного мозга, такие как, например, акустическая нейринома, астроцитомы, такие как пилоцитарные астроцитомы, фибриллярная

астроцитомы, протоплазматическая астроцитомы, астроцитомы гемистоцитарная, анапластическая астроцитомы и глиобластома, глиома, лимфомы головного мозга, метастазы в мозге, гипофизарная опухоль, такая как пролактинома, опухоли продуцируемые гормоном роста человека (HGH) и

5 адренкортикотропным гормоном (АСТН), краниофарингиомы, медуллобластомы, менингиомы и олигодендроглиомы; опухоли нервов (новообразования), такие как, например, опухоли вегетативной нервной системы, такие как симпатическая нейробластома, ганглионеврома, параганглиома (феохромцитомы, хромоаффинома) и опухоль каротидной железы,

10 опухоли на периферической нервной системе, такие как ампутиционная неврома, нейрофиброма, нейринома (нейриллемома, шваннома) и злокачественная шваннома, а также опухоли центральной нервной системы, такие как опухоли головного мозга и костного мозга; рак кишечника, такой как, например, карцинома прямой кишки, карцинома толстой кишки, колоректальная

15 карцинома, анальная карцинома, карцинома толстой кишки, опухоли тонкой кишки и двенадцатиперстной кишки; опухоли век, такие как базалиома или базально-клеточная карцинома; рак поджелудочной железы или карцинома поджелудочной железы; рак мочевого пузыря или карцинома мочевого пузыря и другие уротелиальные раки; рак легкого (бронхиальная карцинома), такой как, например, мелкоклеточная бронхиальная карцинома (овсяновидная карцинома)

20 и немелкоклеточные бронхиальные карциномы (NSCLC), такие как пластические эпителиальные карциномы, аденокарциномы и крупноклеточные бронхиальные карциномы; аденоцистозная карцинома и папиллярная карцинома, гормон-рецептор-положительный рак молочной железы (эстроген-рецептор-

25 положительный рак молочной железы, прогестерон-рецептор-положительный рак молочной железы), HER2-положительный рак груди, тройной негативный рак молочной железы; неходжкинские лимфомы (NHL), такие как, например лимфомы Беркитта, неходжкинские лимфомы низкой злокачественности (NHL), грибовидный микоз; рак матки или карцинома эндометрия или карцинома тела

30 матки; Синдром CUP (рак с неизвестной первичной локализацией); рак яичников или карцинома яичника, такой как муцинозный, эндометриальный или серозный рак; рак желчного пузыря; рак желчных протоков, такой как, например, опухоль Клацкина; рак яичка, такой как, например, семиномы и несеминомы; лимфомы (лимфосаркомы), такой как, например, злокачественная лимфома, Болезнь

Ходжкина, неходжкинские лимфомы (NHL), такие как хроническая лимфатическая лейкемия, лейкоэмический ретикулоэндотелиоз, иммуноцитома, плазмоцитома, множественная миелома (ММ), иммунобластома, лимфома Беркитта, грибковые микозы Т-зоны, крупноклеточная анапластическая лимфобластома и лимфобластома; рак гортани, такой как, например, опухоли голосовых связок, надглазничные, гортанные и субглотальные гортанные опухоли; например, остеохондрома, хондрома, хондробластома, хондромиксоидная фиброма, остеома, остеоидная остеома, остеобластома, эозинофильная гранулема, гигантская клеточная опухоль, хондросаркома, остеосаркома, саркома Юинга, ретикулосаркома, саркома мягких тканей, липосаркома, плазмоцитома, фиброзная дисплазия, кисты ювенильных костей и кисты аневризматической кости; опухоли головы и шеи, такие как, например, опухоли губ, языка, дна полости рта, полости рта, десны, неба, слюнных желез, горла, полости носа, придаточных пазух, гортани и среднего уха; рак печени, такой как, например, карцинома клеток печени или гепатоцеллюлярная карцинома (НСС); лейкозы, такие как, например, острые лейкозы, такие как острая лимфатическая / лимфобластная лейкемия (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML); хронические лейкозы, такие как хроническая лимфатическая лейкемия (CLL), хроническая миелоидная лейкемия (CML); миелодиспластические синдромы (MDS); рак желудка или карцинома желудка, такой как, например, папиллярная, трубчатая и муциновая аденокарцинома, карцинома клеточного кольца, аденоскучная карцинома, мелкоклеточная карцинома и недифференцированная карцинома; меланомы, такие как, например, поверхностное распространяющиеся, узловое, злокачественное лентиго и акральная лентигозная меланома; рак почки, такой как, например, карцинома почек или гипернефрома или опухоль Гравица; рак пищевода или карцинома пищевода; рак полового члена; рак предстательной железы (*напр.*, рак предстательной железы, устойчивый к кастрации); рак горла или карциномы глотки, такие как, например, карциномы носоглотки, ротоглотки и карциномы гипоглотки; ретинобластома, вагинальный рак или вагинальная карцинома, мезотелиома; пластические эпителиальные карциномы, аденокарциномы, карциномы *in situ*, злокачественные меланомы и саркомы; карциномы щитовидной железы, такие как, например, папиллярная, фолликулярная и медуллярная карцинома щитовидной железы, а также анапластические

карциномы; спиналиома, эпидомоидная карцинома и пластическая эпителиальная карцинома кожи; тимомы, рак мочеиспускательного канала, рак шейки матки, аденоидная кистозная карцинома (AdCC), адренокортикальная карцинома и рак вульвы.

5 Предпочтительно, пролиферативные заболевания/злокачественные новообразования, подлежащие лечению, имеют функциональный статус p53 и/или p53 дикого типа. Функциональный p53 означает, что p53 может связываться с ДНК и активировать транскрипцию целевых генов.

10 Новые соединения могут быть использованы для профилактики, краткосрочного или длительного лечения вышеуказанных заболеваний, а также в сочетании с лучевой терапией или другими современными соединениями, такими как, *напр.*, цитостатические или цитотоксические вещества, ингибиторы пролиферации клеток, анти-ангиогенные вещества, стероиды или антитела.

15 Соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*) могут использоваться отдельно или в комбинации с другими активными веществами согласно изобретению, при необходимости также в комбинации с другими фармакологически активными веществами.

20 Терапевтические средства (=цитостатические и/или цитотоксические активные вещества), которые, согласно изобретению, можно вводить в комбинации с соединениями в соответствии с изобретением, включают, не ограничиваясь следующими, гормоны, их аналоги и антигормоны (*напр.*, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрол ацетат, флутамид, нилутамид, бикалутамид, аминоклутетимид, ципротерон ацетат, финастерид, бусерелин ацетат, флудрокортизон, флюоксиместерона, медроксипрогестерон, октреотид), ингибиторы ароматазы (*напр.*, анастрозол, летрозол, ларозол, ворозол, экземестан, атаместан), РФЛГ агонисты и антагонисты (*напр.*, гозерелин ацетат, леупролид), ингибиторы факторов роста (факторы роста, такие как, например, “тромбоцитарный фактор роста (PDGF)”, “фактор роста фибробластов (FGF)”, “фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)”, “эпидермальный фактор роста (EGF)”, “инсулиноподобные факторы роста (IGF)”, “фактор роста эпидермиса человека (HER, *напр.*, HER2, HER3, HER4)” и “фактор роста гепатоцитов (HGF)”), ингибиторы как, например, антитела “фактора роста”, антитела “рецептора фактора роста”, а также ингибиторы тирозинкиназ, такие как, например, цетуксимаб, gefитиниб, иматиниб,

30

лапатиниб, трастузумаб и бозутиниб); антиметаболиты (*напр.*, антифолаты, такие как метотрексат, ралтитрексед, аналоги пиримидина, такие как 5-фторурацил (5-FU), гемцитабин и капецитабин, пуриновые и аденозиновые аналоги, такие как меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин и пентостатин, цитарабин(ага С), флударабин); противоопухолевые антибиотики (*напр.*, антрациклины, такие как доксорубицин, доксил (пегилированный липосомальный доксорубицин гидрохлорид, туссет (непегилированный липосомальный доксорубицин), даунорубицин, эпирубицин и идарубицин, митомин-С, блеомицин, дактиномицин, пликамицин, стрептозоцин); производные платины (*напр.*, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин); алкилирующие агенты (*напр.*, эстрамустин, мехлорэтамин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, нитрозомочевины как, например, кармустин и ломустин, тиотепа); антимитотические агенты (*напр.*, алкалоиды Барвинка как, например, винбластин, виндезин, винкристин и винорелбин; и таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел); ингибиторы ангиогенеза (*напр.*, таксинимод), ингибиторы тубулина; ингибиторы синтеза ДНК (*напр.*, сапацитабин), ингибиторы PARP, ингибиторы топоизомеразы (*напр.*, эпиподофиллотоксины, такие как, например, этопозид и этопофос, тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон), ингибиторы серин/треонин киназы (*напр.*, ингибиторы PDK 1, ингибиторы Raf, ингибиторы A-Raf, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-Raf, ингибиторы mTOR, ингибиторы mTORC1/2, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K α , ингибиторы dual mTOR/PI3K, ингибиторы STK33, ингибиторы АКТ, ингибиторы PLK 1, ингибиторы CDK, ингибиторы аврора-киназы), ингибиторы тирозинкиназы (*напр.*, PTK2/FAK ингибиторы), ингибиторы белок/белок взаимодействий (*напр.*, IAP активатор, Mcl-1, MDM2/MDMX), MEK-ингибиторы (*напр.*, пимасертиб), ERK ингибиторы, FLT3 ингибиторы (*напр.*, квизартиниб), ингибиторы BRD4, ингибиторы IFR-1R, агонисты TRAILR2, ингибиторы Vcl-xL, ингибиторы Vcl-2 (*напр.*, венетоклакс), ингибиторы Vcl-2/Vcl-xL, ингибиторы рецепторов ErbB, ингибиторы BCR-ABL, ингибиторы ABL, ингибиторы Src, аналоги рапамицина (*напр.*, эверолимус, темсиролимус, рифафоролимус, сиролимус), ингибиторы синтеза андрогенов (*напр.*, абиратерон, TAK-700), ингибиторы андроген-рецепторов (*напр.*, энзалутамид, ARN-509), иммунотерапия (*напр.*, sipuleucel-T), ингибиторы DNMT

(*напр.*, SGI 110, темозоломид, возароксин), ингибиторы HDAC (*напр.*, вориностат, энтиностат, праиностат, панобиностат), ингибиторы ANG1/2 (*напр.*, требананиб), ингибиторы CYP17 (*напр.*, галетерон), радиофармацевтические препараты (*напр.*, радий-223, альфарадин),
 5 иммунотерапевтические средства (*напр.*, вакцина на основе поксвируса, ипилимумаб, ингибиторы иммунных контрольных точек) и различные химиотерапевтические средства, такие как амифостин, анагрелид, клодронат, филграстим, интерферон, интерферон Альфа, лейковорин, ритуксимаб, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфирмер.

10 Другими возможными компонентами в комбинации являются 2-хлордоксиденозин, 2--фтородоксицитидин, 2-метоксиэстрадиол, 2С4, 3-алетин, 131-I-TM-601, 3CPA, 7--этил-10-гидроксикамптотецин, 16-аза-эпотилон В, АВТ-199, АВТ-263 / навитоклакс, АВТ-737, А 105972, А 204197, алдеслейкин, alisertib / MLN8237, алитретиноин, алловектин-7, альтретамин, альвоцидиб,
 15 амонафид, антрапиразол, AG-2037, AP-5280, апазиклон, апомин, арглабин, арзоксифен, атаместан, атрацентан, ауристин PE, AVLБ, AZ10992, АВХ-EGF, AMG-479 (ганитумаб), AMG-232, AMG-511, AMG 2520765, AMG 2112819, ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886 / AZD-6244 (селуметиниб), ARRY -704 / AZD -8330, ATSP-7041, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-
 20 1480, AZD-4547, AZD-8055, AZD -5363, AZD-6244, AZD-7762, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), авастин, AZD-2014, азацитидин (5-аза), азаэпотилон В, азнафид, barasertib / AZD1152, BAY -43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаб, BEZ-235 / дактолизиб, диритрат бирикодара, биранапант, BCX-1777, ВКМ-120 / бупарлисиб, блеоцин, BLP-25, BMS -184476,
 25 BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 / афатиниб, BIBF 1120 / нинтеданиб, BI 836845, BI 2536, BI 6727 / volasertib, BI 836845, BI 847325, BI 853520, ВПВ-022, блеомициновая кислота, блеомицин А, блеомицин В, бриваниб, бриостатин-1, бортезомиб, бростерин, бусульфан, BYL-719 / альпелизиб, пролекарство СА-4, СА-4 ,
 30 кабазитаксел, кабозантиниб, CapCell, кальцитриол, канертиниб, канфосфамид, капецитабин, карбоксифталатопин, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, СВТ-1 цефиксим, ceftatonin, цефтриаксон, целекоксиб, целмолейкин, цемадотин, CGM-097, CH4987655 / RO-4987655, хлортрианизен, циленгитид, циклоспорин, CD20 антитела, CDA-II, CDC-394, СКД-602, SKI-27, клофарабин, колхицин,

комбретастатин А4, ингибиторы COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3
криптофицин 52, CPI-613, CTP-37, CTLA-4 моноклональные антитела (*напр.*,
ипилимумаб), CP-461, кризотиниб, CV-247, цианоморфолинодоксорубицин,
цитарабин, D 24851, дазатиниб, децитабин, деоксорубицин, дезоксирубицин,
5 деоксикоформицин, депсипептид, дезоксиэпотилон В, дексаметазон,
дексразоксан, диэтилстильбэстрол, дифломотефан, didox, DMDC, доластатин 10,
доранидазол, DS-7423, DS-3032, E7010, E-6201, эдатрексат, эдотриотид,
эфапроксирал, эфлорнитин, ингибиторы EGFR, ЕКВ -569, ЕКВ- 509,
энзастаурин, элесколмол, элсамируцин, эпотилон В, этратузумаб, ЭПЗ-004777,
10 ER -86526, эрлотиниб, ET-18-ОСН3, этинилцитидин, этинилоэстрадиол,
эксатекан, эксатекан мезилат, экземестан, эксисулинд, фенретинид,
фигитумумаб, флуксуридин, фолиевая кислота, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI,
форместан, фостаматиниб, фотемустин, галарубицин, галлия мальтолат,
ганетеспиб, гефинитиб, гемтузумаб, гемтузумаб-озогамицин, гиматекан,
15 глюкофосфамид, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрисиб), GDC-0980, GDC -
0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT-иммуноген, GMK, GMX-1778,
GPX-100, gp100-пептидные вакцины, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212
(траметиниб), GSK-1995010, GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-
2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GSK-2636771, GSK -
20 525762A / I-BET-762, GW2016, гранисетрон, герцептин, гексаметилмеламин,
гистамин, гомокаррингтонин, гиалуроновая кислота, гидроксимочевина,
гидроксипрогестерона капроат, HDM-201, ибандронат, ибритумомаб, ибрутиниб/
PCI-32765, идасанутлин, идатрексат, идедалисиб/CAL -101, иденестрол,
IDN-5109, ингибиторы IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунол,
25 индизулам, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, пегилированный
интерферон альфа-2b, интерлейкин -2, INK -1117, INK-128, INSM-18,
ионафарниб, ипроплатин, ирофулвен, изогомогаликондрин-В, изофлавоин,
изотретиноин, иксабепилон, JRX-2, JSF-154, JQ-1, J -107088, конъюгированные
эстрогены, кахалид F, кетоконазол, KW-2170, KW-2450, KU-55933, LCL-161,
30 лобаплатин, лефлуномид, леналидомид, ленограстим, лейпролид, леупорелин,
лексидрон, LGD -1550, линезолид, ловастатин, лютеций тексафирин,
лометрексол, лонидамин, лосоксантрон, LU 223651, лурбинектедин, луртотекан,
LY-S6AKT1, LY-2780301, LY-2109761 / галунисертиб, мафосфамид, маримастан,
масопрокол, мехлорэтамин, ингибиторы MEK, MEK-162, метилтестостерон,

метилпреднизолон, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурин, минодроновая кислота, митомицин, мивобулин, МК-2206, МК -0646 (далотузумаб), MLN518, MLN-0128, MLN-2480, мотексафин гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридронат, нератиниб, Nexavar, неовастат,

5 нилотиниб, нимесулид, нитроглицерин, нолатрексед, норэлин, N-ацетилцистеин, NU-7441 06-бензилгуанин, облимерсен, омепразол, олапариб, онкофаг, oncoVEX^{GM-CSF}, ормиплатин, ортатаксел, OX44 антитела, OSI-027, OSI-906 (линзиниб), 4-1BB антитела, оксантразол, эстроген, онапристон, палбоциклиб/ PD-0332991, панитумумаб, панобиностат, патупилон, пазопаниб, пэгфилграстим,

10 PCK-3145, пэгфилграстим, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, PD-1 и PD-L1 антитела (*напр.*, пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MEDI-4736 / дурвалумаб, RG-7446 / атезолизумаб), PD-616, PEG-паклитаксел, паклитаксел, стабилизированный альбумином, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PF-3758309, PNA-665752, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88,

15 пелитиниб, пеметрексед, пентикс, перифозин, периллиловый спирт, пертузумаб, певондистат, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K / mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032 / RO 5185426-(вемурафемиб), PLX-3603 / RO-5212054, PT -100, PWT-33597, PX-866, пикоплатин, пивалоилоксиметилбутират, пиксантрон, феноксодиол O, PKI166, плевитрексед, пликамицин, полипреновая кислота,

20 понатиниб, порфирамицин, позаконазол, преднизон, преднизолон, PRT-062607, квинамед, квинупристин, квизартиниб/ AC220, R115777, RAF-265, рамосетрон, ранпирназа, RDEA-119 / BAY 869766, RDEA-436, аналоги ребекамицина, ингибиторы рецепторной тирозинкиназы (RTK), ревимид, RG-7167, RG-7112, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG-7356, RG 7440, RG-7775, ризоксин, rhu-MAb,

25 ригосертиб ринфабат, ризедронат, ритуксимаб, робатумумаб, рофекоксиб, ромидеспин, RO-4929097, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазон, рубитекан, R-флурбипрофен, RX-0201, руксолитиниб, S-9788, сабарубицин, SAHA, сапацитабин, SAR-405838, сарграмостим, сатраплатин, SB-408075, SB-431542, Se-015 / Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, селенексол,

30 семустин, сеокальцитол, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениб, спироплатин, скваламин, STF-31, суперанилогидроксамовая кислота, сутент, T 900607, T 138067, TAE-684, TAK-733, TAS-103, тацедиалин, талапорфин, танеспимицин, Tarceva, тариквитар, тасисулам, таксотер, таксопрексин, тазаротин, тегафур, темозоламид,

тесмилифен, тестостерон, пропионат тестостерона, тесмилифен, тетраплатин, тетродотоксин, тезацитабин, талидомид, тералюкс, терарубицин, тималфазин, тимектацин, тиазофурин, типифарниб, тирапазамин, токладезин, томудэкс, торемофин, тоседостат. трабектедин, TransMID-107, трансретиновая кислота, трасзутумаб, тремелимумаб, третиноин, триацилуридин, триапин, трицирибин, 5 триметрексат, TLK-286TXD 258, тикерб / тиверб, уроцидин, вальпроевая кислота, валрубидин, вандетаниб, ваталаниб, винкрестин, винфлунин, вирулизин, висмодегиб, восароксин, WX-UK1, WX-554, вектибикс, XAV-939, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518 / R- 7420 / GDC-0973, XL- 10 765, YM-511 , YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, ZSTK-474, золедронат и зосуквидар.

Особенно предпочтительными являются методы лечения и медицинского применения, включая использования соединений (I) изобретения в сочетании с 15 иммунотерапевтическими средствами, , *напр.*, ингибиторы контрольных точек, включая анти-PD-1 и анти-PD-L1 агентов (таких как, *напр.*, пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MEDI-4736/дурвалумаб и RG-7446/атезолизумаб) и анти-LAG3 агентов. Таким образом, одним из аспектов изобретения являются методы лечения и медицинского применения, включая использование соединений (I) изобретения в сочетании с анти-PD-1 или анти-PD-L1 агентом 20 (таким как, *напр.*, пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MEDI-4736/дурвалумаб и RG-7446/атезолизумаб) Другим аспектом изобретения являются методы лечения и медицинского применения, включая использование соединения (I) изобретения в сочетании с анти-LAG3 агентом. Следующим аспектом изобретения являются методы лечения и медицинского применения, 25 включая использование соединения (I) изобретения в сочетании с анти-PD-1 агентом и анти-LAG3 агентом.

Подходящие препараты включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, пастилки, троше, растворы – особенно растворы для инъекций (п/к, в/в, в/м) и инфузии (инъекции) – эликсиры, сиропы, саше, эмульсии, 30 ингаляционные или дисперсные порошки. Содержание фармацевтически активного(-ых) соединения (-ий) должно быть в диапазоне от 0,1 до 90 масс.%, предпочтительно от 0,5 до 50 масс.% композиции в целом, *то есть* в количествах, достаточных для достижения диапазона дозировки, указанных

ниже. Указанные дозы могут, при необходимости, назначаться несколько раз в день.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания активного вещества (веществ) с известными эксципиентами, например
5 инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующими, такими как крахмал или желатин, смазывающими веществами, такими как стеарат магния или тальк, веществами для замедления высвобождения, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы
10 или поливинилацетат, носители, адьюванты, поверхностно-активные вещества. Таблетки также могут содержать несколько слоев.

Таблетки с покрытием могут быть получены соответственно покрытиями, полученными аналогично таблеткам, веществами, обычно используемыми для
покрытия таблеток, например, коллидоном или шеллаком, гуммиарабиком,
15 тальком, диоксидом титана или сахаром. Для достижения замедленного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро может также состоять из нескольких слоев. Аналогичным образом покрытие таблетки может состоять из нескольких слоев для достижения замедленного высвобождения, возможно, с использованием эксципиентов, упомянутых выше для таблеток.

Сиропы или эликсиры, содержащие активные вещества или их комбинации
20 в соответствии с изобретением, могут дополнительно содержать подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель вкуса, *напр.*, ароматизатор, такой как ванилин или экстракт апельсина. Они также могут содержать суспензионные адьюванты или загустители, такие как
25 натрийкарбоксиметилцеллюлоза, смачивающие реагенты, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом или консерванты, такие как *p*-гидроксibenзоаты.

Растворы для инъекций и инфузии готовят традиционным способом, *напр.*,
с добавлением изотонических агентов, консервантов, таких как
30 *p*-гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких как соли щелочных металлов этилендиаминтетрауксусной кислоты, при необходимости используя эмульгаторы и/или диспергаторы, тогда как, если в качестве разбавителя используют воду, например, органические растворители могут при необходимости использоваться в качестве сольватирующих агентов или

растворяющих добавок, и переносятся в инъекционные флаконы или ампулы или инфузионные бутылки.

Капсулы, содержащие одно или несколько активных веществ или комбинации активных веществ, могут быть приготовлены, например, путем смешивания активных веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и их расфасовки в желатиновые капсулы.

Подходящие суппозитории могут быть получены, например, путем смешивания с носителями, предназначенными для этой цели, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль или их производные.

Вспомогательные вещества, которые могут быть использованы, включают, например, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (*напр.*, нефтяные фракции), растительные масла (*напр.*, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (*напр.*, этанол или глицерин), носители, такие как, *напр.*, природные минеральные порошки (*напр.*, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (*напр.*, высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (*напр.*, сахарный тростник, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (*напр.*, лигнин, отработанные сульфитные жидкости, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (*напр.*, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Препараты вводят обычными способами, предпочтительно пероральным или трансдермальным путем, наиболее предпочтительно пероральным путем. Для перорального введения таблетки могут, конечно, содержать помимо вышеуказанных носителей, добавки, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат, вместе с различными добавками, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и тому подобное. Кроме того, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, могут быть использованы в то же время для процесса таблетирования. В случае водных суспензий активные вещества могут быть объединены с различными усилителями вкуса или красителями в дополнение к упомянутым выше эксципиентам.

Для парентерального применения могут быть использованы растворы активных веществ с подходящими жидкость-носителями.

Диапазон дозировки соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) или (Ic*), применяемых в день, обычно составляет от 1 мг до 2000 мг, предпочтительно от 50 до 1000 мг, более предпочтительно от 100 до 500 мг.

5 Доза для внутривенного применения составляет от 1 мг до 1000 мг в час, предпочтительно от 5 мг до 500 мг в час.

Однако иногда может потребоваться отойти от указанных количеств, в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на лекарственное средство, характера его состава и времени или интервала, в течение которого вводится препарат. Таким образом, в некоторых случаях может 10 быть достаточно использовать меньше минимальной дозы, указанной выше, тогда как в других случаях верхний предел может быть превышен. При введении больших количеств может быть целесообразно разделить их на несколько меньших доз, распределенных в течение дня.

Приведенные ниже примеры состава иллюстрируют настоящее изобретение 15 без ограничения его объема (активное вещество во всех примерах представляет собой соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) or (Ic*)):

Примеры фармацевтических составов

<u>А) Таблетки</u>		<u>в таблетке</u>
	активное вещество	100 мг
20	лактоза	140 мг
	крахмал кукурузный	240 мг
	поливинилпирролидон	15 мг
	стеарат магния	5 мг
		=====
25		500 мг

Хорошо измельченное активное вещество, лактоза и часть кукурузного крахмала смешиваются вместе. Смесь подвергают скринингу, затем увлажняют раствором поливинилпирролидона в воде, замешивают, применяют влажное гранулирование и сушат. Гранулы, оставшийся кукурузный крахмал и стеарат 30 магния скринингуют и смешивают вместе. Смесь прессуют для получения таблеток подходящей формы и размера.

<u>В) Таблетки</u>		<u>в таблетке</u>
	активное вещество	80 мг
	лактоза	55 мг

	крахмал кукурузный	190 мг
	микrokристаллическая целлюлоза	35 мг
	поливинилпирролидон	15 мг
	карбоксиметилкрахмал натрия	23 мг
5	стеарат магния	2 мг
		<hr/> <hr/>
		400 мг

Хорошо измельченное активное вещество, часть кукурузного крахмала, лактозу, микrokристаллическую целлюлозу и поливинилпирролидон смешивают вместе, смесь скринируют и обрабатывают оставшимся кукурузным крахмалом с водой для образования гранулята, который сушат и скринингуют. Добавляются и смешиваются натрийкарбоксиметилкрахмал и стеарат магния, затем смесь прессуют для получения таблеток подходящего размера.

	<u>С) Таблетки</u>	<u>в таблетке</u>
15	активное вещество	25 мг
	лактоза	50 мг
	микrokристаллическая целлюлоза	24 мг
	стеарат магния	1 мг
		<hr/> <hr/>
20		100 мг

Активное вещество, лактоза и целлюлоза смешиваются вместе. Смесь подвергают скринингу, затем либо увлажняют водой, замешивают, применяют влажное гранулирование, сушат или сухо гранулируют, либо непосредственно сразу смешивают со стеаратом магния и прессуют в таблетки подходящей формы и размера. При влажном гранулировании добавляют дополнительную лактозу или целлюлозу и стеарат магния, затем смесь сжимают для получения таблеток подходящей формы и размера.

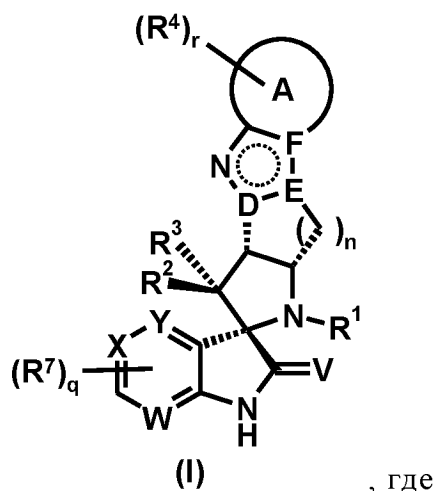
	<u>D) Раствор в ампуле</u>	
	активное вещество	50 мг
30	хлорид натрия	50 мг
	вода для инъекций	5 мл

Активное вещество растворяют в воде при его собственном рН или, при необходимости, при рН 5,5-6,5, и добавляют хлорид натрия, чтобы сделать его изотоническим. Полученный раствор фильтруют от пирогенов, а фильтрат

переносят в асептических условиях в ампулы, которые затем стерилизуют и запечатывают путем плавления. Ампулы содержат 5 мг, 25 мг и 50 мг активного вещества.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



5

--

R^1 представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_3 -7циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

10

каждый R^{b1} независимо выбран из следующих: $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)R^{c1}$ и бивалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

15

каждый R^{c1} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

20

каждый R^{d1} независимо выбран из следующих: $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)R^{e1}$ и бивалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

25

каждый R^{e1} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или

различными R^{f1} и/или R^{g1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{f1} независимо выбран из следующих: $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$, галоген,
 5 $-CN$, $-C(O)R^{g1}$, $-C(O)OR^{g1}$, $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$, $-S(O)_2R^{g1}$, $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$, $-NHC(O)R^{g1}$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $C(O)R^{g1}$ и бивалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый R^{g1} независимо выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

--

R^2 и R^3 , каждый независимо выбран из следующих: водород, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил, где указанный C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен
 15 одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из следующих: $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген,
 $-CN$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $C(O)R^{c2}$ и бивалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый R^{c2} независимо друг от друга означает водород или группу,
 20 необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d2} и/или R^{e2} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{d2} независимо выбран из следующих: $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, галоген,
 25 $-CN$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-S(O)_2R^{e2}$, $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $C(O)R^{e2}$ и бивалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть заместителем только в неароматических кольцевых системах;

каждый R^{e2} независимо друг от друга означает водород или группу,
 30 выбранную из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

--

A выбран из следующих: фенил и 5-6-членный гетероарил, если **F** представляет собой углерод или

A представляет собой 5-6-членный, азотсодержащий гетероарил, если **F** представляет собой азот;

5 каждый **R^{a4}** независимо выбран из следующих: **R^{a4}** и **R^{b4}**;

каждый **R^{a4}** независимо друг от друга представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{b4}** и/или **R^{c4}**, выбранными из следующих: C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, C₄₋₇циклоалкенил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый **R^{b4}** независимо выбран из следующих: -OR^{c4}, -NR^{c4}R^{c4}, галоген, -CN, -C(O)R^{c4}, -C(O)OR^{c4}, -C(O)NR^{c4}R^{c4}, -C(O)NR^{g4}OR^{c4}, -S(O)₂R^{c4}, -S(O)₂NR^{c4}R^{c4}, -NHSO₂R^{c4}, -N(C₁₋₄алкил)SO₂R^{c4}, -NHC(O)R^{c4} и -N(C₁₋₄алкил)C(O)R^{c4};

15 каждый **R^{c4}** независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{d4}** и/или **R^{e4}**, выбранными из следующих: C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, C₄₋₇циклоалкенил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

20 каждый **R^{d4}** независимо выбран из следующих: -OR^{e4}, -NR^{e4}R^{e4}, галоген, -CN, -C(O)R^{e4}, -C(O)OR^{e4}, -C(O)NR^{e4}R^{e4}, -C(O)NR^{g4}OR^{e4}, -S(O)₂R^{e4}, -S(O)₂NR^{e4}R^{e4}, -NHC(O)R^{e4} и -N(C₁₋₄алкил)C(O)R^{e4};

каждый **R^{e4}** независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{f4}** и/или **R^{g4}**, выбранными из следующих: C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, C₄₋₇циклоалкенил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый **R^{f4}** независимо выбран из следующих: -OR^{g4}, -NR^{g4}R^{g4}, галоген, -CN, -C(O)R^{g4}, -C(O)OR^{g4}, -C(O)NR^{g4}R^{g4}, -C(O)NR^{g4}OR^{g4}, -S(O)₂R^{g4}, -S(O)₂NR^{g4}R^{g4}, -NHC(O)R^{g4} и -N(C₁₋₄алкил)C(O)R^{g4};

каждый **R^{g4}** независимо выбран из следующих: водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, C₄₋₇циклоалкенил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

--

n означает число 1, 2 или 3;

--

каждый **R⁷** независимо выбран из следующих: галоген, C₁₋₄алкил, -CN, C₁₋

5 4галогеналкил, -OC₁₋₄алкил и -OC₁₋₄галогеналкил;

q означает число 0, 1, 2 или 3;

--

W, **X** и **Y** каждый независимо выбран из -N= и -CH=

при условии, что водород в каждом -CH= может быть заменен на

10 заместитель **R⁷**, если он присутствует, и что максимум два из W, X и Y могут представлять собой -N=;

--

V представляет собой кислород или серу;

--

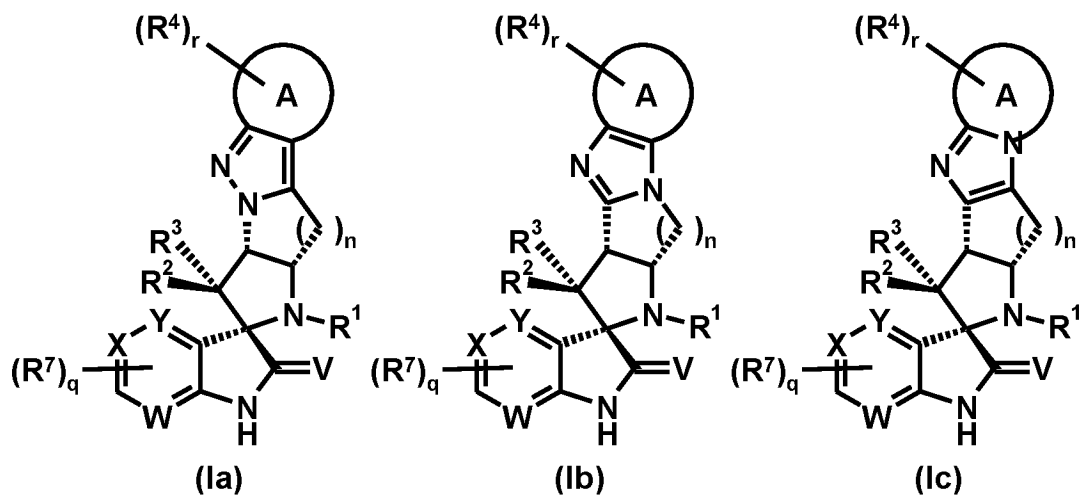
15 **D** представляет собой азот, **E** представляет собой углерод и **F** представляет собой углерод; или

D представляет собой углерод, **E** представляет собой азот и **F** представляет собой углерод; или

20 **D** представляет собой углерод, **E** представляет собой углерод и **F** представляет собой азот;

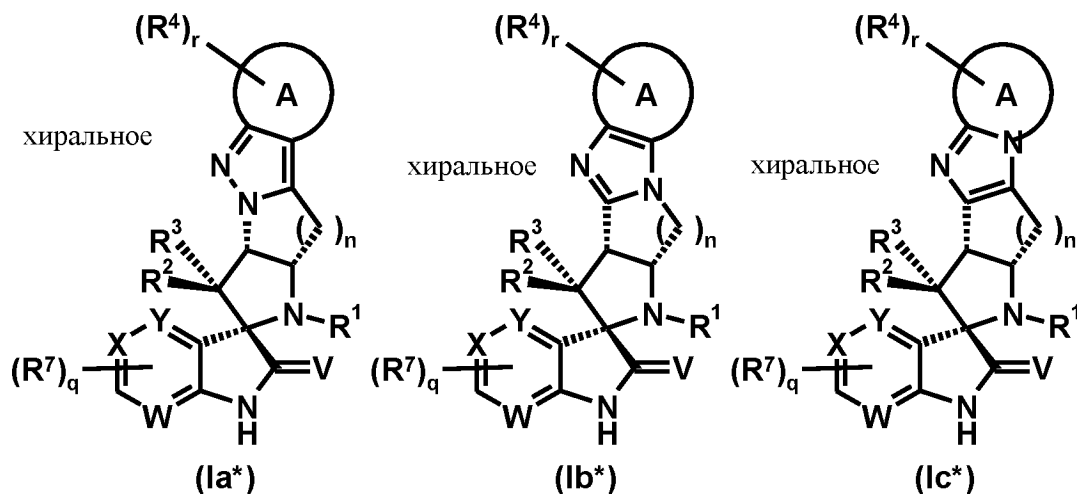
или его соль.

2. Соединение по п. 1 формулы (Ia) или (Ib) или (Ic)



25 или его соль.

3. Соединение по п. 2 формулы (Ia*) или (Ib*) или (Ic*)



или его соль.

5

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R^1 представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_3 -7циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый R^{b1} независимо выбран из следующих: $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый R^{d1} независимо выбран из следующих: $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{e1}$;

каждый R^{e1} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{f1} и/или R^{g1} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил,

25

C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{f1} независимо выбран из следующих: $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{g1}$, $-C(O)OR^{g1}$, $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$, $-S(O)_2R^{g1}$, $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$, $-NHC(O)R^{g1}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{g1}$;

каждый R^{g1} независимо выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

или его соль.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R^2 и R^3 , каждый независимо выбран из следующих: водород, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил, где указанный C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из следующих: $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{c2}$;

каждый R^{c2} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d2} и/или R^{e2} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

каждый R^{d2} независимо выбран из следующих: $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-S(O)_2R^{e2}$, $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{e2}$;

каждый R^{e2} независимо друг от друга означает водород или группу, выбранную из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

или его соль.

6. Соединение по п. 5, где

один из R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой выбран из следующих: фенил и 5-6-членный гетероарил, где указанный фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

5 каждый R^{b2} независимо выбран из следующих: $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$ и $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)R^{c2}$;

каждый R^{c2} независимо друг от друга означает водород или группу, выбранную из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкенил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 3-7-членный гетероцикл; или его соль.

7. Соединение по п. 6, где
 15 один из R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой выбран из следующих: фенил и 5-6-членный гетероарил, где указанный фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из следующих: $-OC_{1-6}$ алкил, галоген, C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил;
 20 или его соль.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где
 R^3 представляет собой водород;
 или его соль.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где
 A представляет собой фенил и F представляет собой углерод;
 каждый R^4 независимо выбран из следующих: R^{a4} и R^{b4} ;
 каждый R^{a4} независимо друг от друга представляет собой группу,
 30 необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b4} и/или R^{c4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил и 3-10-членный гетероцикл;

каждый R^{b4} независимо выбран из следующих: $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, галоген, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$ и $-NHC(O)R^{c4}$;

каждый R^{c4} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d4} и/или R^{e4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил;

5 каждый R^{d4} независимо выбран из следующих: $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$ и $-S(O)_2R^{e4}$;

каждый R^{e4} независимо друг от друга означает водород или группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{f4} и/или R^{g4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил и 3-10-членный гетероциклил;

10 каждый R^{f4} представляет собой $-OR^{g4}$;

каждый R^{g4} независимо выбран из следующих: водород и C_{1-6} алкил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

или его соль.

15 **10.** Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

A выбран из следующих: фенил и 5-6-членный гетероарил, если F представляет собой углерод, или

A представляет собой 5-6-членный, азотсодержащий гетероарил, если F представляет собой азот;

20 каждый R^4 независимо выбран из следующих: R^{a4} и R^{b4} ;

каждый R^{a4} независимо друг от друга представляет собой группу, необязательно замещенную одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b4} и/или R^{c4} , выбранными из следующих: C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

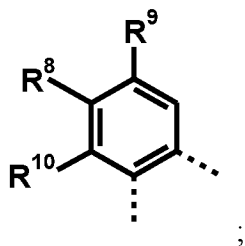
каждый R^{b4} независимо выбран из следующих: $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NHOR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ и $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)R^{c4}$;

каждый R^{c4} независимо друг от друга выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкенил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

или его соль.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где
 А вместе с r заместителями R^4 представляет собой



5 R^8 выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, $-OC_{1-6}$ алкил, галоген, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_{1-6}$ алкил, $-C(O)N(C_{1-6}алкил)_2$ и $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил;

R^9 выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, $-OC_{1-6}$ алкил, галоген, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_{1-6}$ алкил, $-C(O)N(C_{1-6}алкил)_2$ и
 10 $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил;

R^{10} выбран из следующих: водород, C_{1-6} алкил, $-OC_{1-6}$ алкил, галоген, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_{1-6}$ алкил, $-C(O)N(C_{1-6}алкил)_2$ и $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил;

при условии, что по меньшей мере один из $R^8 - R^{10}$, но не все из $R^8 - R^{10}$,
 15 представляет собой водород;
 или его соль.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где
 n означает число 1 или 2;

20 или его соль.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где
 каждый R^7 независимо представляет собой галоген или $-CN$ и q
 представляет собой 1 или 2;

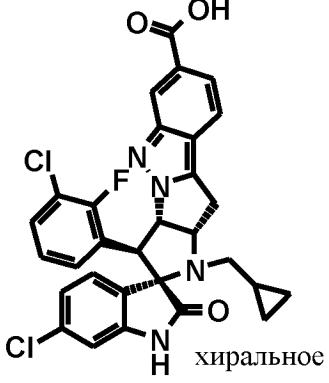
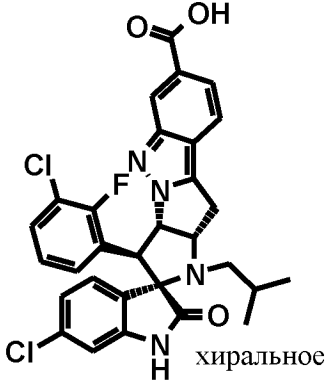
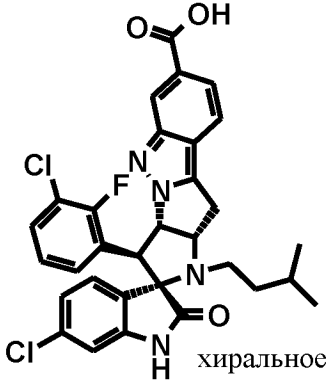
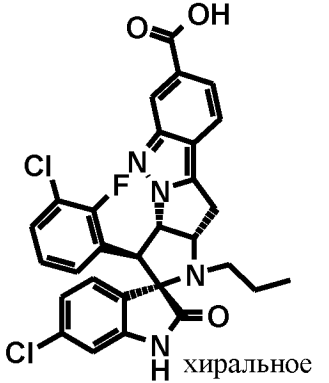
25 или его соль.

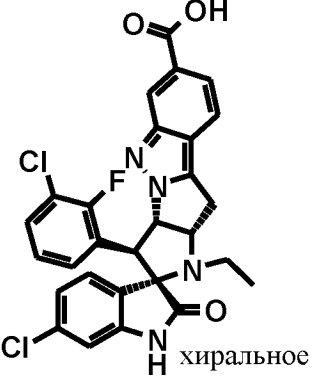
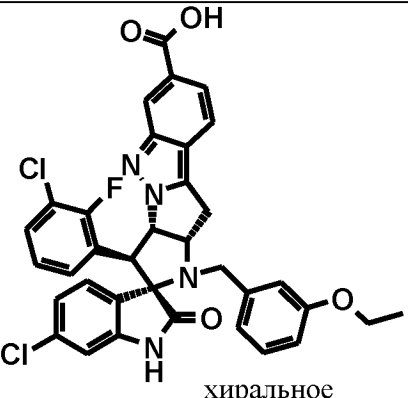
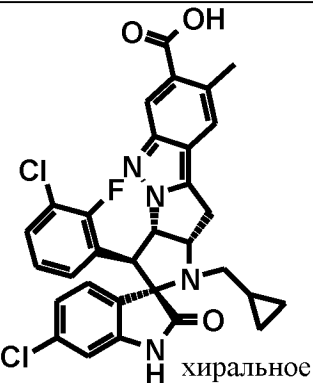
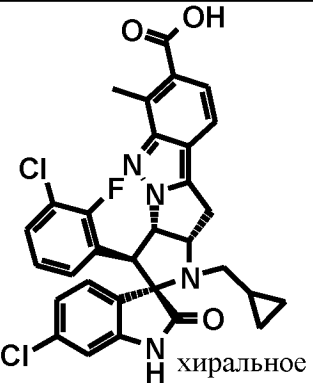
14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

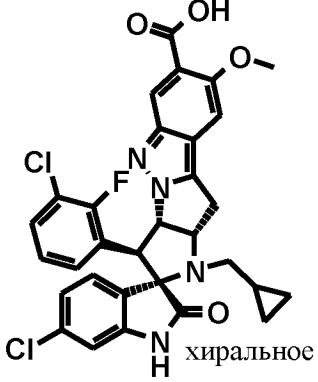
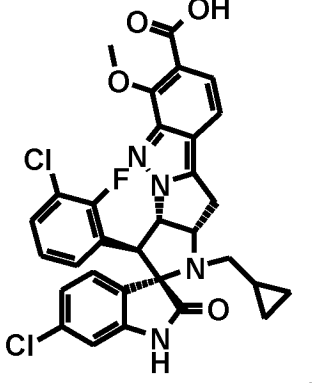
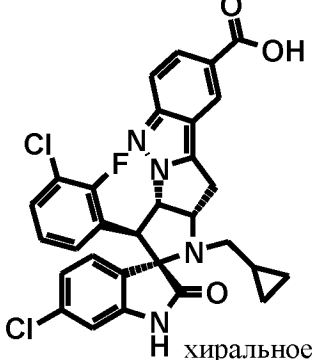
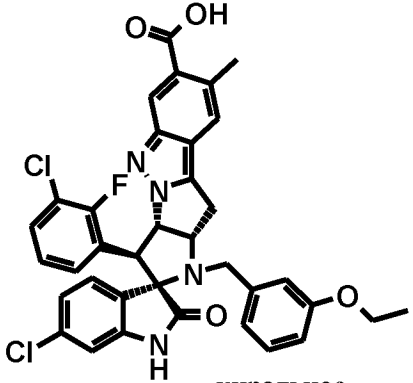
W, X и Y представляют собой $-CH=$, при условии, что водород в каждом
 $-CH=$ может быть заменен на заместитель R^7 , если он присутствует;

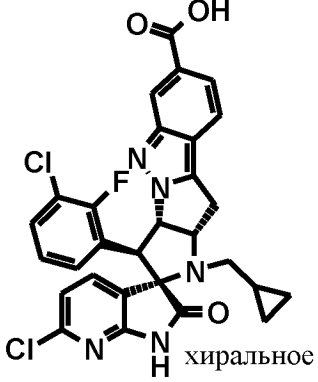
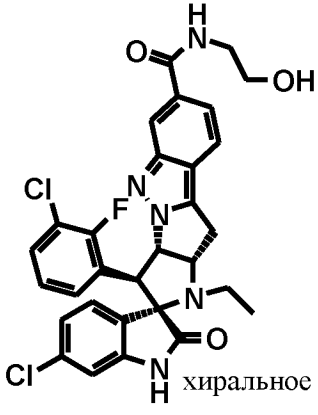
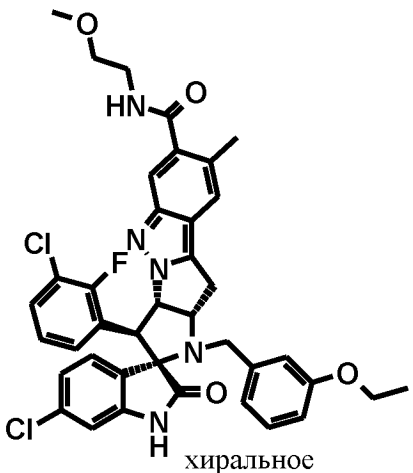
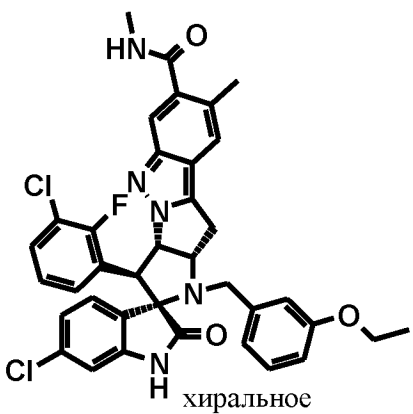
30 или его соль.

15. Соединение, выбранное из следующих:

Ia-25	 <p>хиральное</p>
Ia-27	 <p>хиральное</p>
Ia-28	 <p>хиральное</p>
Ia-29	 <p>хиральное</p>

Ia-30	 <p>Chemical structure of Ia-30: A complex molecule featuring a central carbon atom bonded to a chlorine atom, a 2-chlorophenyl group, a 4-chlorophenyl group, and a nitrogen atom. This nitrogen atom is part of a 5-membered ring containing a fluorine atom and a nitrogen atom. The nitrogen atom is also bonded to an ethyl group. The 5-membered ring is further substituted with a 4-hydroxyphenyl group. The word "хиральное" (chiral) is written below the structure.</p>
Ia-32	 <p>Chemical structure of Ia-32: Similar to Ia-30, but the ethyl group on the nitrogen atom is replaced by a 4-ethoxyphenyl group. The word "хиральное" (chiral) is written below the structure.</p>
Ia-33	 <p>Chemical structure of Ia-33: Similar to Ia-30, but the ethyl group on the nitrogen atom is replaced by a cyclopropylmethyl group. The word "хиральное" (chiral) is written below the structure.</p>
Ia-34	 <p>Chemical structure of Ia-34: Similar to Ia-33, but the 4-hydroxyphenyl group is substituted with a 3-methylphenyl group. The word "хиральное" (chiral) is written below the structure.</p>

Ia-35	 <p>хиральное</p>
Ia-36	 <p>хиральное</p>
Ia-38	 <p>хиральное</p>
Ia-40	 <p>хиральное</p>

Ia-43	 <p>хиральное</p>
Ia-50	 <p>хиральное</p>
Ia-55	 <p>хиральное ;</p>
Ia-56	 <p>хиральное ;</p>

или его соль.

16. Соединение по любому из пп. 1 – 15, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

5 **17.** Соединение по любому из пп. 1 – 15, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, где ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 имеет терапевтическое действие.

10 **18.** Соединение по любому из пп. 1 – 15, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественных новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний.

15 **19.** Способ лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, где ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 имеет терапевтическое действие, который включает введение человеку соединения по любому из пп. 1 – 15, или его фармацевтически приемлемой соли, в терапевтически эффективном количестве.

20 **20.** Способ лечения и/или предотвращения злокачественных новообразований, который включает введение человеку соединения по любому из пп. 1 – 15, или его фармацевтически приемлемой соли, в терапевтически эффективном количестве.

25 **21.** Фармацевтическая композиция, которая содержит по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1 – 15, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

30 **22.** Фармацевтический препарат, который содержит соединение по любому из пп. 1 – 15, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно другое цитостатическое и/или цитотоксическое активное вещество.

23. Соединение по любому из пп. 1 – 15, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предотвращения

злокачественных новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний, где указанное соединение вводят перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим цитостатическим или цитотоксическим активным веществом.

5

24. Цитостатическое или цитотоксическое активное вещество, полученное для введения перед, после или вместе с соединением по любому из пп. 1 – 15, или его фармацевтически приемлемой солью, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественных новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний.

10

25. Способ лечения и/или предотвращения злокачественный новообразований, инфекций, воспалений или аутоиммунных заболеваний, который включает введение пациенту, который нуждается в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 – 15, или его фармацевтически приемлемой соли, перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим цитостатическим или цитотоксическим активным веществом.

15