

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991267 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.18

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ МУТАНТНЫХ ИЗОЦИТРАТДЕГИДРОГЕНАЗ И ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ

(31) 62/436,328; 62/536,367

(32) 2016.12.19; 2017.07.24

(33) US

(86) PCT/US2017/067050

(87) WO 2018/118793 2018.06.28

(71) Заявитель:
ИЗОКЬЮР БИОСАЙЕНСЕС ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Чжан Тинху, Чэ Цзяньвэй (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены новые химические соединения, подходящие для применения для лечения рака или связанного с ним заболевания или нарушения, а также их фармацевтическая композиция и способы их получения и применения.

A1

201991267

201991267

A1

ИНГИБИТОРЫ МУТАНТНЫХ ИЗОЦИТРАТДЕГИДРОГЕНАЗ И ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ

Заявление на приоритет и родственные патентные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/436328, поданной 19 декабря 2016 года, и № 62/536367, поданной 24 июля 2017 года, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к терапевтическим средствам и способам лечения некоторых заболеваний и состояний. Более конкретно в настоящем изобретении предложены новые химические соединения и их фармацевтические композиции, подходящие для применения для лечения рака, и способы их получения и применения.

Уровень техники

[0003] Исоцитратдегидрогеназа (IDH) представляет собой фермент, который катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата с образованием альфа-кетоглутарата (α-кетоглутарата) и CO₂. IDH у людей существует в трех изоформах: IDH3 катализирует третью стадию цикла лимонной кислоты при превращении NAD⁺ в NADH в митохондриях. Изоформы IDH1 и IDH2 катализируют эту же реакцию вне цикла лимонной кислоты и используют в качестве кофактора NADP⁺ вместо NAD⁺. IDH локализируются в цитозоле, а также в митохондриях и пероксисомах.

[0004] В норме ферменты IDH дикого типа помогают расщеплять питательные вещества и вырабатывать энергию для клеток. При мутации IDH образуется молекула, которая изменяет генетическое программирование клеток, и вместо созревания клетки остаются примитивными и быстро пролиферируют. Немутантные IDH 1/2 катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α-кетоглутарата (α-KG) с восстановлением тем самым NAD⁺ (NADP⁺) до NADP (NADPH), например, в прямой реакции.

[0005] IDH1 и IDH2 мутированы в широком диапазоне гематологических и солидных опухолевых злокачественных новообразований. В результате мутаций IDH 1/2, присутствующих в некоторых раковых клетках, возникает новая способность указанного фермента катализировать NADH-зависимое восстановление α-кетоглутарата до R(-)-2-

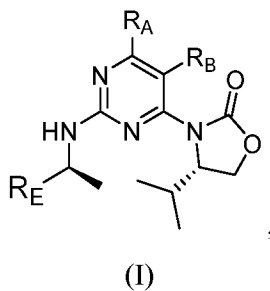
гидроксиглутарата (2HG), который не образуется под действием IDH 1/2 дикого типа. Ген человеческой IDH2 кодирует белок из 452 аминокислот (номера в GenBank NM_002168.2 и NP_002159.2; The MGC Project Team **2004**, Genome Res. 14:2121-2127). Ген человеческой IDH1 кодирует белок из 414 аминокислот (номера в GenBank NM_005896.2 и NP_005887.2; Nekrutenko et al, **1998** Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684; Geisbrecht et al, **1999** J. Biol. Chem. 274:30527-30533; Wiemann et al, **2001** Genome Res. 11:422-435; The MGC Project Team **2004** Genome Res. 14:2121-2127; Sjoebloom et al. **2006** Science 314:268-274). Считается, что выработка 2HG способствует образованию и прогрессированию рака (Dang, et al. **2009** Nature 462:739-44).

[0006] Существует острая и растущая потребность в улучшенных терапевтических средствах для лечения рака и способах его лечения, например посредством эффективного ингибирования мутантных IDH 1/2 и их альфа-гидроксильной неопластической активности.

Краткое описание изобретения

[0007] В настоящем изобретении предложены новые, перорально доступные, селективные и сильные ингибиторы мутированных белков IDH 1 и/или IDH 2. Соединения, раскрытые в настоящем описании, образуют необратимую ковалентную связь с мутантным белком IDH 1 и/или IDH 2 и эффективно ингибируют его соответствующую альфа-гидроксильную активность.

[0008] В одном из аспектов настоящее изобретение в общем случае относится к соединению, имеющему структуру формулы (I)

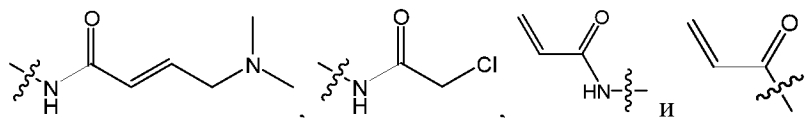


где

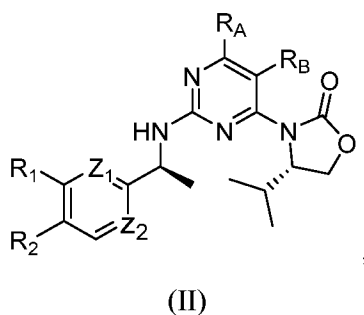
каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

R_E представляет собой группу, содержащую электрофильную активную (warhead) группу,
или его фармацевтически приемлемой форме.

[0009] В некоторых вариантах реализации R_E содержит группу, выбранную из:



[0010] В некоторых вариантах реализации указанное соединение имеет структурную формулу (II):

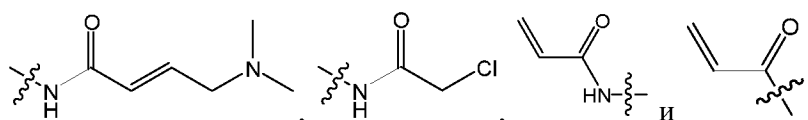


где

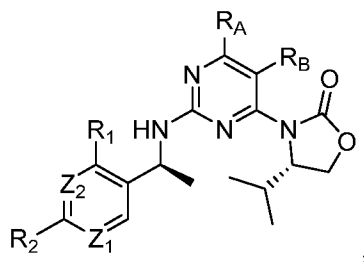
Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

R_i представляет собой H или атом галогена; и

R_2 содержит группу, выбранную из пиперидинильного, пиперазинильного, фенильного, пиридинильного, пирролильного и азетидинильного фрагментов, и/или содержит электрофильную активную группу, выбранную из:



[0011] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) имеет структурную формулу (III)



(III)

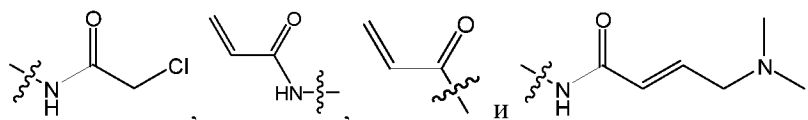
где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF₃, алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода (–C=C–) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B, образуют 5-членное ароматическое кольцо;

Z_1 и Z_2 независимо представляют собой СН или N;

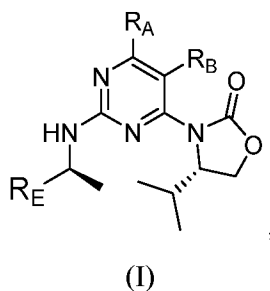
R_i представляет собой H или атом галогена; и

R₂ содержит группу, выбранную из пиперидинильного, пиперазинильного, фенильного, пиридинильного, пирролильного и азетидинильного фрагмента, и/или содержит электрофильную группу, выбранную из:



[0012] В другом аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции. Указанная фармацевтическая композиция содержит соединение, раскрытое в настоящем описании, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0013] В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



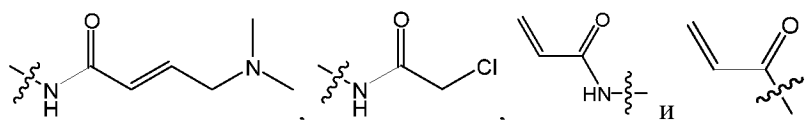
где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF₃, алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода (–C=C–) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B, образуют 5-членное ароматическое кольцо;

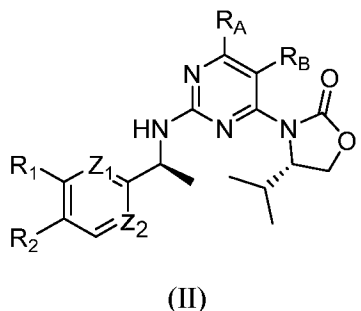
R_E представляет собой группу, содержащую электрофильную активную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0014] В некоторых вариантах реализации указанной фармацевтической композиции R_E указанного соединения содержит группу, выбранную из:



[0015] В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (II):



где

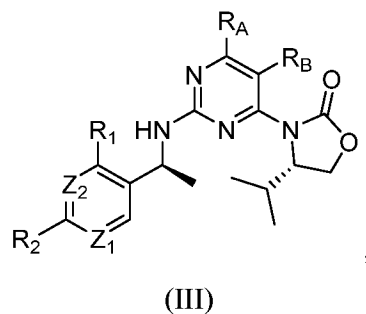
Z_i и Z_2 независимо представляют собой **CH** или **N**;

R_i представляет собой **H** или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0016] В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (III):



где

Z₁ и **Z₂** независимо представляют собой **CH** или **N**;

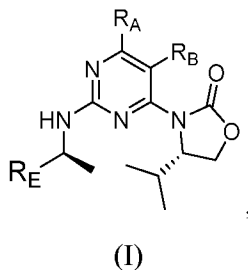
R_i представляет собой **H** или атом галогена; и

R₂ представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0017] В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к единичной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, раскрытую в настоящем описании.

[0018] В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения. Указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



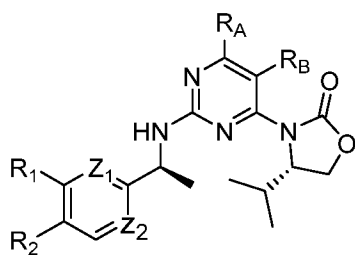
где

каждый из **R_A** и **R_B** независимо представляет собой **H** или галоген, **CN**, **CF₃**, алкиламин, алкокси и алкильную группу, или **R_A** и **R_B** совместно с двумя атомами углерода (**–C=C–**)

пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

R_E представляет собой группу, содержащую электрофильную активную группу, или его фармацевтически приемлемую форму или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0019] В другом аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения. Указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (II):



(II)

где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

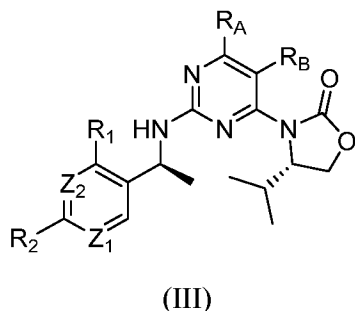
Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

R_i представляет собой H или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0020] В другом аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения. Указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (III):



где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

R_i представляет собой H или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Краткое описание чертежей

[0021] На **ФИГ. 1** представлены иллюстративные масс-спектр интактной IDH1 R132C и масс-спектр меченой IDH1 R132C, обработанной соединениями ISO1 и ISO3, соответственно.

[0022] На **ФИГ. 2** представлена иллюстративная масса интактной IDH1 R132C.

[0023] На **ФИГ. 3** представлен иллюстративный масс-спектр меченой IDH1 R132C, обработанной соединением ISO1.

Определения

[0024] Если не указано иное, все технические и научные термины в контексте настоящего

описания имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и их реакционная способность описаны в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006.

[0025] Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение рассматривает все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, как входящие в объем настоящего изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметрические атомы углерода. Предполагается, что все такие изомеры, а также их смеси включены в настоящее изобретение.

[0026] Согласно настоящему изобретению могут быть применены смеси изомеров, содержащие изомеры в любом из различных соотношений. Например, когда объединены только два изомера, в настоящем изобретении рассматриваются смеси, содержащие изомеры в соотношениях 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0. Специалистам в данной области техники будет нетрудно понять, что для более сложных смесей изомеров рассматриваются аналогичные соотношения.

[0027] Если, например, требуется конкретный энантиомер соединения согласно настоящему изобретению, он может быть получен путем асимметричного синтеза или путем дериватизации с применением хирального вспомогательного вещества, где полученную смесь диастереомеров разделяют, и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых желаемых энантиомеров. В качестве альтернативы, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли получают с применением соответствующей оптически активной кислоты или основания с последующим разделением полученных таким образом диастереомеров путем фракционной кристаллизации или хроматографических методов, хорошо известных в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

[0028] В контексте настоящего описания «введение» раскрытого соединения включает доставку субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его пролекарства или другого фармацевтически приемлемого производного с применением любого подходящего состава или способа введения, описанного в настоящем документе.

[0029] В контексте настоящего описания термин «электрофильная группа» или «электрофил» относится к группе или фрагменту, который притягивается к и способен принимать пару электронов с образованием новой ковалентной связи. Иллюстративные электрофильные группы включают акриламидную группу.

[0030] В контексте настоящего описания термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к такому количеству соединения или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, которого достаточно для осуществления предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь им, лечение заболевания, как продемонстрировано ниже. В некоторых вариантах реализации указанное количество представляет собой количество, эффективное для поддающегося обнаружению уничтожения или ингибирования роста или распространения раковых клеток, снижения размера или числа опухолей или другого показателя уровня, стадии, прогрессирования или тяжести рака. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения или субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, например, желаемого биологического результата, фармакокинетики соединения, заболевания, подвергаемого лечению, способа введения и массы и возраста пациента, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Указанный термин также применяется в отношении дозы, которая будет вызывать конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение миграции клеток. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от, например, конкретных выбранных соединений, видов субъекта и их возраста/текущего состояния здоровья или риска для состояния здоровья, режима приема, которого следует придерживаться, тяжести заболевания, того, вводят ли ее в комбинации с другими агентами, времени введения, ткани, в которую ее вводят, и системы доставки с применением физических методов, в которой она содержится.

[0031] В контексте настоящего описания термины «лечение» или «осуществление лечения» заболевания или нарушения относятся к способу ослабления, отсрочки или улучшения течения такого состояния до или после его проявления. Лечение может быть направлено на один или более эффектов или симптомов заболевания и/или основной патологии. Лечение направлено на получение положительных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь указанными, терапевтическое преимущество и/или профилактическое преимущество. Под терапевтическим преимуществом понимается устранение или улучшение течения основного нарушения, подвергаемого лечению. Кроме

того, терапевтическое преимущество достигается при устранении или облегчении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным нарушением, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще может быть поражен основным нарушением. Для обеспечения профилактического преимущества фармацевтические соединения и/или композиции могут быть введены пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже несмотря на то, что указанное заболевание могло быть не диагностировано. Лечение может представлять собой любое ослабление и может представлять собой, но не ограничивается им, полное устранение (ablation) заболевания или симптомов заболевания. По сравнению с эквивалентным необработанным контролем такое ослабление или степень предотвращения, измеренная любым стандартным методом, составляет по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% или 100%.

[0032] В контексте настоящего описания термин «терапевтический эффект» относится к терапевтическому преимуществу и/или профилактическому преимуществу, описанному в настоящем документе. Профилактический эффект включает отсрочку или устранение возникновения заболевания или состояния, отсрочку или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

[0033] В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемый сложный эфир» относится к сложным эфирам, которые гидролизуются *in vivo* и включают сложные эфиры, которые легко разрушаются в организме человека с обеспечением исходного соединения или его соли. Такие сложные эфиры могут действовать в качестве пролекарства, определенного в настоящем описании. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры включают, но не ограничиваются указанными, алкиловые, алкениловые, алкиниловые, ариловые, аралкиловые и циклоалкиловые эфиры кислотных групп, включая, но не ограничиваясь указанными, карбоновые кислоты, фосфорные кислоты, фосфиновые кислоты, сульфиновые кислоты, сульфоновые кислоты и бороновые кислоты. Примеры сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты. Указанные сложные эфиры могут быть образованы с применением гидроксигруппы или карбоксильной группы исходного соединения.

[0034] В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемые простые эфиры енолов» включают, но не ограничиваются указанными, производные формулы –

$C=C(OR)$, где R может быть выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, аралкила и циклоалкила. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры енолов включают, но не ограничиваются указанными, производные формулы $-C=C(OC(O)R)$, где R может быть выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, аралкила и циклоалкила.

[0035] В контексте настоящего описания «фармацевтически приемлемая форма» раскрытого соединения включает, но не ограничивается указанными, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно меченные производные раскрытых соединений. В одном из вариантов реализации «фармацевтически приемлемая форма» включает, но не ограничивается указанными, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, изомеры, пролекарства и изотопно меченные производные раскрытых соединений. В некоторых вариантах реализации «фармацевтически приемлемая форма» включает, но не ограничивается указанными, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, стереоизомеры, пролекарства и изотопно меченные производные раскрытых соединений.

[0036] В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтически приемлемая форма представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Berge и др. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений, предложенных в настоящем описании, включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей представляют собой соли аминокислот, полученные с применением неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с применением органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или другими способами, применяемыми в данной области техники, такими как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную,

безилатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, fumarатную, глюкогоптонатную, глицерофосфатную, глюконатную, гемисульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидроидид, 2-гидроксиэтансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пикратную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, *n*-толуолсульфонатную, ундеканоатную, валератную соли и тому подобное. В некоторых вариантах реализации органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное.

[0037] Указанные соли могут быть получены *in situ* в процессе выделения и очистки раскрытых соединений или отдельно, например путем проведения реакции свободного основания или свободной кислоты исходного соединения с подходящим основанием или кислотой, соответственно. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}алкила)^4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли при необходимости включают соли, содержащие нетоксичные аммоний, четвертичный аммоний и катионы аминов, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая существующие в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п., такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и

этаноламин. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль может быть выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

[0038] В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтически приемлемая форма представляет собой «сольват» (например, гидрат). В контексте настоящего описания термин «сольват» относится к соединениям, которые дополнительно содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Указанный сольват может представлять собой сольват раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Если растворителем является вода, сольват представляет собой «гидрат». Фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты представляют собой комплексы, которые могут содержать, например, от 1 до примерно 100, или от 1 до примерно 10, или от 1 до примерно 2, примерно 3 или примерно 4 молекул растворителя или воды. Следует понимать, что термин «соединение» в контексте настоящего описания включает соединение и сольваты указанного соединения, а также их смеси.

[0039] В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтически приемлемая форма представляет собой пролекарство. В контексте настоящего описания термин «пролекарство» («prodrug») (или «пролекарство» («pro-drug»)) относится к соединениям, которые подвергаются превращению *in vivo* с получением раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой формы указанного соединения. Пролекарство может быть неактивным при введении субъекту, но *in vivo* превращается в активное соединение, например, путем гидролиза (например, гидролиза в крови). В некоторых случаях пролекарство обладает улучшенными физическими свойствами и/или свойствами, влияющими на доставку, по сравнению с исходным соединением. Пролекарства могут увеличивать биодоступность указанного соединения при введении субъекту (например, путем обеспечения усиленного всасывания в кровь после перорального введения) или улучшают доставку к представляющему интерес биологическому компартменту (например, головному мозгу или лимфатической системе) по сравнению с исходным соединением. Иллюстративные пролекарства включают производные раскрытого соединения с повышенной растворимостью в воде или активным транспортом через кишечную мембрану по сравнению с исходным соединением.

[0040] Пролекарственное соединение часто обеспечивает преимущества, связанные с растворимостью, тканевой совместимостью или отсроченным высвобождением в организме

млекопитающего (см., например, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Описание пролекарств представлено в источниках Higuchi, T., et al., «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», *A.C.S. Symposium Series*, Vol. 14 и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых полностью включены в настоящее описание посредством ссылок. Иллюстративные преимущества пролекарства могут включать, но не ограничиваются указанными, его физические свойства, такие как повышенная растворимость в воде при парентеральном введении при физиологическом pH по сравнению с исходным соединением, или то, что оно может усиливать всасывание из пищеварительного тракта, или то, что оно может повышать стабильность лекарственного средства при длительном хранении.

[0041] В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемое» вспомогательное вещество, носитель или разбавитель относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или переносящей среде, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующей в переносе или транспорте фармацевтического агента согласно настоящему описанию из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и безвредности для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. В указанных композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксида-полипропиленоксида, а также

окрашивающие агенты, агенты, способствующие высвобождению, покрывающие агенты, подслащивающие, ароматизирующие и отдушивающие агенты, консерванты и антиоксиданты.

[0042] В контексте настоящего описания термин «субъект» относится к любому животному (например, млекопитающему), включая, но не ограничиваясь указанными, людей, отличных от человека приматов, грызунов и т. п., которое должно получать конкретное лечение. Как правило, термины «субъект» и «пациент» в настоящем описании используются взаимозаменяемо в отношении субъекта, представляющего собой человека.

[0043] Соединения согласно настоящему изобретению после их получения предпочтительно выделяют и очищают с получением композиции, содержащей их количество по массе, равное или превышающее 95% («по существу чистые»), которую далее применяют или готовят, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению имеют чистоту более 99%.

[0044] Сольваты и полиморфы соединений согласно настоящему изобретению также рассматриваются в настоящем описании. Сольваты соединений согласно настоящему изобретению включают, например, гидраты.

[0045] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Предполагается, что когда приведен диапазон значений, он включает каждое значение и поддиапазон в пределах указанного диапазона. Например, предполагается, что «C₁₋₆ алкил» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ и C₅₋₆ алкил.

[0046] В контексте настоящего описания термин «алкил» относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, содержащему от одного до десяти атомов углерода (например, C₁₋₁₀ алкилу). При каждом появлении в настоящем описании числовой диапазон, такой как «от 1 до 10», относится к каждому целому числу в указанном диапазоне; например, «от 1 до 10 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д. до 10 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает случай употребления термина «алкил», где числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах реализации «алкил» может представлять собой C₁₋₆ алкильную группу. В некоторых вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 10, от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 3 атомов углерода.

Типичные насыщенные алкилы с неразветвленной цепью включают, но не ограничиваются указанными, -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил; тогда как насыщенные разветвленные алкилы включают, но не ограничиваются указанными, -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, -трет-бутил, -изопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил и тому подобное. Алкил соединен с исходной молекулой одинарной связью. Если в настоящем описании не указано иное, алкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амина, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины, - $\text{Si}(\text{R}^a)_3$, - OR^a , - SR^a , - $\text{OC}(\text{O})\text{-R}^a$, - $\text{N}(\text{R}^a)_2$, - $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, - $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, - $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, - $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, - $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, - $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, - $\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), - $\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ или - $\text{O-P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании. В неограничивающем варианте реализации замещенный алкил может быть выбран из фторметила, дифторметила, трифторметила, 2-фторэтила, 3-фторпропила, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила, 3-гидроксипропила, бензила и фенэтила.

[0047] В контексте настоящего описания термин «алкокси» относится к группе -О-алкил, содержащей от 1 до 10 атомов углерода (C_{1-10}) в неразветвленной, разветвленной, насыщенной циклической конфигурации и их комбинациях, соединенных с исходной молекулярной структурой через кислород. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси, пентокси, циклопропилокси, циклогексилокси и тому подобное. «Низший алкокси» относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до шести атомов углерода. В некоторых вариантах реализации C_{1-3} алкокси представляет собой алкоксигруппу, которая содержит алкилы как с неразветвленной, так и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 3 атомов углерода. Если в настоящем описании не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, которые независимо включают

ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амино, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфид, сульфидил, сульфидоамино, сульфидоксил, сульфидат, мочевино, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании.

[0048] В контексте настоящего описания термины «ароматический» или «арил» относятся к радикалу с 6-14 кольцевыми атомами (например, C_{6-14} ароматическому или C_{6-14} арилу), который содержит по меньшей мере одно кольцо, содержащее сопряженную π -электронную систему, которое является карбоциклическим (например, фенил, флуоренил и нафтил). В некоторых вариантах реализации арил представляет собой C_{6-10} арильную группу. Например, двухвалентные радикалы, полученные из замещенных производных бензола и имеющие свободные валентности у кольцевых атомов, называют замещенными фениленовыми радикалами. В других вариантах реализации двухвалентные радикалы, полученные из одновалентных полициклических углеводородных радикалов, названия которых оканчиваются на «-ил», путем удаления одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, называют путем добавления «-идена» к названию соответствующего одновалентного радикала, например нафтильную группу с двумя точками присоединения называют нафтилиденом. При каждом появлении в настоящем описании числовой диапазон, такой как «6-14 арил», относится к каждому целому числу в указанном диапазоне; например, «6-14 кольцевых атомов» означает, что арильная группа может состоять из 6 кольцевых атомов, 7 кольцевых атомов и т.д. до 14 кольцевых атомов включительно. Указанный термин включает моноциклические группы или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е., кольцами, которые имеют общие пары соседних кольцевых атомов). Полициклические арильные группы включают бициклы, трициклы, тетрациклы и тому подобное. В многокольцевой группе только одно кольцо должно быть ароматическим, так что

такие группы, как инданил, включены в определение арила. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, феноленил, нафталинил, тетрагидронафтил, фенантренил, антраценил, флуоренил, индолил, инданил и тому подобное. Если в настоящем описании не указано иное, арильный фрагмент может быть необязательно замещен одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, аминокс, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокс, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевино, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании.

вариантах реализации «циклоалкил» может представлять собой C_{3-8} циклоалкильный радикал. В некоторых вариантах реализации «циклоалкил» может представлять собой C_{3-5} циклоалкильный радикал. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются указанными, следующие фрагменты: C_{3-6} карбоциклильные группы включают без ограничения циклопропил (C_3), циклобутил (C_4), цикlopентил (C_5), цикlopентенил (C_5), циклогексил (C_6), циклогексенил (C_6), циклогексадиенил (C_6) и тому подобное. Примеры C_{3-7} карбоциклильных групп включают норборнил (C_7). Примеры C_{3-8} карбоциклильных групп включают вышеупомянутые C_{3-7} карбоциклильные группы, а также циклогептил (C_7), циклогептадиенил (C_7), циклогептатриенил (C_7), циклооктил (C_8), бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил и тому подобное. Примеры C_{3-13} карбоциклильных групп включают вышеупомянутые C_{3-8} карбоциклильные группы, а также октагидро-1Н-инденил, декагидронафталинил, спиро[4.5]деканил и тому подобное. Если в настоящем описании не указано иное, циклоалкильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амина, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, сил, сульфид, сульфидил, сульфидонил, сульфидонил, сульфидоксид, сульфидонат, мочевины, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ или $-O-P(=O)(OR^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании. Термины «циклоалкенил» и «циклоалкинил» отражают приведенное выше описание «циклоалкила», при этом префикс «алк» заменен на «алкен» или «алкин», соответственно, и исходные термины «алкенил» или «алкинил» такие, как описано в настоящем документе. Например, циклоалкенильная группа может содержать от 3 до 13 кольцевых атомов, например от 5 до 8 кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации циклоалкинильная группа может содержать от 5 до 13 кольцевых атомов.

[0050] В контексте настоящего описания термин «галогенид», «гало» или в качестве

альтернативы «галоген» означает фтор, хлор, бром или иод. Термины «галогеналкил», «галогеналкенил», «галогеналкинил» и «галогеналкокси» включают алкильную, алкенильную, алкинильную и алкоксильную структуры, которые замещены одним или более галогеновыми группами или их комбинациями. Например, термины «фторалкил» и «фторалкокси» включают галогеналкильную и галогеналкоксильную группы, соответственно, в которых галоген представляет собой фтор, такие как, но не ограничиваясь указанными, трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и тому подобное. Каждая из алкильной, алкенильной, алкинильной и алкоксильной групп такая, как определено в настоящем описании, и может быть необязательно дополнительно замещена, как определено в настоящем описании.

[0051] В контексте настоящего описания термин «гетероалкил» относится к алкильному радикалу, который содержит один или более атомов скелетной цепи, выбранных из атома, отличного от углерода, например кислорода, азота, серы, фосфора или их комбинаций. Может быть указан числовой диапазон, например C₁₋₄ гетероалкил, который относится к общей длине цепи, которая в указанном примере составляет 4 атома. Например, радикал $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ именуется как «C₄» гетероалкил, что включает гетероатомный центр в описание длины цепи атомов. Соединение с исходной молекулярной структурой может осуществляться или через гетероатом, или через атом углерода в гетероалкильной цепи. Например, N-содержащий гетероалкильный фрагмент относится к группе, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов представляет собой атом азота. Один или более гетероатомов в гетероалкильном радикале могут быть необязательно окислены. Один или более атомов азота, если они присутствуют, также могут быть необязательно кватернизованы. Например, гетероалкил также включает скелетные цепи, замещенные одним или более N-оксидными (nitrogen oxide) (-O-) заместителями. Иллюстративные гетероалкильные группы включают без ограничения простые эфиры, такие как метоксиэтанол ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), этоксиметанол ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), (метоксиметокси)этанол ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), (метоксиметокси)метанол ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$) и (метоксиэтокси)метанол ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$) и тому подобное; амины, такие как ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$) и тому подобное.

[0052] В контексте настоящего описания термин «гетероарил» или в качестве альтернативы «гетероароматический» относится к радикалу 5-18-членной моноциклической или полициклической (например, бициклической, трициклической, тетрациклической и т. п.) ароматической кольцевой системы (например, содержащей 6, 10 или 14 π -электронов,

равномерно распределенных (shared) в циклической матрице), содержащей кольцевые атомы углерода и 1-6 кольцевых гетероатомов в виде указанной ароматической кольцевой системы, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы («5-18-членному гетероарилу»). Гетероарильные полициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. При каждом появлении в настоящем описании числовой диапазон, такой как «от 5 до 18», относится к каждому целому числу в указанном диапазоне; например, «от 5 до 18 кольцевых атомов» означает, что гетероарильная группа может состоять из 5 кольцевых атомов, 6 кольцевых атомов и т.д. до 18 кольцевых атомов включительно. В некоторых случаях гетероарил может содержать от 5 до 14 кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации гетероарил включает, например, двухвалентные радикалы, полученные из одновалентных гетероарильных радикалов, названия которых оканчиваются на «-ил», путем удаления одного атома водорода от атома со свободной валентностью, которые называют путем добавления «-ена» к названию соответствующего одновалентного радикала, например пиридинная группа с двумя точками присоединения представляет собой пиридилен.

[0053] Например, N-содержащий «гетероароматический» или «гетероарильный» фрагмент относится к ароматической группе, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов кольца представляет собой атом азота. Один или более гетероатомов в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены. Один или более атомов азота, если они присутствуют, также могут быть необязательно кватернизованы. Гетероарил также включает кольцевые системы, замещенные одним или более N-оксидными (nitrogen oxide) (-O-) заместителями, такими как пиридинил-N-оксиды. Гетероарил соединен с исходной молекулярной структурой через любой атом кольца (колец).

[0054] «Гетероарил» также включает кольцевые системы, при этом гетероарильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одной или более арильными группами, причем точка присоединения к исходной молекулярной структуре находится или в арильном, или в гетероарильном кольце, или при этом гетероарильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одной или более циклоалкильными или гетероциклическими группами, причем точка присоединения к исходной молекулярной структуре находится в гетероарильном кольце. Для полициклических гетероарильных групп, где одно из колец не содержит гетероатома (например, индолила, хинолинила, карбазолила и т. п.), точка присоединения к исходной молекулярной структуре может находиться в любом кольце, т.е.

или в кольце, содержащем гетероатом (например, 2-индолил), или в кольце, которое не содержит гетероатома (например, 5-индолил). В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома в виде указанной ароматической кольцевой системы, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы («5-10-членный гетероарил»). В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой 5-8-членную ароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома в виде указанной ароматической кольцевой системы, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы («5-8-членный гетероарил»). В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную ароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома в виде указанной ароматической кольцевой системы, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы («5-6-членный гетероарил»). В некоторых вариантах реализации указанный 5-6-членный гетероарил содержит 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах реализации указанный 5-6-членный гетероарил содержит 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах реализации указанный 5-6-членный гетероарил содержит 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы.

[0055] Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются указанными, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензоксазолил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензопиранонил, бензофуразанил, бензотиазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуразанил, фуранонил, фуро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d] пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил,

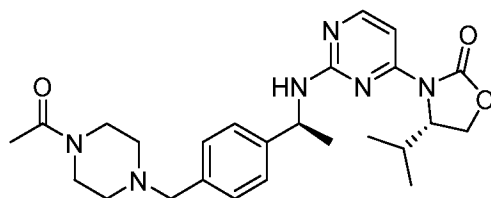
изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6а,7,8,9,10,10а-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-с]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, тиапиранил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-с]пиридинил и тиофенил (т.е., тиенил). Если в настоящем описании не указано иное, гетероарильный фрагмент может быть необязательно замещен одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфенил, сульфенил, сульфониламинидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании.

Подробное описание изобретения

[0056] Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении новых, перорально доступных, селективных и сильных ингибиторов мутированных белков IDH 1 и/или IDH 2. Соединения, раскрытые в настоящем описании, обратимо связываются или образуют необратимую ковалентную связь с мутантным белком IDH 1 и/или IDH 2 и

эффективно ингибируют его соответствующую альфа-гидроксильную неопластическую активность.

[0057] В настоящее время проводится изучение нескольких ингибиторов IDH, включая **556** (WO2013046136A1), GSK321 и AG-221. Сообщается, что указанные соединения обратимым образом связываются с IDH1, IDH2 или как с IDH1, так и с IDH2.



556

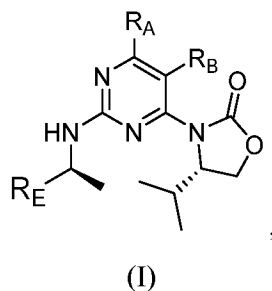
[0058] Описанные в источниках обратимые ингибиторы продемонстрировали недостаточно оптимальные силу, селективность и время воздействия.

[0059] Напротив, в настоящем изобретении предложена стратегия обратимого или необратимого ингибирования, которая обеспечивает значительное улучшение силы, селективности и времени воздействия, предположительно, из-за ковалентного связывания и пролонгированной фармакодинамики.

[0060] Некоторые из новых соединений, раскрытых в настоящем описании, содержат электрофильную группу, которая подходит для реакции с IDH1, IDH2 или как с IDH1, так и с IDH2 с образованием необратимой ковалентной связи. В случае обратимых ингибиторов согласно настоящему изобретению указанные соединения связываются с IDH1, IDH2 или как с IDH1, так и с IDH2 нековалентным образом.

[0061] Преимущества подхода, раскрытого в настоящем описании, включают длительное ингибирование мишени, которое может быть достигнуто всего лишь при кратковременном воздействии ингибитора на указанную мишень. Указанный подход уменьшает необходимость достижения фармакологических свойств, которые позволили бы поддерживать постоянное содержание лекарственного средства *in vivo*.

[0062] В одном из аспектов настоящее изобретение в общем случае относится к соединению, имеющему структуру формулы (I):

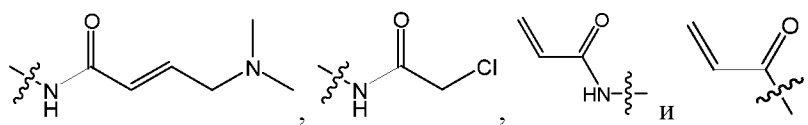


где

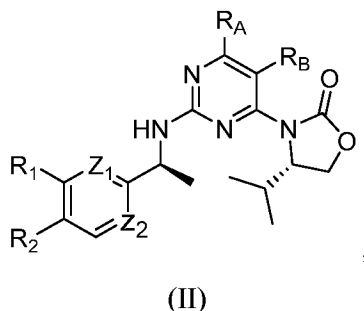
каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

R_E представляет собой группу, содержащую электрофильную активную группу, или его фармацевтически приемлемой форме.

[0063] В некоторых вариантах реализации R_E содержит группу, выбранную из:



[0064] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) указанное соединение имеет структурную формулу (II):

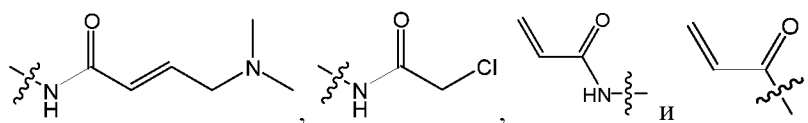


где

Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

R_1 представляет собой H или атом галогена; и

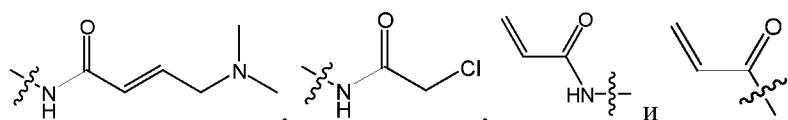
R_2 содержит группу, выбранную из пиперидинильного, пиперазинильного, фенильного, пиридинильного, пирролильного и азетидинильного фрагментов, и/или содержит электрофильную активную группу, выбранную из:



[0065] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой H.

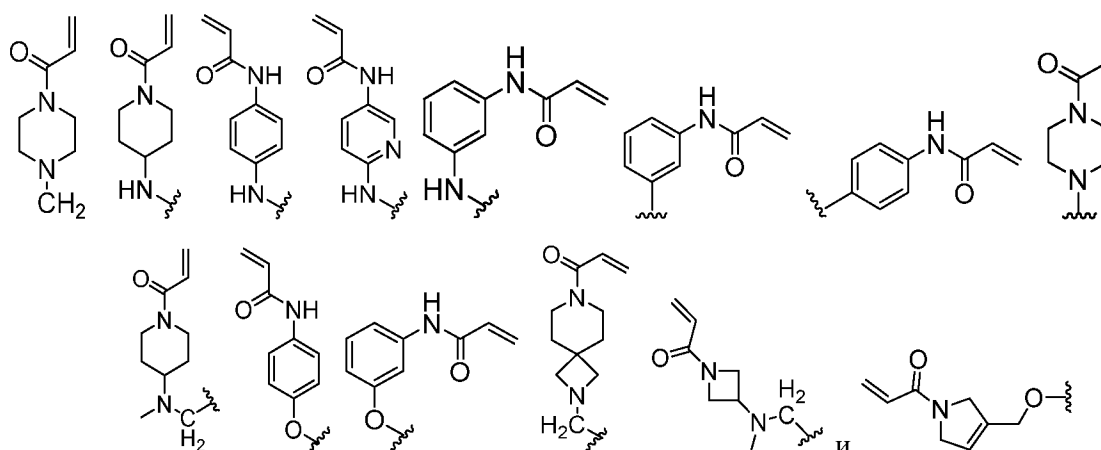
[0066] В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой атом галогена.

[0067] В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой $Q-R_6$, где Q представляет собой CH_2 , NH или O, R_6 содержит группу, выбранную из:

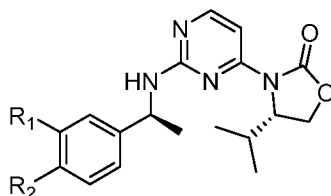


[0068] В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой $Q-R_6$, где Q представляет собой CH_2 , NH или O, и R_6 содержит пиперидинильный, пиперазинильный, фенильный, пиридинильный, пирролильный или азетидинильный фрагмент и электрофильную группу.

[0069] В некоторых вариантах реализации R_6 выбран из группы, состоящей из:

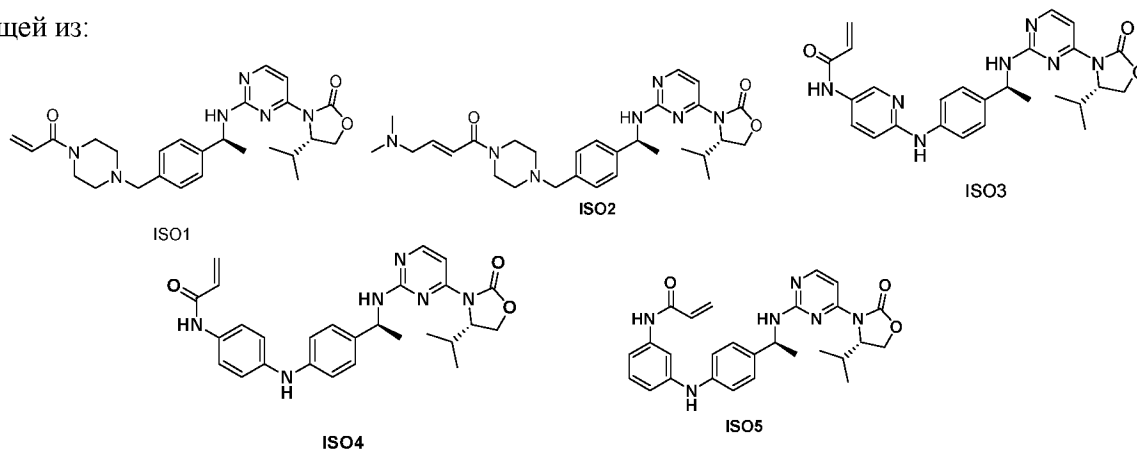


[0070] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R_A представляет собой H, R_B представляет собой H, Z_1 представляет собой CH , и Z_2 представляет собой CH , и указанное соединение имеет структурную формулу (II-1):

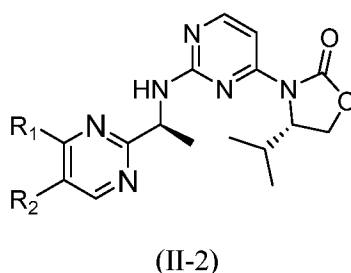


(II-1)

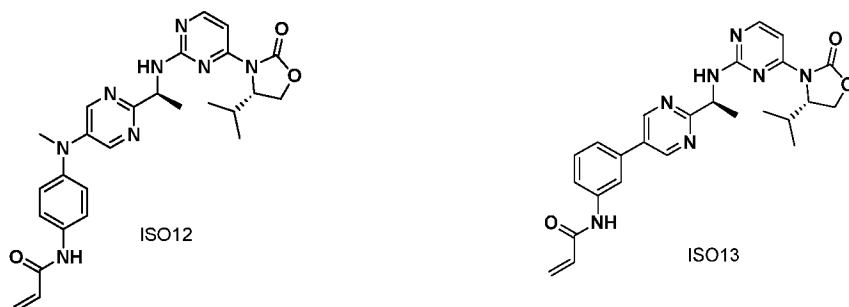
[0071] В некоторых вариантах реализации указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:



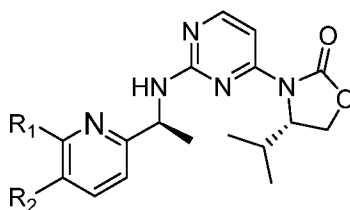
[0072] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R_A представляет собой H, R_B представляет собой H, Z_1 представляет собой N, и Z_2 представляет собой N, и указанное соединение имеет структурную формулу (II-2):



[0073] В некоторых вариантах реализации указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

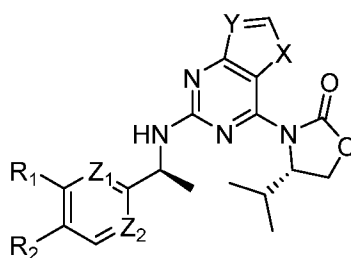


[0074] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R_A представляет собой H, R_B представляет собой H, Z_1 представляет собой N, и Z_2 представляет собой CH, и указанное соединение имеет структурную формулу (II-3):



(II-3)

[0075] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R_A и R_B совместно представляют собой $-Y=CH-X-$, где X представляет собой S, O или NH, и Y представляет собой CH или N, и указанное соединение имеет структурную формулу (II-4):



(II-4)

[0076] В некоторых вариантах реализации X представляет собой S, и Y представляет собой CH.

[0077] В некоторых вариантах реализации X представляет собой O, и Y представляет собой CH.

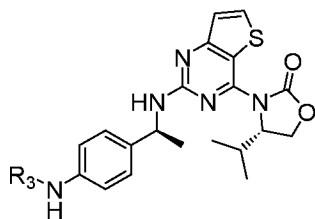
[0078] В некоторых вариантах реализации X представляет собой NH, и Y представляет собой CH.

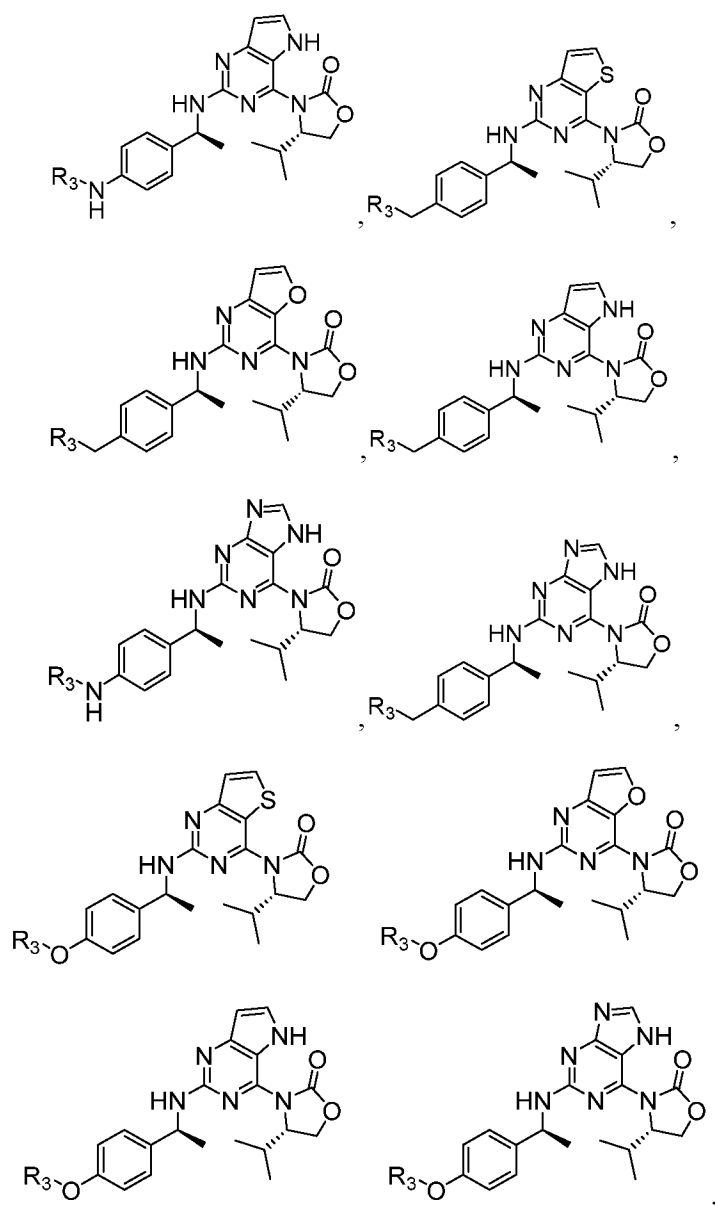
[0079] В некоторых вариантах реализации Z_1 и Z_2 представляют собой CH.

[0080] В некоторых вариантах реализации Z_1 представляет собой N, и Z_2 представляет собой CH.

[0081] В некоторых вариантах реализации Z_1 представляет собой N, и Z_2 представляет собой N.

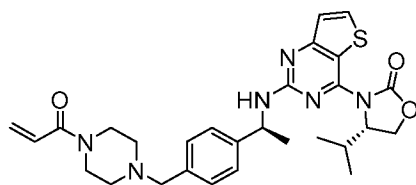
[0082] В некоторых вариантах реализации указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:



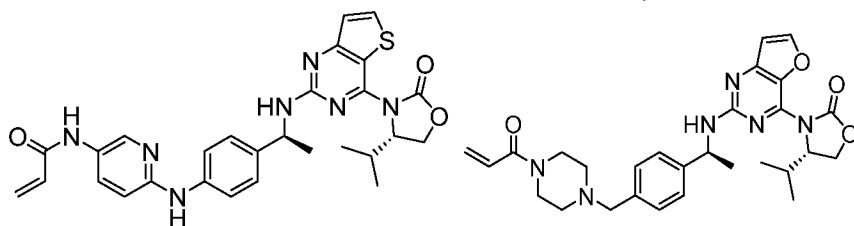


где R_3 содержит циклическую насыщенную или ненасыщенную группу с 5-7-членным кольцом, выбранным из пиперидинильного, пиперазинильного, фенильного, пиридинильного, пирролильного и азетидинильного фрагментов, состоящую из электрофильной группы.

[0083] В некоторых вариантах реализации указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

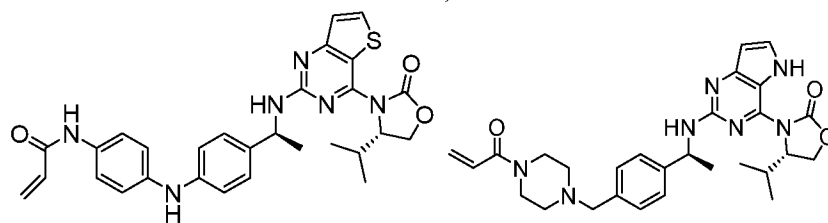


ISO14



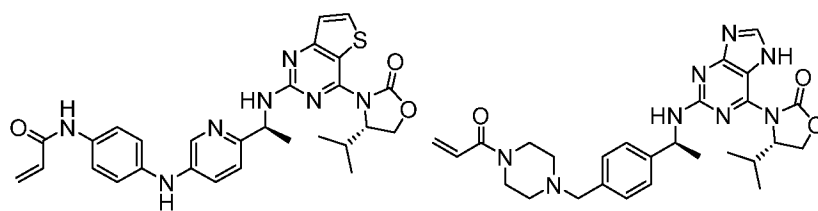
ISO17

ISO20



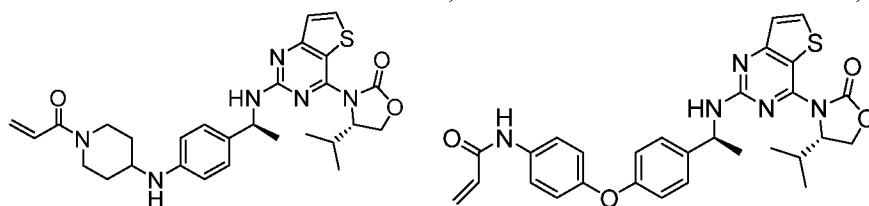
ISO18

ISO15



ISO21

ISO16

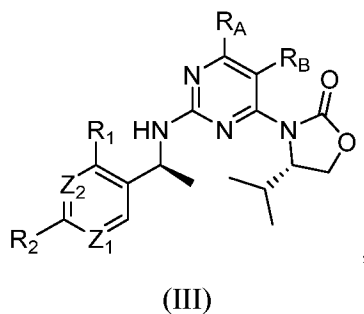


ISO19

ISO22

и

[0084] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) указанное соединение имеет структурную формулу (III)



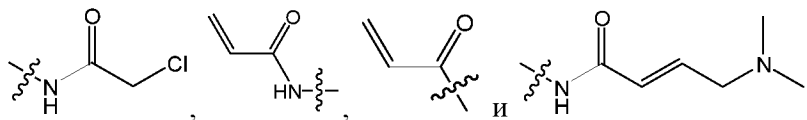
где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

R_i представляет собой H или атом галогена; и

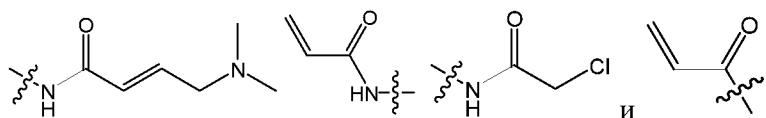
R_2 содержит группу, выбранную из пиперидинильного, пиперазинильного, фенильного, пиридинильного, пирролильного и азетидинильного фрагмента, и/или содержит электрофильную группу, выбранную из:



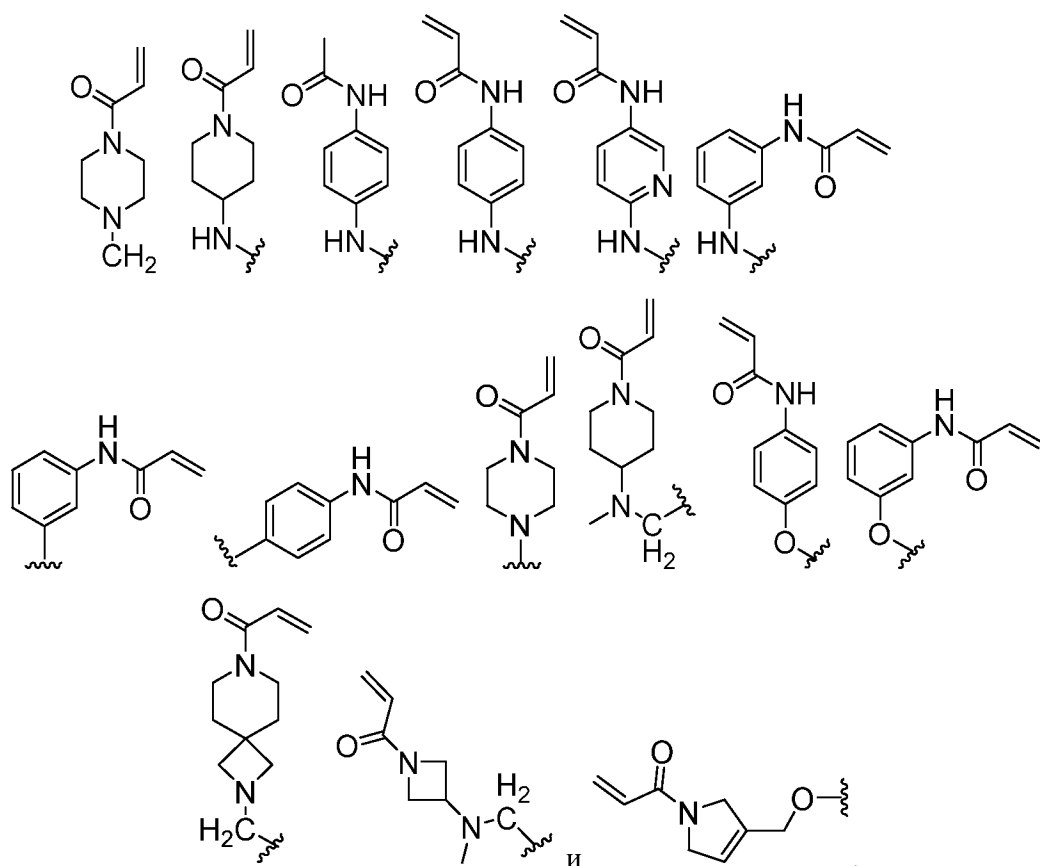
[0085] В некоторых вариантах реализации R_i представляет собой H.

[0086] В некоторых вариантах реализации R_i представляет собой атом галогена.

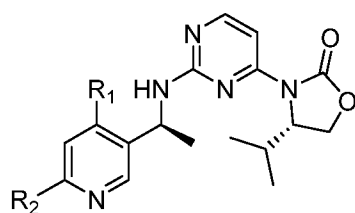
[0087] В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой Q- R_6 , где Q представляет собой CH_2 , NH или O, R_6 содержит пиперидинильный, пиперазинильный, фенильный, пиридинильный, пирролильный или азетидинильный фрагмент и электрофильную группу, выбранную из:



[0088] В некоторых вариантах реализации R_6 выбран из группы, состоящей из:

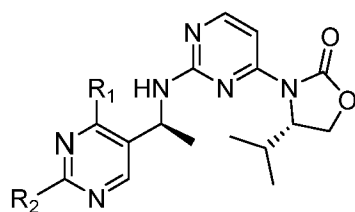


[0089] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) R_A представляет собой H, R_B представляет собой H, Z_1 представляет собой N, Z_2 представляет собой CH, и указанное соединение имеет структурную формулу (III-1):



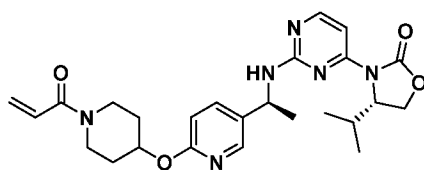
(III-1)

[0090] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) R_A представляет собой H, R_B представляет собой H, Z_1 представляет собой N, Z_2 представляет собой N, и указанное соединение имеет структурную формулу (III-2):



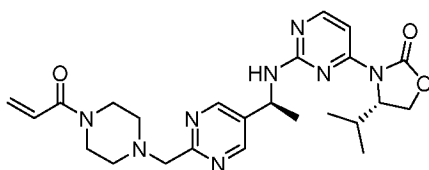
(III-2)

[0091] В некоторых вариантах реализации иллюстративные соединения формулы (III-1) включают:

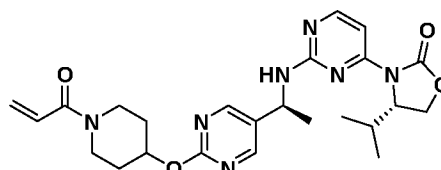


ISO7

[0092] В некоторых вариантах реализации иллюстративные соединения формулы (III-1) включают:



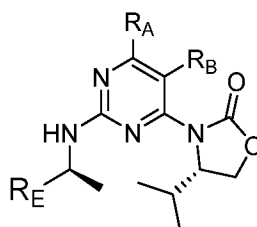
ISO6



ISO11

[0093] В другом аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции. Указанная фармацевтическая композиция содержит соединение, раскрытое в настоящем описании, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0094] В другом аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



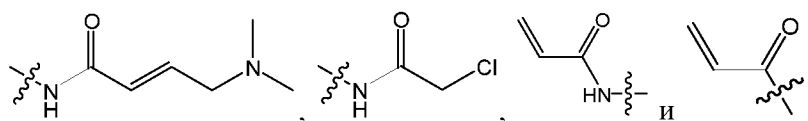
(I)

где

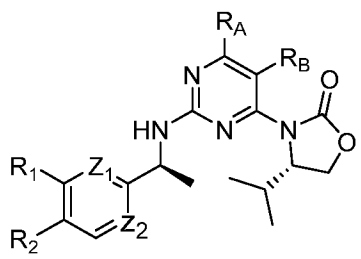
каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

R_E представляет собой группу, содержащую электрофильную активную группу, или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0095] В некоторых вариантах реализации указанной фармацевтической композиции R_E указанного соединения содержит группу, выбранную из:



[0096] В некоторых вариантах реализации указанной фармацевтической композиции указанная фармацевтическая композиция содержит соединение, которое имеет структурную формулу (II):



(II)

где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_E совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо,

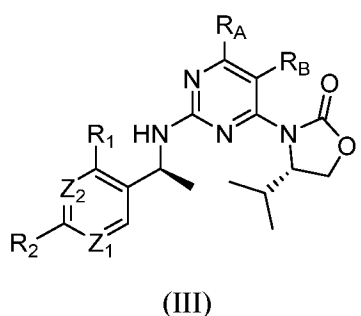
Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

R_i представляет собой H или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0097] В некоторых вариантах реализации указанной фармацевтической композиции указанная фармацевтическая композиция содержит соединение, которое имеет структурную формулу (III):



где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо,

Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

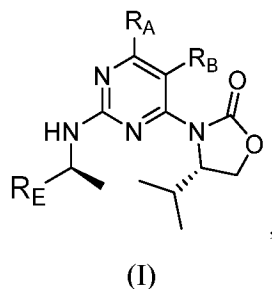
R_1 представляет собой H или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0098] В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к единичной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, раскрытую в настоящем описании.

[0099] В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения. Указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):

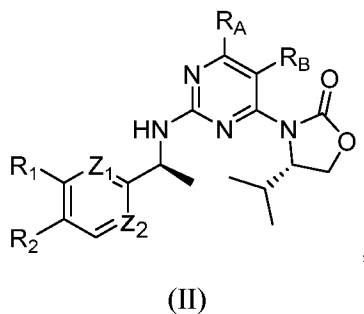


где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

R_E представляет собой группу, содержащую электрофильную активную группу, или его фармацевтически приемлемую форму или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00100] В другом аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения. Указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (II):



где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

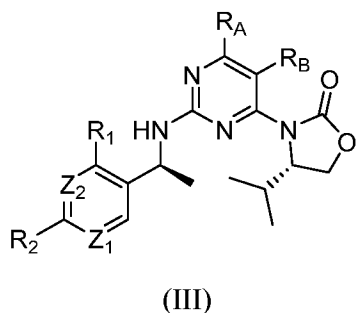
Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

R_i представляет собой H или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00101] В другом аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения. Указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (III):



где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

R_i представляет собой H или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00102] В некоторых вариантах реализации указанных способов указанные один или более видов рака включают рак крови или гематологическое злокачественное новообразование.

[00103] В некоторых вариантах реализации указанных способов указанные один или более видов рака выбраны из В-клеточных острых лимфобластных лейкозов, В-клеточных острых лимфобластных лейкозов, хронического миеломоноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, лимфомы, миелодиспластического синдрома, миелопролиферативных новообразований и миелопролиферативных новообразований.

[00104] Может быть применен любой подходящий способ введения, например парентеральное, внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутрижелудочковое, интракорпоральное, внутрибрюшинное, ректальное или пероральное введение. Наиболее подходящие способы введения для конкретного пациента будут зависеть от природы и тяжести заболевания или состояния, подвергаемого лечению, или природы применяемой терапии и от природы активного соединения.

[00105] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах соединения, описанные в настоящем документе, или их производные смешаны с по меньшей мере одним традиционным инертным вспомогательным веществом (или носителем), таким как цитрат натрия или гидрофосфат кальция, или (i) наполнителями или добавками (extenders), например крахмалами, лактозой, сахарозой, глюкозой, маннитолом и кремниевой кислотой, (ii) связующими веществами, например карбоксиметилцеллюлозой, альгинатами, желатином, поливинилпирролидоном, сахарозой и гуммиарабиком, (iii) увлажнителями, например глицерином, (iv) разрыхляющими агентами, например агар-агаром, карбонатом кальция, картофельным или тапиоковым крахмалом, альгиновой кислотой, некоторыми комплексными силикатами и карбонатом натрия, (v) замедлителями растворения, например парафином, (vi) ускорителями всасывания, например четвертичными аммониевыми соединениями, (vii) смачивающими агентами, например цетиловым спиртом и моностеаратом глицерина, (viii) адсорбентами, например каолином и бентонитом, и (ix) смазывающими веществами,

например тальком, стеаратом кальция, стеаратом магния, твердыми полиэтиленгликолями, лаурилсульфатом натрия, или их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль указанные лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции сходного типа также могут быть применены в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, известные в данной области техники.

[00106] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений указанные жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла, в частности хлопковое масло, арахисовое масло, масло из зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбита и жирных кислот или смеси указанных веществ и т. п. Помимо таких инертных разбавителей указанная композиция также может содержать дополнительные агенты, такие как смачивающие, эмульгирующие, суспендирующие, подслащивающие, ароматизирующие или отдушивающие агенты.

[00107] Вещества, композиции и компоненты, раскрытые в настоящем описании, могут быть применены для, могут быть применены совместно с, могут быть применены для получения для или представляют собой продукты раскрытых способов и композиций. Подразумевается, что когда раскрыты комбинации, подмножества, взаимодействия, группы и т.д. указанных веществ, то, хотя конкретная ссылка на каждую различную отдельную и совокупную комбинацию и перестановку указанных соединений не может быть явным образом раскрыта, каждая из них конкретно рассматривается и описана в настоящем документе. Например, если раскрыт и описан способ, и описан ряд модификаций, которые могут быть выполнены для ряда молекул, включая модификации указанного способа, каждая и всякая комбинация и перестановка указанного способа, а также возможные модификации

конкретно рассматриваются, если специально не указано иное. Аналогично любое их подмножество или комбинация также конкретно рассматривается и раскрывается. Указанный принцип применяется ко всем аспектам настоящего описания, включая, но не ограничиваясь указанными, стадии способов с применением раскрытых композиций. Таким образом, если существует ряд дополнительных стадий, которые могут быть выполнены, подразумевается, что каждая из указанных дополнительных стадий может быть выполнена с любыми конкретными стадиями или комбинацией стадий раскрытых способов, и что каждая такая комбинация или подмножество комбинаций конкретно рассматривается и должно считаться раскрытым.

[00108] Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение рассматривает все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, как входящие в объем настоящего изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Предполагается, что все такие изомеры, а также их смеси включены в настоящее изобретение.

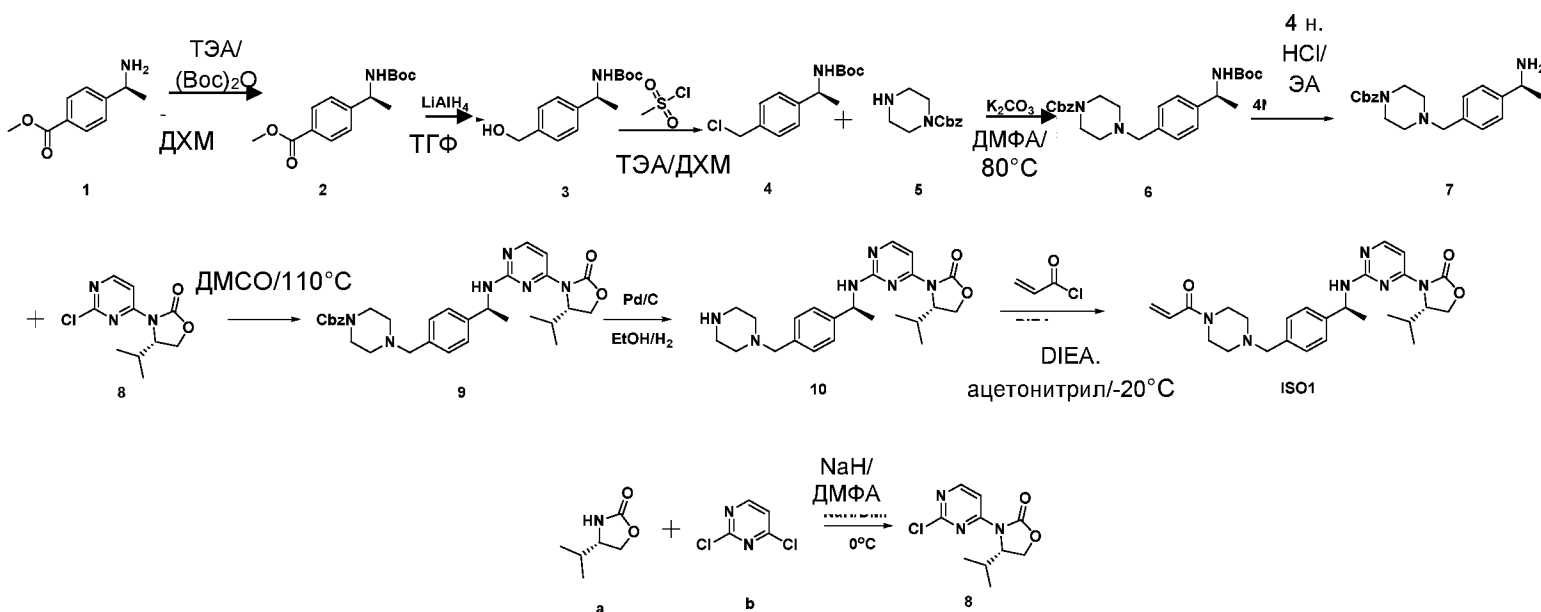
[00109] Согласно настоящему изобретению могут быть применены смеси изомеров, содержащие изомеры в любом из различных соотношений. Например, когда объединены только два изомера, в настоящем изобретении рассматриваются смеси, содержащие изомеры в соотношениях 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0. Специалистам в данной области техники будет нетрудно понять, что для более сложных смесей изомеров рассматриваются аналогичные соотношения.

[00110] Если, например, требуется конкретный энантиомер соединения согласно настоящему изобретению, он может быть получен путем асимметричного синтеза или путем дериватизации с применением хирального вспомогательного вещества, где полученную смесь диастереомеров разделяют, и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых желаемых энантиомеров. В качестве альтернативы, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли получают с применением соответствующей оптически активной кислоты или основания с последующим разделением полученных таким образом диастереомеров путем фракционной кристаллизации или хроматографических методов,

хорошо известных в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

Примеры

Синтез соединения ISO1:



[00111] Метил-(S)-4-(1-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоат (2) К раствору метил-(S)-4-(1-аминоэтил)бензоата (1) (4,9 г, 22,7 ммоль) в дихлорметане (ДХМ) (120 мл) добавляли ди-*tert*-бутилдикарбонат (5,95 г, 27,3 ммоль) и триэтиламин (ТЭА) (6,97 мл, 50 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить метил-(S)-4-(1-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоат (2) в виде твердого вещества белого цвета (6,2 г, 97,6 %).

[00112] Трет-бутил-(S)-(1-(4-(гидроксиметил)фенил)этил)карбамат (3) К охлажденному (0°C) раствору метил-(S)-4-(1-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоата (2) (7,89 г, 28,2 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (142 мл) добавляли раствор LiAlH₄ (1,3 г, 33,84 ммоль) в ТГФ (17 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н. раствора NaOH до прекращения выделения газа. Реакционную смесь фильтровали, промывали посредством EtOAc. После разделения водную фазу промывали посредством EtOAc. Объединенные органические слои

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(гидроксиметил)фенил)этил)карбамат (3) в виде твердого вещества белого цвета (5,6 г, 79 %). МС m/z 178,08 $[\text{M}-74+\text{H}]^+$.

[00113] Трет-бутил-(S)-(1-(4-(хлорметил)фенил)этил)карбамат (4) К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(гидроксиметил)фенил)этил)карбамата (3) (2,5 г, 10 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли метансульфонилхлорид (1,4 г, 12 ммоль) и ТЭА (2,02 г, 20 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(хлорметил)фенил)этил)карбамат (4) в виде твердого вещества белого цвета (1,28 г, 47,4 %). МС m/z 196,1 $[\text{M}-74+\text{H}]^+$.

[00114] Бензил-(S)-4-(4-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (6) К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(хлорметил)фенил)этил)карбамата (4) (1,28 г, 4,74 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА) (6 мл) добавляли бензиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,15 г, 5,22 ммоль) и K_2CO_3 (1,97 г, 14,22 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Затем указанную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc при комнатной температуре, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-(S)-4-(4-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (6) в виде твердого вещества белого цвета (0,92 г, 42,8 %). МС m/z 454,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00115] Бензил-(S)-4-(4-(1-аминоэтил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (7) К раствору бензил-(S)-4-(4-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (6) (0,45 г, 1 ммоль) в EtOAc добавляли 4 н. HCl/EtOAc (8 мл) на ледяной бане. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К раствору добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, и pH доводили до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc , и органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-(S)-4-(4-(1-аминоэтил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (7) в виде твердого вещества белого цвета (0,34 г, 97 %). МС m/z 354,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00116] (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (8) Раствор (S)-4-изопропилоксазолидин-2-он (a) (5,3 г, 41 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидин (b) (6,1 г, 41 ммоль)

в 30 мл ДМФА охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂. К указанному раствору медленно добавляли NaN (2,1 г 60% суспензии, 53 ммоль). Через 5 мин холодную баню удаляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**8**) в виде твердого вещества белого цвета (4 г, 40,4 %). MS m/z 242,09 [M+H]⁺.

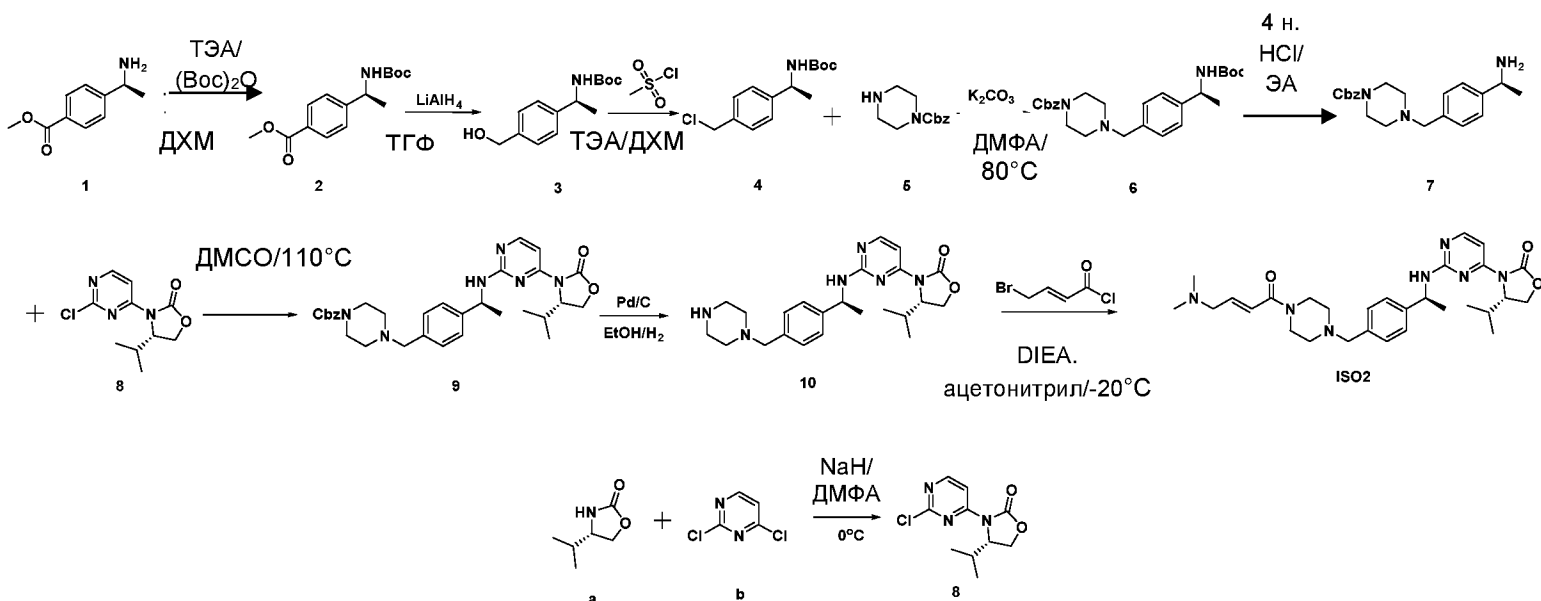
[00117] Бензил-4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (9) Раствор бензил-(S)-4-(4-(1-аминоэтил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (**7**) (1,1 г, 3,11 ммоль) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**8**) (0,83 г, 3,42 ммоль) в диметилсульфоксиде (ДМСО) (5 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Полученную реакцию смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, который промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (**9**) в виде твердого вещества белого цвета (0,67 г, 38,5 %). MS m/z 559,29 [M+H]⁺.

[00118] (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) Смесь бензил-4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (**9**) (0,67 г, 1,2 ммоль) и 10% Pd-C (0,1 г) в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Указанную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (**10**) в виде твердого вещества белого цвета (0,42 г, 82 %). MS m/z 213,13/425,26 [M+H]⁺.

[00119] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (ISO1) К раствору (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-

илметил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (**10**) (0,1 мг, 0,24 ммоль) в сухом ацетонитриле (3 мл) добавляли диизопропилэтиламин (DIEA) (62 мг, 0,48 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °С, а затем добавляли акрилоилхлорид (21,7 мг, 0,24 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**ISO1**) в виде твердого вещества белого цвета (46 мг, 40 %). МС m/z 240,14/479,28 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,16 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 3H), 6,76 (dd, J = 16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,13 – 6,02 (m, 1H), 5,65 (dd, J = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,33 (dd, J = 18,0, 9,7 Гц, 2H), 3,51 (s, 4H), 3,40 (d, J = 29,6 Гц, 2H), 2,31 (s, 4H), 1,75 (s, 1H), 1,39 (t, J = 17,0 Гц, 3H), 0,69 (dd, J = 97,7, 44,6 Гц, 6H).

Синтез соединения ISO2:



[00120] Метил-(S)-4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоат (**2**) К раствору метил-(S)-4-(1-аминоэтил)бензоата (**1**) (4,9 г, 22,7 ммоль) в ДХМ (120 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (5,95 г, 27,3 ммоль) и ТЭА (6,97 мл, 50 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали.

Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить метил-(S)-4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоат (**2**) в виде твердого вещества белого цвета (6,2 г, 97,6 %).

[00121] Трет-бутил-(S)-(1-(4-(гидроксиметил)фенил)этил)карбамат (3) К охлажденному (0°C) раствору метил-(S)-4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоата (**2**) (7,89 г, 28,2 ммоль) в ТГФ (142 мл) добавляли раствор LiAlH₄ (1,3 г, 33,84 ммоль) в ТГФ (17 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н. раствора NaOH до прекращения выделения газа. Реакционную смесь фильтровали, промывали посредством EtOAc. После разделения водную фазу промывали посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(гидроксиметил)фенил)этил)карбамат (**3**) в виде твердого вещества белого цвета (5,6 г, 79 %). МС m/z 178 [M-74+H]⁺.

[00122] Трет-бутил-(S)-(1-(4-(хлорметил)фенил)этил)карбамат (4) К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(гидроксиметил)фенил)этил)карбамата (**3**) (2,5 г, 10 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли метансульфонилхлорид (1,4 г, 12 ммоль) и ТЭА (2,02 г, 20 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(хлорметил)фенил)этил)карбамат (**4**) в виде твердого вещества белого цвета (1,28 г, 47,4 %). МС m/z 196 [M-74+H]⁺.

[00123] Бензил-(S)-4-(4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (6) К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(хлорметил)фенил)этил)карбамата (**4**) (1,28 г, 4,74 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли бензиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,15 г, 5,22 ммоль) и K₂CO₃ (1,97 г, 14,22 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Затем указанную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-(S)-4-(4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (**6**) в виде твердого вещества белого цвета (0,92 г, 42,8 %). МС m/z 454 [M+H]⁺.

[00124] Бензил-(S)-4-(4-(1-аминоэтил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (7) К раствору бензил-(S)-4-(4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (**6**)

(0,45 г, 1 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли 4 н. HCl/EtOAc (8 мл) на ледяной бане. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH довели до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-(S)-4-(4-(1-аминоэтил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (7) в виде твердого вещества белого цвета (0,34 г, 97 %). МС m/z 354 [M+H]⁺.

[00125] (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (8) Раствор (S)-4-изопропилоксазолидин-2-она (a) (5,3 г, 41 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидина (b) (6,1 г, 41 ммоль) в 30 мл ДМФА охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂. Медленно добавляли NaNH (2,1 г 60% суспензии, 53 ммоль). Через 5 мин холодную баню удаляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (8) в виде твердого вещества белого цвета (4 г, 40,4 %). МС m/z 242 [M+H]⁺.

[00126] Бензил-4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (9) Раствор бензил-(S)-4-(4-(1-аминоэтил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (7) (1,1 г, 3,11 ммоль) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (8) (0,83 г, 3,42 ммоль) в ДМСО (5 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (9) в виде твердого вещества белого цвета (0,67 г, 38,5 %). МС m/z 559 [M+H]⁺.

[00127] (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) Смесь бензил-4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (9) (0,67 г, 1,2 ммоль) и 10% Pd-C (0,1 г) в

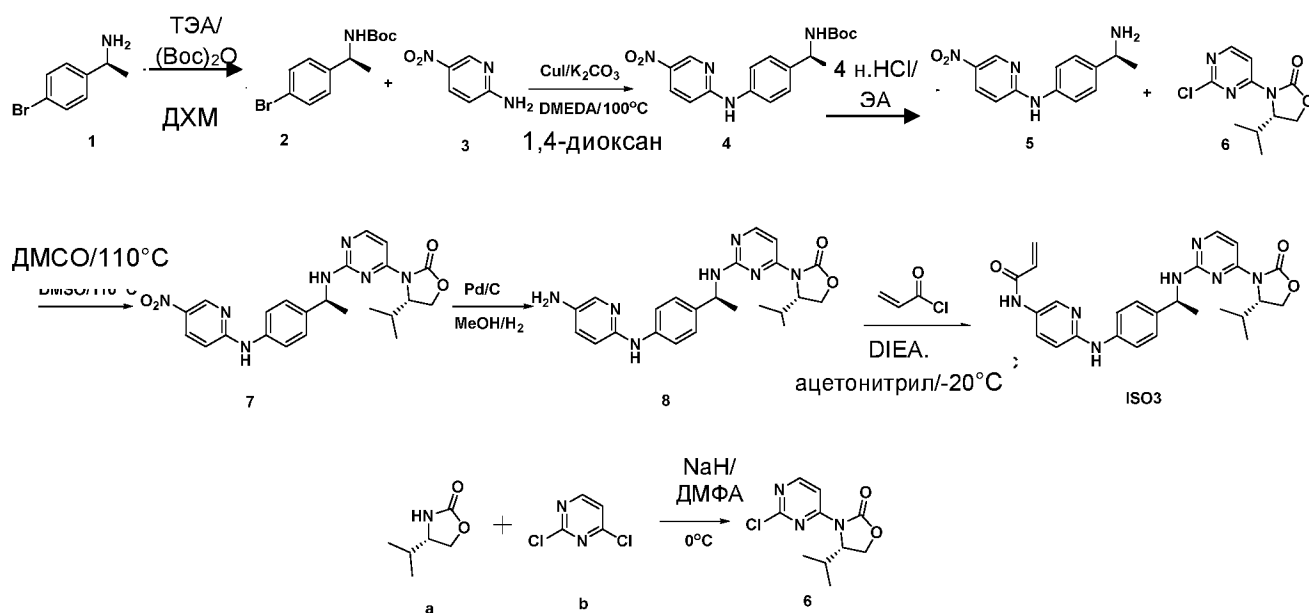
этанол (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Указанную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить

(S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (**10**) в виде твердого вещества белого цвета (0,42 г, 82 %). МС m/z 213/425 $[M+H]^+$.

[00128] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (ISO2) К раствору

(S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (**10**) (0,21 г, 0,49 ммоль) в сухом ацетонитриле (5 мл) добавляли DIEA (96 мг, 0,74 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °С, а затем добавляли (E)-4-бромбут-2-еноилхлорид (0,13 г, 0,74 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 2 М раствор диметиламина в ТГФ, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем указанную смесь подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**ISO2**) в виде твердого вещества белого цвета (50 мг, 15 %). МС m/z 536 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,20 – 8,10 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 3H), 6,85 – 6,77 (m, 1H), 6,66 – 6,56 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,41 – 4,22 (m, 2H), 3,66 – 3,43 (m, 8H), 2,59 – 2,51 (m, 4H), 2,41 – 2,24 (m, 4H), 1,74 (s, 1H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 0,78 – 0,35 (m, 6H).

Синтез соединения ISO3:



[00129] (S)-2-(4-бромфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илий (2) К раствору (S)-1-(4-бромфенил)этан-1-амина (**1**) (2 г, 10 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,4 г, 11 ммоль) и ТЭА (1,27 г, 12,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-2-(4-бромфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илий (**2**) в виде твердого вещества белого цвета (2,9 г, 96,7 %).

[00130] Трет-бутил-(S)-(1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)карбамат (4) В трехгорлую колбу Шленка, снабженную термометром, якорем магнитной мешалки и пробкой (septum), добавляли 5-нитропиридин-2-амин (**3**) (1,38 г, 9,9 ммоль), CuI (0,86 г, 4,5 ммоль) и безводный K₂CO₃ (2,49 г, 18 ммоль). Указанную колбу вакуумировали и наполняли газообразным азотом три раза. Раствор (S)-2-(4-бромфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илия (**2**) (2,69 г, 9 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) (0,4 г, 4,5 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) добавляли с помощью шприца при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли насыщенный раствор NaCl, и полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-(S)-(1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)карбамат (**4**) в виде желтого твердого вещества (1,48 г, 46 %).

[00131] (S)-N-(4-(1-аминоэтил)фенил)-5-нитропиридин-2-амин (5) К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)карбамата (**4**) (2,52 г, 7,03 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 4 н. HCl/EtOAc (10 мл) на ледяной бане. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-N-(4-(1-аминоэтил)фенил)-5-нитропиридин-2-амин (**5**) в виде желтого твердого вещества (1,67 г, 92 %).

[00132] (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (6) Раствор (S)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**a**) (5,3 г, 41 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидина (**b**) (6,1 г, 41 ммоль) в 30 мл ДМФА охлаждали до 0 °C в атмосфере N₂. Медленно добавляли NaH (2,1 г 60% суспензии, 53 ммоль). Через 5 мин холодную баню удаляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**6**) в виде твердого вещества белого цвета (4 г, 40,4 %). МС m/z 242,09 [M+H]⁺.

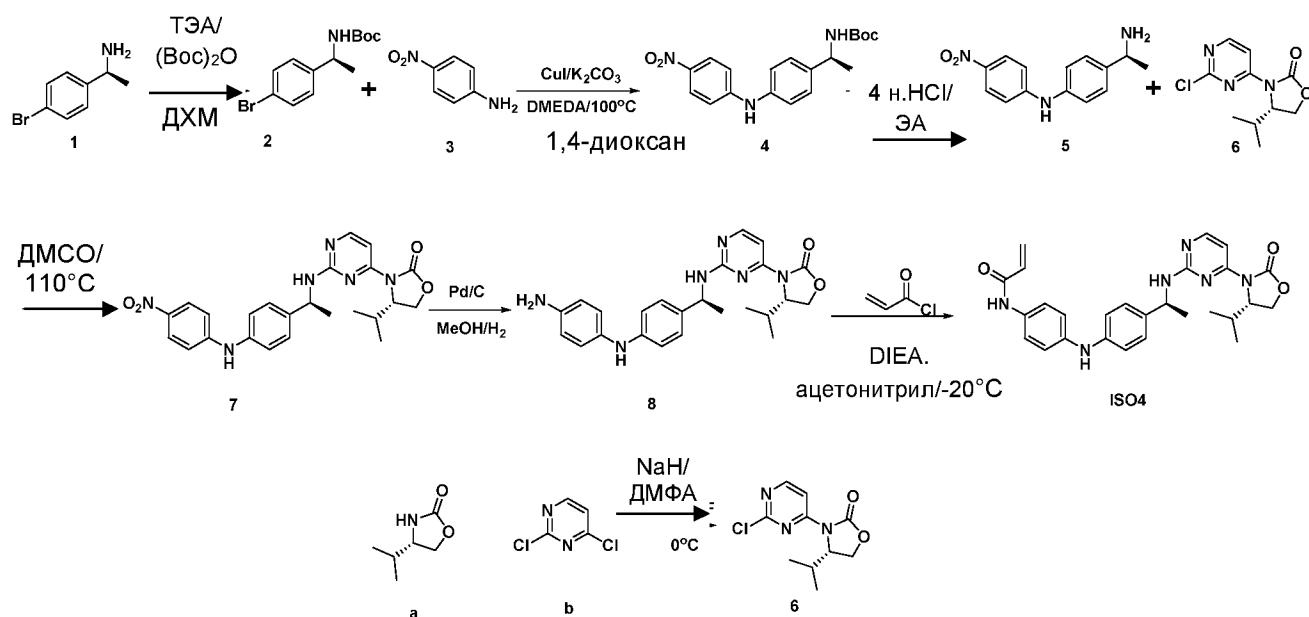
[00133] (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (7) Раствор (S)-N-(4-(1-аминоэтил)фенил)-5-нитропиридин-2-амин (**5**) (0,39 г, 1,5 ммоль) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**6**) (0,4 г, 1,65 ммоль) в ДМСО (3 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (**7**) в виде твердого вещества (0,25 г, 36 %). МС m/z 217,61/464,2 [M+H]⁺.

[00134] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((5-аминопиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (8) Смесь (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (**7**) (0,25 г, 0,54 ммоль) и 10% Pd-C (0,1 г) в MeOH (5 мл)

перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Указанную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((5-аминопиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**8**) (0,175 г, 75 %). МС m/z 217,61/ 434,22 $[M+H]^+$.

[00135] N-(6-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)пиримидин-3-ил)акриламид (ISO3) К раствору (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((5-аминопиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**8**) (60 мг, 0,14 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл) добавляли DIEA (36 мг, 0,28 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °С, а затем добавляли акрилоилхлорид (12,7 мг, 0,14 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (**ISO3**) в виде твердого вещества (28 мг, 41 %). МС m/z 244,62/488,23 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$) δ 10,03 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 11,9$ Гц, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,46 – 6,34 (m, 1H), 6,23 (dd, $J = 17,0, 2,0$ Гц, 1H), 5,72 (dt, $J = 11,9, 5,9$ Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 4,34 (dd, $J = 17,7, 9,1$ Гц, 2H), 2,00 (dd, $J = 16,4, 7,2$ Гц, 1H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 0,65 (d, $J = 91,7$ Гц, 6H).

Синтез соединения ISO4:



[00136] (S)-2-(4-бромфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илий (2) К раствору (S)-1-(4-бромфенил)этан-1-амина (**1**) (2 г, 10 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,4 г, 11 ммоль) и ТЭА (1,27 г, 12,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-2-(4-бромфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илий (**2**) в виде твердого вещества белого цвета (2,9 г, 96,7 %).

[00137] Трет-бутил-(S)-(1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)карбамат (4) В трехгорлую колбу Шленка, снабженную термометром, якорем магнитной мешалки и пробкой, добавляли 4-нитроанилин (**3**) (1,01 г, 7,34 ммоль), CuI (1,27 г, 6,67 ммоль) и безводный K_2CO_3 (1,84 г, 13,34 ммоль). Указанную колбу вакуумировали и снова наполняли газообразным азотом три раза. Раствор (S)-2-(4-бромфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илия (**2**) (2 г, 6,67 ммоль) и DMEDA (0,59 г, 6,67 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли с помощью шприца при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли насыщенный раствор NaCl, и смесь подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-(S)-(1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)карбамат (**4**) в виде желтого твердого вещества (1,2 г, 50,4 %).

[00138] (S)-4-(1-аминоэтил)-N-(4-нитрофенил)анилин (5) К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)карбамата (**4**) (1,2 г, 3,36 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 4 н. HCl/EtOAc (10 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, и по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои сушили и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-(1-аминоэтил)-N-(4-нитрофенил)анилин (**5**) в виде желтого твердого вещества (0,8 г, 93 %).

[00139] (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (6) Раствор (S)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**a**) (5,3 г, 41 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидина (**b**) (6,1 г, 41 ммоль) в 30 мл ДМФА охлаждали до 0 °C в атмосфере N₂. Медленно добавляли NaNH (2,1 г 60% суспензии, 53 ммоль). Через 5 мин холодную баню удаляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**6**) в виде твердого вещества белого цвета (4 г, 40,4 %). МС m/z 242,09 [M+H]⁺.

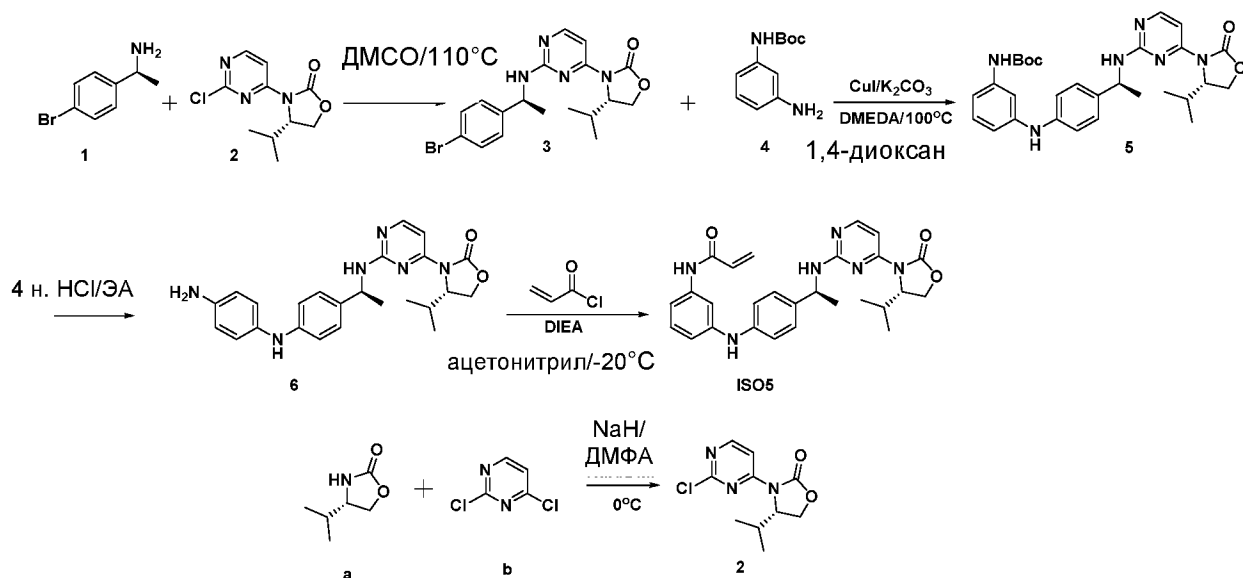
[00140] (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (7) Раствор (S)-4-(1-аминоэтил)-N-(4-нитрофенил)анилина (**5**) (0,24 г, 0,93 ммоль) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**6**) (0,25 г, 1,02 ммоль) в ДМСО (4 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (**7**) в виде желтого твердого вещества (0,26 г, 60,5 %). МС m/z 463,205 [M+H]⁺.

[00141] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-аминофенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (8) Смесь (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (**7**) (0,16 г, 0,346

ммоль) и 10% Pd-C (50 мг) в MeOH (2 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Указанную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-аминофенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**8**) в виде твердого вещества (0,13 г, 86,7 %). МС m/z 433,23/217,12 [M+H]⁺.

[00142] N-(4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)фенил)акриламид (ISO4) К раствору (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-аминофенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**8**) (80 мг, 0,185 ммоль) в сухом ацетонитриле (3 мл) добавляли DIEA (48 мг, 0,37 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °C, а затем добавляли акрилоилхлорид (16,7 мг, 0,185 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить N-(4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)фенил)акриламид (**ISO4**) в виде твердого вещества (30 мг, 33,3%). МС m/z 487,24 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,94 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 30,3, 8,6 Гц, 2H), 7,19 (t, J = 6,9 Гц, 3H), 6,96 (dd, J = 10,9, 8,7 Гц, 4H), 6,40 (dd, J = 17,0, 10,1 Гц, 1H), 6,26 – 6,12 (m, 1H), 5,69 (dd, J = 10,1, 2,1 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,72 – 4,57 (m, 1H), 4,45 – 4,18 (m, 2H), 1,95 (d, J = 31,0 Гц, 1H), 1,41 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,76 (s, 6H).

Синтез соединения ISO5:



[00143] (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (2) Раствор (S)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**a**) (5,3 г, 41 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидина (**b**) (6,1 г, 41 ммоль) в 30 мл ДМФА охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂. Медленно добавляли NaH (2,1 г 60% суспензии, 53 ммоль). Через 5 мин холодную баню удаляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**2**) в виде твердого вещества белого цвета (4 г, 40,4 %). МС m/z 242 [M+H]⁺.

[00144] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-бромфенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (3) Раствор (S)-1-(4-бромфенил)этан-1-амина (**1**) (4 г, 20 ммоль) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**2**) (5,3 г, 22 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-бромфенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**3**) в виде твердого вещества (4,2 г, 52 %). МС m/z 405 [M+H]⁺.

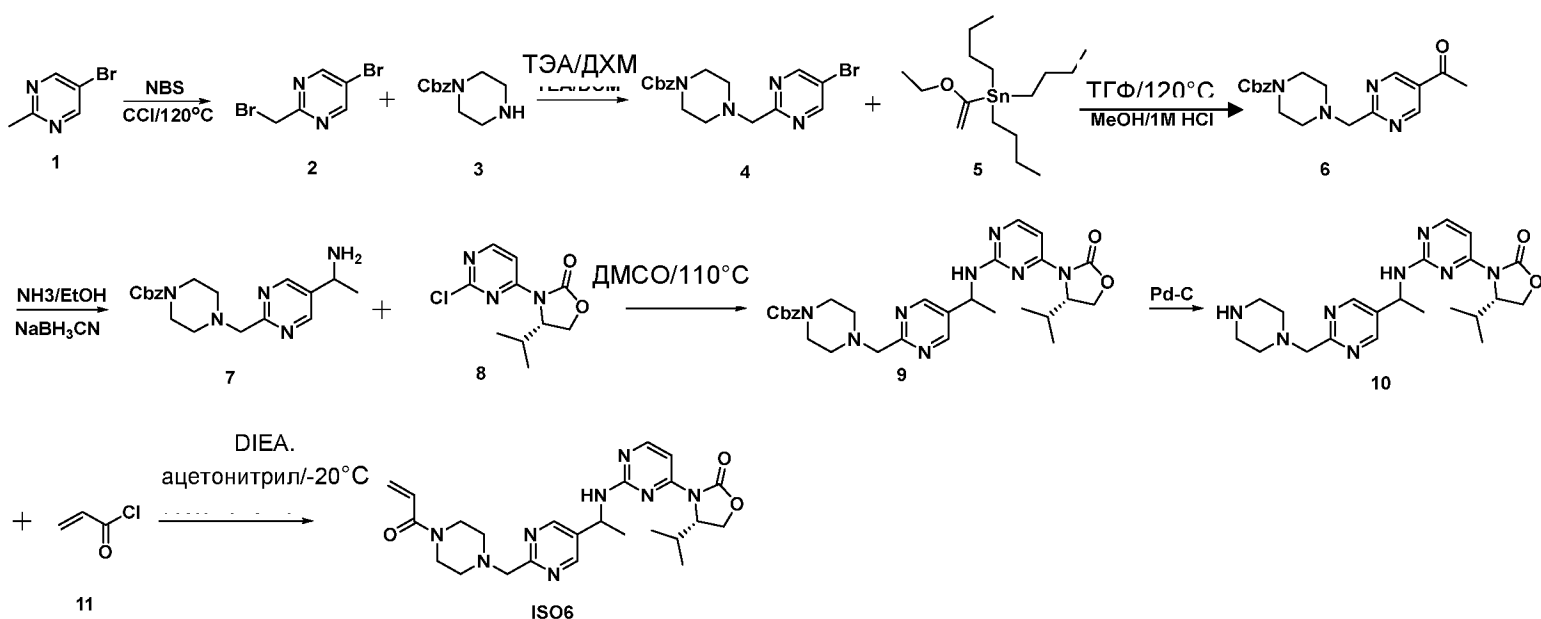
[00145] Трет-бутил-(3-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)фенил)карбамат (5) В трехгорлую колбу Шленка, снабженную термометром, якорем магнитной мешалки и пробкой, добавляли (S)-3-(2-(((S)-1-(4-бромфенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**3**) (1,01 г, 2,5 ммоль), CuI (0,48 г, 2,5 ммоль) и безводный K₂CO₃ (0,69 г, 2 ммоль). Указанную колбу вакуумировали и снова наполняли газообразным азотом три раза. Раствор трет-бутил-(3-аминофенил)карбамата (**4**) (1,04 г, 5 ммоль) и DMEDA (0,22 г, 2,5 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли с помощью шприца при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный раствор NaCl, и полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить трет-бутил-(3-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)фенил)карбамат (**5**) (0,3 г, 23 %). МС m/z 533 [M+H]⁺.

[00146] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-аминофенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (6) К раствору трет-бутил-(3-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)фенил)карбамата (**5**) (0,3 г, 0,56 ммоль) в EtOAc (1 мл) добавляли 4 н. HCl/EtOAc (2 мл) на ледяной бане. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего полученный раствор подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-аминофенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**6**) в виде твердого вещества (0,2 г, 83 %). МС m/z 433 [M+H]⁺.

[00147] N-(3-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)фенил)акриламид (ISO5) К раствору (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-аминофенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**6**) (0,1 г, 0,21 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл) добавляли DIEA (81,4 мг, 0,63 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °C, а затем добавляли акрилоилхлорид (19,3 мг, 0,21 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле

позволяла получить N-(3-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)фенил)акриламид (**ISO5**) в виде твердого вещества (35 мг, 34 %). МС m/z 487 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,96 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 3H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 7,07 – 6,94 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,41 (dd, $J = 17,0, 10,1$ Гц, 1H), 6,22 (dd, $J = 17,0, 2,1$ Гц, 1H), 5,80 – 5,61 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,71 – 4,52 (m, 1H), 4,35 (dd, $J = 16,8, 8,7$ Гц, 2H), 2,10 – 1,82 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,28 – 1,21 (m, 1H), 0,92 – 0,69 (m, 3H), 0,68 – 0,42 (m, 3H).

Синтез соединения ISO6:



[00148] 5-Бром-2-(бромметил)пиримидин (2) 5-Бром-2-метилпиримидин (**1**) (1,73 г, 10 ммоль) растворяли в CCl_4 (17 мл) и обрабатывали N-бромсукцинимидом (NBS) (1,96 г, 11 ммоль) и бензоилпероксидом (0,48 г, 2 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить 5-бром-2-(бромметил)пиримидин (**2**). МС m/z 250 $[M+H]^+$.

[00149] Бензил-4-((5-бромпиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (4) К раствору бенилового эфира пиперазин-1-карбоновой кислоты (**3**) (0,85 г, 3,86 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (0,65 г, 6,44 ммоль). Полученную смесь охлаждали до 0 °C, а

затем добавляли 5-бром-2-(бромметил)пиримидин (**2**) (0,81 г, 3,22 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-4-((5-бромпиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**4**). МС m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00150] Бензил-4-((5-ацетилпиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (6) К раствору бензил-4-((5-бромпиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**4**) (0,86 г, 2,2 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (**5**) (0,87 г, 2,42 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (77 мг, 0,11 ммоль). Полученный раствор дегазировали и насыщали азотом, а затем нагревали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством 2 М KF (10 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали посредством 2 М KF, солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением желтого остатка, который применяли на следующей стадии без очистки.

[00151] Указанное выше неочищенное вещество (2,2 ммоль) разбавляли посредством MeOH (6 мл), и добавляли 1 М HCl (2 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем указанный органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, нейтрализовывали с помощью 1 н. NaOH и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-4-((5-ацетилпиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**6**). МС m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

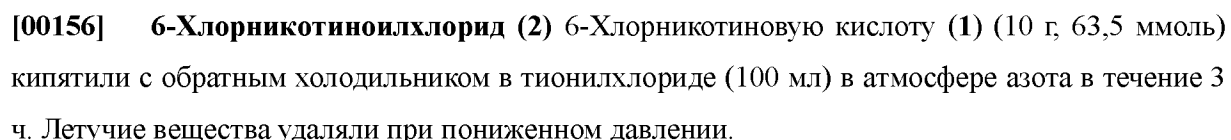
[00152] Бензил-4-((5-(1-аминоэтил)пиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (7) В 100 мл круглодонную колбу вносили раствор бензил-4-((5-ацетилпиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**6**) (0,65 г, 1,83 ммоль) в NH_3/EtOH (30 мл), уксусную кислоту (1,1 г, 18,3 ммоль) и NaBFLCN (0,23 г, 3,66 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. pH доводили до 8 с помощью NaOH/ H_2O (3 моль/л). Полученный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-4-((5-(1-аминоэтил)пиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**7**). МС m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00153] Бензил-4-((5-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (9) Раствор бензил-4-((5-(1-аминоэтил)пиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (7) (0,65 г, 1,83 ммоль) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (8) (0,53 г, 2,2 ммоль) в ДМСО (4 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-4-((5-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (9) в виде твердого вещества. MS m/z 561[M+H]⁺.

[00154] (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(2-(пиперазин-1-илметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) Смесь бензил-4-((5-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (9) (0,36 г, 0,64 ммоль) и 10% Pd-C (50 мг) в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Указанную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(2-(пиперазин-1-илметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) в виде твердого вещества белого цвета (0,42 г, 82 %). MS m/z 427 [M+H]⁺.

[00155] (4S)-3-(2-((1-(2-((4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (ISO6) К раствору (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(2-(пиперазин-1-илметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (10) (0,12 г, 0,28 ммоль) в сухом ацетонитриле (3 мл) добавляли DIEA (73 мг, 0,56 ммоль). Температуру полученной смеси понижали до -20 °C, и добавляли акрилоилхлорид (31 мг, 0,34 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (4S)-3-(2-((1-(2-((4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он, который дополнительно очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (преп-ТСХ) с получением чистого изомера в виде твердого вещества белого цвета. (52 мг, 36

Синтез соединения ISO7:



60

17,5 ммоль) в 25 мл сухого толуола, добавляли триэтиламин (6,1 г, 60 ммоль) и диметилмалонат (**3**) (4 г, 30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч, а затем медленно, небольшими порциями добавляли хлоридангидрид 6-хлорникотиновой кислоты (**2**) (4,4 г, 25 ммоль) в твердой форме в течение 45 мин. Перемешивание продолжали в течение 40 мин, после чего осторожно добавляли концентрированную HCl (7,6 г, 77,5 ммоль) для гашения реакции. Толуольный слой отделяли, и растворитель удаляли под вакуумом с получением белого твердого вещества иглоподобной формы. Указанное твердое вещество непосредственно обрабатывали ДМСО (22 мл) и водой (1 мл). Полученную смесь нагревали при 155°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем указанную смесь гасили водой, и твердое вещество собирали путем фильтрования. Указанное твердое вещество растворяли в ДХМ и сушили над MgSO₄, и растворитель удаляли под вакуумом с получением указанного продукта в виде твердого вещества белого цвета.

[00158] *Трет-бутил-4-((5-ацетилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат* (**6**) К 60% суспензии гидроксида натрия (0,25 г, 6,16 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (**5**) (1,4 г, 6,94 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. При 0°C добавляли 1-(6-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он (**4**) (0,9 г, 5,78 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду с последующей экстракцией посредством EtOAc и последующим последовательным промыванием водой и соевым раствором, а затем полученный органический слой сушили над Na₂SO₄. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-4-((5-ацетилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**6**) в виде твердого вещества белого цвета. MS m/z 321 [M+H]⁺.

[00159] *Трет-бутил-(S)-4-((5-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат* (**7**) В 100 мл круглодонную колбу вносили раствор *трет*-бутил-4-((5-ацетилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**6**) (0,26 г, 0,81 ммоль) в NH₃/EtOH (13 мл), уксусную кислоту (0,49 г, 8,1 ммоль) и NaBH₃CN (0,1 г, 1,62 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 90 °C в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. pH доводили до 8 с помощью NaOH/H₂O (3 моль/л). Полученный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-(S)-4-((5-(1-

аминоэтил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (7) в виде масла. МС m/z 322 $[M+H]^+$.

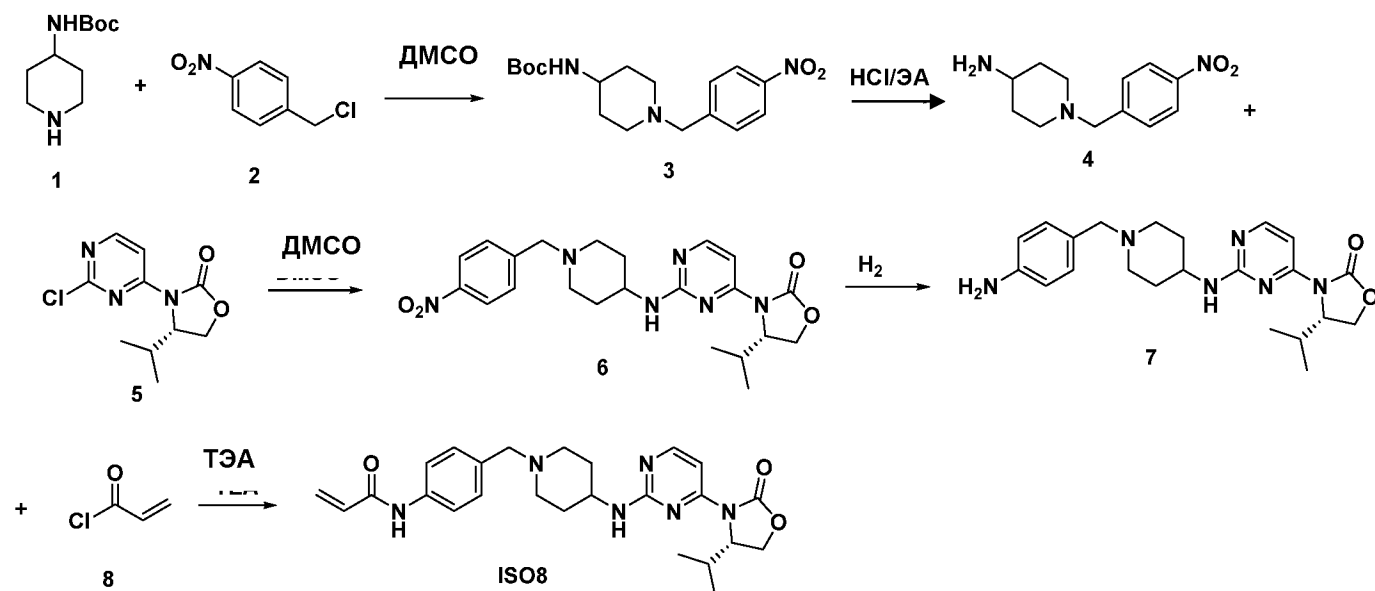
[00160] Трет-бутил-4-((5-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (9) Раствор трет-бутил-4-((5-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (7) (0,26 г, 0,81 ммоль) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (8) (0,22 г, 0,89 ммоль) в ДМСО (5 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить трет-бутил-4-((5-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (9) в виде твердого вещества. МС m/z 527 $[M+H]^+$.

[00161] (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) К раствору трет-бутил-4-((5-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (9) (0,2 г, 0,38 ммоль) в EtOAc (2 мл) по каплям добавляли 4 н. HCl/EtOAc (6 мл) на ледяной бане. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) в виде твердого вещества. МС m/z 427 $[M+H]^+$.

[00162] (4S)-3-(2-((1-(6-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (ISO7) К раствору (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (10) (0,13 г, 0,3 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл) добавляли DIEA (78 мг, 0,36 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °C, а затем добавляли акрилоилхлорид (33 мг, 0,36 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Колоночная

хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-((1-(6-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он. Чистый диастереомер получали с помощью преп-ТСХ. (52 мг, 36 %). МС m/z 481 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 – 8,14 (m, 1H), 8,13 – 8,03 (m, 1H), 7,88 – 7,61 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 5,6, 3,9$ Гц, 1H), 6,93 – 6,69 (m, 2H), 6,18 – 6,04 (m, 1H), 5,74 – 5,59 (m, 1H), 5,24 – 5,12 (m, 1H), 5,08 – 5,47 (m, 1H), 4,68 – 4,48 (m, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 2H), 3,99 – 3,77 (m, 2H), 3,49 – 3,39 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 2H), 1,65 – 1,50 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,31 – 1,17 (m, 2H), 0,85 (dd, $J = 68,4, 6,8$ Гц, 3H), 0,73 – 0,44 (m, 3H).

Синтез соединения ISO8:



[00163] Трет-бутил-(1-(4-нитробензил)пиперидин-4-ил)карбамат (3) К раствору трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата (1,0 г, 5,0 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-нитробензол (1,0 г, 5,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C. Реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные экстракты сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,4 г, 40 %). МС m/z 336 $[M+H]^+$.

[00164] 1-(4-Нитробензил)пиперидин-4-амин (4) В круглодонную колбу, содержащую трет-бутил-(1-(4-нитробензил)пиперидин-4-ил)карбамат (0,25 г, 0,65 ммоль), добавляли

хлористоводородную кислоту (4 н. в этилацетате, 5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и подвергали экстракции дихлорметаном, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,2 г, 95 %).

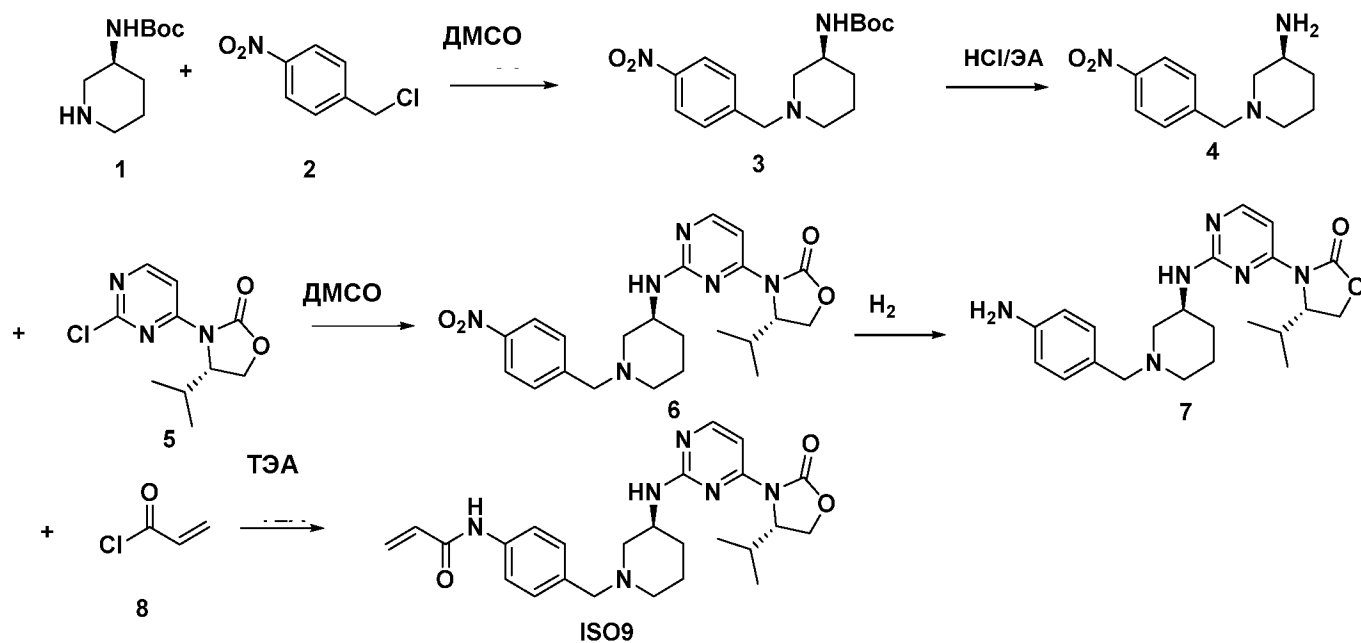
[00165] (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(4-нитробензил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (6) К раствору 1-(4-нитробензил)пиперидин-4-амина (0,2 г, 0,85 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (0,3 г, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C. Реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции дихлорметаном. Объединенные экстракты сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,16 г, 50 %). МС m/z 441 [M+H]⁺.

[00166] (S)-3-(2-((1-(4-аминобензил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (7) К раствору (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(4-нитробензил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (0,16 г, 0,25 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (0,2 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂. Органический слой концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,12 г, 95 %). МС m/z 411 [M+H]⁺.

[00167] (S)-N-(4-((4-((4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)фенил)акриламид (ISO8) К раствору (S)-3-(2-((1-(4-аминобензил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (7) (0,12 г, 0,29 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (60 мг, 0,45 ммоль) и акрилоилхлорид (28 мг, 0,33 ммоль) при -30°C. Полученную реакцию смесь разбавляли водой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Добавляли дихлорметан, и органический слой сушили. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде твердого вещества белого цвета (25 мг, 20 %). МС m/z 465 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,31 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,24 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 1,9 Гц, 1H), 5,75 (dd, J = 10,2, 1,9 Гц, 1H), 4,75-4,55 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,35-3,20 (m, 2H), 3,10-

2,80 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,23 – 1,74 (m, 4H), 0,88 (d, $J = 9,4$ Гц, 3H), 0,76 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Синтез соединения ISO9:



[00168] Трет-бутил-(S)-1-(4-нитробензил)пиперидин-3-ил)карбамат (3) К раствору трет-бутил-(S)-пиперидин-3-илкарбамата (1,0 г, 5,0 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-нитробензол (1,0 г, 5,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные экстракты сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,4 г, 40 %). МС m/z 336 $[M+H]^+$.

[00169] (S)-1-(4-нитробензил)пиперидин-3-амин (4) В круглодонную колбу, содержащую трет-бутил-(S)-1-(4-нитробензил)пиперидин-3-ил)карбамат (0,25 г, 0,65 ммоль), добавляли хлористоводородную кислоту (4 н. в этилацетате, 5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и подвергали экстракции дихлорметаном, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии

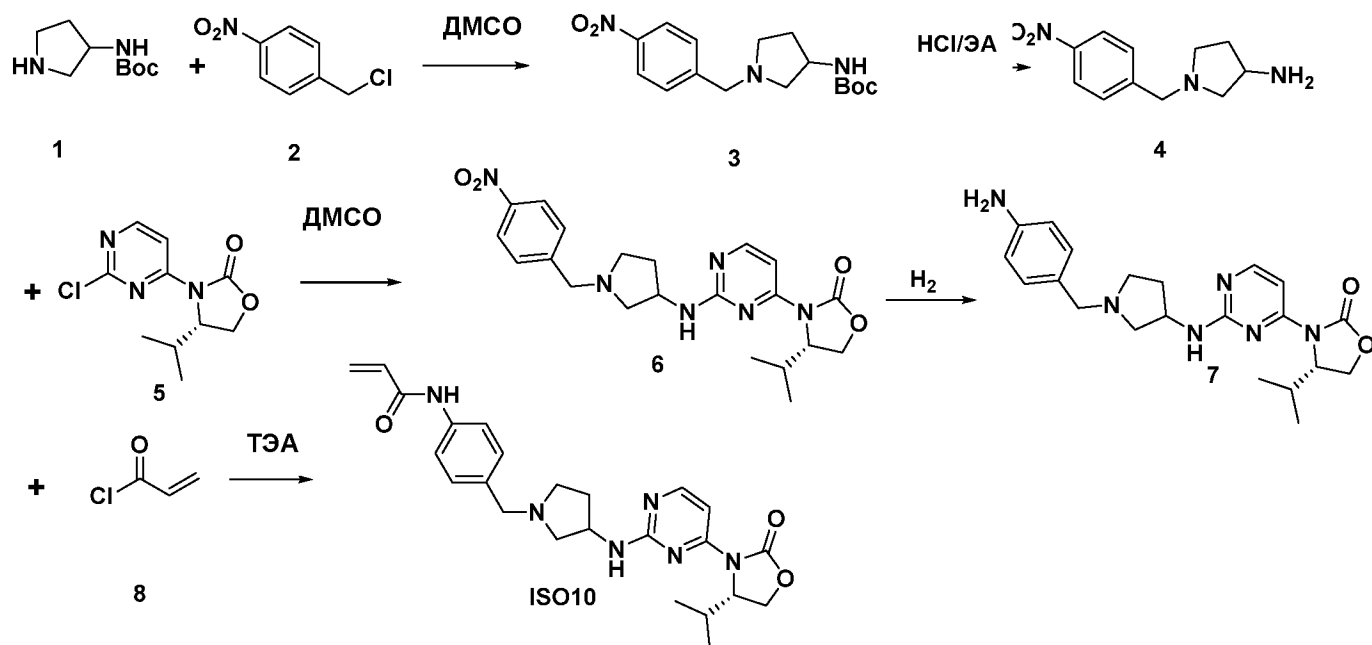
на силикагеле с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,2 г, 95 %).

[00170] (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-нитробензил)пиперидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (6) К раствору (S)-1-(4-нитробензил)пиперидин-3-амина (0,2 г, 0,85 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (0,3 г, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C. Реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции дихлорметаном. Объединенные экстракты сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,16 г, 50 %). МС m/z 441 $[M+H]^+$.

[00171] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-аминобензил)пиперидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (7) К раствору (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-нитробензил)пиперидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (0,16 г, 0,25 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (0,2 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 . Органический слой концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,12 г, 95 %). МС m/z 411 $[M+H]^+$.

[00172] N-(4-(((S)-3-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)фенил)акриламид (ISO9) К раствору (S)-3-(2-(((S)-1-(4-аминобензил)пиперидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (7) (0,12 г, 0,29 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (60 мг, 0,45 ммоль) и акрилоилхлорид (28 мг, 0,33 ммоль) при -30°C. Полученную реакцию смесь разбавляли водой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Добавляли дихлорметан, и органический слой сушили. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде твердого вещества белого цвета (25 мг, 20 %). МС m/z 465 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,32 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,10-6,90 (m, 1H), 6,60-6,40 (m, 1H), 6,25 (dd, $J = 17,0, 1,6$ Гц, 1H), 5,74 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,45 – 4,27 (m, 2H), 3,95 – 3,65 (m, 1H), 3,59-3,35 (m, 1H), 3,17 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,05-2,75 (m, 1H), 2,75-2,50 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 1H), 2,05 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,43 (m, 2H), 1,39-1,25 (m, 1H), 1,01 – 0,80 (m, 3H), 0,74 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Синтез соединения !SO10:



[00173] Трет-бутил-(1-(4-нитробензил)пирролидин-3-ил)карбамат (3) К раствору *трет*-бутилпирролидин-3-илкарбамата (1,0 г, 5,4 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-нитробензол (1,1 г, 6,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные экстракты сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,3 г, 35 %). МС m/z 322 $[M+H]^+$.

[00174] 1-(4-Нитробензил)пирролидин-3-амин (4) В круглодонную колбу, содержащую *трет*-бутил-(1-(4-нитробензил)пирролидин-3-ил)карбамат (0,25 г, 0,65 ммоль), добавляли хлористоводородную кислоту (4 н. в этилацетате, 5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и подвергали экстракции дихлорметаном, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,2 г, 95 %).

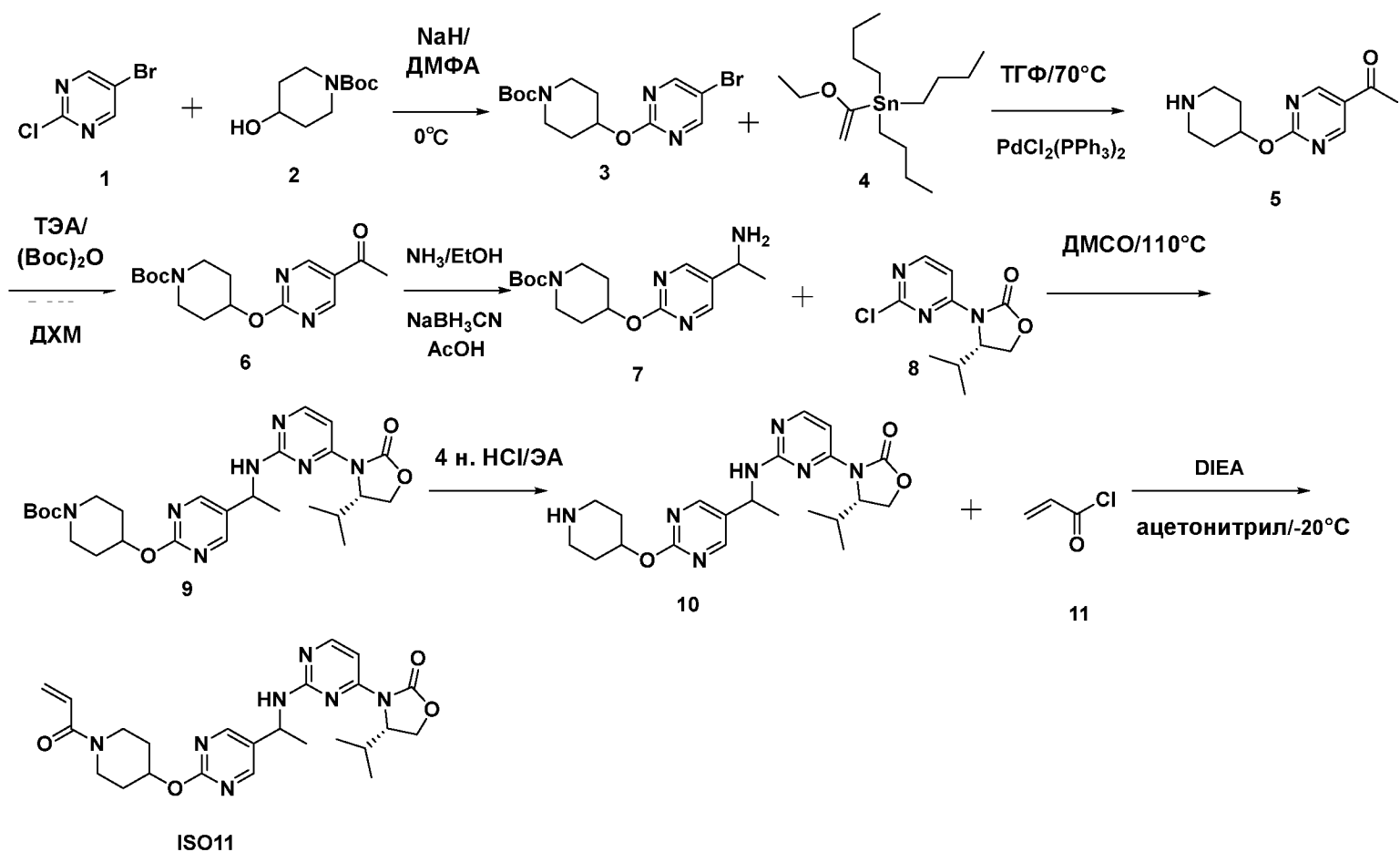
[00175] (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(4-нитробензил)пирролидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (6) К раствору 1-(4-нитробензил)пирролидин-3-амин (0,2 г, 0,85

ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (0,3 г, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C. Затем реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции дихлорметаном. Объединенные экстракты сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,12 г, 40 %). МС m/z 427 $[M+H]^+$.

[00176] (4S)-3-(2-((1-(4-аминобензил)пирролидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (7) К раствору (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(4-нитробензил)пирролидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (0,12 г, 0,20 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (0,2 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 . Органический слой концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,09 г, 95 %). МС m/z 397 $[M+H]^+$.

[00177] N-(4-((3-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)метил)фенил)акриламид (ISO10) К раствору (4S)-3-(2-((1-(4-аминобензил)пирролидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (7) (0,09 г, 0,25 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (48 мг, 0,36 ммоль) и акрилоилхлорид (21 мг, 0,28 ммоль) при -30°C. Полученную реакционную смесь разбавляли водой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Добавляли дихлорметан, и органический слой сушили. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения в виде твердого вещества белого цвета (22 мг, 31%). МС m/z 451 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,60 – 11,22 (m, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,83 – 7,65 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,55-6,42 (m, 1H), 6,29 (dd, $J = 17,0, 1,8$ Гц, 1H), 5,80 (dd, $J = 10,1, 1,8$ Гц, 1H), 4,78-4,60 (m, 2H), 4,55-4,25 (m, 4H), 3,58 – 3,40 (m, 2H), 3,25 – 2,93 (m, 2H), 2,20-2,01 (m, 2H), 0,95-0,75 (m, 3H), 0,74 (dd, $J = 16,9, 6,7$ Гц, 3H).

Синтез соединения !SO11:



[00178] Трет-бутил-4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (3) К 60% суспензии гидрида натрия (0,8 г, 20 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2) (2,42 г, 12 ммоль) при 0°C, и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли 5-бром-2-хлорпиридин (1) (1,93 г, 10 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли воду с последующей экстракцией посредством EtOAc и последующим последовательным промыванием водой и солевым раствором, а затем полученный органический слой сушили над Na₂SO₄. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить трет-бутил-4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (3) в виде твердого вещества белого цвета. MS m/z 358 [M+H]⁺.

[00179] 1-(2-(Пиперидин-4-илокси)пиридин-5-ил)этан-1-он (5) К раствору трет-бутил-4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (3) (2,11 г, 5,89 ммоль) и

трибутил(1-этоксивинил)станнана (**4**) (2,34 г, 6,48 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,21 г, 0,29 ммоль). Полученный раствор дегазировали и насыщали азотом два раза, а затем нагревали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством 2 М KF (20 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали посредством 2 М KF, солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением желтого остатка, который применяли на следующей стадии без очистки.

[00180] Указанное выше неочищенное вещество (5,89 ммоль) разбавляли посредством MeOH (15 мл), и добавляли 1 М HCl (5 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем указанный органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, полученный раствор нейтрализовывали с помощью 1 н. NaOH и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить 1-(2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-5-ил)этан-1-он (**5**). МС m/z 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00181] *Трет-бутил-4-((5-ацетилпиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат* (**6**) К раствору 1-(2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-5-ил)этан-1-она (**5**) (0,22 г, 1 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,26 г, 1,2 ммоль) и ТЭА (0,2 г, 2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-4-((5-ацетилпиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**6**). МС m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00182] *Трет-бутил-4-((5-(1-аминоэтил)пиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат* (**7**) В 100 мл круглодонную колбу вносили раствор *трет*-бутил-4-((5-ацетилпиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**6**) (1 г, 3,11 ммоль) в NH_3/EtOH (50 мл), уксусную кислоту (1,87 г, 31,1 ммоль) и NaBH_3CN (0,39 г, 6,22 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 90 °C в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. pH доводили до 8 с помощью NaOH/ H_2O (3 моль/л). Полученный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-4-((5-(1-аминоэтил)пиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**7**). МС m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

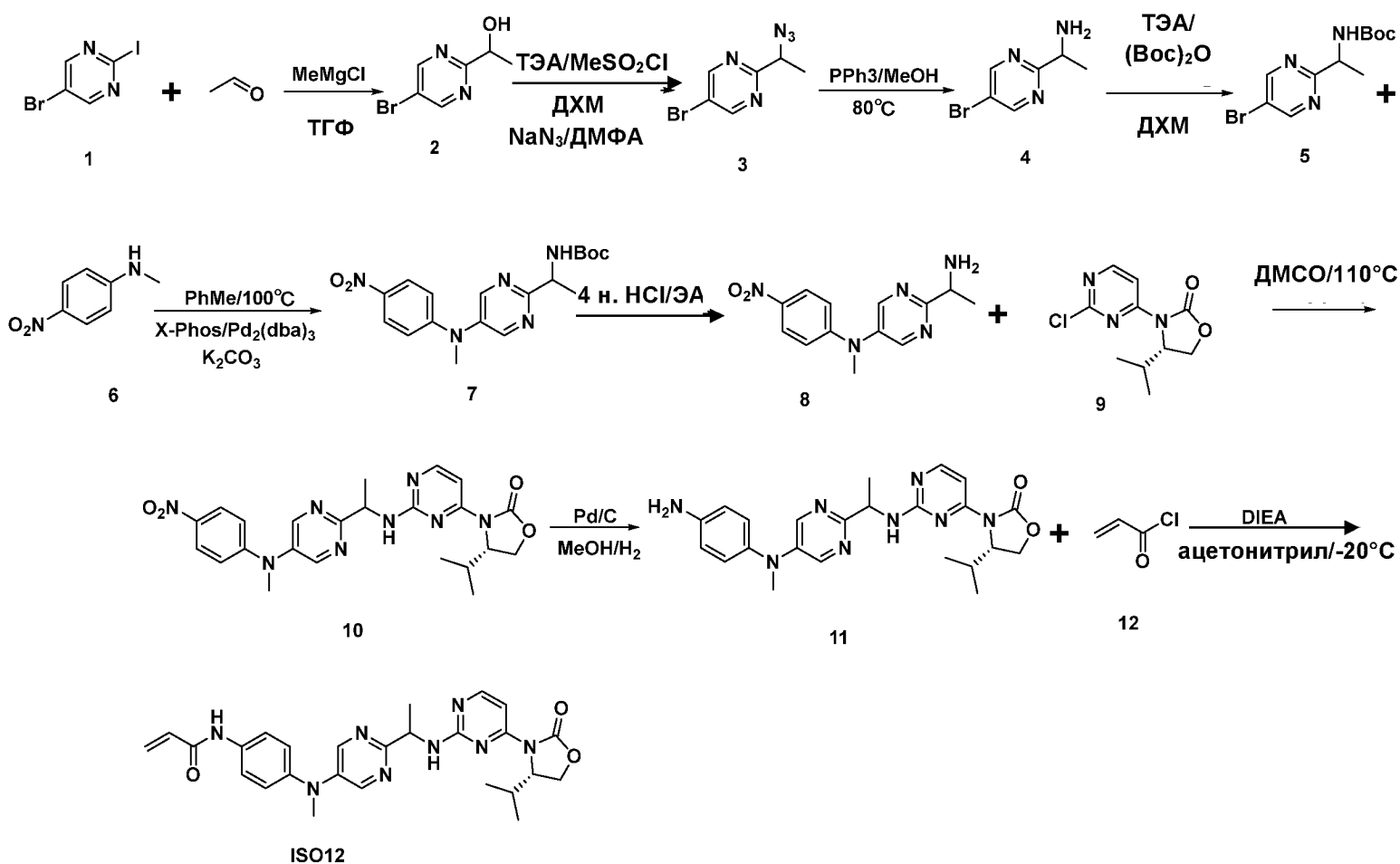
[00183] **Трет-бутил-4-((5-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (9)** Раствор *трет*-бутил-4-((5-(1-аминоэтил)пиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (7) (0,95 г, 3 ммоль) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (8) (0,8 г, 3,3 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-4-((5-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (9) в виде твердого вещества. MS m/z 528 [M+H]⁺.

[00184] **(4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10)** К раствору *трет*-бутил-4-((5-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиримидин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (9) (0,4 г, 0,76 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли 4 н. HCl/EtOAc (6 мл) на ледяной бане. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) в виде твердого вещества. MS m/z 428 [M+H]⁺.

[00185] **(4S)-3-(2-((1-(2-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)окси)пиримидин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (ISO11)** К раствору (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(2-(пиперидин-4-илокси)пиримидин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (10) (0,15 г, 0,35 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл) добавляли DIEA (90 мг, 0,7 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °C, а затем добавляли акрилоилхлорид (38 мг, 0,42 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (4S)-3-(2-((1-(2-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)окси)пиримидин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он в виде

твёрдого вещества белого цвета (52 мг, 36 %). Чистый диастереомер получали с помощью преп-ТСХ. МС m/z 482 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,65-8,50 (m, 2H), 8,18 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 5,7, 3,3$ Гц, 1H), 6,88-6,78 (m, 1H), 6,15 – 6,02 (m, 1H), 5,67 (dd, $J = 10,5, 2,4$ Гц, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,45-4,25 (m, 2H), 3,95-3,75 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,48 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,35-1,15 (m, 2H), 0,97 – 0,72 (m, 3H), 0,56 (s, 3H).

Синтез соединения ISO12



[00186] 1-(5-Бромпириимидин-2-ил)этан-1-ол (2) 5-Бром-2-иодпириимидин (1) (10 г, 35,1 ммоль) растворяли в ТГФ (150 мл), и добавляли хлорид метилмагния (3 М в $Et^{\wedge}O$, 24 мл) при $-78^\circ C$, после чего полученную смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 ч. К раствору по каплям добавляли ацетальдегид (4,64 г, 105,3 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при нагревании до $0^\circ C$ в течение 1 ч. Затем добавляли $MeOH$, и полученную

смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в ДХМ и промывали солевым раствором. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить 1-(5-бромпириимидин-2-ил)этан-1-ол (**2**). МС m/z 204 $[M+H]^+$.

[00187] 2-(1-Азидоэтил)-5-бромпириимидин (3) В круглодонную колбу, содержащую 1-(5-бромпириимидин-2-ил)этан-1-ол (**2**) (2,92 г, 14,4 ммоль), вносили ТЭА (1,75 г, 17,3 ммоль) и безводный ДХМ (30 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч, и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМФА (45 мл) и обрабатывали посредством NaN_3 (1,87 г, 28,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, а затем распределяли между EtOAc и солевым раствором. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить 2-(1-азидоэтил)-5-бромпириимидин (**3**).

[00188] 1-(5-Бромпириимидин-2-ил)этан-1-амин (4) Смесь 2-(1-азидоэтил)-5-бромпириимидина (**3**) (1,37 г, 6 ммоль) и PPH_3 (2,04 г, 9 ммоль) в MeOH (10 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Затем указанную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4). Полученную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить 1-(5-бромпириимидин-2-ил)этан-1-амин (**4**). МС m/z 203 $[M+H]^+$.

[00189] Трет-бутил-(1-(5-бромпириимидин-2-ил)этил)карбамат (5) К раствору 1-(5-бромпириимидин-2-ил)этан-1-амина (**4**) (1,1 г, 5,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,3 г, 5,94 ммоль) и ТЭА (1,1 г, 10,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить трет-бутил-(1-(5-бромпириимидин-2-ил)этил)карбамат (**5**).

[00190] Трет-бутил-(1-(5-(метил(4-нитрофенил)амино)пириимидин-2-ил)этил)карбамат (7) В трехгорлую колбу Шленка, снабженную термометром, якорем магнитной мешалки и пробкой, добавляли N-метил-4-нитроанилин (**6**) (0,85 г, 3,1 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (X-Phos) (0,14 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ($Pd_2(dba)_3$) (55 мг) и безводный K_2CO_3 (0,77 г, 5,6 ммоль). Указанную колбу вакуумировали и наполняли азотом. Раствор трет-бутил-(1-(5-бромпириимидин-2-ил)этил)карбамата (**5**) (0,85 г, 2,8 ммоль) в толуоле (12 мл) добавляли с

помощью шприца при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли насыщенный раствор NaCl, и полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-(1-(5-(метил(4-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)этил)карбамат (7). МС m/z 374 [M+H]⁺.

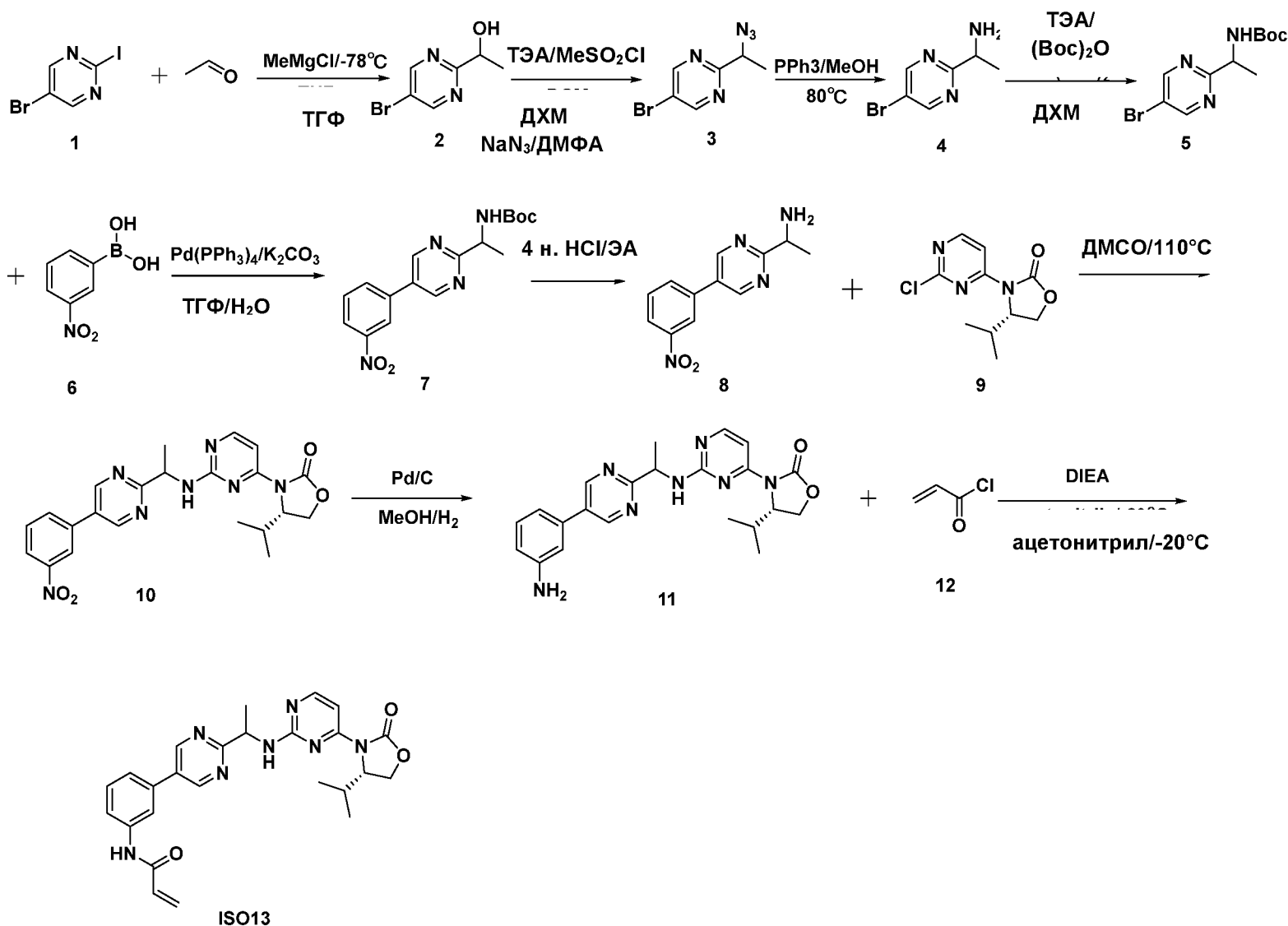
[00191] 2-(1-Аминоэтил)-N-метил-N-(4-нитрофенил)пиримидин-5-амин (8) К раствору *трет*-бутил-(1-(5-(метил(4-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)этил)карбамата (7) (0,45 г, 1,2 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли 4 н. HCl/EtOAc (8 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, и по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить 2-(1-аминоэтил)-N-метил-N-(4-нитрофенил)пиримидин-5-амин (8).

[00192] (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(5-(метил(4-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) Раствор 2-(1-аминоэтил)-N-метил-N-(4-нитрофенил)пиримидин-5-амин (8) (0,25 г, 0,9 ммоль) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (9) (0,22 г, 0,9 ммоль) в ДМСО (5 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(5-(метил(4-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) в виде твердого вещества. МС m/z 479 [M+H]⁺.

[00193] (4S)-3-(2-((1-(5-((4-аминофенил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (11) Смесь (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(5-(метил(4-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (10) (0,2 г, 0,4 ммоль) и 10% Pd-C (0,1 г) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Указанную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (4S)-3-(2-((1-(5-((4-аминофенил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (11). МС m/z 449 [M+H]⁺.

[00194] N-(4-((2-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиримидин-5-ил)(метил)амино)фенил)акриламид (ISO12) К раствору (4S)-3-(2-((1-(5-((4-аминофенил)(метил)амино)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**11**) (0,12 г, 0,27 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл) добавляли DIEA (70 мг, 0,54 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °С, а затем добавляли акрилоилхлорид (24 мг, 0,27 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить N-(4-((2-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиримидин-5-ил)(метил)амино)фенил)акриламид в виде твердого вещества (30 мг, 22%). Чистый диастереомер получали с помощью преп-ТСХ. МС m/z 503 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,32 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 8,19 – 8,11 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,56 – 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 6,56 – 6,42 (m, 1H), 6,29 – 6,20 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 10,1, 1,6 Гц, 1H), 5,01 – 4,89 (m, 1H), 4,70 – 4,17 (m, 3H), 3,27 (d, J = 4,3 Гц, 3H), 2,58 – 2,51 (m, 1H), 1,47 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,96 – 0,72 (m, 3H), 0,71 – 0,48 (m, 3H).

Синтез соединения ISO13



[00195] 1-(5-Бромпириимидин-2-ил)этан-1-ол (2) 5-Бром-2-идпириимидин (1) (10 г, 35,1 ммоль) растворяли в ТГФ (150 мл), и добавляли хлорид метилмагния (3 М в $\text{Et}^{\wedge}\text{O}$, 24 мл) при -78°C , после чего полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К полученному раствору по каплям добавляли ацетальдегид (4,64 г, 105,3 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при нагревании до 0°C в течение 1 ч. Добавляли MeOH , и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество растворяли в ДХМ и промывали солевым раствором. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить 1-(5-бромпириимидин-2-ил)этан-1-ол (2). МС m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00196] 2-(1-Азидоэтил)-5-бромпириимидин (3) В круглодонную колбу, содержащую 1-(5-бромпириимидин-2-ил)этан-1-ол (2) (2,92 г, 14,4 ммоль), вносили ТЭА (1,75 г, 17,3 ммоль) и

ДХМ (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч, и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМФА (45 мл) и обрабатывали посредством NaN_3 (1,87 г, 28,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, а затем распределяли между EtOAc и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить 2-(1-азидоэтил)-5-бромпиримидин (**3**).

[00197] 1-(5-Бромпиримидин-2-ил)этан-1-амин (4) Готовили смесь 2-(1-азидоэтил)-5-бромпиримидина (**3**) (1,37 г, 6 ммоль) и PPh_3 (2,04 г, 9 ммоль) в MeOH (10 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Затем указанную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4). Полученную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить 1-(5-бромпиримидин-2-ил)этан-1-амин (**4**). MS m/z 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00198] Трет-бутил-(1-(5-бромпиримидин-2-ил)этил)карбамат (5) К раствору 1-(5-бромпиримидин-2-ил)этан-1-амин (**4**) (1,1 г, 5,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,3 г, 5,94 ммоль) и ТЭА (1,1 г, 10,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить трет-бутил-(1-(5-бромпиримидин-2-ил)этил)карбамат (**5**).

[00199] Трет-бутил-(1-(5-(3-нитрофенил)пиримидин-2-ил)этил)карбамат (7) В трехгорлую колбу Шленка, снабженную термометром, якорем магнитной мешалки и пробкой, добавляли (3-нитрофенил)бороновую кислоту (**6**) (0,62 г, 3,72 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 г) и безводный K_2CO_3 (0,69 г, 4,96 ммоль). Указанную колбу вакуумировали и наполняли азотом. Раствор трет-бутил-(1-(5-бромпиримидин-2-ил)этил)карбамата (**5**) (0,75 г, 2,48 ммоль) в ТГФ (12 мл) и H_2O (5 мл) добавляли с помощью шприца при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли насыщенный раствор NaCl , и полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить трет-бутил-(1-(5-(3-нитрофенил)пиримидин-2-ил)этил)карбамат (**7**). MS m/z 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00200] 1-(5-(3-Нитрофенил)пиримидин-2-ил)этан-1-амин (8) К раствору *трет*-бутил-(1-(5-(3-нитрофенил)пиримидин-2-ил)этил)карбамата (7) (0,55 г, 1,6 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли 4 н. HCl/EtOAc (10 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить 1-(5-(3-нитрофенил)пиримидин-2-ил)этан-1-амин (8).

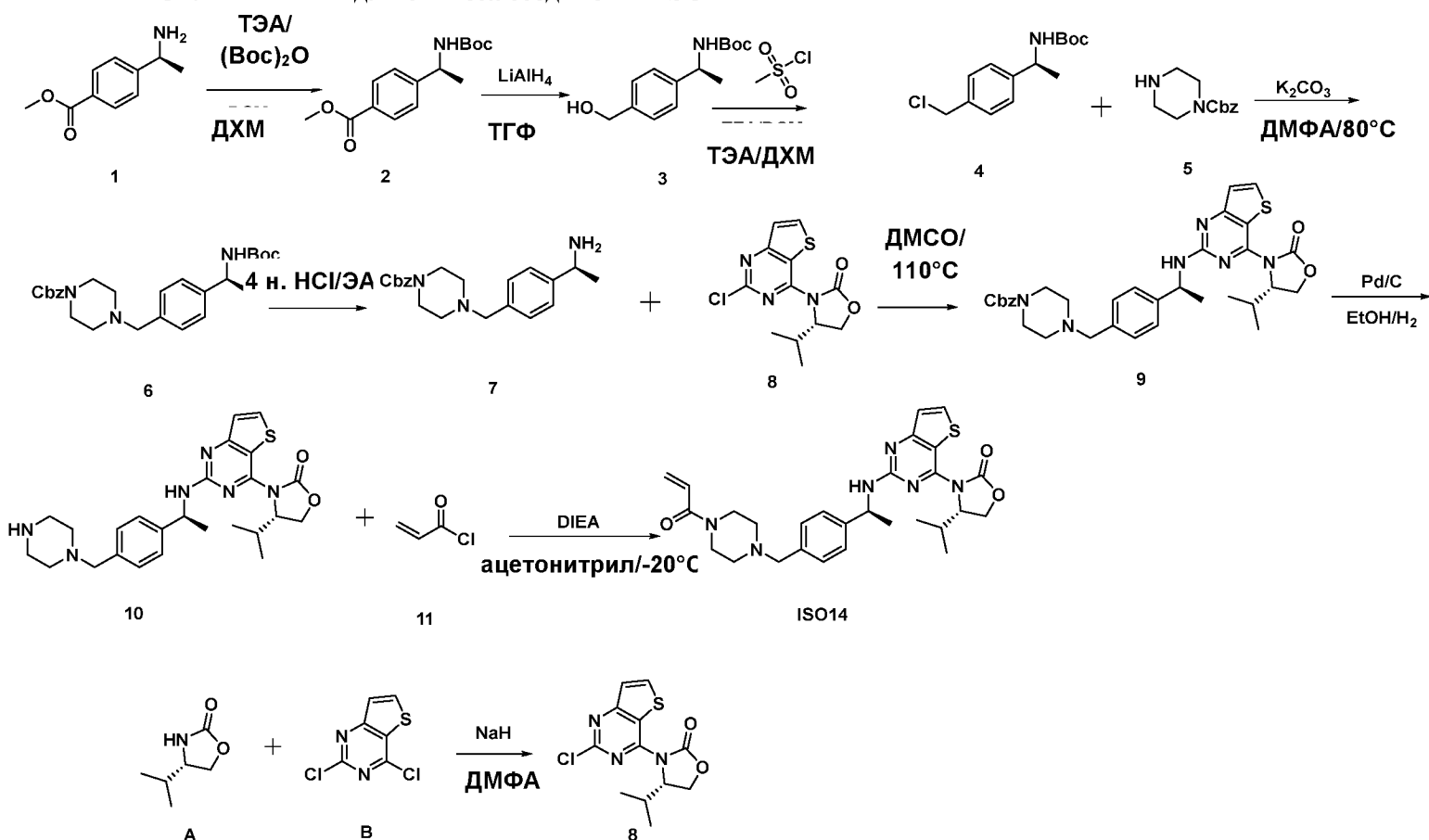
[00201] (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(5-(3-нитрофенил)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) Раствор 1-(5-(3-нитрофенил)пиримидин-2-ил)этан-1-амин (8) (0,4 г, 1,6 ммоль) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (9) (0,46 г, 1,92 ммоль) в ДМСО (5 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(5-(3-нитрофенил)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) в виде твердого вещества. MS m/z 450 [M+H]⁺.

[00202] (4S)-3-(2-((1-(5-(3-аминофенил)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (11) Смесь (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(5-(3-нитрофенил)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) (0,3 г, 0,67 ммоль) и 10% Pd-C (0,1 г) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Указанную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (4S)-3-(2-((1-(5-(3-аминофенил)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (11). MS m/z 420 [M+H]⁺.

[00203] N-(3-(2-(1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиримидин-5-ил)фенил)акриламид (ISO13) К раствору (4S)-3-(2-((1-(5-(3-аминофенил)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (11) (0,12 г, 0,29 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл) добавляли DIEA (75 мг, 0,58 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °C, а затем добавляли акрилоилхлорид (31 мг, 0,34 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и солевым

раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить N-(3-(2-(1-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)пиримидин-5-ил)фенил)акриламид (ISO13) в виде твердого вещества (30 мг, 22%). Чистый диастереомер получали с помощью преп-ТСХ. МС m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,46 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 – 8,10 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,57 – 6,45 (m, 1H), 6,34 – 6,28 (m, 1H), 5,82 – 5,74 (m, 1H), 5,20 – 4,91 (m, 1H), 4,55 – 4,11 (m, 3H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 1,62 – 1,50 (m, 3H), 0,99 – 0,72 (m, 3H), 0,61 – 0,31 (m, 3H).

Схема реакций для синтеза соединения ISO14



[00204] Метил-(S)-4-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоат (2) К раствору метил-(S)-4-(1-аминоэтил)бензоата (1) (4,9 г, 22,7 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (5,95 г, 27,3 ммоль) и ТЭА (6,97 мл, 50 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре, после чего промывали

водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир (ПЭ) 0-30%) позволяла получить метил-(S)-4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоат (**2**) в виде твердого вещества белого цвета (6,2 г, 97,6%).

[00205] Трет-бутил-(S)-(1-(4-(гидроксиметил)фенил)этил)карбамат (3) К охлажденному (0°C) раствору метил-(S)-4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоата (**2**) (7,89 г, 28,2 ммоль) в ТГФ (142 мл) добавляли раствор LiAlH_4 (1,3 г, 33,84 ммоль) в ТГФ (17 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н. раствора NaOH до прекращения выделения газа. Реакционную смесь фильтровали, промывали посредством EtOAc . После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc /ПЭ 0-30%) позволяла получить *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(гидроксиметил)фенил)этил)карбамат (**3**) в виде твердого вещества белого цвета (5,6 г, 79%). МС m/z 178,08 $[\text{M}-74+\text{H}]^+$.

[00206] Трет-бутил-(S)-(1-(4-(хлорметил)фенил)этил)карбамат (4) К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(гидроксиметил)фенил)этил)карбамата (**3**) (2,5 г, 10 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли метансульфонилхлорид (1,4 г, 12 ммоль) и ТЭА (2,02 г, 20 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc /ПЭ 0-20%) позволяла получить *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(хлорметил)фенил)этил)карбамат (**4**) в виде твердого вещества белого цвета (1,28 г, 47,4%). МС m/z 196,1 $[\text{M}-74+\text{H}]^+$.

[00207] Бензил-(S)-4-(4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (6) К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(хлорметил)фенил)этил)карбамата (**4**) (1,28 г, 4,74 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли бензиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,15 г, 5,22 ммоль) и K_2CO_3 (1,97 г, 14,22 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Затем указанную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc , и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-(S)-4-(4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (**6**) в виде твердого вещества белого цвета (0,92 г, 42,8%). МС m/z 454,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00208] Бензил-(S)-4-(4-(1-аминоэтил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (7) К раствору бензил-(S)-4-(4-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (**6**) (0,45 г, 1 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли 4 н. HCl/EtOAc (8 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего раствор подвергали экстракции посредством EtOAc. Органические слои сушили и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/ПЭ 0-50%) позволяла получить бензил-(S)-4-(4-(1-аминоэтил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (**7**) в виде твердого вещества белого цвета (0,34 г, 97%). МС m/z 354,21 $[M+H]^+$.

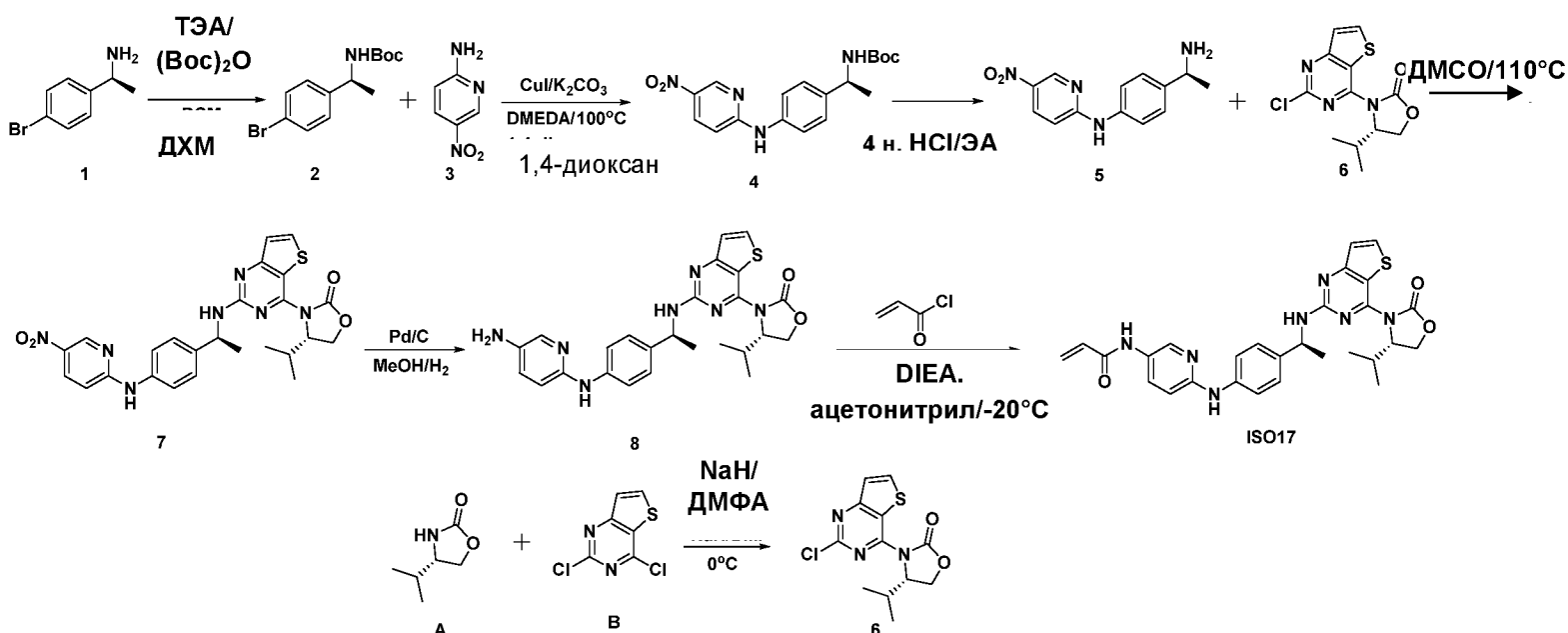
[00209] (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (8) Раствор (S)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**A**) (1,3 г, 10 ммоль) и 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (**B**) (2 г, 10 ммоль) в 10 мл ДМФА охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂. К указанному раствору медленно добавляли NaNH (0,52 г 60% суспензии, 13 ммоль), и поддерживали температуру ниже 5 °С. Через 5 мин холодную баню удаляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**8**) в виде твердого вещества белого цвета. МС m/z 298,1 $[M+H]^+$.

[00210] Бензил-4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (9) Раствор бензил-(S)-4-(4-(1-аминоэтил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (**7**) (0,35 г, 1 ммоль) и (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**8**) (0,3 г, 1 ммоль) в ДМСО (5 мл) нагревали при 110 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить бензил-4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (**9**) в виде твердого вещества белого цвета. МС m/z 615,21 $[M+H]^+$.

[00211] (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (10) Смесь бензил-4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (**9**) (0,61 г, 1 ммоль) и 10% Pd-C (0,61 г) в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Указанную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (**10**). МС m/z 481,23 [M+H]⁺.

[00212] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (ISO14) К раствору (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (**10**) (39 мг, 0,081 ммоль) в сухом ацетонитриле (1 мл) добавляли DIEA (21 мг, 0,162 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °С, а затем добавляли акрилоилхлорид (15 мг, 0,612 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**ISO14**) в виде твердого вещества белого цвета. МС m/z 535,21 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,71 (ушир., 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,76 (m, 10,4, 4,2 Гц, 1H), 6,08 (m, 2,7 Гц, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,41 – 3,37 (m, 1H), 2,30 (s, 4H), 1,44 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,48 (m, 6H).

Схема реакций для синтеза соединения ISO17:



[00213] (S)-2-(4-бромфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илий (2) К раствору (S)-1-(4-бромфенил)этан-1-амина (1) (2 г, 10 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,4 г, 11 ммоль) и ТЭА (1,27 г, 12,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-2-(4-бромфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илий (2) в виде твердого вещества белого цвета (2,9 г, 96,7%).

[00214] *Трет*-бутил-(S)-(1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)карбамат (4) В трехгорлую колбу Шленка, снабженную термометром, якорем магнитной мешалки и пробкой, добавляли 5-нитропиридин-2-амин (3) (1,38 г, 9,9 ммоль), CuI (0,95 г, 5 ммоль) и K_2CO_3 (2,49 г, 18 ммоль). Указанную колбу вакуумировали и наполняли газообразным азотом три раза. Раствор (S)-2-(4-бромфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илия (2) (2,69 г, 9 ммоль) и DMEDA (0,44 г, 5 ммоль) в диоксане (45 мл) добавляли с помощью шприца при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли насыщенный раствор NaCl , и полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить *трет*-бутил-(S)-(1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)карбамат (4) в виде желтого твердого вещества.

[00215] (S)-N-(4-(1-аминоэтил)фенил)-5-нитропиридин-2-амин (5) К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)карбамата (**4**) (1,2 г, 3,35 ммоль) в EtOAc добавляли 4 н. HCl/EtOAc (10 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-N-(4-(1-аминоэтил)фенил)-5-нитропиридин-2-амин (**5**) в виде желтого твердого вещества.

[00216] (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (6) Раствор (S)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**a**) (5,3 г, 41 ммоль) и 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (**b**) (8,4 г, 41 ммоль) в 30 мл ДМФА охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂. Медленно добавляли NaNH (2,1 г 60% суспензии, 53 ммоль). Через 5 мин холодную баню удаляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**6**) в виде твердого вещества белого цвета. МС m/z 298 [M+H]⁺.

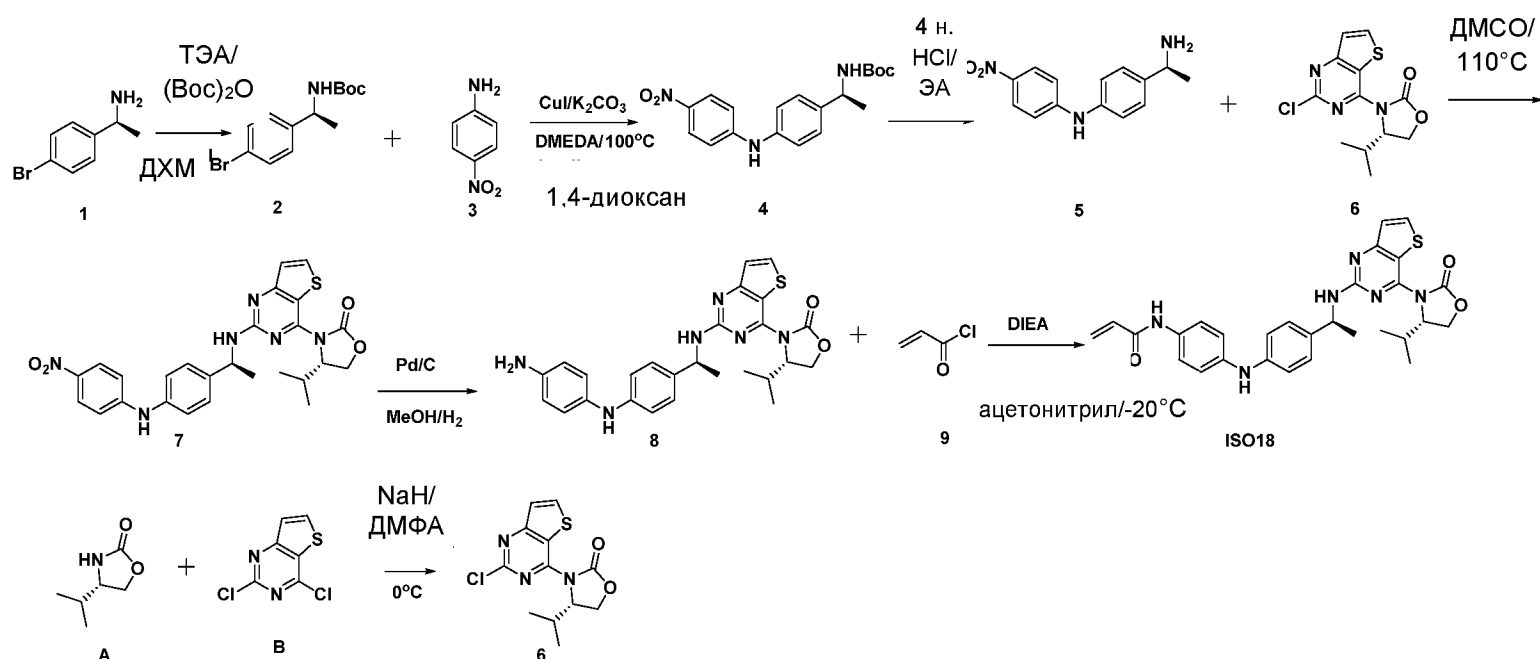
[00217] (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (7) Раствор (S)-N-(4-(1-аминоэтил)фенил)-5-нитропиридин-2-амин (**5**) (0,46 г, 1,55 ммоль) и (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**6**) (0,4 г, 1,55 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагревали при 110 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (**7**) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 520 [M+H]⁺.

[00218] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((5-аминопиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (8) Смесь (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((5-нитропиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-

ил)оксазолидин-2-она (7) (0,27 г, 0,52 ммоль) и 10% Pd-C (0,1 г) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Указанную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((5-аминопиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (8). МС m/z 490 [M+H]⁺.

[00219] N-(6-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)пиридин-3-ил)акриламид (ISO17) К раствору (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((5-аминопиридин-2-ил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (8) (0,14 г, 0,286 ммоль) в сухом ацетонитриле (3 мл) добавляли DIEA (74 мг, 0,572 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °С, а затем добавляли акрилоилхлорид (26 мг, 0,286 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Затем указанную смесь подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить N-(6-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)пиридин-3-ил)акриламид (**ISO17**) в виде твердого вещества (54 мг, 35%). МС m/z 544 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,03 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 6,26 – 6,17 (m, 1H), 5,79 – 5,65 (m, 1H), 5,15 – 4,75 (m, 2H), 4,53 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 1H), 2,57 – 2,51 (m, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,87 – 0,42 (m, 6H).

Схема реакций для синтеза соединения ISO18:



[00220] (S)-2-(4-бромфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илий (2) К раствору (S)-1-(4-бромфенил)этан-1-амина (**1**) (2 г, 10 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,4 г, 11 ммоль) и ТЭА (1,27 г, 12,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-2-(4-бромфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илий (**2**) в виде твердого вещества белого цвета (2,9 г, 96,7 %).

[00221] Трет-бутил-(S)-(1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)карбамат (4) В трехгорлую колбу Шленка, снабженную термометром, якорем магнитной мешалки и пробкой, добавляли 4-нитроанилин (**3**) (1,01 г, 7,34 ммоль), CuI (1,27 г, 6,67 ммоль) и безводный K_2CO_3 (1,84 г, 13,34 ммоль). Указанную колбу вакуумировали и наполняли азотом. Раствор (S)-2-(4-бромфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этан-1-илия (**2**) (2 г, 6,67 ммоль) и DMEDA (0,59 г, 6,67 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли с помощью шприца при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли насыщенный раствор NaCl , и полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить трет-бутил-(S)-(1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)карбамат (**4**) в виде желтого твердого вещества.

[00222] (S)-4-(1-аминоэтил)-N-(4-нитрофенил)анилин (5) К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)карбамата (**4**) (1,2 г, 3,36 ммоль) в EtOAc добавляли 4 н. HCl/EtOAc (10 мл) на ледяной бане. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-(1-аминоэтил)-N-(4-нитрофенил)анилин (**5**) в виде желтого твердого вещества.

[00223] (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (6) Раствор (S)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**a**) (5,3 г, 41 ммоль) и 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (**b**) (8,4 г, 41 ммоль) в 30 мл ДМФА охлаждали до 0 °C в атмосфере N₂. Медленно добавляли NaNH (2,1 г 60% суспензии, 53 ммоль). Через 5 мин холодную баню удаляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**6**) в виде твердого вещества белого цвета. MS m/z 298 [M+H]⁺.

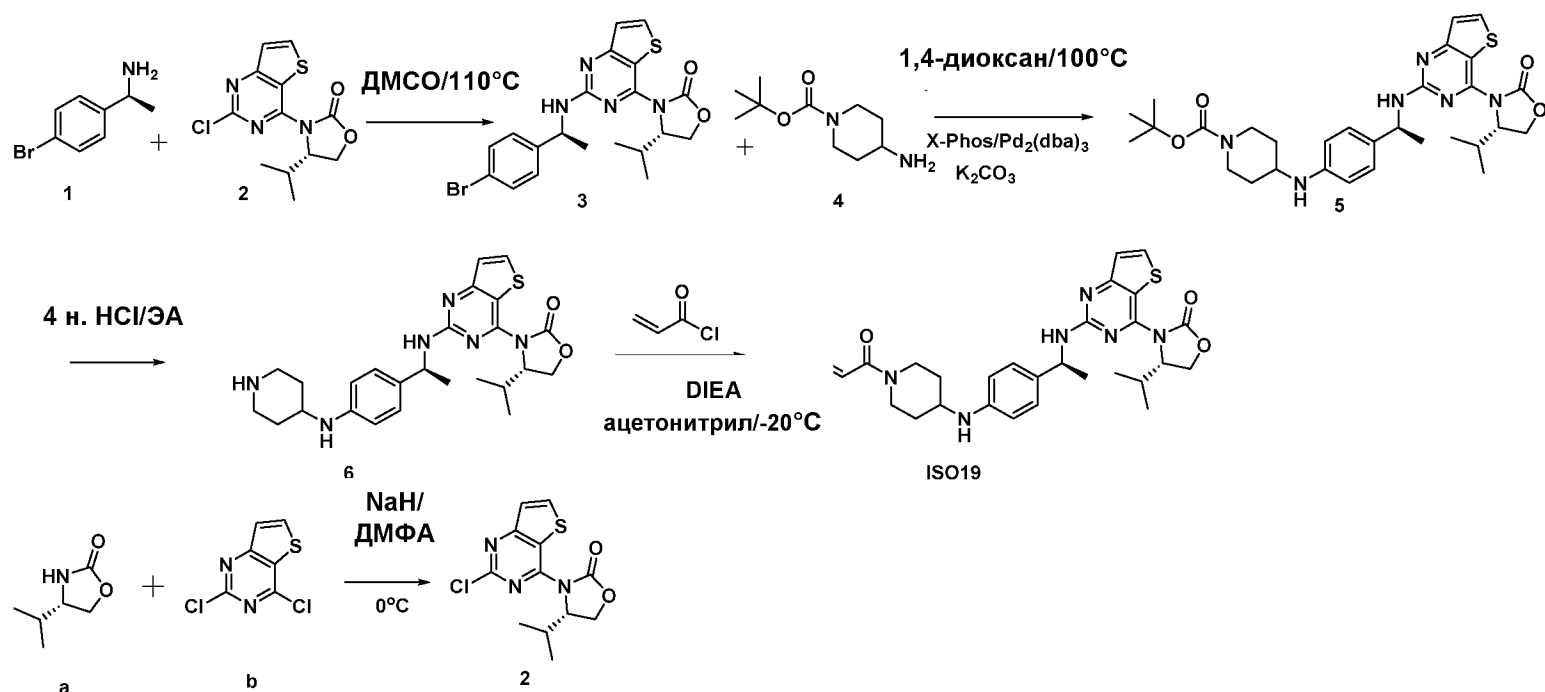
[00224] (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (7) Раствор (S)-4-(1-аминоэтил)-N-(4-нитрофенил)анилина (**5**) (0,4 г, 1,55 ммоль) и (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (**6**) (0,46 г, 1,55 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (**7**) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 519 [M+H]⁺.

[00225] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-аминофенил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (8) Смесь (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((4-нитрофенил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она

(7) (0,26 г, 0,5 ммоль) и 10% Pd-C (0,1 г) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Указанную смесь фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-аминофенил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (8). МС m/z 489 [M+H]⁺.

[00226] N-(4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)фенил)акриламид (ISO18) К раствору (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-аминофенил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (8) (70 мг, 0,14 ммоль) в сухом ацетонитриле (1 мл) добавляли DIEA (36 мг, 0,28 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -20 °С, а затем добавляли акрилоилхлорид (13 мг, 0,14 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить N-(4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)фенил)акриламид (ISO18) в виде твердого вещества (30 мг, 39 %). МС m/z 543 [M+H]⁺.

Схема реакций для синтеза соединения ISO19:



[00227] (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (2)

Раствор (S)-4-изопропилоксазолидин-2-она (a) (5,3 г, 41 ммоль) и 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (b) (8,4 г, 41 ммоль) в 30 мл ДМФА охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂. Медленно добавляли NaH (2,1 г 60% суспензии, 53 ммоль). Через 5 мин холодную баню удаляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (2) в виде твердого вещества белого цвета. МС m/z 298 [M+H]⁺.

[00228] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-бромфенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (3)

Раствор (S)-1-(4-бромфенил)этан-1-амин (1) (4 г, 20 ммоль) и (S)-3-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (2) (6,5 г, 22 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc, и органические слои промывали водой. После разделения водную фазу подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-бромфенил)этил)амино)тиено[3,2-

d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (3) в виде твердого вещества. МС m/z 462 $[M+H]^+$.

[00229] Трет-бутил-4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (5) В трехгорлую колбу Шленка, снабженную термометром, якорем магнитной мешалки и пробкой, добавляли трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (4) (0,23 г, 1,14 ммоль), X-Phos (30 мг), $Pd_2(dba)_3$ (15 мг) и безводный K_2CO_3 (0,26 г, 1,9 ммоль). Указанную колбу вакуумировали и наполняли азотом. Раствор (S)-3-(2-(((S)-1-(4-бромфенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (3) (0,44 г, 0,95 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли с помощью шприца при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли насыщенный раствор NaCl, и полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить трет-бутил-4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (5). МС m/z 581 $[M+H]^+$.

[00230] (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперидин-4-иламино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (6) К раствору трет-бутил-4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (5) (0,29 г, 0,5 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли 4 н. HCl/EtOAc (8 мл) на ледяной бане. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, pH доводили до 8-9, после чего смесь подвергали экстракции посредством EtOAc. Органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперидин-4-иламино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (6) в виде твердого вещества. МС m/z 481 $[M+H]^+$.

[00231] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (ISO19) К раствору (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперидин-4-иламино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (6) (0,1 г, 0,21 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл) добавляли DIEA (81,4 мг, 0,63 ммоль). Полученную смесь

охлаждали до -20 °C, а затем добавляли акрилоилхлорид (19,3 мг, 0,21 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем указанный раствор подвергали экстракции посредством ДХМ, и органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле позволяла получить (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)амино)фенил)этил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (**ISO19**) в виде твердого вещества. MS m/z 535 [M+H]⁺.

Таблица 1. IC₅₀ (M) иллюстративных соединений

Соединение ID:	IDH1 (R132H)	IDH1 (R132C)	IDH1
ISO1	1,32E-09	1,61E-09	9,46E-06
ISO3	3,61E-09	3,35E-09	8,52E-06
ISO4	1,05E-08	7,55E-09	> 1,00E-05
ISO5		4,67E-09	> 1,48E-06
ISO7	3,40E-07	н/д	н/д
ISO12	1,61 E-07	1,98 E-07	н/д
ISO13	1,07 E-07	2,85 E-07	н/д
ISO14	8,09 E-10	2,61 E-09	н/д

Экспериментальная часть

Испытания на биологическую активность

[00232] Соединения испытывали в отношении 3 ферментов, а именно WT IDH1, IDH1 R132C, IDH1 R132H.

[00233] Формат анализа: выработку или истощение (depletion) NADPH под действием ферментов IDH измеряли с помощью сопряженного обнаружения диафоразы и резазурина.

Протокол анализа с применением IDH1

[00234] Методика реакции для «дикого типа» (ДТ):

1. Вносят фермент/NADP в реакционном буфере в лунки реакционного планшета за исключением не содержащих фермента контрольных лунок. Добавляют буфер + NADP в лунки, не содержащие фермента.
2. Вносят соединение в 100% ДМСО в ферментную смесь. Осаждают путем центрифугирования (spin down) и предварительно инкубируют в течение 60 мин при комнатной температуре.
3. Вносят субстратную смесь для запуска реакции. Осаждают путем центрифугирования планшета и осторожно встряхивают в течение 45 минут при комнатной температуре.

[00235] Стадия обнаружения для ДТ:

4. Готовят 3X смесь смеси для обнаружения в реакционном буфере и добавляют смесь для обнаружения в реакционную смесь. Осаждают путем центрифугирования.
5. Инкубируют при комнатной температуре в течение 10 минут.
6. Проводят измерения с помощью Envision (Ex/Em= 535/590 нм).
7. Вычитают фон (среднее значение для не содержащих фермента контрольных лунок) из необработанных данных. Находят среднее значение для контрольных лунок с ДМСО и принимают значение за 100%. Умножают отношение измеренных данных к среднему значению для ДМСО-контроля на 100% для получения % активности.

[00236] Методика реакции для мутанта:

8. Вносят фермент/NADPH в реакционном буфере в лунки реакционного планшета за исключением не содержащих фермента контрольных лунок. Добавляют буфер + NADPH в лунки, не содержащие фермента.
9. Вносят соединение в 100% ДМСО в ферментную смесь. Осаждают путем центрифугирования и предварительно инкубируют в течение 60 мин при комнатной температуре.
10. Вносят субстратную смесь для запуска реакции. Осаждают путем центрифугирования планшета и осторожно встряхивают в течение 45 минут при комнатной температуре.

[00237] Стадия обнаружения (такая же, как для ДТ):

11. Готовят 3X смесь смеси для обнаружения в реакционном буфере и добавляют смесь для обнаружения в реакционную смесь. Осаждают путем центрифугирования.
12. Инкубируют при комнатной температуре в течение 10 минут.
13. Проводят измерения с помощью Envision (Ex/Em= 535/590 нм).

14. Вычитают необработанные данные из фона (среднего значения для не содержащих фермента лунок). Находят среднее значение для контрольных лунок с ДМСО и принимают значение за 100%. Умножают отношение измеренных данных к среднему значению для ДМСО-контроля на 100% для получения % активности.

Анализ молекулярной массы (M_m) интактного белка с применением метода MALDI TOF

[00238] Анализы выполняли на времяпролетном масс-спектрометре с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF) Shimadzu Biotech Axima TOF² (производитель Shimadzu Instruments). Белки анализировали в линейном режиме определения положительных ионов. Для измерения массы интактного белка прибор был настроен на диапазон масс до 75000 m/z с использованием значения импульсной экстракции ионов, составлявшего 47000, и апомиоглобина в качестве стандарта для калибровки указанного прибора. 3 мкл аликвоту каждого образца разбавляли 7 мкл 0,1% трифторуксусной кислоты (ТФУ), после чего с помощью устройства micro C4 ZipTip проводили обессоливание и осаждение непосредственно на мишень MALDI с применением синапиновой кислоты в качестве матрицы десорбции (10 мг/мл в смеси 50:50 0,1% ТФУ: ацетонитрил).

[00239] Описание изобретения заявителем в настоящем документе приведено с помощью предпочтительных вариантов реализации со ссылкой на чертежи, на которых одинаковые номера обозначают одинаковые или сходные элементы. Во всем настоящем описании ссылка на «один из вариантов реализации», «вариант реализации» или аналогичную формулировку означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом реализации, включены по меньшей мере в один из вариантов реализации настоящего изобретения. Таким образом, в всем настоящем описании все фразы «в одном из вариантов реализации», «в варианте реализации» и аналогичные фразы могут, но не обязательно, относиться к одному и тому же варианту реализации.

[00240] Описанные признаки, структуры или характеристики приведенного заявителем описания изобретения могут быть объединены любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах реализации. В настоящем описании многочисленные конкретные подробности приводятся для обеспечения полного понимания вариантов реализации настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что композиция и/или способ, предложенные заявителем, могут быть применены на практике без одной или нескольких конкретных деталей или с другими способами, компонентами,

веществами и тому подобным. В иных случаях хорошо известные структуры, вещества или операции не представлены или не описаны подробно, чтобы не затруднять понимание аспектов настоящего описания.

[00241] В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают ссылки на формы множественного числа кроме случаев, когда из контекста явно следует иное.

[00242] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют те же значения, которые обычно подразумеваются специалистом в данной области техники. Несмотря на то, что при практическом применении или испытании настоящего изобретения также могут быть использованы любые способы и вещества, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, предпочтительными являются способы и вещества, описанные в настоящем документе. Представленные в настоящем описании способы кроме конкретной раскрытой последовательности могут быть выполнены в любой логически возможной последовательности.

Включение посредством ссылки

[00243] В настоящем описании приведены ссылки и цитаты, указывающие на другие документы, такие как патенты, патентные заявки, патентные публикации, журналы, книги, бумажные источники, содержимое веб-сайтов. Все такие документы полностью включены в настоящее описание посредством ссылок для любых целей. Любой материал или его часть, которые, как указано, включены в настоящее описание посредством ссылок, но которые противоречат существующим определениям, заявлениям или другому материалу, раскрывающему настоящее изобретение, явно изложенному в настоящем описании, включены только в той степени, в которой не возникает никакого противоречия между этим включенным материалом и материалом, раскрывающим настоящее изобретение. В случае возникновения противоречия, оно должно быть разрешено в пользу настоящего описания, так как оно является предпочтительным.

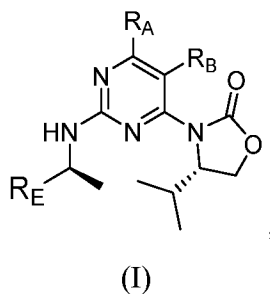
Эквиваленты

[00244] Приведенные типичные примеры предназначены для того, чтобы помочь проиллюстрировать настоящее изобретение, и не предназначены и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем настоящего изобретения. Более того, для

специалистов в данной области техники из полного содержания настоящего документа, включая включенные в него примеры и ссылки на научные и патентные источники, станут очевидными различные модификации настоящего изобретения и многие другие варианты его реализации в дополнение к тем, которые представлены и описаны в настоящем документе. Указанные примеры содержат важную дополнительную информацию, пояснения и указания, которые могут быть адаптированы к практическому применению настоящего изобретения в различных вариантах его реализации и их эквивалентах.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ (с исправленными техническими ошибками)

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I):



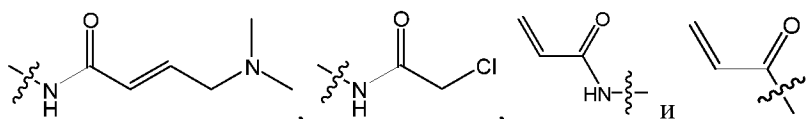
где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN , CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

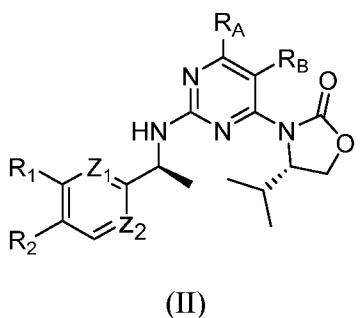
R_E представляет собой группу, содержащую электрофильную активную группу,

или его фармацевтически приемлемая форма.

2. Соединение по п. 1, в котором R_E содержит группу, выбранную из:



3. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структурную формулу (II):

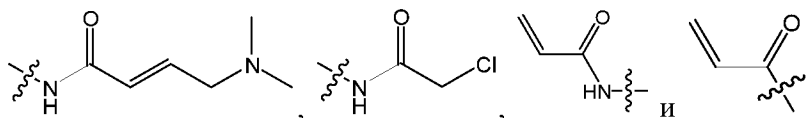


где

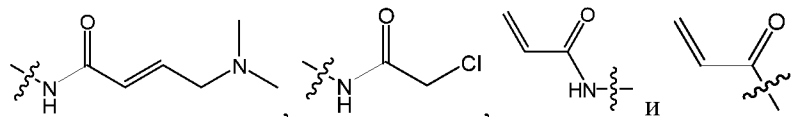
Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N ;

R_1 представляет собой H или атом галогена; и

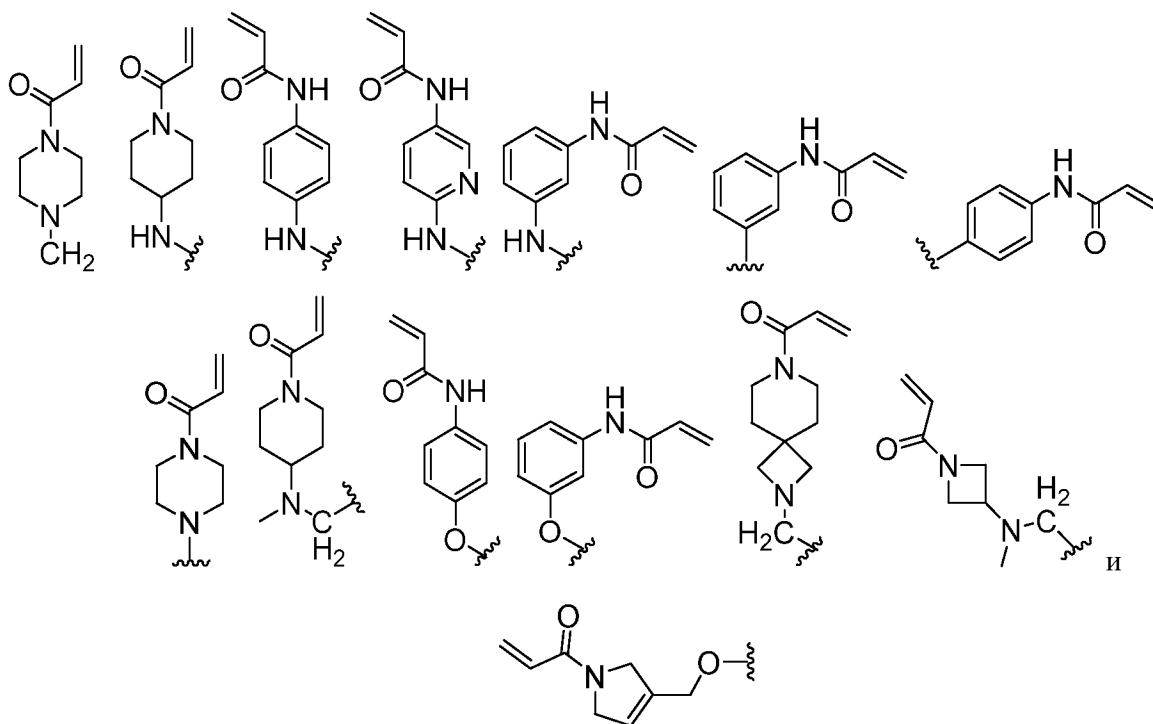
R_2 содержит группу, выбранную из пиперидинильного, пиперазинильного, фенильного, пиридинильного, пирролильного и азетидинильного фрагментов и/или содержит электрофильную активную группу, выбранную из:



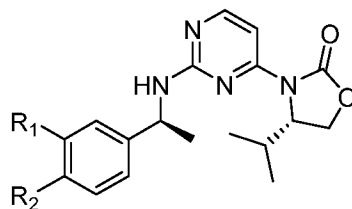
4. Соединение по п. 3, в котором R_1 представляет собой H.
5. Соединение по п. 3, в котором R_1 представляет собой атом галогена.
6. Соединение по любому из пп. 3-5, в котором R_2 представляет собой $Q-R_6$, где Q представляет собой CH_2 , NH или O, R_6 содержит группу, выбранную из:



7. Соединение по любому из пп. 3-5, в котором R_2 представляет собой $Q-R_6$, где Q представляет собой CH_2 , NH или O, и R_6 содержит пиперидинильный, пиперазинильный, фенильный, пиридинильный, пирролильный или азетидинильный фрагмент и электрофильную группу.
8. Соединение по п. 6 или 7, в котором R_6 выбран из группы, состоящей из:

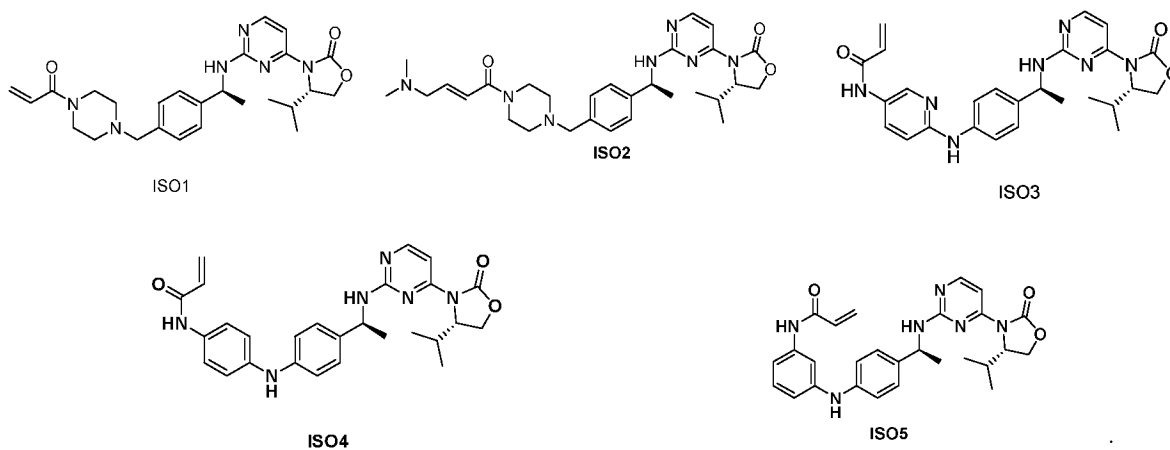


9. Соединение по любому из пп. 3-8, в котором R_A представляет собой H, R_B представляет собой H, Z_1 представляет собой CH, и Z_2 представляет собой CH, и указанное соединение имеет структурную формулу (II-1):

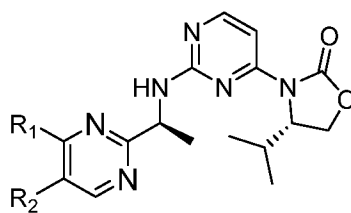


(II-1)

10. Соединение по п. 9, выбранное из группы, состоящей из:

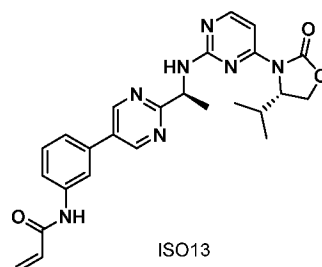
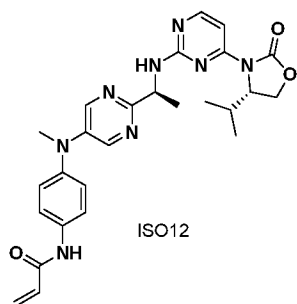


11. Соединение по любому из пп. 3-8, в котором R_A представляет собой H, R_B представляет собой H, Z_1 представляет собой N, и Z_2 представляет собой N, и указанное соединение имеет структурную формулу (II-2):

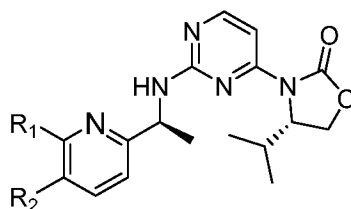


(II-2)

12. Соединение по п. 11, выбранное из группы, состоящей из:

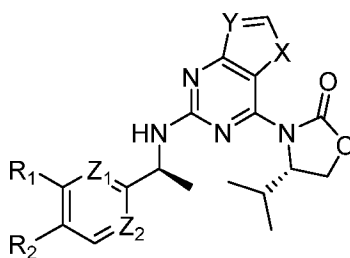


13. Соединение по любому из пп. 3-8, в котором R_A представляет собой H, R_B представляет собой H, Z_1 представляет собой N, и Z_2 представляет собой CH, и указанное соединение имеет структурную формулу (II-3):



(II-3)

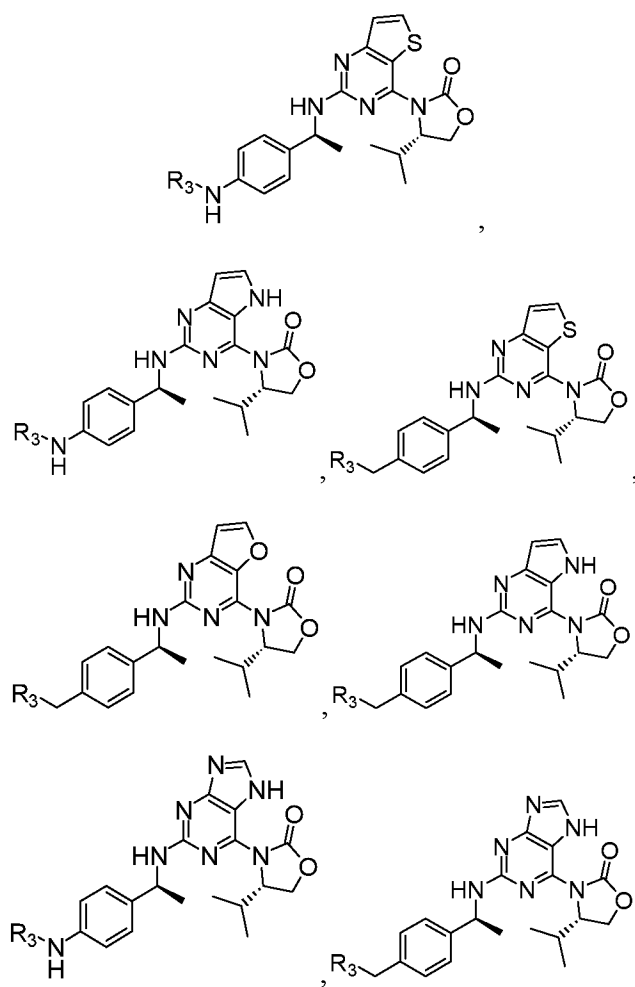
14. Соединение по любому из пп. 3-8, в котором R_A и R_B совместно представляют собой $-Y=CH-X-$, где X представляет собой S, O или NH, и Y представляет собой CH или N, и указанное соединение имеет структурную формулу (II-4):

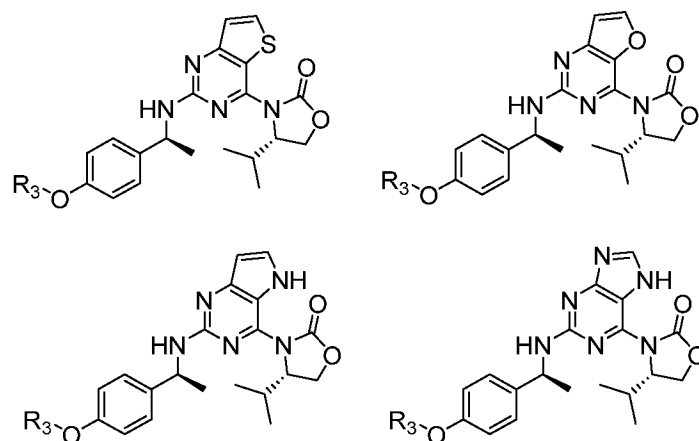


(II-4)

15. Соединение по п. 14, в котором X представляет собой S, и Y представляет собой CH.
16. Соединение по п. 14, в котором X представляет собой O, и Y представляет собой CH.

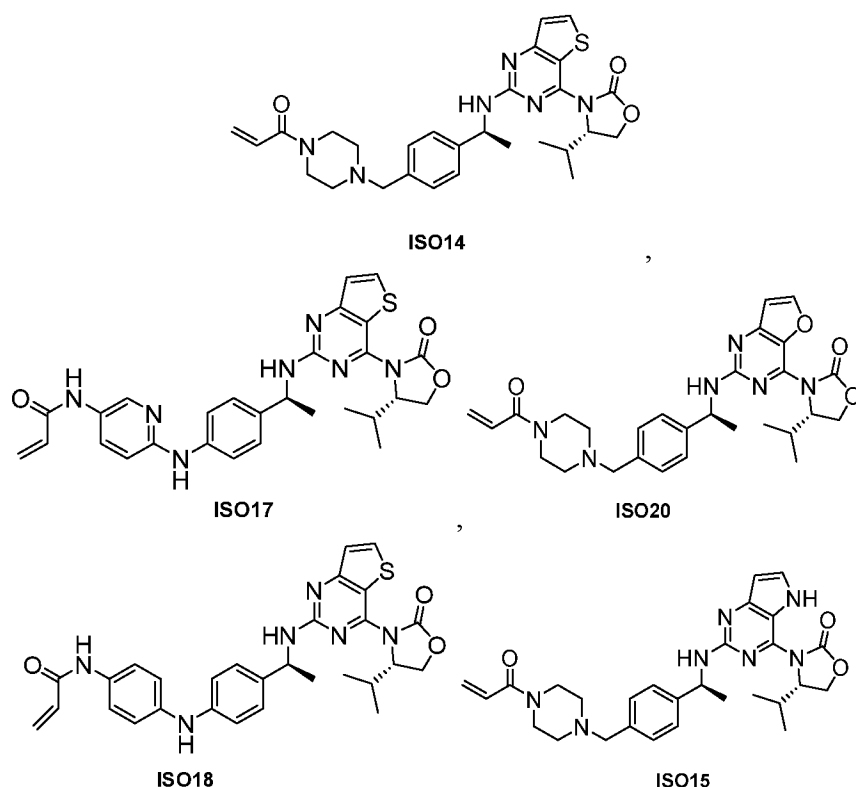
17. Соединение по п. 14, в котором X представляет собой NH, и Y представляет собой CH.
18. Соединение по любому из пп. 14-17, в котором Z_1 и Z_2 представляют собой CH.
19. Соединение по любому из пп. 14-17, в котором Z_1 представляет собой N, и Z_2 представляет собой CH.
20. Соединение по любому из пп. 14-17, в котором Z_1 представляет собой N, и Z_2 представляет собой N.
21. Соединение по п. 14-20, выбранное из группы, состоящей из:



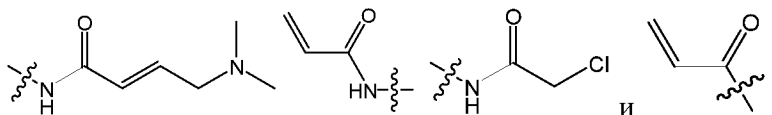


где R_3 содержит циклическую насыщенную или ненасыщенную группу с 5-7-членным кольцом, выбранным из пиперидинильного, пиперазинильного, фенильного, пиридинильного, пирролильного и азетидинильного фрагментов, состоящую из электрофильной группы.

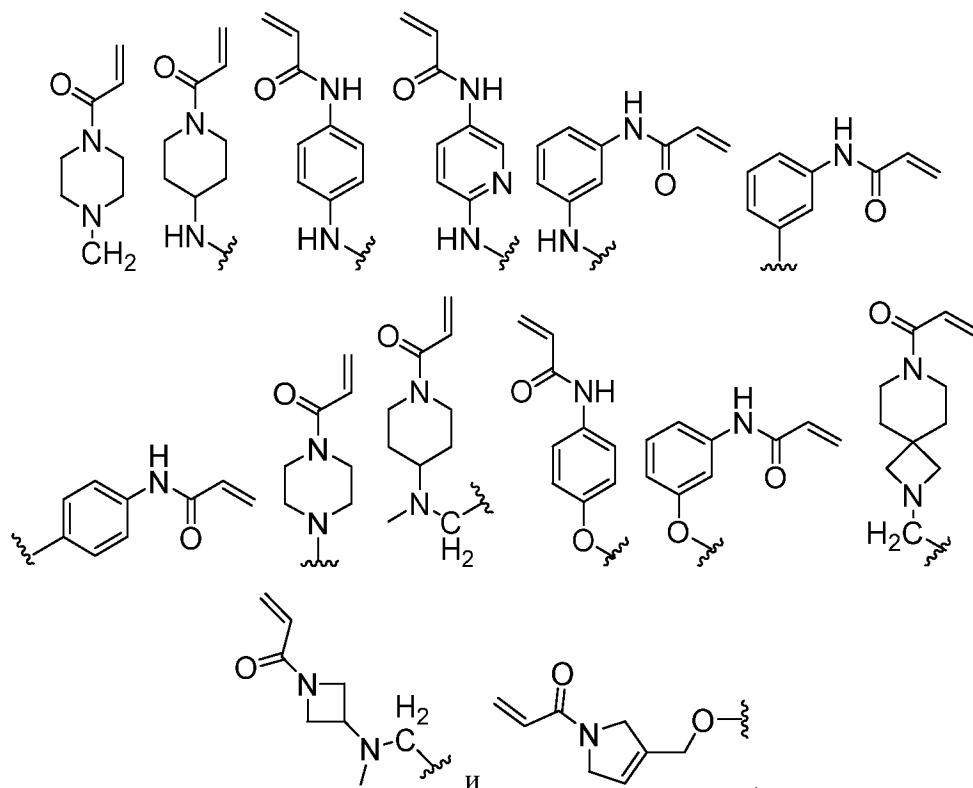
22. Соединение по п. 14-21, выбранное из группы, состоящей из:



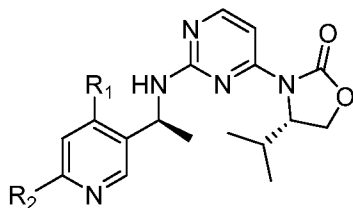
25. Соединение по п. 23, в котором R_1 представляет собой атом галогена.
26. Соединение по любому из пп. 23-25, в котором R_2 представляет собой Q- R_6 , где Q представляет собой CH_2 , NH или O, R_6 содержит пиперидинильный, пиперазинильный, фенильный, пиридинильный, пирролильный или азетидинильный фрагмент и электрофильную группу, выбранную из:



27. Соединение по п. 26, в котором R_6 выбран из группы, состоящей из:

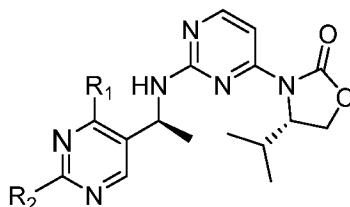


28. Соединение по любому из пп. 23-27, в котором R_A представляет собой H, R_B представляет собой H, Z_1 представляет собой N, Z_2 представляет собой CH , и указанное соединение имеет структурную формулу (III-1):



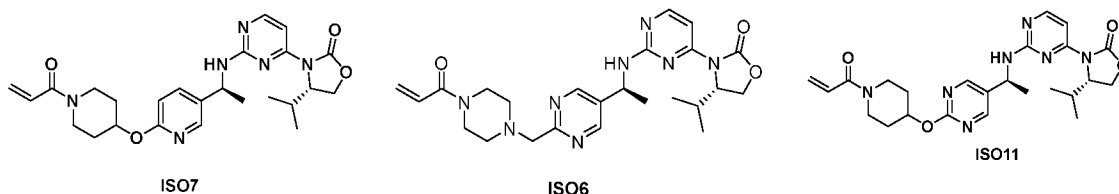
(III-1)

29. Соединение по любому из пп. 23-27, в котором R_A представляет собой H, R_B представляет собой H, Z_1 представляет собой N, Z_2 представляет собой N, и указанное соединение имеет структурную формулу (III-2):

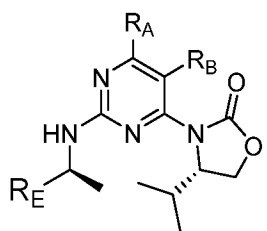


(III-2)

30. Соединение по п. 28 или 29, выбранное из группы, состоящей из



31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-30 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.
32. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее структурную формулу (I):



(I)

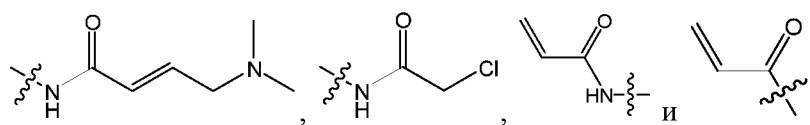
где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

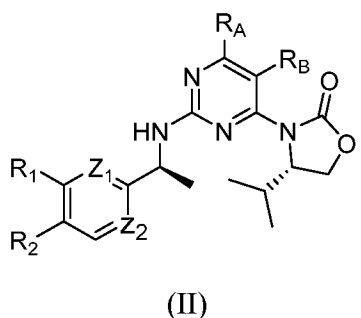
R_E представляет собой группу, содержащую электрофильную активную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

33. Фармацевтическая композиция по п. 32, в которой R_E содержит группу, выбранную из:



34. Фармацевтическая композиция по п. 32 или 33, содержащая соединение, имеющее структурную формулу (II):



где

Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

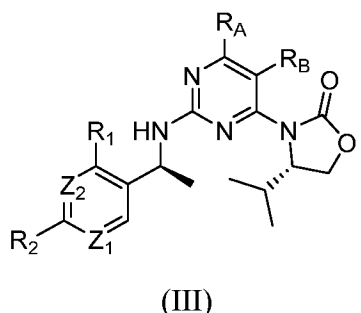
R_1 представляет собой H или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

35. Фармацевтическая композиция по п. 32 или 33, содержащая соединение, имеющее

структурную формулу (III):



где

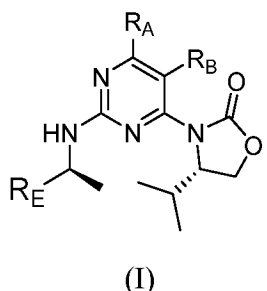
Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

R_1 представляет собой H или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

36. Единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 32-35.
37. Способ лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

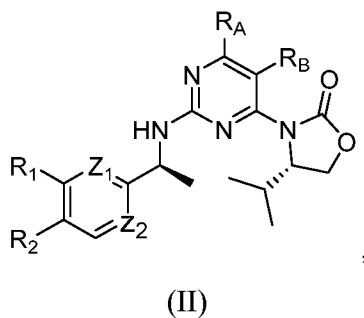
каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами

углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

R_E представляет собой группу, содержащую электрофильную активную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму, в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

38. Способ лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (II):



где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN, CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N;

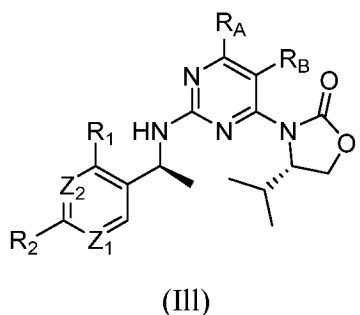
R_1 представляет собой H или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму, в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая

человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

39. Способ лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (III):



где

каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H или галоген, CN , CF_3 , алкиламин, алкокси и алкильную группу, или R_A и R_B совместно с двумя атомами углерода ($-C=C-$) пиримидинового кольца, к которым соответственно присоединены R_A и R_B , образуют 5-членное ароматическое кольцо;

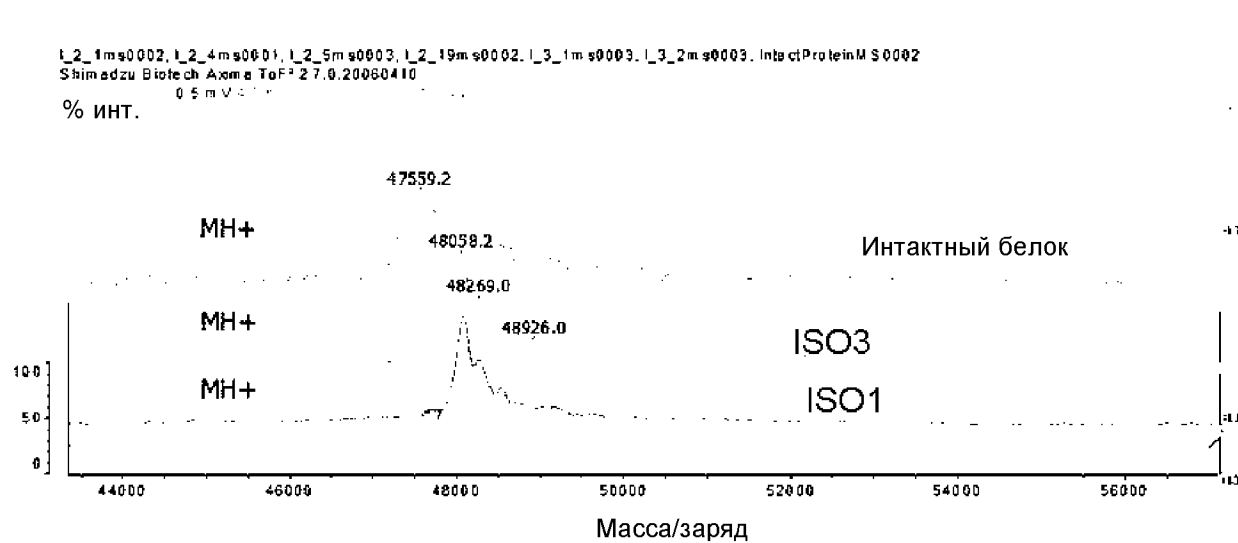
Z_1 и Z_2 независимо представляют собой CH или N ;

R_1 представляет собой H или атом галогена; и

R_2 представляет собой функциональную группу, которая содержит электрофильную группу, или его фармацевтически приемлемую форму в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более видов рака или связанного с ними заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

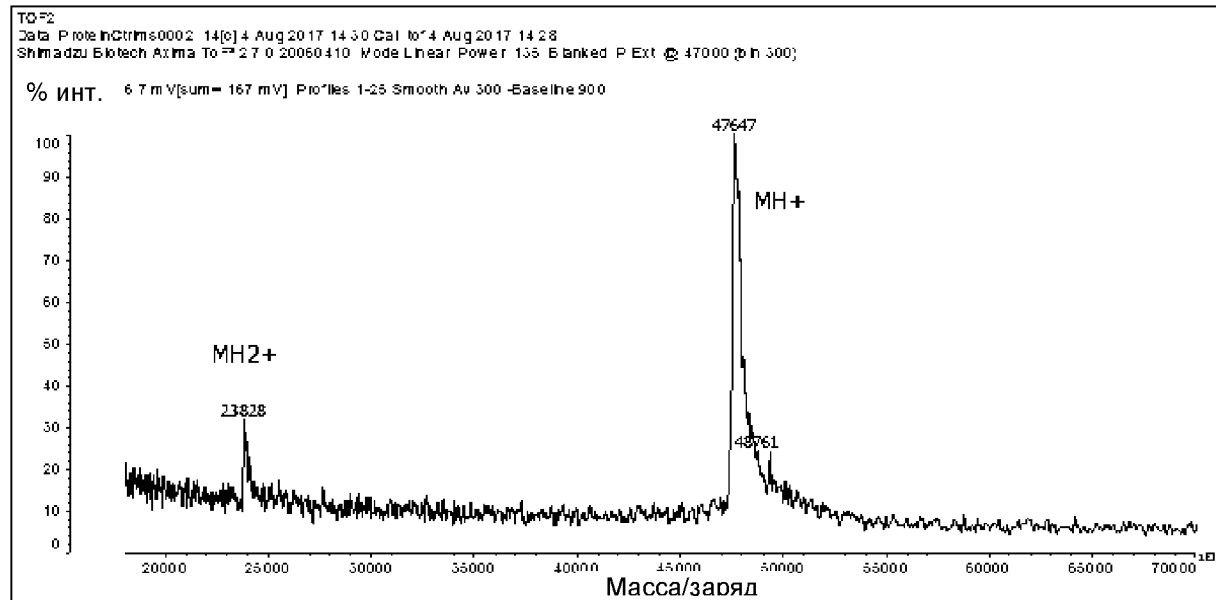
40. Способ по любому из пп. 37-39, в котором указанные один или более видов рака включают рак крови или гематологическое злокачественное новообразование.
41. Способ по п. 40, в котором указанные один или более видов рака выбраны из В-клеточных острых лимфобластных лейкозов, В-клеточных острых лимфобластных лейкозов, хронического миеломоноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, лимфомы, миелодиспластического синдрома, миелопролиферативных

новообразований и миелопролиферативных новообразований.

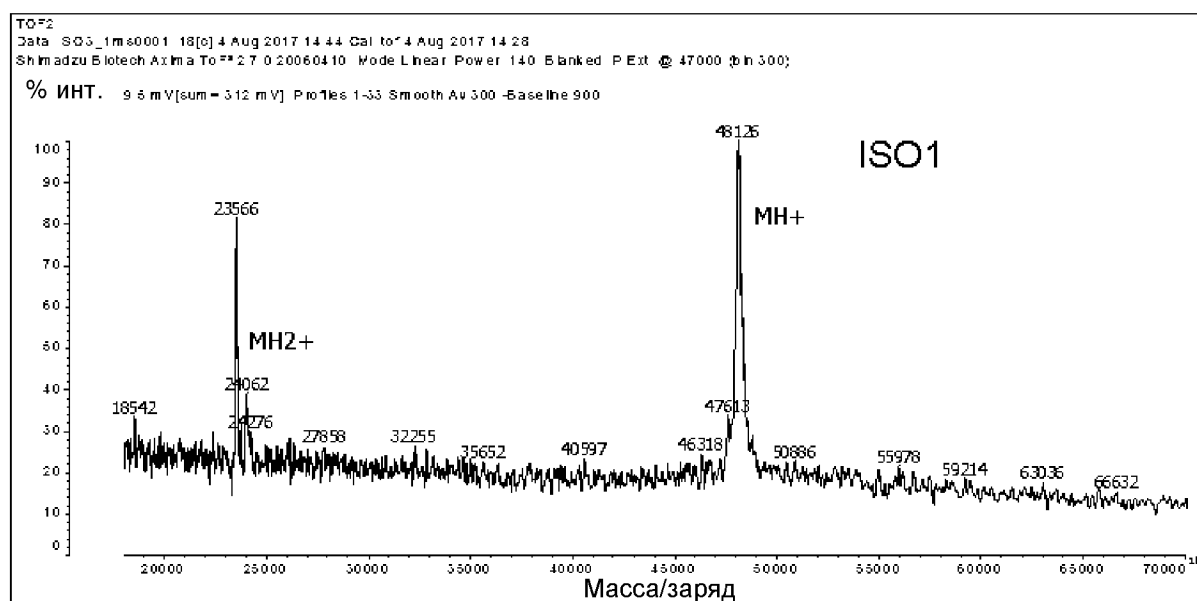


ФИГ. 1

Белок-контроль



ФИГ. 2



ФИГ. 3