

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035063**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.23

(21) Номер заявки
201890329

(22) Дата подачи заявки
2015.04.10

(51) Int. Cl. **C07D 475/10** (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ROR ГАММА

(31) **61/979,231**

(32) **2014.04.14**

(33) **US**

(43) **2018.07.31**

(62) **201691978; 2015.04.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Баконий Джоанна, Брунетте Стивен
Ричард, Коллин Делфин, Хьюз Роберт
Оуэн, Ли Сян, Лян Шуан, Сибли
Роберт, Тёрнер Майкл Роберт, Ву
Лифэнь, Чжан Цян (US)**

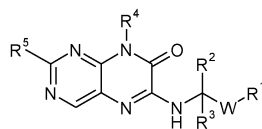
(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) PASHA M. KHAN ET AL.: "Small molecule amides as potent ROR-[gamma] selective modulators", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 23, no. 2, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 532-536, XP055073469, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.11.025 the whole document

R.O. HUGHES ET.AL.: "Investigation of aminopyridiopyrazinones as PDE5 inhibitors: evaluation of modifications to central ring system", BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 19, 2009, pages 4092-4096, XP002740794, table 1

WO-A1-03024966
WO-A2-2009022185

(57) Изобретение охватывает соединения формулы (I)



(I)

где переменные определены здесь, пригодные для модуляции ROR γ и лечения заболеваний, связанных с модуляцией ROR γ . Изобретение также охватывает способы получения соединений формулы (I) и содержащие их фармацевтические препараты.

B1

035063

035063

B1

Предпосылки создания изобретения

Область техники

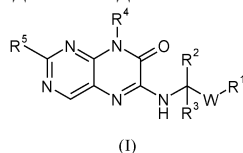
Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые модулируют активность ROR γ , и их применению в качестве лекарственных средств.

Общая информация

ROR γ (рецептор ретиноевой кислоты, связанный с "сиротским" рецептором гамма) (также называемый "ROR γ t") представляет собой фактор транскрипции, принадлежащий к надсемейству стероидных рецепторов гормонов (обзор в Jetten 2006. Adv. Dev Biol. 16:313-355). ROR γ был идентифицирован как транскрипционный фактор, который необходим для дифференцировки Т-клеток и секреции интерлейкина 17 (IL-17) из подгруппы Т-клеток, которые называются клетки Th₁₇ (Ivanov, Cell 2006, 126, 1121-1133). Логическое обоснование применения ROR γ целевой терапии для лечения хронических воспалительных заболеваний основывается на новых данных, что клетки Th₁₇ и цитокин IL-17 способствуют инициации и прогрессированию патогенеза некоторых аутоиммунных заболеваний, включая псориаз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и болезнь Крона (обзор в Miossec, Nature Drug Discovery 2012, 11, 763-776; см. также Khan et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536). Результаты последних клинических испытаний с нейтрализующими антителами к IL-17 и его рецептору IL-17RA (Leonardi 2012, New England Journal of Medicine, 366, 1190-1199; Papp 2012, New England Journal of Medicine 366, 1181-1189) при псориазе подчеркивают роль IL-17 в патогенезе этого заболевания. В качестве такого ослабления секреции IL-17 из активированных Th₁₇ Т-клеток через ингибирование ROR γ может предложить подобный терапевтический эффект.

Краткое описание изобретения

Изобретение включает в себя новый класс гетероароматических соединений и способов для получения и использования их же, указанные соединения, имеющие общую структуру формулы (I), где группы-заместители являются такими, как определено в данном описании



Эти соединения могут быть применены для лечения аутоиммунных и аллергических расстройств, в чем они проявляют хорошее модулирующее действие при ROR γ .

Подробное описание изобретения

Используемые определения и условные обозначения.

Термины, которые конкретно не определены здесь, имеют значения, которые должны быть очевидны для специалиста в данной области в свете общего описания и контекста в целом.

Как используется в данном описании, применяются следующие определения, если не указано иное.

Использование префикса C_{x-y}, где x и y каждый представляет собой натуральное число, указывает на то, что цепная или кольцевая структура или сочетание цепной и кольцевой структур в целом, что указано и упоминается в прямой связи, может состоять максимум из y и минимум x числа атомов углерода.

В общем, для групп, включающих две или более подгруппы, если не указано иное, последняя названная подгруппа является точкой присоединения радикала, например заместитель "арил-C₁₋₃алкил" означает арильную группу, которая привязана к C₁₋₃алкильной группе, последняя из которых связана с ядром или группой, к которой заместитель присоединен. Тем не менее, если связь изображается как раз перед первым именем подгруппы, то в первую очередь названная подгруппа является точкой присоединения радикала, например заместитель "-S(O)_nC₁₋₆алкил" означает C₁₋₆алкильную группу, которая связана с S(O)_n группой, последняя из которых связана с ядром или группой, к которой присоединен заместитель.

Алкил обозначает моновалентные насыщенные углеводородные цепи, которые могут присутствовать как в прямоцепочечной (неразветвленной), так и разветвленной форме. Если алкил замещен, то замещение может происходить независимо друг от друга посредством моно- или полизамещения в каждом случае на всех водороднесущих атомах углерода.

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

Дополнительные примеры алкила представляют собой метил (Me; -CH₃), этил (Et; -CH₂CH₃), 1-пропил (н-пропил; н-Pr; -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (и-Pr; изопропил; -CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-бутил (н-бутил; н-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (изобутил; и-Bu; -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-бутил (втор-бутил; втор-Bu; -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (трет-бутил; т-Bu; -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-метил-1-бутил (изопентил; -CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 2,2-диметил-1-пропил (неопентил; -CH₂C(CH₃)₃), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 1-гексил (н-гексил; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил

$(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))$, 2-метил-2-пентил $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 3-метил-2-пентил
 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 4-метил-2-пентил $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, 3-метил-3-пентил
 $(-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$, 2-метил-3-пентил $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, 2,3-диметил-2-бутил
 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, 3,3-диметил-2-бутил $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, 2,3-диметил-1-бутил
 $(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)$, 2,2-диметил-1-бутил $(-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 3,3-диметил-1-бутил
 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, 2-метил-1-пентил $(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 3-метил-1-пентил
 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 1-гептил (н-гептил), 2-метил-1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил, 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-диметил-1-пентил, 2,2,3-триметил-1-бутил, 3-этил-1-пентил, 1-октил (н-октил), 1-нонил (н-нонил); 1-децил (н-децил) и т.д.

Под терминами "пропил", "бутил", "пентил", "гексил", "гептил", "октил", "нонил децил" и т.д. без какого-либо дополнительного определения подразумеваются насыщенные углеводородные группы с соответствующим числом атомов углерода, где включены все изомерные формы.

Вышеуказанное определение также применяется, если алкил является частью другой алкильной (объединенной) группы, такой, как, например, C_{x-y} алкиламино или C_{x-y} алкокси.

В отличие от алкила алкенил, когда его используют отдельно или в комбинации, состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, где по меньшей мере два соседних атома углерода соединены друг с другом двойной связью С-С и атом углерода может быть только частью одной двойной связи С-С. Если в алкиле, как определено выше, есть по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на соседних атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, образуется соответствующий алкенил.

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

В отличие от алкила алкинил при использовании отдельно или в комбинации состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, где по меньшей мере два соседних атома углерода соединены между собой тройной связью С-С. Если в алкиле, как определено выше, есть по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае при соседних атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются, чтобы сформировать еще две связи, и формируется соответствующий алкинил.

Галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) при использовании отдельно или в комбинации является производным от ранее определенного алкила (алкенила, алкинила) путем замены одного или более атомов водорода в углеводородной цепи независимо друг от друга с помощью атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. Если галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) должен быть дополнительно замещен, то замена может происходить независимо друг от друга в виде моно- или полизамещений в каждом случае на всех водороднесущих атомах углерода.

Примеры галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила) представляют собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ и т.д.

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

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к неароматическому от 3- до 12-членному (но предпочтительно от 3- до 6-членному) моноциклическому карбоциклическому радикалу или неароматическому от 6- до 10-членному конденсированному бициклическому, мостиковому бициклическому пропеллану или спироциклическому карбоциклическому радикалу. C_{3-12} циклоалкил может быть или насыщенным или частично ненасыщенным, и карбоцикл может быть присоединен любым атомом цикла, что приводит к образованию стабильной структуры. Неограничивающие примеры от 3- до 10-членных моноциклических карбоциклов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептанил, циклогептенил и циклогексанон.

Неограничивающие примеры от 6- до 10-членных конденсированных бициклических карбоциклических радикалов включают бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан и бицикло[4.4.0]деканил (декагидронафтаденил). Неограничивающие примеры от 6- до 10-членных мостиковых бициклических карбоциклических радикалов включают бицикло[2.2.2]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, и бицикло[3.2.1]октанил. Неограничивающие примеры от 6- до 10-членных пропеллановых карбоциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, [1.1.1]пропеллан, [3.3.3]пропеллан и [3.3.1]пропеллан. Неограничивающие примеры от 6- до 10-членных спироциклических карбоциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, спиро[3,3]гептанил, спиро[3,4]октанил и спиро[4,4]гептанил.

Термин "гетероциклил", используемый отдельно или в комбинации, относится к гетероциклической кольцевой системе, которая содержит 2-10 атомов углерода и от одного до четырех атомов кольцевых гетероатомов, выбранных из NH, NR', кислорода и серы, где R' представляет собой C_{1-6} алкил и включает в себя стабильный неароматический 4-8-членный моноциклический гетероциклический радикал или стабильный неароматический от 6- до 11-членный конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклический радикал. Гетероцикл может быть либо полностью насыщенным или частично ненасыщенным. В одном варианте осуществления гетероцикл представляет

собой C_{3-6} гетероцикл, т.е. содержащий от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Неограничивающие примеры неароматических моноциклических гетероциклических радикалов включают тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиранил, тетрагидропиранил, диоксанил, тиоморфолинил, 1,1-диоксо-1-лямбда₆-тиоморфолинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и азепинил. Неограничивающие примеры неароматических от 6- до 11-членных конденсированных бициклических радикалов включают октагидроиндолил, октагидробензофуранил и октагидробензотиофенил. Неограничивающие примеры неароматических от 6- до 11-членных мостиковых бициклических радикалов включают 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил и 3-азабицикло[3.2.1]октанил. Неограничивающие примеры неароматических от 6- до 11-членных спироциклических гетероциклических радикалов включают 7-аза-спиро[3,3]гептанил, 7-спиро[3,4]октанил и 7-аза-спиро[3,4]октанил. Сера и азот могут необязательно присутствовать во всех возможных стадиях окисления (сера→сульфоксид $-SO-$, сульфон $-SO_2-$; азот→Н-оксид).

Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации, относится к ароматическому углеводородному кольцу, содержащему от 6 до 14 атомов углерода в кольце (например, C_{6-14} арил, предпочтительно C_{6-10} арил). Термин C_{6-14} арил включает моноциклические кольца, конденсированные кольца и бициклические кольца, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Неограничивающие примеры из C_{6-14} ариллов включают фенил, инданил, инденил, бензоциклобутанил, дигидронафтил, тетрагидронафтил, нафтил, бензоциклогептанил и бензоциклогептенил.

Используемый в данном описании термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, относится к гетероароматической кольцевой системе, содержащей 2-10 атомов углерода и 1-4 атомов гетероатомов в кольце, выбранный из N, NH, NR', O и S, где R' представляет собой C_{1-6} алкил и содержит ароматические от 5- до 6-членные моноциклические гетероарилы и ароматические от 7- до 11-членные гетероарильные или бициклические конденсированные кольца, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Неограничивающие примеры от 5- до 6-членных моноциклических гетероарильных колец включают фуранил, оксазол, изоксазол, оксадиазол, пиранил, тиазол, пиразол, пирролил, имидазол, тетразол, триазол, тиенил, тиадиазол, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил и пуринил. Неограничивающие примеры от 7- до 11-членных гетероарильных или бициклических конденсированных колец включают бензимидазол, 1,3-дигидробензоимидазол-2-он, хинолинил, дигидро-2Н-хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, индазол, тино[2,3-d]пиримидинил, индолил, изоиндолил, индазол, бензотриазол, бензофуранил, бензодиоксол, бензоксазол, бензотиазол, пиррол[2,3-b]пиридинил и имидазо[4,5-b]пиридинил. Сера и азот могут необязательно присутствовать во всех возможных стадиях окисления (сера→сульфоксид $-SO-$, сульфон $-SO_2-$; азот→Н-оксид).

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой только те, которые предполагаются быть химически стабильными, как будет понятно специалистам в данной области. Например, соединение, которое будет иметь "повешенную валентность", или карбанион не являются соединениями, рассматриваемыми в способах изобретения, описанных в данном документе.

Если специально не указано, по всему тексту описания и прилагаемой формулы изобретения данная химическая формула или название охватывает таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, изомеры E/Z и т.д.) и их рацематы, а также смеси газов в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смесей диастереоизомеров или смесей любых из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, в том числе их фармацевтически приемлемые соли, и соответствующие им несольватированные, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное.

Соединения согласно настоящему изобретению также включают свои меченные изотопами формы. Меченная изотопами форма активного агента комбинации согласно настоящему изобретению идентична указанному активному агенту, но факт в том, что один или более атомов указанного активного агента был замещен атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, которое отличается от атомной массы или массового числа, указанного атома, который обычно встречается в природе. Примеры изотопов, которые легко доступны коммерчески и которые могут быть включены в качестве активного агента комбинации согласно настоящему изобретению в соответствии с хорошо известными методами, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Активный агент комбинации согласно настоящему изобретению, его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль любого из них, которая содержит один или несколько из указанных выше изотопов и/или другие изотопы других атомов, предусматривается в пределах объема настоящего изобретения.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в пределах объема с медицинской точки зрения подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фарма-

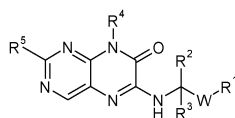
цветически приемлемых неорганических и органических кислот и оснований. Примеры подходящих кислот включают хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-п-серную, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-серную и бензолсульфоновую кислоты. Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, в то время как сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы при получении солей, пригодных в качестве промежуточных продуктов при получения соединений и их фармацевтически приемлемых солей с кислотами. Также их фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами из металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (также см. Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены с помощью реакции свободной кислоты или основания этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, таком как простой эфир, этил ацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил или их смеси.

Под терапевтически эффективным количеством соединения для целей настоящего изобретения подразумевается количество вещества, которое способно лечить симптомы болезни или облегчить эти симптомы или которое продлевает выживание пациента, которого лечат.

Варианты осуществления изобретения

Общий вариант осуществления настоящего изобретения направлен на соединение формулы (I) ниже



(I)

где

R¹ представляет собой S(O)₂Et;

R² и R³ каждый независимо выбран из следующих:

(A) -H и

(B) C₁₋₃алкил;

R⁴ представляет собой:

(A) C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

a) C₃₋₆циклоалкил;

b) 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, выбранных из NH, кислорода и серы;

c) -OR⁹;

d) -CN;

e) галоген и

f) -CF₃;

(B) C₃₋₆циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a) C₁₋₆алкил;

b) -OR⁹;

c) -CN;

d) галоген и

e) -CF₃;

(C) фенил или

(D) 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, выбранных из NH, кислорода и серы;

R⁵ представляет собой:

(A) фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

a) C₁₋₆алкил;

b) C₃₋₆циклоалкил;

c) -OR⁹;

d) -CN;

e) -CF₃ и

f) галоген; или

(B) пиридинил или пиримидинил, каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a) C₁₋₆алкил;
- b) C₃₋₆циклоалкил;
- c) -OR⁹;
- d) -CN;
- e) -CF₃;
- f) галоген;
- g) -NR⁷R⁸; и

W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиперидинил или C₃₋₁₂циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a) C₁₋₆алкил;
- b) C₃₋₆циклоалкил;
- c) -OR⁹;
- d) -CN;
- e) -CF₃;
- f) галоген;
- g) -NR⁷R⁸;
- h) -C(O)OR⁹ и
- i) -C(O)N(R⁹)₂;

R⁷, R⁸ и R⁹ каждый независимо представляет собой:

- (A) -H или
- (B) C₁₋₃алкил;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительные подварианты осуществления в различных определениях заместителей включают в себя следующие:

Варианты осуществления R² и R³ групп.

(1) R² и R³ каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

- (A) -H и
- (B) C₁₋₃алкил;

(2) R² и R³ представляют собой H.

Варианты осуществления R⁴ группы.

(1) R⁴ представляет собой:

(A) C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из C₃₋₆циклоалкила, галогена, -CF₃ и C₁₋₃алкокси; или

(B) C₃₋₆циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из C₁₋₆алкила, -CF₃ и галогена; или

(C) 5-членный гетероцикл.

Варианты осуществления R⁵ группы.

(1) R⁵ представляет собой пиридинил или пиримидинил, каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a) C₁₋₆алкил;
- b) C₃₋₆циклоалкил;
- c) -OR⁹;
- d) -CF₃ и
- e) -NR⁷R⁸; и

R⁷ и R⁸ каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

- (A) -H;
- (B) C₁₋₃алкил; и

R⁹ представляет собой C₁₋₃алкил.

(2) R⁵ представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a) C₁₋₃алкил;
- b) C₃₋₅циклоалкил;
- c) C₁₋₃алкокси и
- d) -CF₃.

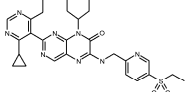
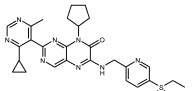
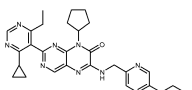
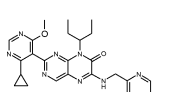
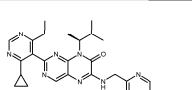
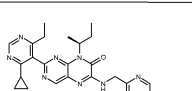
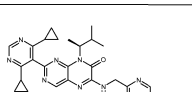
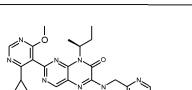
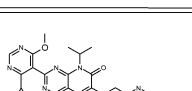
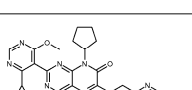
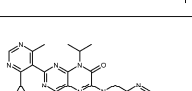
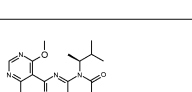
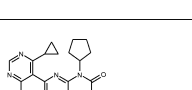
Варианты осуществления W группы.

(1) W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил или пиперидинил.

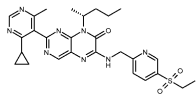
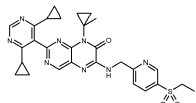
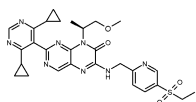
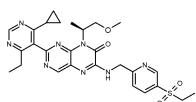
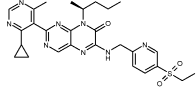
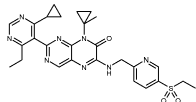
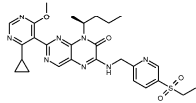
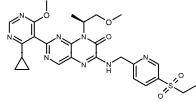
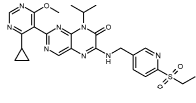
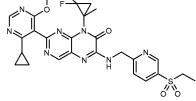
Дополнительные варианты осуществления включают в себя любые возможные комбинации выше-указанных подвариантов осуществления для R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и W.

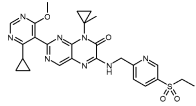
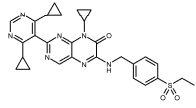
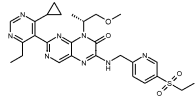
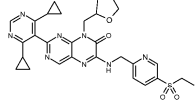
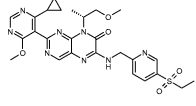
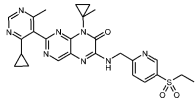
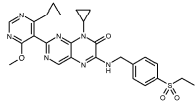
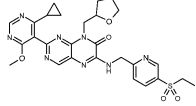
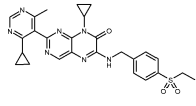
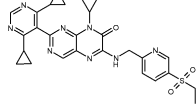
Конкретные соединения, подпадающие под объем настоящего изобретения, включают соединения, представленные в следующей табл. I, или их фармацевтически приемлемые соли.

Таблица I

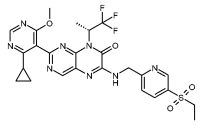
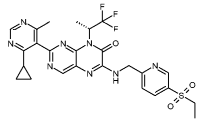
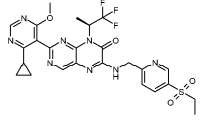
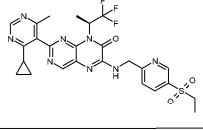
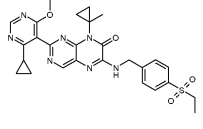
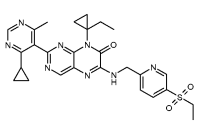
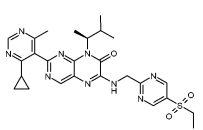
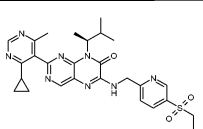
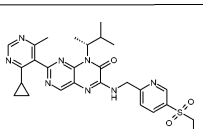
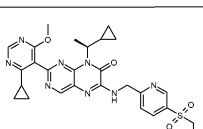
Пример	Структура	ВУ (мин)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	ВЭЖХ способ
1		1.09	563.7		A
2		0.98	547.4		A
3		1.05	561.4		A
4		1.08	565.5		A
5		1.08	563.4		A
6		1.05	549.3		A
7		1.14	575.4		A
8		1.01	551.4		A
9		1.03	537.2		A
10		1.04	563.4		A
11		0.91	521.4		A
12		1.07	565.4		A
13		1.11	573.4		A

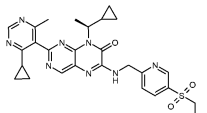
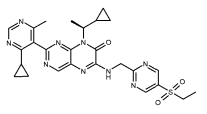
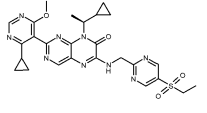
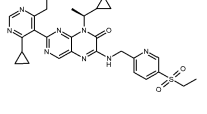
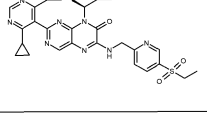
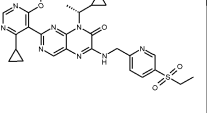
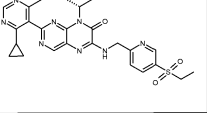
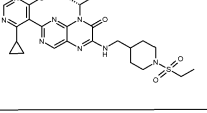
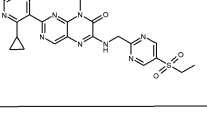
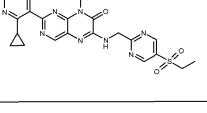
15		1.02	547.4		A
16		1.15	575.4		A
17		1.01	551.4		A
18		1.07	563.4		A
19		1.12	561.3		A
20		0.99	535.2		A
21		0.97	535.4		A
22		1.09	565.3	563.3	A
24		1.07	565.4		A
25		1.14	575.4		A

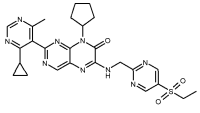
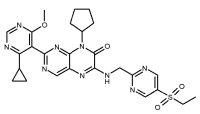
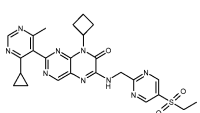
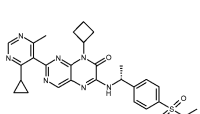
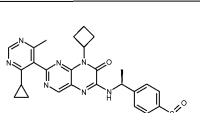
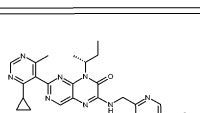
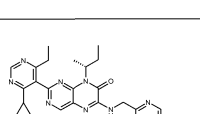
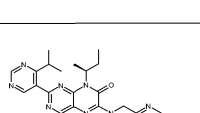
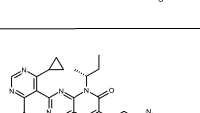
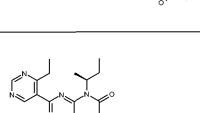
27		1.03	549.2	547.1	A
28		2.06	559.4	557.4	B
29		0.97	577.4		A
30		0.91	565.4		A
31		1.03	549.2	547.0	A
32		1.89	547.4	545.4	B
33		1.09	565.3	563.3	A
34		0.90	567.4		A
35		1.05	537.2		A
36		0.93	585.3	583.3	A

37		1.85	549.4	547.4	B
38		2.06	544.4	542.4	B
39		0.91	565.4		A
40		0.94	589.4		A
41		0.90	567.4		A
42		2.08	559.4	557.4	B
43		1.81	534.4	532.4	B
44		0.86	579.4		A
45		1.67	518.4	516.4	B
47		0.85	545.1	543.2	A

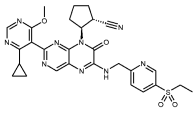
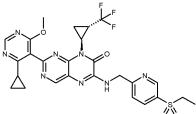
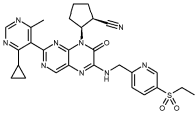
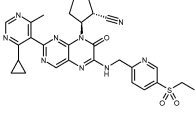
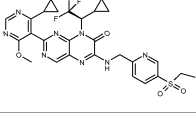
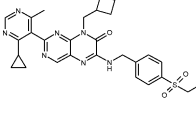
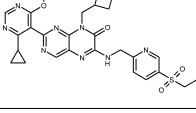
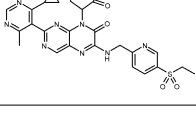
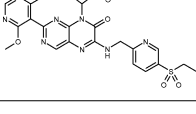
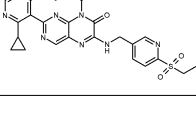
48		0.99	555.3		A
50		0.82	560.3	558.4	A
51		0.85	544.7	543.1	A
52		1.01	548.8		A
53		1.01	549.9		A
54		0.94	532.8		A
55		0.97	577.4		A
56		1.96	532.1	530.1	B
57		2.17	546.1	544.1	B
58		1.03	563.1		A

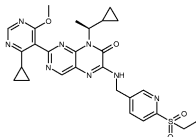
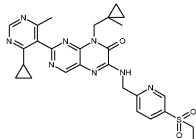
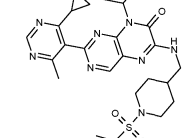
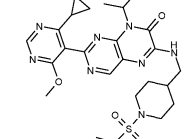
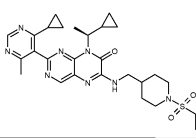
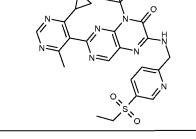
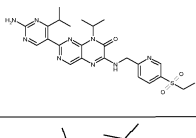
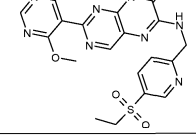
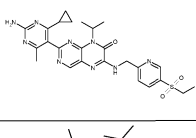
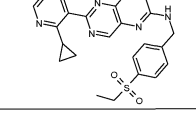
59		1.01	591.1	589	A
60		0.95	575.2	573	A
61		1.02	591.2	589	A
62		0.96	575.1	573	A
63		2.13	548.0	546.0	B
64		1.97	546.8	545.1	B
65		1.01	550.0		A
66		1.02	548.9		A
67		1.02	548.9		A
68		1.04	563.0		A

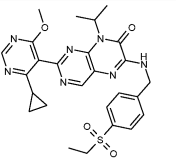
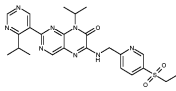
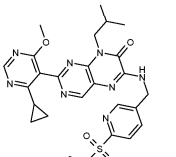
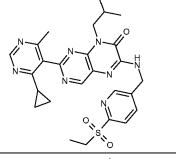
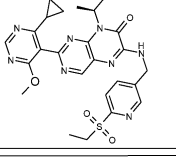
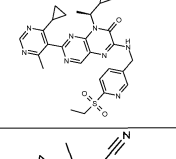
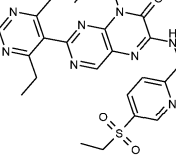
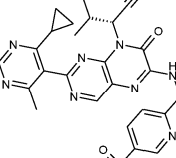
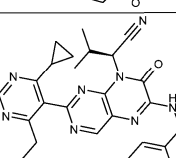
69		0.98	547.3		A
70		0.98	548.0		A
71		1.04	564.0		A
72		1.05	560.8		A
73		1.05	573.0		A
74		1.05	563.0		A
75		0.98	546.7		A
76		1.11	568.8		A
77		0.97	547.7		A
78		1.04	563.8		A

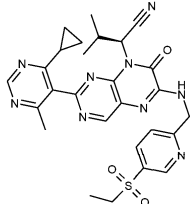
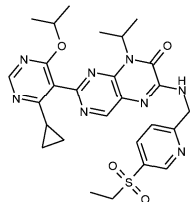
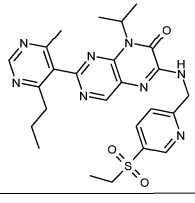
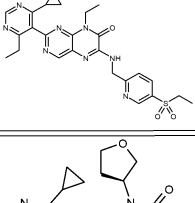
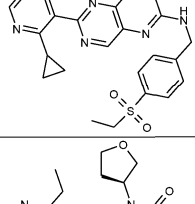
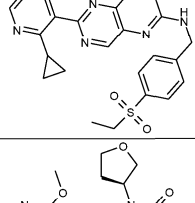
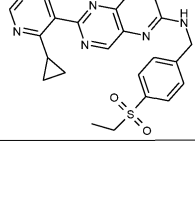
79		0.99	547.7		A
80		1.05	563.7		A
81		0.94	533.8		A
82		1.07	545.8		A
83		1.07	545.9		A
84		0.97	535.2		A
85		1.04	549.2		A
86		1.05	523.2		A
87		1.11	561.2		A
88		0.94	509.2		A

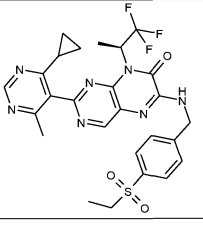
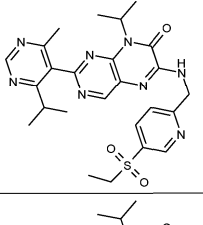
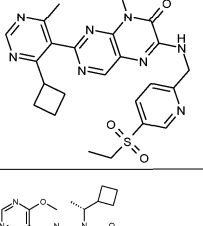
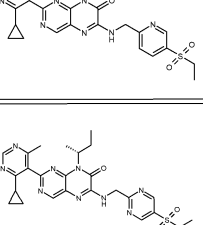
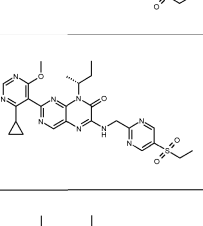
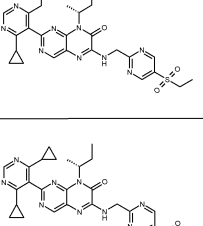
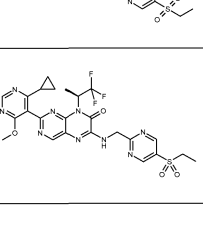
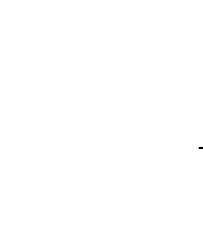
89		1.04	523.2		A
90		0.89	575.2		A
91		0.89	575.2		A
92		0.98	549.0		A
100		0.93	535.5		A
101		0.98	589.4		A
104		1.67	507.0		B
105		1.80	553.5		B
106		1.99	569.5		B
108		0.87	588.1		A

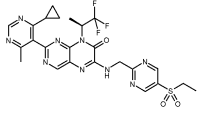
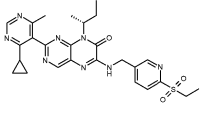
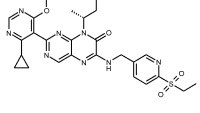
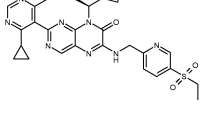
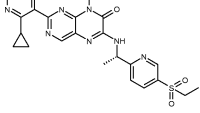
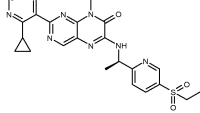
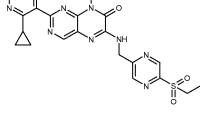
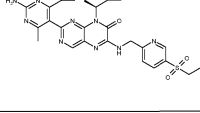
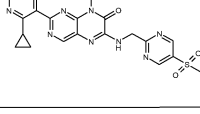
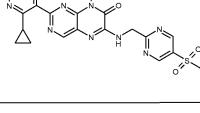
109		0.91	588.0		A
110		0.88	603.1		A
111		0.81	572.5		A
112		0.81	572.5		A
113		1.05	617.5		A
115		1.02	546.5		A
117		1.12	563.4		A
119		0.78	561.3		A
120		0.83	577.3		A
121		2.27	551.5		B

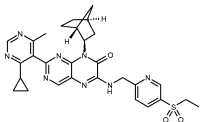
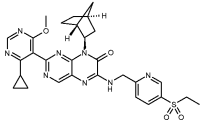
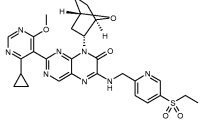
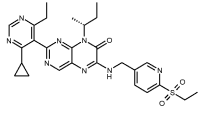
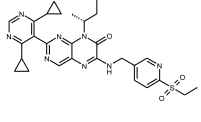
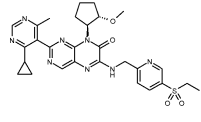
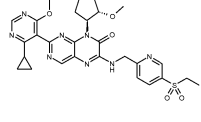
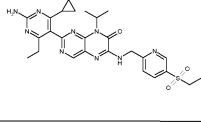
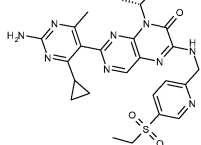
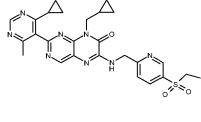
124		1.03	563.2		A
127		0.96	547.5		A
130		0.96	526.8		A
131		1.01	542.7		A
138		1.04	552.9		A
139		0.96	534.7		A
140		1.77	524.0		B
141		0.89	527.1		A
142		1.26	536.1		B
143		1.01	535.9		A

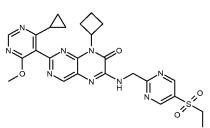
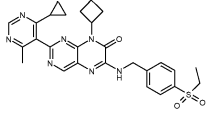
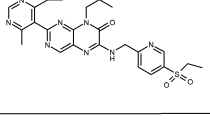
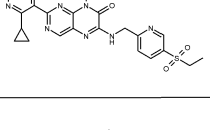
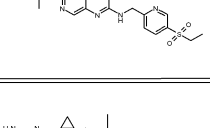
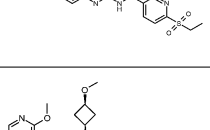
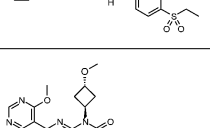
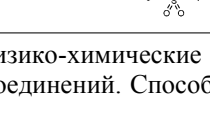
144		0.97	520.0		A
146		2.18	509.0		B
154		0.98	550.9		A
156		1.00	536.1		A
157		0.95	546.9		A
158		0.98	539.3		A
161		0.96	575.3		A
162		0.89	561.2		A
167		0.93	574.0		A

168		0.87	559.7		A
170		1.10	565.1		A
172		0.91	524		A
173		1.90	520.9		B
174		0.96	574		A
175		0.87	561.9		A
176		0.86	563.9		A

177		1.00	573.0		A
178		0.91	523.0		A
179		0.96	535.1		A
182		1.11	577.2		A
183		0.95	536.0		A
184		1.01	552.2		A
185		1.08	550.1		A
186		1.08	561.9		A
187		2.28	592.1		B

188		2.08	576.0		B
197		0.95	535.4		A
198		1.00	551.4		A
199		1.04	561.4		A
206		1.01	565.3		A
207		1.20	565.3		A
213		1.03	547.9		A
217		1.49	562.4		B
218		2.40	562.4		B
219		1.04	563.4		A

220		1.97	573.5		B
221		1.13	589.5		A
222		0.88	591.4		A
223		1.01	549.4		A
224		1.08	561.4		A
227		0.88	577.3		A
228		0.95	593.4		A
231		1.41	550.2		B
233		1.76	576		B
237		0.90	533.4		A

240		0.98	550.5		A
250		0.99	532.5		A
252		0.93	535.5		A
253		0.99	551.5		A
257		1.42	550.5		B
260		0.69	550.3		A
262		0.86	579.3		A
263		0.86	579.3		A

В табл. I также указаны физико-химические данные (т.е. время удерживания ВЭЖХ и масс-спектр данные) для всех полученных соединений. Способы ВЭЖХ определены ниже в разделе Примеры синтеза.

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

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям в качестве лекарственных средств.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям для применения в способе лечения пациента.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям для применения при лечении аутоиммунных заболеваний и аллергических заболеваний.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей для приготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения аутоиммунных заболеваний и аллергических заболеваний.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунных заболеваний и аллергических расстройств, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или одной из его фармацевтически приемлемых солей пациенту.

В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества одно или более соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, необязательно в комбинации с традиционными эксципиентами и/или носителями.

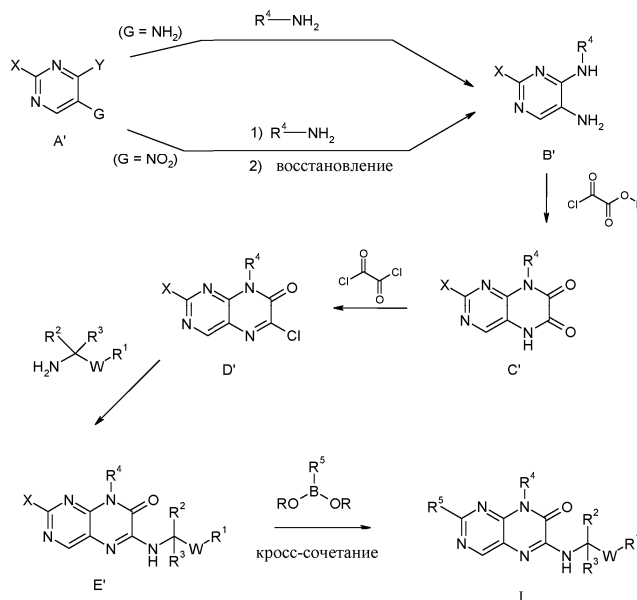
Соединения формулы (I) могут быть получены с использованием обычных методик синтеза, описанных ниже, которые также являются частью настоящего изобретения.

Общие методики синтеза.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с помощью методик синтеза, синтетических примеров, способов, известных специалистам данной области, методов, известных из химической литературы. В методах синтеза и примерах, описанных далее, заместители R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и W имеют значения, определенные выше в подробном описании соединений формулы I. Эти способы, описанные здесь, приведены в качестве иллюстрация и для раскрытия данного изобретения, не ограничивая область его объекта, заявляемые соединения и примеры. Если получение исходных соединений не описано, они являются коммерчески доступными, могут быть получены аналогично соединениям или способам, описанным в данной заявке, или описаны в химической литературе. Если не указано иное, растворители, температура, давление и другие условия реакции могут быть легко выбраны специалистом в данной области техники.

Промежуточные соединения амина формулы R^1 -W-C(R^2)(R^3)-NH₂ являются или коммерчески доступными, или могут быть получены в соответствии с общими методиками или ссылками, описанными в US 7879873 и WO 2011/049917, или могут быть получены специалистом в данной области с использованием методик, описанных в химической литературе.

Соединения формулы (I) могут быть получены из промежуточного соединения A' согласно схеме



Как показано на схеме, подходящий пиримидин формулы A', где G представляет собой NH₂, X представляет собой подходящую группу для палладийопосредованных реакций кросс-сочетания (например, I, Br, Cl или OSO₂CF₃), и Y представляет собой подходящую уходящую группу (например, Cl), которая может быть подвергнута взаимодействию с подходящим амином или солью амина (например, гидрохлорид) формулы R^4 NH₂, например изопропиламино, в присутствии подходящего основания (например, i-Pr₂EtN или Et₃N) в подходящем растворителе (например, н-бутанол) и при подходящих условиях реакции, таких как соответствующая температура (например, около 120°C), чтобы обеспечить соединение формулы B'. В качестве альтернативы указанный пиримидин формулы A', где G представляет собой подходящий синтетический прекурсор для NH₂ (например, нитрогруппа), можно подвергнуть взаимодействию с соответствующим амином или солью амина (например, гидрохлорид) формулы R^4 NH₂, например 1-метил циклопропиламино, в присутствии подходящего реагента и растворителя (например, i-Pr₂EtN и ТГФ соответственно) и при подходящих условиях реакции, таких как соответствующая температура (например, от примерно -78 до примерно 25°C) с получением промежуточного соединения, которое может быть превращено в соединение формулы B' при дальнейшей реакции с подходящими реагентами (например, NO₂ группа, которая может быть восстановлена с помощью подходящего реагента, такого как SnCl₂). Выбор подходящего амина формулы R^4 NH₂ и пиримидина формулы A' для вышеуказанной реакции специалистом в данной области могут быть основаны на критериях, таких как стерическая и электронная природа амина и пиримидина. Дикарбонилпиримидин формулы B' можно подвергнуть взаимодействию с подходящим реагентом, таким как сложный этиловый эфир хлоркоксусной кислоты, в подходящем растворителе (например, ацетон) и в присутствии подходящего основания (например, K₂CO₃) чтобы представить соединение формулы C. Дикарбонильное соединение формулы C можно подвергнуть взаимодействию с подходящим дегидрохлорирующим реагентом, таким как оксалил хлорид в присутствии подходящей добавки (например, каталитическое количество ДМФ) в подходящем растворителе (на-

пример, CH_2Cl_2) и при подходящих условиях реакции, таких как соответствующая температура (например, примерно температура окружающей среды), чтобы обеспечить соединение формулы D'. Хлорптеридинон формулы D' может быть подвергнут реакции с подходящим амином или солью амина формулы $\text{R}^1\text{-W-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)-NH}_2$, такой как 4-этансульфонил бензиламин в присутствии подходящего основания (например, Et_3N) в подходящем растворителе (например, ТГФ) и при подходящих условиях реакции, таких как соответствующая температура (например, примерно температура окружающей среды) с получением соединения формулы E'. Пиримидин формулы E' может быть нагрет с подходящим партнером кросс-сочетания (например, борная кислота) и подходящим основанием (например, K_3PO_4), в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан), в присутствии подходящего катализатора кросс-сочетания (например, Pd(dppf)Cl_2), при подходящих условиях реакции, таких как подходящая атмосфера (например, аргон), и при подходящей температуре (например, примерно 100°C), чтобы обеспечить соединение формулы (I).

Примеры синтеза.

Неограничивающие примеры, демонстрирующие получение соединений согласно данному изобретению, представлены ниже. Оптимальные время и условия реакции могут изменяться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, растворители, температура, давление и другие условия реакции могут быть легко выбраны обычным специалистом в данной области техники. Конкретные методики представлены в разделе примеров синтеза. Промежуточные соединения и продукты могут быть очищены с помощью хроматографии на силикагеле, перекристаллизацией и/или ВЭЖХ с обращенной фазой (RPHPLC). Дискретные энантимеры могут быть получены путем разделения рацемических продуктов с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии, методов RPHPLC очистки, используемых при любом от 0-100% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты или 0,1% ТФУ, и при использовании одной из следующих колонок:

- Waters Sunfire OBD C18 5 мкм 30×150 мм колонка,
- Waters XBridge OBD C18 5 мкм 30×150 мм колонка,
- Waters ODB C8 5 мкм 19×150 мм колонка,
- Waters Atlantis ODB C18 5 мкм 19×50 мм колонка,
- Waters Atlantis T3 OBD 5 мкм 30×100 мм колонка,
- Phenomenex Gemini Axia C18 5 мкм 30×100 мм колонка.

ВЭЖХ способы.

Аналитический ЖХ/МС метод анализа А:

колонка Waters BEH 2.1 $\times 50$ мм C18 1.7 мкм колонка.

Градиент

Время (мин)	0.05% муравьиная кислота в воде	0.05% муравьиная кислота в ацетонитриле	Поток (мл/мин)
0	90	10	0.8
1.19	0	100	0.8
1.77	0	100	0.8

Аналитический ЖХ/МС метод анализа В:

колонка Waters BEH 2.1 $\times 50$ мм C18 1.7 мкм колонка.

Градиент

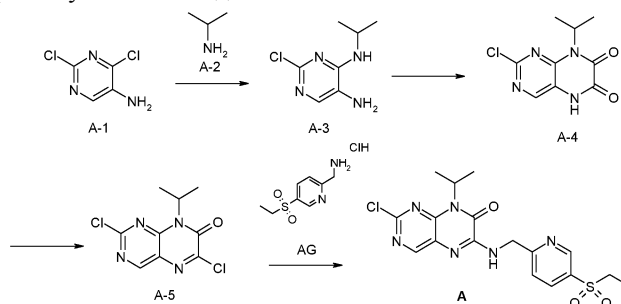
Время (мин)	0.05% муравьиная кислота в воде	0.05% муравьиная кислота в ацетонитриле	Поток (мл/мин)
0	90	10	0.8
4.45	0	100	0.8
4.58	0	100	0.8

Список сокращений, используемых в примерах синтеза.

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
AIBN	азобисизобутиронитрил
вод	водный
Bu	бутил
Boc_2O	ди- <i>tert</i> -бутил дикарбонат
dba	дибензилиденацетон
DCM	дихлорметан
DMA	N,N-диметилацетамид
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DME	1,2-диметоксизтан

DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМФ	N,N-диметилформамид
dppe	(дифенилфосфин)этан
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
ee	энантиомерный избыток
ES+	электрораспылительная положительная ионизация
Et	этил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Josiphos	(S)-1-[(R _p)-2-(дициклогексилфосфино)ферроцеил]этил-ди- <i>mpet</i> -бутилфосфин
ч	час(ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>и</i>	изо
ЖХ	жидкостная хроматография
Me	метил
MeOH	метанол
мин	минуты
MPLC	жидкостная хроматография среднего давления
МС	масс-спектрометрия
NBS	N-бром-сукцинимид
NCS	N-хлор-сукцинимид
NMP	N-метилпирролидинон
оксон	калий пероксимоносульфат
Pd/C	палладий на углероде
Ph	фенил
Ph ₃ P	трифенилфосфин
Pr	пропил
RaNi	Никель Ренея
ВУ	время удерживания (ВЭЖХ)
кт	комнатная температура
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
т	третичный
<i>mpet</i>	третичный
Tf	трифлат
TBAF	тетрабутиламмоний фторид
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
Xanphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Способ 1. Синтез промежуточного соединения А



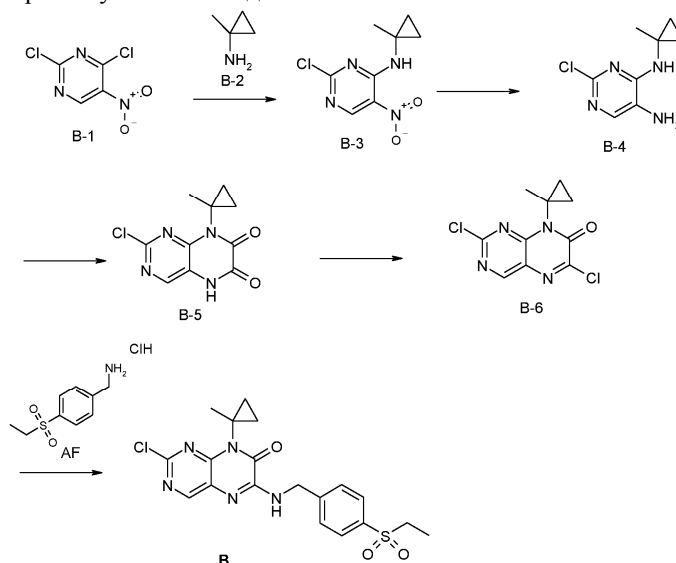
К перемешиваемой суспензии А-1 (3.00 г, 18.18 ммоль) в н-бутаноле (10 мл) добавляли А-2 (10.80 г, 18.18 ммоль) с последующим добавлением DIEA (6.46 мл, 36.58 ммоль). Смесь перемешивали в течение 17 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до кт и гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой отделяли и промывали водой с последующим промыванием солевым раствором. Органический слой сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением А-3.

К перемешиваемой суспензии A-3 (1.00 г, 5.00 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли этил хлорокс-ацетат (0.88 г, 6.43 ммоль) с последующим добавлением K_2CO_3 (1.85 г, 13.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч, и твердый осадок отделяли с получением A-4.

К перемешиваемой суспензии A-4 (1.14 г, 5.00 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) добавляли оксалил хлорид (1 мл) с последующим добавлением 5 капель ДМФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при кт. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением A-5.

К перемешиваемой суспензии A-5 (0.1 г, 0.39 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли TEA (0.16 мл, 1.16 ммоль) (или DIEA) с последующим добавлением AG (91 мг, 0.38 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч при кт. Реакцию гасили с добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и органические слои экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), декантировали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения A. МС (ES^+): m/z 423.0 $[M+H]^+$.

Способ 2. Синтез промежуточного соединения B



К перемешиваемой суспензии B-1 (1.80 г, 9.30 ммоль) и B-2 (1.00 г, 9.30 ммоль) в ТГФ (10 мл) при $-78^\circ C$ добавляли DIEA (3.29 мл, 18.59 ммоль) и реакционной смеси позволяли медленно нагреться до $25^\circ C$. Летучие продукты удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт снова растворяли в EtOAc и промывали с помощью H_2O . Органический слой отделяли и промывали еще два раза с помощью H_2O . Органический слой промывали с помощью солевого раствора, сушили (Na_2SO_4), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш- SiO_2 хроматографии с получением B-3.

К раствору B-3 (1.78 г, 7.79 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли $SnCl_2$ (1.48 г, 7.79 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем выливали на лед. Раствор обрабатывали с помощью 1 н. NaOH (вод), чтобы довести pH до ~ 9 , а затем фильтровали через слой кизельгура. Органическую фазу отделяли и промывали H_2O с последующим промыванием солевым раствором. Органический слой сушили (Na_2SO_4), декантировали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением B-4.

В качестве альтернативной методики для восстановления нитропиримидина до соответствующего аминопиримидина следующая общая методика была использована для аналогичных промежуточных соединений: к раствору нитропиримидина в этаноле добавляли каталитический $RaNi$. Реакционный сосуд вакуумировали и продували с помощью $N_2(g)$, затем откачивали и заполняли $H_2(g)$. Реакционную смесь выдерживали в атмосфере $H_2(g)$ в течение 15 ч. Сосуд откачивали и продували $N_2(g)$. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли, чтобы удалить катализатор Ni , и концентрировали фильтрат. Полученный остаток очищали с помощью на SiO_2 флэш-хроматографии с получением соответствующего аминопиримидина.

К перемешиваемому раствору B-4 (0.40 г, 2.01 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли K_2CO_3 (0.70 г, 5.06 ммоль) с последующим этил хлорокс-ацетатом (0.27 мл, 2.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 24 ч. Реакционную смесь затем фильтровали, повторно растворяли в H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Водную фазу отделяли и экстрагировали еще два раза с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4), декантировали и концентрировали с получением B-5.

К раствору B-5 (0.70 г, 2.77 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли оксалил хлорид (0.47 мл, 5.54 ммоль) с последующим добавлением 5 капель ДМФ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при

кт в течение 18 ч. Летучие продукты были удалены в вакууме. Твердое вещество повторно растворяли в DCM и выливали в H₂O. Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора, сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением В-6.

К перемешиваемому раствору В-6 (0.83 г, 3.06 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DIEA (1.07 мл, 6.12 ммоль) с последующим добавлением АF (0.72 г, 3.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Летучие продукты были удалены в вакууме, твердый остаток повторно суспендировали в DCM и выливали в H₂O. Водную фазу отделяли и экстрагировали еще два раза с помощью DCM. Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора, сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения В. МС (ES⁺): m/z 434.1 [M+H]⁺.

Примечание: как описано в способе 34, сложный этиловый эфир оксаминовой кислоты промежуточных соединений, генерированный из реакций А-3 (способ 1) и В-4 (способ 2) с этил хлороксоацетатом, может быть выделен и нагрет при подходящей температуре (например, 130°C) с подходящим основанием, таким как TEA, в подходящем растворителе, таком как EtOH, с получением соответствующих промежуточных соединений А-3 и В-5 соответственно.

Промежуточное соединение	Структура	Способ синтеза	m/z [M+H] ⁺
C		1	420.1
D		1	451.2
E		2	449.3
F		1	437.2
G		1	437.2
H		1	451.2
I		1	451.2
J		1	422.5
K		2	451.1
L		2	451.1
M		1	453.2

N		1	453.2
O		1	465.2
P		2	435.2
Q		2	471.1
R		2	466.2
S		1	409.1
T		1	434.9
U		2	477.0
V		2	476.9
W		2	449.1
X		1	451.9
Y		1	449.9
Z		1	448.9
AA		1	449.0

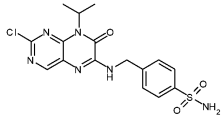
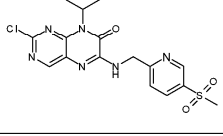
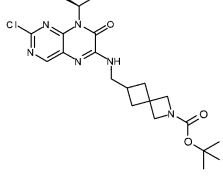
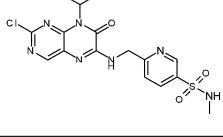
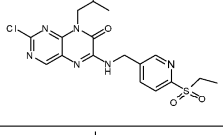
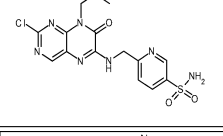
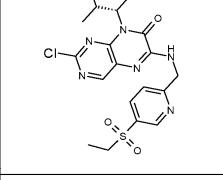
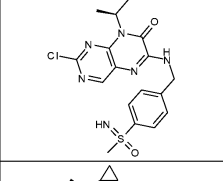
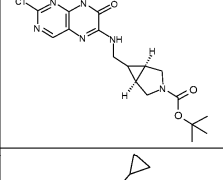
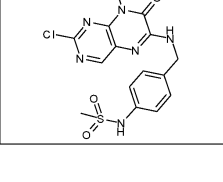
BB		1	449.9
CC		1	455.0
DD		1	449.9
EE		1	435.9
FF		1	447.9
GG		1	457.1
HH		1	434.9
II		1	406.0
JJ		1	421.0
KK		1	451.2
LL		1	423.1
MM		1	421.0
NN		1	451.0
OO		1	447.9

PP		1	451.0
QQ		1	463.0
RR		1	423.3
SS		1	423.3
TT		1	424.3
UU		1	423.3
VV		1	437.3
WW		2	491.3
XX		1	455.3
YY		2	427.3
ZZ		1	455.4
AAA		1	423.3
BBB		1	474.1
CCC		1	474.1

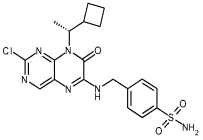
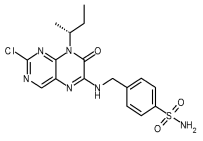
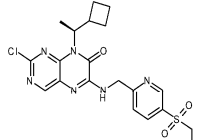
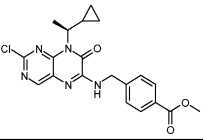
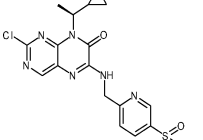
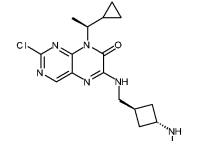
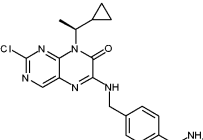
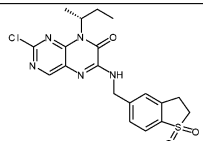
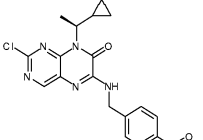
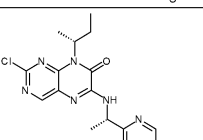
035063

DDD		2	489.1
EEE		2	503.3
FFF		1	469.3
GGG		1	448.1
HHH		1	436.3
III		1	449.3
JJJ		1	435.3
KKK		1	463.1
LLL		1	435.2
MMM		1	448.9
NNN		1	435.2
OOO		1	434.9

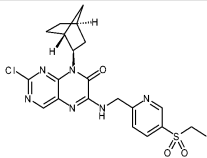
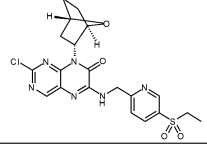
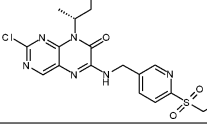
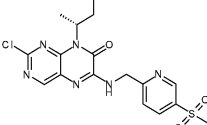
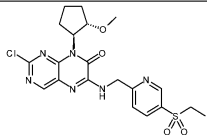
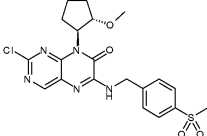
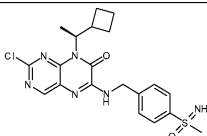
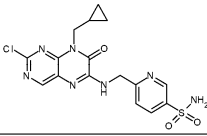
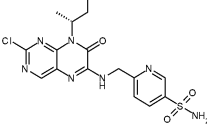
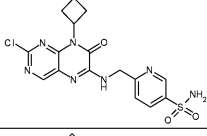
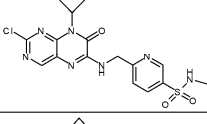
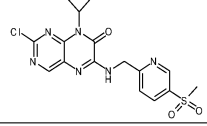
PPP		1	449.2
QQQ		1	448.2
RRR		1	429.0
SSS		1	450.0
TTT		1	441.2
UUU		1	436.9
VVV		1	422.0
WWW		1	432.9
XXX		1	449.0
YYY		1	407.8

ZZZ		1	408.8
AAAA		1	408.9
BBBB		1	475.0
CCCC		1	423.9
DDDD		1	436.9
EEEE		1	424.3
FFFF		2	461.9
GGGG		1	433.0
HHHH		1	461.0
IIII		1	448.9

JJJJ		1	405.0
KKKK		2	461.9
LLLL		1	409.2
MMMM		1	449.9
NNNN		2	475.9
OOOO		2	463.2
PPPP		1	463.2
QQQQ		1	438.1
RRRR		2	477.9
SSSS		1	422.1
TTTT		1	448.2

UUUU		1	449.2
VVVV		1	423.1
WWWW		1	463.2
XXXX		1	414.0
YYYY		1	463.2
ZZZZ		1	449.3
AAAAA		1	399.3
BBBBB		1	433.9
CCCCC		1	435.9
DDDDD		1	451.0

EEEE		1	451.0
FFFF		1	477.9
GGGG		1	449.0
HHHH		1	446.0
IIII		1	450.0
JJJJ		1	435.9
KKKK		1	464.0
LLLL		1	414.0
MMMM		1	464.3
NNNN		1	464.3

OOOOO		1	475.2
PPPPP		1	477.3
QQQQQ		1	437.2
RRRRR		1	423.2
SSSSS		1	479.3
TTTTT		1	464.1
UUUUU		1	447.3
VVVVV		1	422.2
WWWWW		1	424.1
XXXXX		1	422.2
YYYYY		1	436.3
ZZZZZ		1	421.2

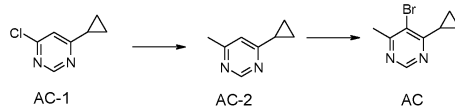
AAAAAA		I	421.2
BBBBBB		I	461.3
CCCCCC		I	434.3
DDDDDD		I	437.3
EEEEEE		I	455.3
FFFFFF		I	423.3
GGGGGG		I	465.1
HHHHHH		I	493.2

Способ 3. Синтез промежуточного соединения АВ



К раствору АВ-1 (300 мг, 1.29 ммоль) в безводном MeOH (15 мл) добавляли NaOMe (208 мг, 3.86 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения АВ. МС (ES⁺): m/z 230.8 [M+H]⁺.

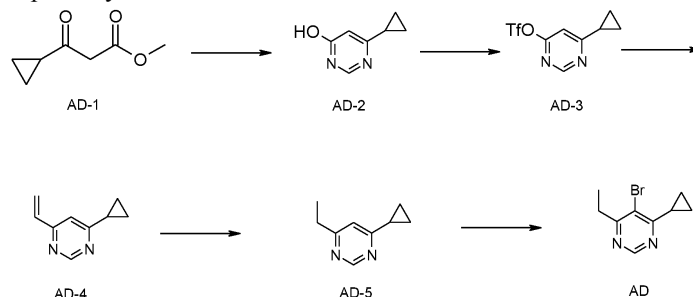
Способ 4. Синтез промежуточного соединения АС



К раствору АС-1 (320 мг, 2.07 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (520 мг, 4.14 ммоль) и водн. Na₂CO₃ (2 М, 3.1 мл, 6.21 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли дихлорпалладий 4-дитрет-бутилфосфанил-N,N-диметил-анилин (73 мг, 0.10 ммоль). Смесь нагревали до 130°C в течение 40 мин в микроволновом реакторе. Смесь разбавляли с помощью MeOH (5 мл), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением АС-2.

К раствору АС-2 (363 мг, 2.71 ммоль) в EtOH (10 мл) при -10°C добавляли Br₂ (432 мг, 2.71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения АС. МС (ES⁺): m/z 214.3 [M+H]⁺.

Способ 5. Синтез промежуточного соединения AD



Смесь AD-1 (100.0 г, 0.70 моль), формамидин ацетата (146 г, 1.4 моль) и NaOMe (266.0 г, 4.9 моль) в MeOH (2 л) перемешивали при 16°C в течение 2 дней. Реакционную смесь нейтрализовали до значения pH 7 с помощью уксусной кислоты и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AD-2.

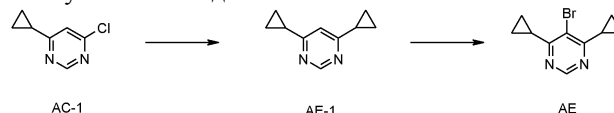
К перемешиваемому раствору AD-2 (66.0 г, 0.48 моль) и TEA (145.1 г, 1.44 моль) в DCM (1.5 л) при 0°C по каплям добавляли раствор Tf₂O (164.2 г, 0.58 моль) в DCM (500 мл), и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×500 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AD-3.

Смесь AD-3 (17.0 г, 0.06 моль), пинаколэфира винилбороновой кислоты (29.3 г, 0.09 моль), K₂CO₃ (26.3 г, 0.19 моль), Ag₂O (1.7 г, 10 мас.%) и Pd(dppf)Cl₂ (1.7 г, 10 мас.%) в безводном ТГФ (400 мл) перемешивали с нагреванием с обратным холодильником при атмосфере N₂ в течение 18 ч. Смесь охлаждали до кт и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AD-4.

Смесь AD-4 (27.3 г, 0.28 моль) и RaNi (30.0 г, 10% мас) в EtOH (500 мл) перемешивали при атмосфере H₂ в течение 16 ч. Сосуд продували с помощью N₂ и содержимое фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный AD-5 (19.6 г) непосредственно использовали.

К перемешиваемому раствору AD-5 (19.6 г, 0.13 моль) в EtOH (300 мл) при -10°C добавляли Br₂ (52.9 г, 0.33 моль). После добавления смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью добавления 10% Na₂S₂O₃(вод) раствора и подщелачивали с помощью 10% Na₂CO₃(вод) раствора с доведением значения pH 8. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения AD. МС (ES⁺): m/z 228.9 [M+H]⁺.

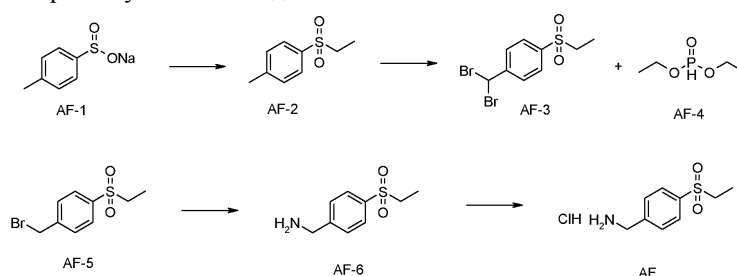
Способ 6. Синтез промежуточного соединения AE



К раствору AC-1 (2.50 г, 16.17 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (4.17 г, 48.51 ммоль) и Na₂CO₃(вод) (2 М, 24.26 мл, 48.51 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (572.5 мг, 0.81 ммоль). Сосуд запечатывали и нагревали до 130°C в течение 2 ч. Сосуд охлаждали до кт, разбавляли MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AE-1.

К раствору AE-1 (660 мг, 4.12 ммоль) в EtOH (15 мл) при -10°C добавляли Br₂ (658 мг, 4.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. NH₃ в MeOH растворе (2 н., 1 мл) добавляли, чтобы нейтрализовать. Смесь концентрировали и очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения AE. МС (ES⁺): m/z 240.9 [M+H]⁺.

Способ 7. Синтез промежуточного соединения AF



Смесь AF-1 (100 г, 561 ммоль), EtI (131 г, 842 ммоль) и ТВАВ (18 г, 56 ммоль) в H₂O (200 мл), ацетона (150 мл) и толуола (150 мл) перемешивали в запечатанном сосуде при 80°C в течение 18 ч. Смесь

разделяли между H₂O и EtOAc. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AF-2.

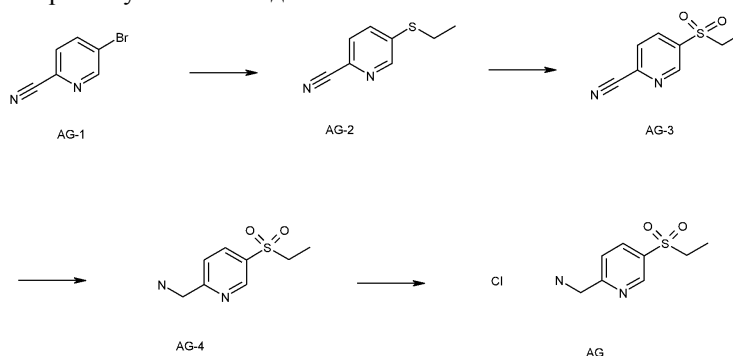
Смесь AF-2 (200 г, 1.09 моль), NBS (425.02 г, 2.39 моль) и AIBN (17.82 г, 108.54 ммоль) в CCl₄ (1.40 L) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь разделяли между H₂O и DCM. Органический слой сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали с получением AF-3.

К раствору AF-3 (333 г, 974 ммоль) и DIEA (129 г, 1 моль) в ACN (500 мл) при 0°C по каплям добавляли AF-4 (138 г, 1 моль) в ACN (150 мл). Смесь перемешивали в течение 5 ч и затем концентрировали. Полученный остаток кристаллизовали из MeOH с получением AF-5.

Раствор AF-5 (50 г, 190 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли в раствор NH₃ в MeOH (2 н., 800 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч и затем концентрировали. Полученный остаток кристаллизовали из EtOAc с получением AF-6.

Раствор AF-6 (50 г, 250 ммоль) в HCl в MeOH (1 н., 250 мл) перемешивали при кт в течение 12 ч и затем концентрировали с получением промежуточного соединения AF в виде соли HCl. МС (ES⁺): m/z 200.4 [M+H]⁺.

Способ 8. Синтез промежуточного соединения AG



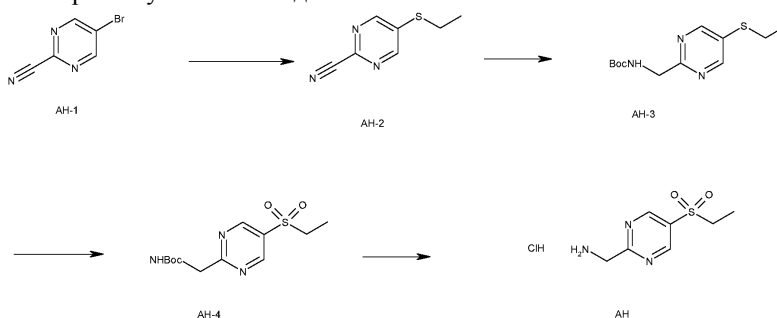
Смесь AG-1 (8.0 г, 43.96 ммоль), K₂CO₃ (7.88 г, 57.1 ммоль) и этантиолата натрия (4.06 г, 48.3 ммоль) в NMP (60.0 мл) при N₂ перемешивали при кт в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O и фильтровали. Твердые вещества промывали с помощью H₂O и сушили в условиях вакуума с получением AG-2.

К суспензии AG-2 (6.0 г, 36.6 ммоль) в AcOH (2.63 г, 43.8 ммоль) добавляли раствор KMnO₄ (5.78 г, 36.6 ммоль) в H₂O (20.0 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AG-3.

Раствор AG-3 (3.3 г, 16.8 ммоль) и Pd/C (500 мг, 10% катализатор на угле) в MeOH (30 мл) перемешивали при кт при H₂ (50 фунт/кв.д) в течение 8 ч. Сосуд продували с помощью N₂, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением AG-4.

К перемешиваемому раствору AG-4 (2.5 г, 12.5 ммоль) в EtOAc (30 мл) добавляли HCl в EtOAc (2 н., 20.0 мл). Раствор перемешивали при кт в течение 5 ч и затем фильтровали с получением промежуточного соединения AG. МС (ES⁺): m/z 201.2 [M+H]⁺.

Способ 9. Синтез промежуточного соединения AH



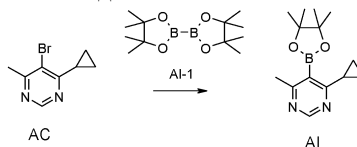
Смесь AH-1 (113 г, 0.62 моль), K₂CO₃ (171 г, 1.24 моль) и этантиолата натрия (67 г, 0.80 моль) в ДМФ (2 л) перемешивали при кт при N₂ в течение 18 ч. Смесь разбавляли H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AH-2.

Раствор AH-2 (20.0 г, 0.12 моль), RaNi (40 г), Вос₂O (31.7 г, 0.14 моль) и TEA (24.5 г, 0.24 моль) в ТГФ (600 мл) перемешивали при кт при H₂ (50 фунт/кв.д) в течение 12 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AH-3.

К суспензии АН-3 (65 г, 0.24 моль) в АсОН (200 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор KMnO_4 (45.8 г, 0.29 мл) в воде (500 мл). После полного добавления реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разбавляли H_2O и подщелачивали с помощью водного Na_2CO_3 до значения $\sim\text{pH}$ 8 и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью кристаллизации с получением АН-4.

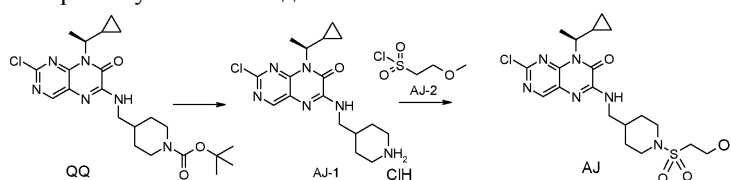
К перемешиваемому раствору соединения АН-4 (46.5 г, 0.15 моль) в MeOH (300 мл) добавляли 4 М HCl в MeOH (300 мл) при кт и перемешивали в течение 15 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью кристаллизации с получением промежуточного соединения АН. МС (ES^+): m/z 202.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 10. Синтез промежуточного соединения АІ



Суспензию АС (2 г, 9.4 ммоль), АІ-1 (4.8 г, 18.8 ммоль), KOAc (2.8 г, 28.2 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.15 г, 0.15 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до кт смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением АІ. МС (ES^+): m/z 262.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

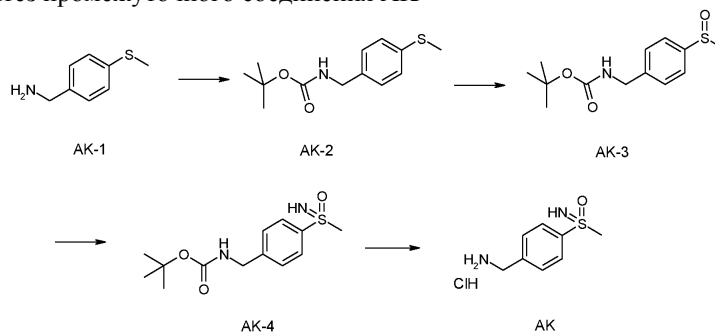
Способ 11. Синтез промежуточного соединения АЈ



К раствору QQ (509 мг, 1.1 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли HCl в диоксане (4н., 1.1 мл, 4.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с помощью диэтилового эфира и фильтровали с получением промежуточного соединения АЈ-1.

К раствору АЈ-1 (200 мг, 0.55 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TEA (0.77 мл, 5.51 ммоль) с последующим АЈ-2 (175 мг, 1.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью воды (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения АЈ. МС (ES^+): m/z 485.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 12. Синтез промежуточного соединения АК



К раствору АК-1 (2.00 г, 13.1 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли Woc_2O (3.45 мл, 15.0 ммоль) и TEA (3.64 мл, 26.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч и затем разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc . Органические слои концентрировали с получением АК-2.

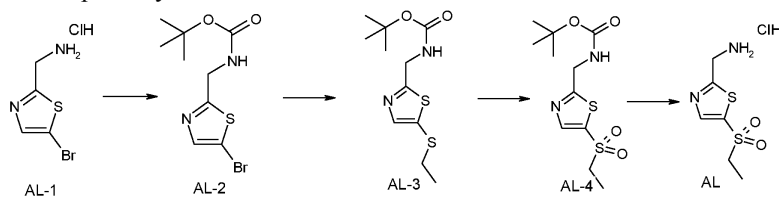
К раствору АК-2 (3.3 г, 13.1 ммоль) в АсОН (10 мл) медленно добавляли H_2O_2 (1.37 мл, 13.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч и затем гасили с помощью насыщенного $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{вод})$ и нейтрализовали с помощью 1 н. $\text{NaOH}(\text{вод})$. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали с получением АК-3.

К смеси АК-3 (1.0 г, 3.7 ммоль), MgO (600 мг, 14.9 ммоль), трифторацетамида (839 мг, 7.4 ммоль) и $\text{Rh}(\text{II})$ уксусного димера (115 мг, 0.26 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли (диацетоксийод)бензол (1.79 г, 5.6 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 18 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в MeOH , фильтровали через набивку кизельгура и к этому добавляли K_2CO_3 (2.55 г, 18.6 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 18 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением

AK-4.

К перемешиваемому раствору соединения АК-4 (585 мг, 2.1 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 ч и затем концентрировали с получением промежуточного соединения АК. МС (ES^+): m/z 185.0 $[M+H]^+$.

Способ 13. Синтез промежуточного соединения AL



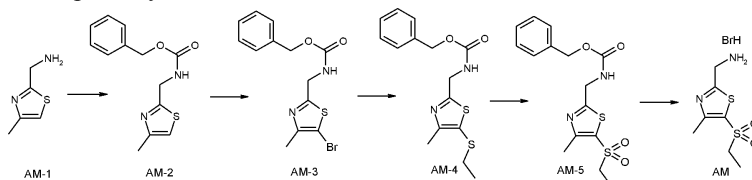
К раствору AL-1 (500 мг, 2.18 ммоль) в ACN (12 мл) добавляли DIEA (0.46 мл, 2.61 ммоль), Wsc_2O (1.02 г, 4.68 ммоль) с последующим добавлением DMAP (13.3 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2.5 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли EtOAc и промывали с помощью H_2O , затем соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AL-2.

Смесь AL-2 (250 мг, 0.85 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (39 мг, 0.043 ммоль) Xanphos (41 мг, 0.071 ммоль), Josiphos (13 мг, 0.024 ммоль) и TEA (0.83 мл, 0.97 ммоль) в толуоле (17 мл) дегазировали и нагревали до $115^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до кт и добавляли этантиол (0.076 мл, 1.02 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $115^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AL-3.

К раствору AL-3 (200 мг, 0.71 ммоль) в ацетоне (14 мл) добавляли раствор оксона (961 мг, 1.56 ммоль) в воде (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Смесь концентрировали, затем разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью DCM дважды. Органические слои объединяли и промывали с помощью солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением AL-4.

К раствору AL-4 (206 мг, 0.67 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 1.68 мл, 6.73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением AL в виде соли HCl. МС (ES^+): m/z 207.1 $[M+H]^+$.

Способ 14. Синтез промежуточного соединения AM



К раствору AM-1 (1 г, 7.80 ммоль) в ТГФ (40 мл) при $0^\circ C$ добавляли DIEA (4.08 мл, 23.40 ммоль) с последующим покапельным добавлением бензилхлорформиата (1.52 мл, 10.14 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали, разбавляли водой и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой затем промывали нас. вод. $NaHCO_3$ (2X), H_2O (2X) и соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AM-2.

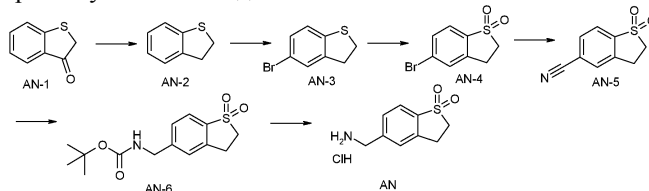
К раствору AM-2 (1 г, 3.81 ммоль) в ТГФ (20 мл) при $0^\circ C$ добавляли по каплям Br_2 (0.30 мл, 5.91 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой затем промывали нас. вод. $NaHCO_3$ (2X), водой (2X) и соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AM-3.

AM-4 синтезировали по аналогии с методикой для промежуточного соединения AL-3.

AM-5 синтезировали по аналогии с методикой для промежуточного соединения AL-4.

К раствору AM-5 (146 мг, 0.41 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (150 мг) и смесь перемешивали при кт в атмосфере H_2 в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и затем HBr в уксусной кислоте (1.5 мл, 33 мас.%) добавляли. Смесь перемешивали при кт в течение 2.5 ч и затем фильтровали с получением AM в виде соли HCl. МС (ES^+): m/z 221.1 $[M+H]^+$.

Способ 15. Синтез промежуточного соединения AN



К раствору AN-1 (6 г, 3.99 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли N_2H_4 гидрат (31.1 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин. Смесь охлаждали до кт и затем концентрировали. Остаток растворяли в диэтиленгликоле (20 мл) и добавляли KOH (6.72 г, 120 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до кт, разбавляли с помощью EtOAc и значение pH доводили с помощью 1н. HCl до pH<4. Органические слои промывали с помощью солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AN-2.

К раствору AN-2 (1.3 г, 9.54 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям Br_2 (1.53 г, 9.57 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. Смесь гасили с помощью вод. $NaHSO_3$ и экстрагировали с помощью DCM дважды. Органические слои объединяли и промывали с помощью солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AN-3.

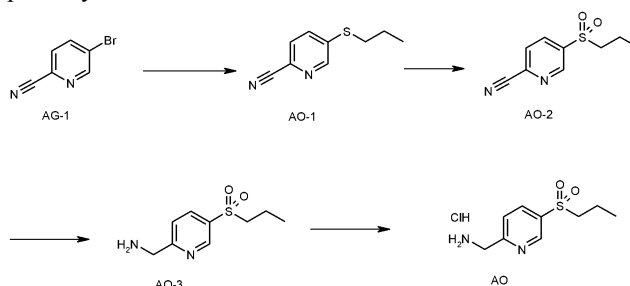
AN-4 синтезировали по аналогии с методикой для промежуточного соединения AN-4.

К раствору AN-4 (800 мг, 3.24 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли CuI (920 мг, 4.83 ммоль) и CuCN (397 мг, 4.43 ммоль). С помощью микроволн реакционную смесь нагревали при 200°C в течение 3 ч. Смесь выливали в H_2O , экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью перекристаллизации с получением AN-5.

AN-6 синтезировали по аналогии с методикой для промежуточного соединения AN-3.

AN синтезировали по аналогии с методикой для промежуточного соединения AN. МС (ES^+): m/z 198.0 $[M+H]^+$.

Способ 16. Синтез промежуточного соединения АО



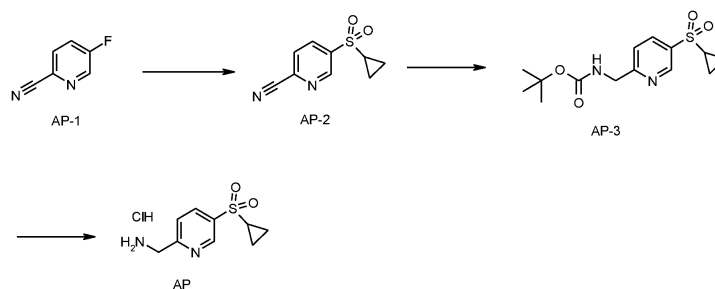
К раствору 1-пропантиолата натрия (12.8 г, 130 ммоль) в ACN (150 мл) при ниже 20°C добавляли по порциям AG-1 (19.8 г, 108 ммоль). Смесь затем перемешивали при кт в течение 16 ч, выливали в воду (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением АО-1.

К перемешиваемому раствору АО-1 (16.5 г, 83.0 ммоль) в AcOH (150 мл) при ниже 10°C добавляли раствор $KMnO_4$ (14.5 г, 92.0 ммоль) в H_2O (150 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, смесь разбавляли водой, подщелачивали добавлением нас. вод. Na_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SFC с получением АО-2.

Смесь АО-2 (7.80 г, 37.0 ммоль) и Ra Ni (8.00 г) в MeOH (100 мл) перемешивали при кт при H_2 в течение 18 ч. После фильтрации и концентрации остаток очищали с помощью MPLC с получением АО-3.

К твердому АО-3 (7.40 г, 35.0 ммоль) добавляли этиловый эфир уксусной кислоты (2 мл) и HCl в EtOAc (100 мл), раствор перемешивали при кт в течение 5 ч и твердые вещества фильтровали с получением промежуточного соединения АО.

Способ 17. Синтез промежуточного соединения AP



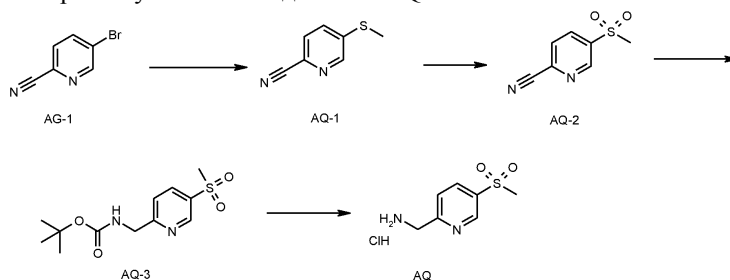
Смесь AP-1 (12.8 г, 130 ммоль), циклопропансульфоната натрия (53.1 г, 369 ммоль) и CuI (23.3 г, 123 ммоль) в DMSO (150 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до кт раствор выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью MPLC с получением AP-2.

Смесь AP-2 (10.3 г, 49 ммоль), Ra Ni (25.0 г), Woc_2O (16.2 г, 74 ммоль) и TEA (10.0 г, 99 ммоль) в MeOH (250 мл) перемешивали при атмосфере H_2 при кт в течение 18 ч. После фильтрации и concentra-

ции остаток очищали с помощью MPLC до AP-3.

К раствору AP-3 (6.90 г, 22 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли HCl в EtOH (60 мл). Раствор перемешивали при кт в течение 3 ч, концентрировали и перекристаллизовали с получением промежуточного соединения AP.

Способ 18. Синтез промежуточного соединения AQ



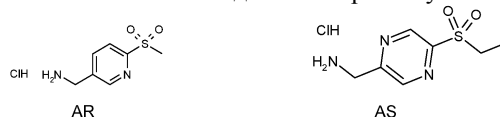
К раствору AG-1 (82.0 г, 448 ммоль) в ACN (1.0 L) добавляли трет-бутоксид натрия (64.5 г). Смесь охлаждали до кт 0°C и метантиолат натрия (172.5 г, 20% в H₂O) добавляли по каплям. Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при кт в течение 16 ч. Воду (800 мл) добавляли, и смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AQ-1.

К суспензии AQ-1 (51.5 г, 343 ммоль) в AcOH (500 мл) добавляли раствор KMnO₄ (59.7 г, 36.6 ммоль) в H₂O (500.0 мл) по каплям при 5°C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, промывали с помощью вод. NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью перекристаллизации с получением AQ-2.

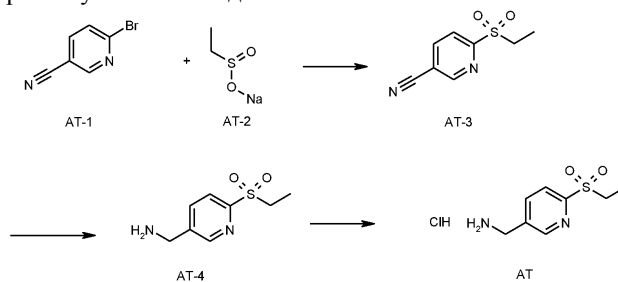
К раствору AQ-2 (15.0 г, 82 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли Ra Ni (10.0 г), TEA (34.4 мл) и Вос₂O (17.8 г). Смесь перемешивали при кт в атмосфере H₂ (50 фунт на кв.м) в течение 12 ч. Сосуд продували с помощью N₂, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AQ-3.

Раствор AQ-3 (30.0 г, 105 ммоль) в HCl в MeOH (500 мл) перемешивали при кт в течение 12 ч. Смесь концентрировали и перекристаллизовали с получением промежуточного соединения AQ. MC (ES⁺): m/z 187 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение AR и промежуточное соединение AS (в виде соли HCl. MC (ES⁺): m/z 202.1 [M+H]⁺) синтезировали по аналогичной методике как промежуточное соединение AQ.



Способ 19. Синтез промежуточного соединения AT

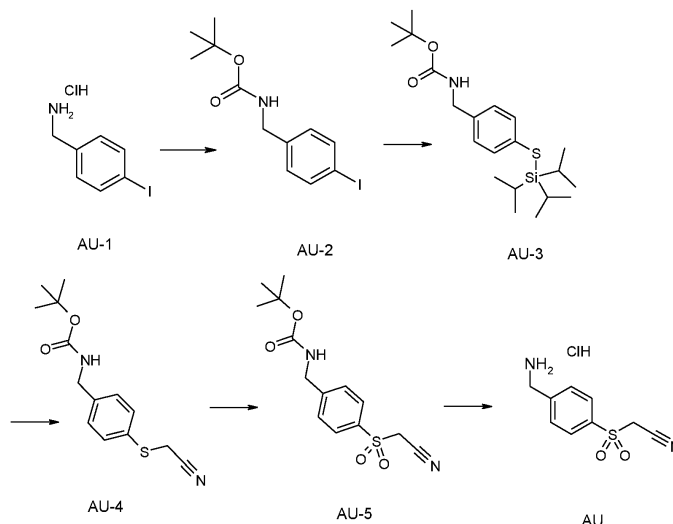


К смеси AT-1 (10.0 г, 55 ммоль), N,N-диметил-этан-1,2-диамина (0.96 г, 11 ммоль) и медь(II) трифторметансульфоната (1.98, 5 ммоль) в DMSO (100 мл) добавляли AT-2 (8.27 г, 98 ммоль) при кт. Смесь затем нагревали до 120°C в течение 30 мин, гасили с помощью H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили, концентрировали и очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AT-3.

Смесь AT-3 (32.3 г, 165 ммоль) и Pd (3.50 г, 33 ммоль) в NH₄OH (30 мл)/EtOH (200 мл) перемешивали при кт в атмосфере H₂ (15 фунт/кв.м) в течение 15 ч. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением AT-4.

К перемешиваемому раствору AT-4 (17.5 г, 87 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли HCl в EtOH (100 мл). Раствор перемешивали при кт в течение 3 ч и затем концентрировали и перекристаллизовали с получением промежуточного соединения AT. MC (ES⁺): m/z 201 [M+H]⁺.

Способ 20. Синтез промежуточного соединения AU



К раствору AU-1 (7.15 г, 26.5 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли Boc_2O (6.70 мл, 29.2 ммоль) и TEA (7.40 мл, 53.1 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 72 ч. Раствор концентрировали с получением AU-2.

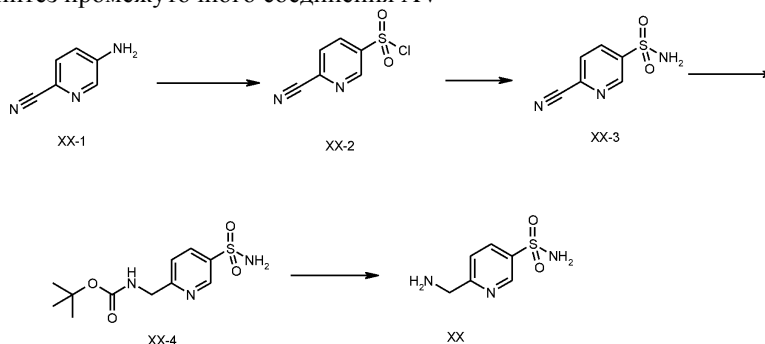
Смесь AU-2 (5.25 г, 15.8 ммоль), трет-бутоксид натрия (1.82 г, 18.9 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (177 мг, 0.79 ммоль) и 1,1'-бис-(диизопропилфосфин)ферроцена (396 мг, 0.95 ммоль) добавляли в запечатанный сосуд, который продували аргоном. Диоксан (35 мл) добавляли и смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Триизопропилсилантиол (3.72 мл, 17.3 ммоль) добавляли и раствор нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем выливали в EtOAc и воду. Органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AU-3.

Раствор AU-3 (2.50 г, 6.32 ммоль) в ТГФ (25 мл) охлаждали до 0°C и дегазировали с помощью аргона. Терабутиламмонийбромид (2.12 г, 7.58 ммоль) затем добавляли и раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Бромацетонитрил (660 мкл, 9.48 ммоль) затем добавляли и раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Раствор концентрировали и разделяли между диэтиловым эфиром и водой. Органический слой концентрировали с получением AU-4, который использовали далее без дополнительных действий.

К раствору AU-4 (1.80 г, 6.47 ммоль) в $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 мл) добавляли периодат натрия (4.18 г, 19.5 ммоль) с последующим добавлением рутений(III) хлорида (7.87 мг, 0.038 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AU-5.

К перемешиваемому раствору AU-5 (470 мг, 1.51 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCl в диоксане (2.00 мл, 8.00 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 1 ч и концентрировали с получением промежуточного соединения AU. МС (ES^+): m/z 211.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 21. Синтез промежуточного соединения AV



AV-1 (20.0 г, 168 ммоль) добавляли к конц. HCl (200 мл) при 0°C с последующим добавлением по каплям вод. NaNO_2 (25.5 г в 25 мл H_2O), поддерживая внутреннюю температуру $<5^\circ\text{C}$. Раствор оставляли перемешиваться при 0°C в течение 15 мин и затем медленно добавляли к смеси SO_2 (108 г) и CuCl (84 мг) в AcOH (200 мл, >5 экв) при 5°C . Раствор перемешивали в течение 90 мин при 5°C . Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (2×500 мл), сушили (Na_2SO_4) и органический раствор AV-2 использовали непосредственно на следующей стадии.

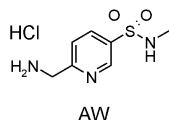
К раствору AV-2 (20.0 г, 99 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли раствор аммония в MeOH (100 мл) при 0°C и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AV-3.

К раствору AV-3 (15.0 г, 82 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли Ra Ni (10.0 г), TEA (34.4 мл) и Boc_2O (17.8 г). Смесь перемешивали при кт в атмосфере H_2 (50 фунт/кв.м) в течение 12 ч. Сосуд проду-

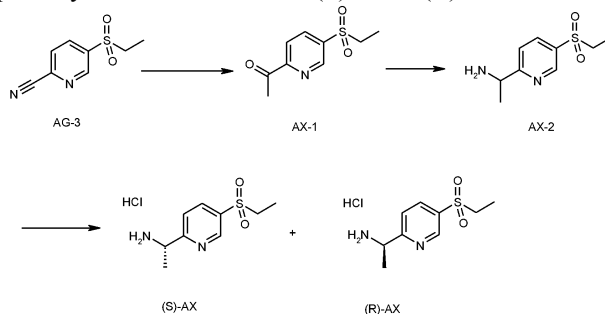
вали с помощью N_2 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AV-4.

Раствор AV-4 (30.0 г, 105 ммоль) в HCl в MeOH (500 мл) перемешивали при кт в течение 12 ч. Смесь концентрировали и перекристаллизовали с получением промежуточного соединения AV. МС (ES^+): m/z 188.1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение AW синтезировали по аналогичной методике, что и промежуточное соединение AV.



Способ 22. Синтез промежуточных соединений (S)-AX и (R)-AX

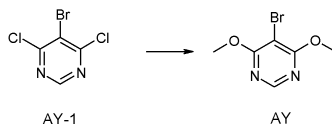


К раствору AG-3 (2.40 г, 12 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли по каплям MeMgBr (30 мл) при $-30^\circ C$. После добавления смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления нас. вод. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органическую фазу промывали с помощью солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением AX-1.

К раствору AX-1 (200 мг, 1.0 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NH_4OAc (723 мг) и $NaBH_3CN$ (41 мг) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл) и смесь доводили до значения $pH > 12$, затем экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-TLC с получением AX-2.

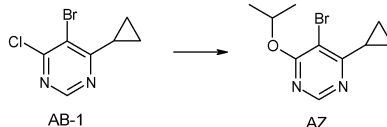
AX-2 отделяли с помощью SFC с получением (S)-AX (67.9%ee) и (R)-AX (95.5%ee).

Способ 23. Синтез промежуточных соединений AY



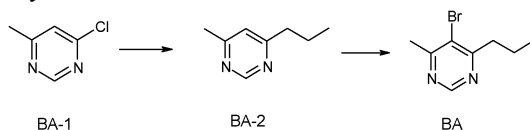
К раствору AY-1 (1.25 г, 5.49 ммоль) в безводном MeOH (15 мл) добавляли NaOMe (2.37 г, 43.89 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения AY. МС (ES^+): m/z 218.9 $[M+H]^+$.

Способ 24. Синтез промежуточных соединений AZ



К раствору гидрида натрия (342 мг, (60%), 8.57 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли безводный изо-пропанол (360 мкл, 4.71 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. AB-1 (1.00 г, 4.28 ммоль) затем добавляли и смесь перемешивали еще дополнительный 1 ч перед тем, как вылить ее на лед. Смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения AZ. МС (ES^+): m/z 258.8 $[M+H]^+$.

Способ 25. Синтез промежуточных соединений BA

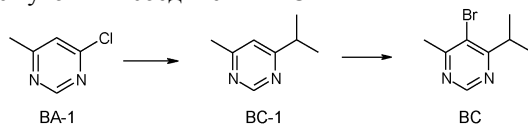


Раствор BA-1 (1.00 г, 7.78 ммоль) и $Ni(dpppe)Cl_2$ (82 мг, 0.16 ммоль) в безводном Et_2O (5 мл) охлаждали до $-10^\circ C$. Затем н-пропил магний бромид добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 2 ч при $-10^\circ C$. Смесь гасили с помощью насыщенного NH_4Cl , экстрагировали с помощью DCM и концен-

трировали. Неочищенный ВА-2 использовали далее без дополнительных действий.

К раствору ВА-2 (1.0 г, 7.34 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляли Br₂ (379 мкл, 7.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения ВА. МС (ES⁺): m/z 217.4 [M+H]⁺.

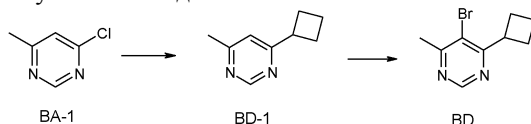
Способ 26. Синтез промежуточных соединений ВС



Раствор ВА-1 (1.00 г, 7.78 ммоль), и Ni(dppe)Cl₂ (82 мг, 0.16 ммоль) в безводном Et₂O (5 мл) охлаждали до -10°C. Раствор изопропил магний бромида (3.22 мл, 9.33 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 1 ч при -10°C. Смесь гасили с помощью нас. NH₄Cl, экстрагировали с помощью DCM и концентрировали. Неочищенный BC-1 использовали как таковой.

К раствору BC-1 (1.0 г, 7.34 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляли Br₂ (378 мкл, 7.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения ВС. МС (ES⁺): m/z 216.4 [M+H]⁺.

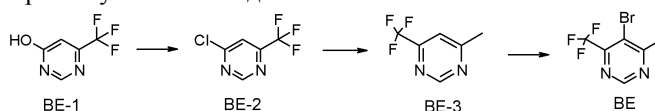
Способ 27. Синтез промежуточных соединений BD



Раствор ВА-1 (1.00 г, 7.78 ммоль) и Ni(dppe)Cl₂ (82 мг, 0.16 ммоль) в безводном Et₂O (5 мл) охлаждали до -10°C. Раствор циклопропил магний бромида (1.36 г, 8.56 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 2 ч при -10°C. Смесь гасили с помощью насыщенного водного NH₄Cl, экстрагировали с помощью DCM и концентрировали. Неочищенный BD-1 использовали далее без дополнительных действий.

К раствору BD-1 (1.0 г, 6.74 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляли Br₂ (347 мкл, 6.74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения BD. МС (ES⁺): m/z 229.2 [M+H]⁺.

Способ 28. Синтез промежуточного соединения BE

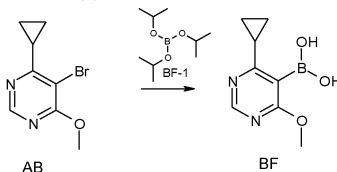


К раствору BE-1 (40.0 г, 244 ммоль) в ТГФ (800 мл) добавляли PPh₃ (98.0 г) и NCS (160.0 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч. Смесь затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением BE-2.

К перемешиваемому раствору BE-2 (3.00 г, 14.79 ммоль) в толуоле и ДМФ добавляли Pd(PPh₃)₄ (600 мг), Pd(dppf)Cl₂ (600 мг) и Na₂CO₃ (6.27 г, 59.17 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Смесь гасили водой, экстрагировали с помощью EtOAc. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением BE-3.

К раствору BE-3 (860 мг, 5.0 ммоль) в EtOH (5 мл) при -10°C добавляли Br₂ (347 мкл, 6.74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения BE. МС (ES⁺): m/z 267 [M+H]⁺.

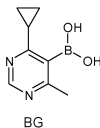
Способ 29. Синтез промежуточного соединения BF



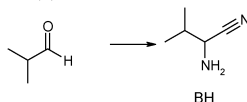
К раствору АВ (6.00 г, 26.2 ммоль) и BF-1 (7.86 мл, 34.1 ммоль) в толуоле (60 мл) и ТГФ (18 мл) при -78°C добавляли н-бутил литий (12.6 мл, 31.4 ммоль) по каплям в течение более 30 мин. Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем медленно нагревали до -20°C. Раствор гасили с помощью 1 н. HCl (40 мл). Слои затем отделяли и водный слой доводили до значения pH ~8 с помощью 2 М NaOH. Белое твердое вещество начало осаждаться и смесь охлаждали в холодильнике в течение 1 ч. Твердые вещества фильтровали с получением промежуточного соединения BF. Водный слой экстрагировали с

помощью MeTHF и концентрировали с получением дополнительного промежуточного соединения BF. МС (ES^+): m/z 195.1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение BG синтезировали по аналогичной методике, как и промежуточное соединение BF

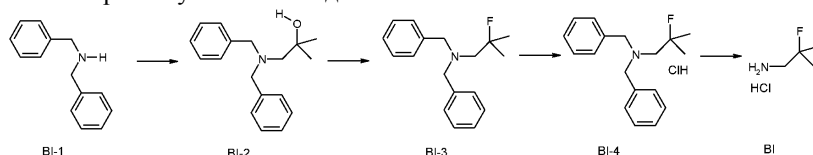


Способ 30. Синтез промежуточного соединения BH



К смеси 2-метил-пропиональдегида (5 г, 69.34 ммоль) и NH_4Cl (7.42 г, 138.69 ммоль) в воде (50 мл) добавляли $NaCN$ (4.08 г, 83.2 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения BH, которое использовали далее без дополнительных действий.

Способ 31. Синтез промежуточного соединения BI



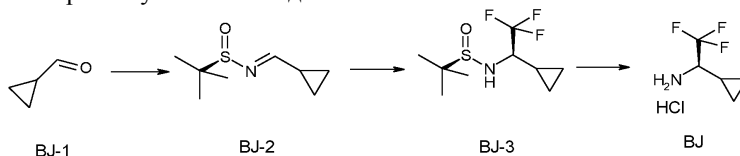
К смеси BI-1 (20 мл, 104 ммоль) и 2,2-диметилоксирана (15 мл, 17 ммоль) добавляли $LiBr$ (1.86 г, 21.4 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Дополнительно 2,2-диметилоксиран (2.0 мл, 23 ммоль) добавляли и смесь нагревали при $60^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали с помощью EtOAc дважды. Органические слои объединяли и промывали с помощью солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением BI-2.

К раствору BI-2 (2.0 г, 7.4 ммоль) в DCM (20 мл) при $-21^\circ C$ добавляли Deoxo-Fluor (1.51 мл, 8.17 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при $-21^\circ C$ в течение 5 мин и затем гасили с помощью нас. вод. $NaHCO_3$ до значения pH ~8. Слои отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали нас. вод. $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением BI-3.

К раствору BI-3 (1.5 г, 5.5 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли по каплям HCl в диоксане (4 н., 1.45 мл, 5.80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч и затем фильтровали с получением BI-4.

Смесь BI-4 (500 мг, 1.62 ммоль), 5% Pd/C (103 мг) и MeOH (3 мл) гидрировали на Endeavor ($60^\circ C$, 400 фунт/кв.м) в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения BI в виде соли HCl . МС (ES^+): m/z 92.3 $[M+H]^+$.

Способ 32. Синтез промежуточного соединения BJ



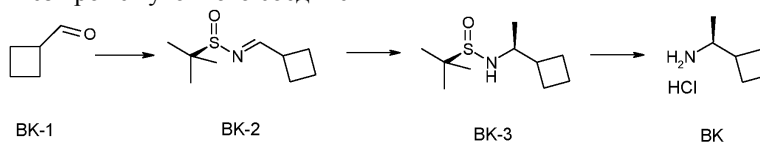
К раствору BJ-1 (7.40 мл, 99.0 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли (R)-2-метил-2-пропансульфинамид (10.0 г, 82.5 ммоль), $MgSO_4$ (49.66 г, 412 ммоль) и пиридиний п-толуолсульфонат (1.04 г, 4.13 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 72 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением BJ-2.

К раствору BJ-2 (9.72 г, 56.1 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли тетраметиламмоний фторид (6.27 г, 67.3 ммоль). Раствор дегазировали с помощью аргона и затем охлаждали до $-55^\circ C$. Раствор трифторметилтриметилсилана (12.4 мл, 84.1 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляли по каплям с дополнительной воронкой и реакционную смесь оставляли перемешиваться при $-55^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь затем медленно нагревали до $-10^\circ C$ и гасили с помощью нас. вод. NH_4Cl . Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои концентрировали с получением BJ-3, которое использовали далее без дополнительных действий.

К раствору BJ-3 (9.00 г, 37.0 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (18.5 мл, 74.0 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали до половины объема и разбавляли диэтиловым эфиром пока не образовался осадок белого цвета.

Твердое вещество затем фильтровали с получением промежуточного соединения ВJ.

Способ 33. Синтез промежуточного соединения ВК



К раствору ВК-1 (9.47 г, 113 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли (R)-2-метил-2-пропансульфинамид (10.5 г, 86.6 ммоль), MgSO_4 (52.1 г, 433 ммоль) и пиридиний п-толуолсульфонат (1.09 г, 4.33 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 18 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением ВК-2.

К раствору ВК-2 (8.60 г, 45.9 ммоль) в DCM (350 мл) при -50°C добавляли метилмагний бромид (36.0 мл, 108 ммоль). Раствор перемешивали при -50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем оставляли нагреться до кт и перемешивали в течение 18 ч. Раствор гасили с помощью нас. вод. NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (2X). Органический слой концентрировали с получением ВК-3, которое использовали далее без дополнительных действий.

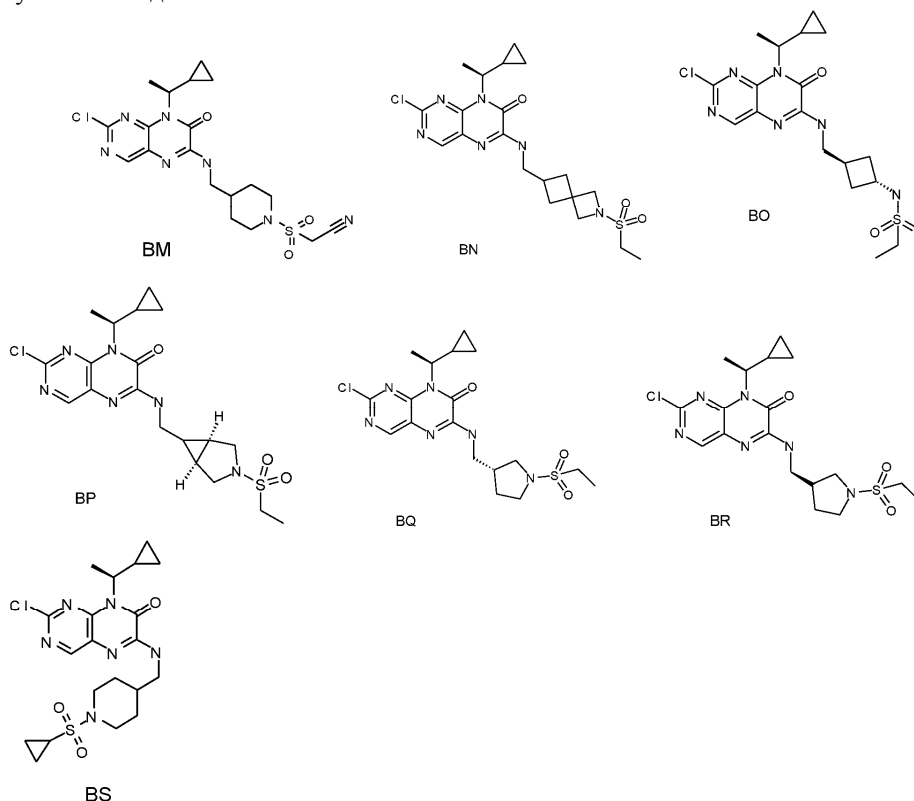
К раствору ВК-3 (5.00 г, 24.6 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (12.3 мл, 49.2 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения ВК.

Промежуточное соединение ВL синтезировали по аналогичной методике, что и промежуточное соединение ВК.

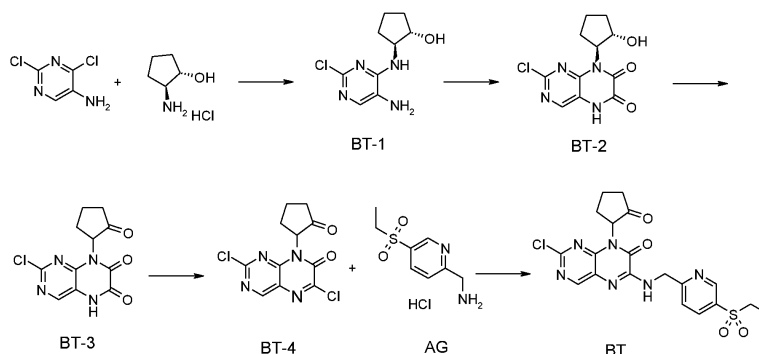


ВL

Промежуточные соединения ВМ, ВN, ВО, ВР, ВQ, ВR, ВS синтезировали по аналогичной методике, что и промежуточное соединение ВJ.



Способ 34. Синтез промежуточных соединений ВТ



К перемешиваемой суспензии 2,4-дихлорпиримидин-5-иламина (3.03 г, 18.1 ммоль) в *n*-BuOH (40 мл) добавляли (1S,2S)-2-аминоциклопентанол гидрохлорид (2.50 г, 17.2 ммоль) и DIEA (9.20 мл, 51.8 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт перетирали на твердое вещество в EtOAc и гептане и фильтровали с получением BT-1.

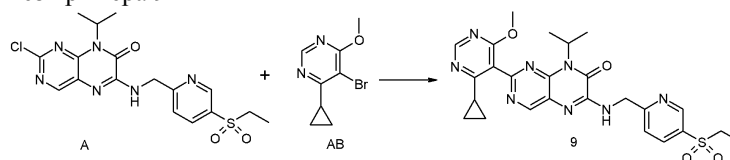
К перемешиваемому раствору BT-1 (3.61 г, 15.5 ммоль) в ацетоне (200 мл) добавляли K₂CO₃ (5.34 г, 38.6 ммоль) и сложный этиловый эфир хлоркоусусной кислоты (1.94 мл, 17.0 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный кетоэфир растворяли в абсолютном EtOH (50 мл), помещали в колбу под давлением и добавляли TEA (5.43 мл, 38.6 ммоль). Эту смесь нагревали до 130°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (2×20 мл) и затем соевым раствором (20 мл) и сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток растирали до твердого вещества в EtOAc и гептане с получением BT-2.

К смеси BT-2 (500 мг, 1.73 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (2.25 г, 5.20 ммоль) и смесь перемешивали при кт в течение 96 ч. Смесь промывали нас. NaHCO₃ (50 мл) и органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток дважды суспендировали в DCM (50 мл), обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Полученное твердое вещество пересуспендировали в EtOAc (20 мл) и обрабатывали ультразвуком. Твердый продукт фильтровали с получением BT-3.

К смеси BT-3 (124 мг, 0.442 ммоль) в DCM (6 мл) при кт добавляли оксалилхлорид (0.076 мл, 0.88 ммоль) с последующим добавлением по каплям сухого ДМФ (0.30 мл, 3.9 ммоль) до растворения твердого вещества. Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин, после чего ЖХМС указывает на непрореагировавшее исходное вещество. К смеси добавляли еще оксалилхлорид (0.048 мл, 0.55 ммоль) и смесь перемешивали дополнительные 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при потоке азота при 35°C в течение 1 ч и полученный остаток BT-4 непосредственно использовали.

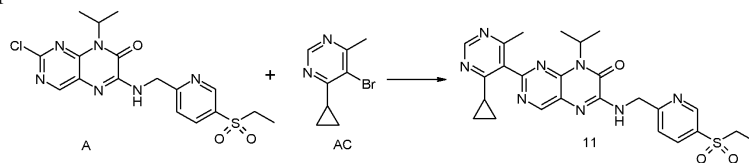
К перемешиваемому раствору BT-4 (132 мг, 0.442 ммоль) и AG (105 мг, 0.442 ммоль) в ДМФ (2 мл) при кт добавляли TEA (0.311 мл, 2.21 ммоль) и смесь перемешивали при кт в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и ее экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения BT. МС (ES⁺): *m/z* 463.1 [M+H]⁺.

Способ 35. Синтез примера 9



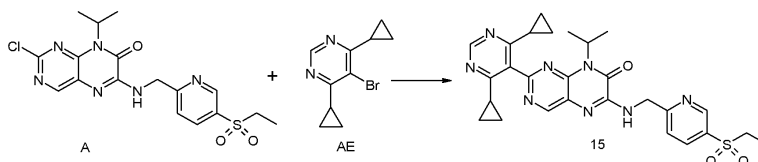
Промежуточное соединение AB (27 мг, 0.12 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (30 мг, 0.12 ммоль), ацетат калия (35 мг, 0.36 ммоль) и [1,1'-бис-дифенилфосфиноферроцен]палладий(II) дихлорид (9 мг, 0.011 ммоль) объединяли в смеси дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде промежуточное соединение A (50 мг, 0.12 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (30 мг, 0.12 ммоль), KOAc (35 мг, 0.36 ммоль) и бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (8 мг, 0.011 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и Na₂CO_{3(вод)} (2 М, 1 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением примера 9. МС (ES⁺): *m/z* 537.2 [M+H]⁺.

Синтез примера 11.



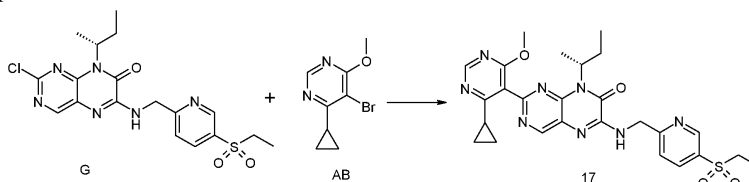
Промежуточное соединение AC (252 мг, 1.18 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калия (348 мг, 2.36 ммоль) и [1,1'-бис-дифенилфосфиноферроцен]палладий(II) дихлорид (95 мг, 0.118 ммоль) объединяли в растворе дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде промежуточное соединение A (500 мг, 1.18 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калия (348 мг, 2.36 ммоль) и бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (84 мг, 0.118 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и добавляли Na₂CO₃(вод) (2 М, 1 мл). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением примера 11. МС (ES⁺): m/z 521.4 [M+H]⁺.

Синтез примера 15.



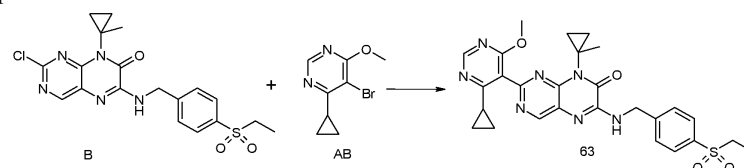
Промежуточное соединение AE (283 мг, 1.18 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калия (348 мг, 3.54 ммоль) и [1,1'-бис-дифенилфосфиноферроцен]палладий(II) дихлорид (95 мг, 0.12 ммоль) объединяли в растворе дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде промежуточное соединение A (500 мг, 1.18 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калия (348 мг, 3.54 ммоль) и бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (84 мг, 0.12 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и 2 М бикарбоната натрия (1 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт, и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением примера 15. МС (ES⁺): m/z 547.4 [M+H]⁺.

Синтез примера 17.



Промежуточное соединение AB (52 мг, 0.23 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (58 мг, 0.23 ммоль), KOAc (67 мг, 0.23 ммоль) и [1,1'-бис-дифенилфосфиноферроцен]палладий(II) дихлорид (18 мг, 0.23 ммоль) объединяли в растворе дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде промежуточное соединение G (100 мг, 0.23 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (58 мг, 0.23 ммоль), KOAc (67 мг, 0.69 ммоль) и бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (16 мг, 0.023 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и Na₂CO₃(вод) (2 М, 1 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением примера 17. МС (ES⁺): m/z 551.4 [M+H]⁺.

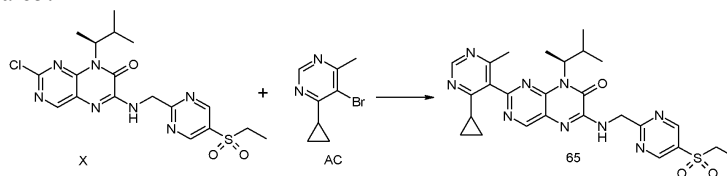
Синтез примера 63.



Промежуточное соединение AB (105 мг, 0.46 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (175 мг, 0.69

ммоль), ацетат калия (67 мг, 0.69 ммоль) и [1,1'-бис-дифенилфосфиноферроцен]палладий(II) дихлорид (18 мг, 0.045 ммоль) объединяли в растворе дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде промежуточное соединение В (100 мг, 0.23 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (175 мг, 0.69 ммоль), KOAc (67 мг, 0.69 ммоль) и бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (16 мг, 0.045 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и добавляли 2 М бикарбоната натрия (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением примера 63. МС (ES⁺): m/z 548.0 [M+H]⁺.

Синтез примера 65.

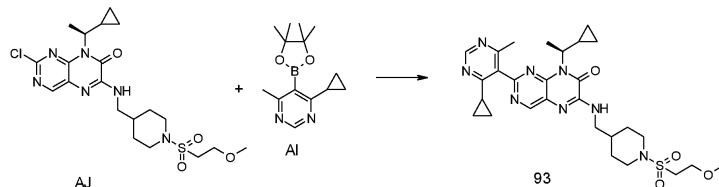


Промежуточное соединение AC (174 мг, 0.820 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (277 мг, 1.093 ммоль), ацетат калия (161 мг, 1.64 ммоль) и [1,1'-бис-дифенилфосфиноферроцен]палладий(II) дихлорид (43 мг, 0.055 ммоль) объединяли в растворе дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде промежуточное соединение X (247 мг, 0.547 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (277 мг, 0.820 ммоль), ацетат калия (161 мг, 1.64 ммоль) и бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (43 мг, 0.055 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и Na₂CO₃(вод) (2 М, 1 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO₂ флэш-хроматографии с получением примера 65. МС (ES⁺): m/z 550.0 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали аналогичным способом: примеры 1-8, 10, 12-14, 16, 18-62, 64, 66-92, 129.

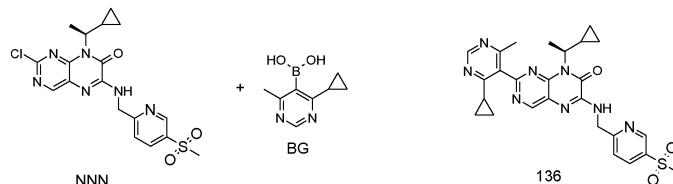
Способ 14.

Синтез примера 93



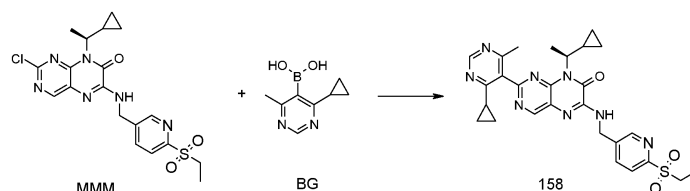
Смесь AJ (100 мг, 0.21 ммоль), промежуточное соединение AI (83.7 мг, 0.32 ммоль), K₃PO₄ (91 мг, 0.43 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0.03 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) продували аргоном и затем добавляли H₂O (0.25 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до кт смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ с получением примера 93. МС (ES⁺): m/z 584.0 [M+H]⁺.

Синтез примера 136



Смесь NNN (3500 мг, 8.05 ммоль), промежуточное соединение BG (2149 мг, 12.07 ммоль), K₃PO₄ (3417 мг, 16.09 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (986 мг, 1.21 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) продували аргоном и затем добавляли H₂O (6 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до кт смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили (Na₂SO₄), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ с получением примера 136. МС (ES⁺): m/z 533.0 [M+H]⁺.

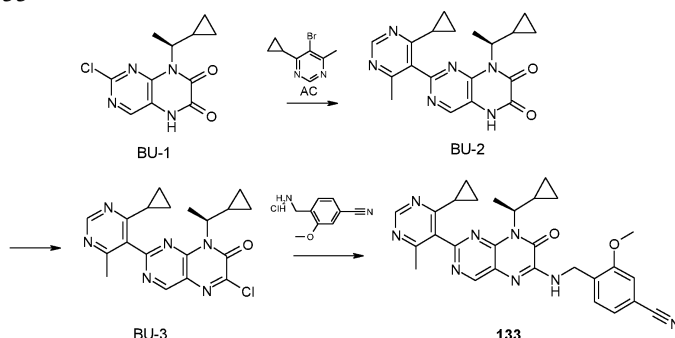
Синтез примера 158



Смесь MMM (3360 мг, 7.49 ммоль), промежуточное соединение BG (2664 мг, 14.97 ммоль), K_3PO_4 (3177 мг, 14.97 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (916 мг, 1.12 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) продували аргоном и затем добавляли H_2O (6 мл). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 18 ч. После охлаждения до кт смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ с получением примера 158. МС (ES^+): m/z 539.3.0 $[M+H]^+$.

Следующие соединения получали аналогичным способом: примеры 94-128, 130-132, 134, 137-144, 146-157, 159-199, 201-265.

Синтез примера 133

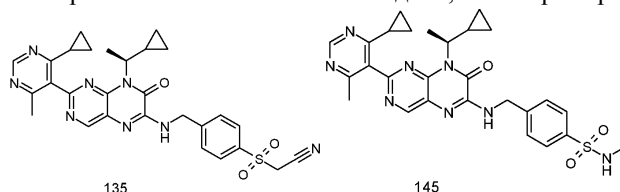


Смесь AC (5.39 г, 25.3 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (10.4 г, 40.5 ммоль), ацетата калия (3.98 г, 40.5 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ DCM комплекса (0.83 г, 1.01 ммоль) в DME/Tol/EtOH/ H_2O (10:6:3:1) продували аргоном, запечатывали и перемешивали при $80^\circ C$ в течение 30 мин. Эту смесь добавляли к продуваемой аргоном смеси BU-1 (2.70 г, 10.1 ммоль) и $Pd(amphos)Cl_2$ (0.71 г, 1.01 ммоль) и запечатанную смесь нагревали до $110^\circ C$ в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали, разбавляли EtOAc, фильтровали и затем концентрировали снова. Твердое вещество очищали с помощью SiO_2 флэш-хроматографии с получением BU-2.

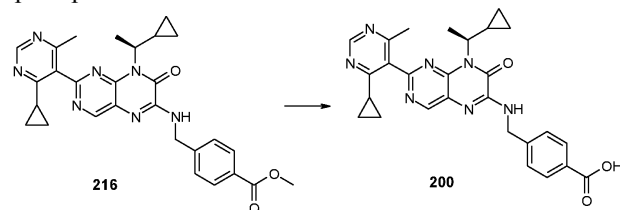
К раствору BU-2 (856 мг, 2.35 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли оксалилхлорид (596 мг, 4.70 ммоль) с последующим добавлением 5 капель ДМФ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток давал выход BU-3, который использовали как таковой.

К перемешиваемому раствору BU-3 (150 мг, 0.36 ммоль) в ДМФ добавляли DIEA (196 мкл, 1.41 ммоль) при кт. По прошествии 10 мин BU-4 (84.1 мг, 0.42 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 10 мин. Смесь затем концентрировали и очищали с помощью обратной ВЭЖХ (NH_4CO_3) с получением примера 133. МС (ES^+): m/z 509.1 $[M+H]^+$.

Пример 135 и 145 синтезировали по аналогичной методике, что и пример 133



Способ XX. Синтез примера 200



К раствору 216 (100 мг, 0.195 ммоль) в диоксане (2 мл)/вода (1 мл) добавляли LiOH (28.0 мг, 1.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь концентрировали и растворяли в воде, подкисляли с помощью 1 н. HCl до значения pH ~ 5 , фильтровали, промывали водой и сушили в вакуумной печи до получения выхода 200. МС (ES^+): m/z 498.1 $[M+H]^+$.

Биологическое действие.

Соединения согласно настоящему изобретению обладают действием в качестве модуляторов ROR γ (рецептор ретиноевой кислоты, связанный с "сиротским" рецептором γ).

Анализ гена-репортера (RGA).

Ядерный анализ трансактивации рецептора выполняется для количественной оценки способности тестируемых соединений ингибировать ROR γ трансактивацию люциферазы репортера. Аналогичный анализ описан в Khan et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536. Система использует трансфицированные клетки HEK293 котрансфицированные с двумя плазмидами (pGL4.3, luc2P/GAL4UAS/Hygro и pBIND, Gal4DBD hRORC LBD1-3). Положительный контроль совместно трансфицирован с обеими плазмидами, и негативный контроль содержит последовательность pGL4.3 промотора. Пробы собирают в 384-луночных планшетах, где транзитивно трансфицированные клетки и испытуемое соединение в различных концентрациях инкубируют в течение 20-24 ч. На следующий день анализируемые пластины вынимают и уравнивают при кт в течение 20-30 мин. Система анализа люциферазы Bright-Glo™ используется для обнаружения формирования люциферазы. После добавления реагента обнаружения Bright GLO планшеты инкубируют при кт в течение 20 мин. Планшеты прочитывают на планшете-ридере Envision для измерения сигнала люминесценции. Сигнал RLU преобразуется в РОС по сравнению с контрольными и пустыми лунками.

Среда посева клеток.

RPMI 1640-Invitrogen #11875135, 2.5% FBS-Invitrogen #26140, 1×Penicillin-Streptomycin-Gibco #15140.

Соединение буфера для разведения.

1X HBSS-Invitrogen #14025126.

Планшеты для анализа: Greiner #781080-020.

Система анализа люциферазы Bright Glo: Promega #E2620.

Талый буфер для лизиса, обеспеченный в наборе, добавление 100 мл буфера для лизиса к порошковому субстрату.

В приведенной ниже таблице представлены результаты, полученные, когда соединения согласно настоящему изобретению были испытаны в приведенном выше анализе, демонстрируя свое действие в качестве модуляторов ROR γ :

Таблица II
Таблица биологического действия в анализе гена-репортера

Пример	RGA IC ₅₀ (нМ)	Пример	RGA IC ₅₀ (нМ)
1	210	101	115
2	230	104	3000
3	230	105	1600
4	250	106	1150
5	260	108	300
6	260	109	790
7	280	110	1350
8	290	111	460
9	300	112	920
10	300	113	108
11	300	115	67
12	300	117	155
13	300	119	720
15	310	120	420
16	320	121	130
17	330	124	97
18	330	127	570
19	330	130	285
20	330	131	205
21	360	138	160
22	360	139	700
24	390	140	730
25	410	141	925
27	420	142	333
28	440	143	134
29	470	144	162
30	550	146	435
31	560	154	295
32	640	156	275
33	670	157	92
34	730	158	106
35	870	161	375
36	880	162	795

37	930	167	270
38	1100	168	435
39	1100	170	235
40	1400	172	440
41	1400	173	690
42	1500	174	275
43	2600	175	380
44	2800	176	550
45	2900	177	73
47	3200	178	240
48	3800	179	675
50	4400	182	130
51	7600	183	325
52	420	184	295
53	680	185	175
54	420	186	150
55	1400	187	255
56	1400	188	315
57	560	197	225
58	420	198	225
59	850	199	120
60	750	206	777
61	470	207	1400
62	990	213	155
63	930	217	160
64	920	218	170
65	590	219	280
66	410	220	390
67	370	221	350
68	330	222	1250
69	320	223	135
70	630	224	120
71	480	227	455
72	250	228	595
73	290	231	195
74	410	233	155
75	590	237	265
76	1600	240	600
77	1600	250	190
78	2400	252	325
79	610	253	340
80	1100	257	155
81	1700	260	515
82	380	262	4000
83	2200	263	4300
84	400		
85	290		
86	550		
87	310		
88	3400		
89	750		
90	4100		
91	1800		
92	850		
100	130		

Способы терапевтического применения.

На основе своих биологических свойств соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению или их таутомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, их смеси и соли всех указанных выше форм пригодны для лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний, в чем они имеют хороший модуляторный эффект при ROR γ .

Настоящее изобретение, таким образом, относится к соединениям общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и всем таутомерам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, их смесям, которые полезны в лечении заболевания и/или состояния, где действие ROR γ модуляторов имеет терапевтическое значение, в том числе, но не ограничиваясь ими, лечение аутоиммунных или аллергических заболеваний.

Такие расстройства, которые можно лечить с помощью соединений согласно изобретению, включают, например, следующие: ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, системный склероз, васкулит, склеродермия, астма, аллергический ринит, аллергическая экзема, рассеянный склероз, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, диабет типа I, болезнь Крона, язвенный колит, реакция трансплантат против хозяина, псориазический артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит, атеросклероз, увент и нерадиографическая спондилоартропатия.

Для лечения указанных выше заболеваний и состояний, терапевтически эффективная доза обычно находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг массы тела на дозу соедине-

ния согласно настоящему изобретению; предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 5 мг/кг массы тела на дозу. Например, для введения человеку весом 70 кг диапазон доз будет составлять от примерно 0,7 до примерно 750 мг на дозу соединения согласно изобретению, предпочтительно от примерно 7,0 до примерно 350 мг на дозу. Некоторая степень стандартной оптимизации дозы может потребоваться для определения оптимальной модели и уровня дозирования. Активный компонент можно вводить от 1 до 6 раз в день.

Общее введение и фармацевтические композиции.

При использовании в качестве лекарственных средств соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены с использованием методик, хорошо известных в фармацевтической области и в общем случае содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть введены отдельно или в сочетании со вспомогательными веществами, которые повышают стабильность соединений согласно изобретению, облегчают введение фармацевтических композиций, содержащих их, в некоторых вариантах осуществления обеспечивают усиленное растворение или диспергирование, повышают активность антагониста, обеспечивают вспомогательную терапию и тому подобное. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы сами по себе или в сочетании с другими активными веществами согласно изобретению, возможно, также в сочетании с другими фармакологически активными веществами. В общем, соединения согласно настоящему изобретению вводят в терапевтически или фармацевтически эффективном количестве, но могут быть введены в более низких количествах для диагностических или других целей.

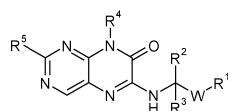
Введение соединений согласно изобретению в чистом виде или в виде соответствующей фармацевтической композиции может быть осуществлено с использованием любого из принятых способов введения фармацевтических композиций. Таким образом, введение может быть, например, в оральной форме, трансбуккально (например, сублингвально), назально, парентерально, местным путем, трансдермально, вагинально или ректально, в виде твердого вещества, полутвердого тела, лиофилизированного порошка или жидких лекарственных форм, таких, как таблетки, например, суппозитории, пилюли, мягкие эластичные и твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии или аэрозоли и т.п., предпочтительно в виде стандартных лекарственных форм, пригодных для простого введения точных доз.

Фармацевтические композиции, как правило, будут включать обычный фармацевтический носитель или эксципиент и соединение согласно изобретению в качестве активного агента и, кроме того, могут включать другие лекарственные средства, фармацевтические средства, носители, адъюванты, разбавители, транспортные средства или их комбинации. Такие фармацевтически приемлемые наполнители, носители или добавки, а также способы изготовления фармацевтических композиций для различных режимов или введения хорошо известны специалистам в данной области. Состояние уровня техники можно посмотреть, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990; каждый из которых включен в настоящее описание в качестве ссылки во всей их полноте, чтобы лучше описать состояние уровня техники. Как специалист в данной области может ожидать, будут выбраны формы соединений согласно настоящему изобретению, что используют в конкретной фармацевтической препаративной форме (например, соли), которые обладают подходящими физическими характеристиками (например, растворимость в воде), которые требуются для того, чтобы композиция была эффективной.

Все патентные и непатентные документы или литература, упомянутые в данной заявке, включены в данное описание в качестве ссылки во всей их полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где

R¹ представляет собой S(O)₂Et;

R² и R³ каждый независимо выбран из следующих:

(A) -H и

(B) C₁₋₃алкил;

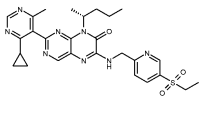
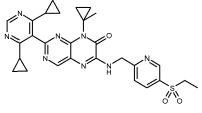
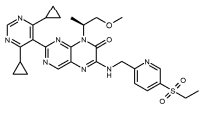
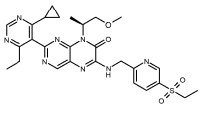
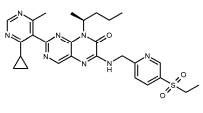
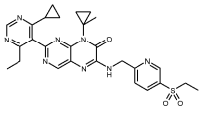
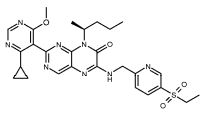
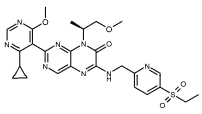
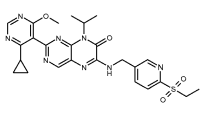
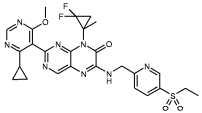
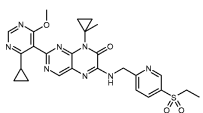
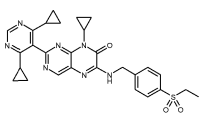
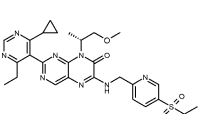
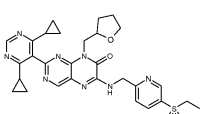
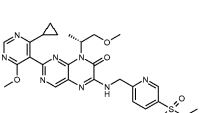
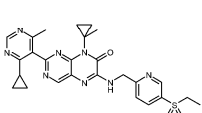
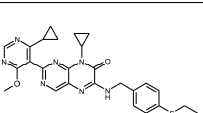
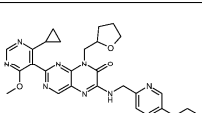
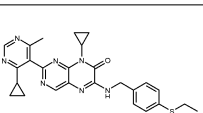
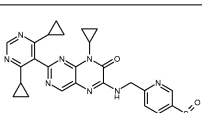
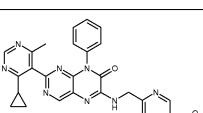
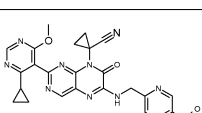
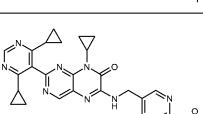
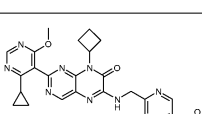
R⁴ представляет собой:

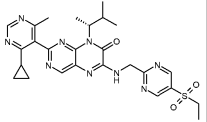
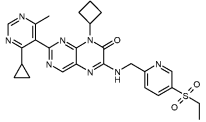
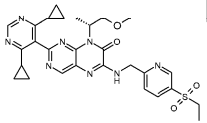
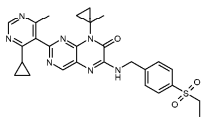
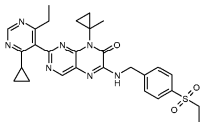
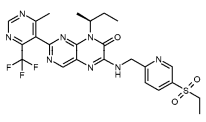
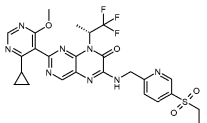
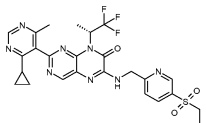
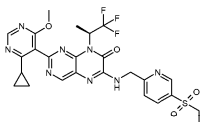
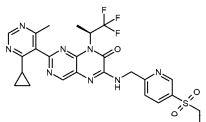
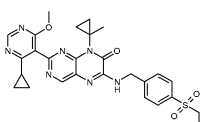
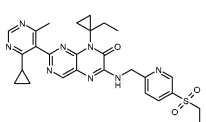
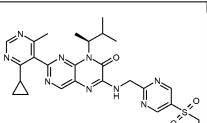
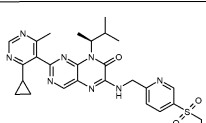
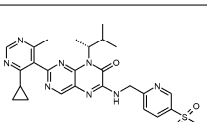
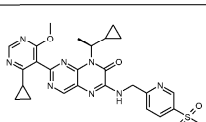
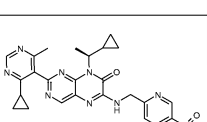
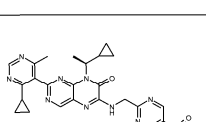
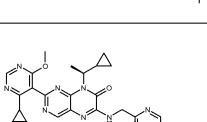
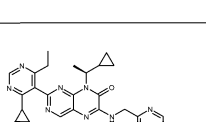
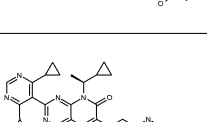
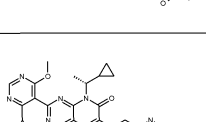
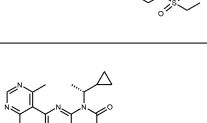
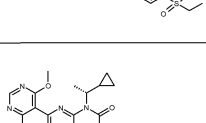
- (A) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:
- a) C_{3-6} циклоалкил;
 - b) 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, выбранных из NH, кислорода и серы;
 - c) $-OR^9$;
 - d) $-CN$;
 - e) галоген и
 - f) $-CF_3$;
- (B) C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:
- a) C_{1-6} алкил;
 - b) $-OR^9$;
 - c) $-CN$;
 - d) галоген и
 - e) $-CF_3$;
- (C) фенил или
- (D) 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий от одного до четырех кольцевых гетероатомов, выбранных из NH, кислорода и серы;
- R^5 представляет собой:
- (A) фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:
- a) C_{1-6} алкил;
 - b) C_{3-6} циклоалкил;
 - c) $-OR^9$;
 - d) $-CN$;
 - e) $-CF_3$ и
 - f) галоген; или
- (B) пиридинил или пиримидинил, каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:
- a) C_{1-6} алкил;
 - b) C_{3-6} циклоалкил;
 - c) $-OR^9$;
 - d) $-CN$;
 - e) $-CF_3$;
 - f) галоген и
 - g) $-NR^7R^8$; и
- W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиперидинил или C_{3-12} циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из следующих:
- a) C_{1-6} алкил;
 - b) C_{3-6} циклоалкил;
 - c) $-OR^9$;
 - d) $-CN$;
 - e) $-CF_3$;
 - f) галоген;
 - g) $-NR^7R^8$;
 - h) $-C(O)OR^9$ и
 - i) $-C(O)N(R^9)_2$;
- R^7 , R^8 и R^9 каждый независимо представляет собой:
- (A) -H или
- (B) C_{1-3} алкил;
- или его фармацевтически приемлемая соль.
2. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^3 представляют собой H; R^4 представляет собой:
- (A) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из C_{3-6} циклоалкила, $-CF_3$ и C_{1-3} алкокси; или
- (B) C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, $-CN$ и галогена; или
- (C) 5-членный гетероцикл;
- R^5 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:
- a) C_{1-6} алкил;
 - b) C_{3-6} циклоалкил;
 - c) $-OR^9$;
 - d) $-CF_3$ и
 - e) $-NR^7R^8$;
- W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил или пиперидинил;
- R^7 , R^8 и R^9 каждый независимо представляет собой:

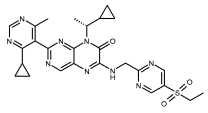
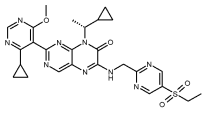
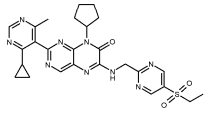
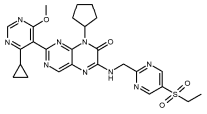
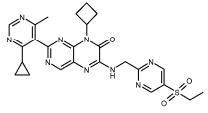
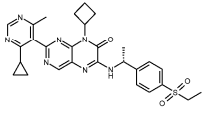
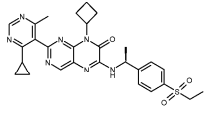
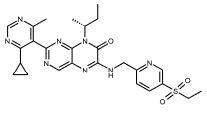
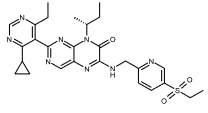
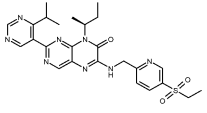
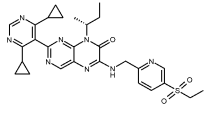
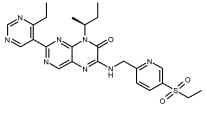
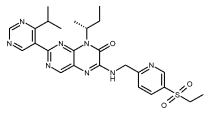
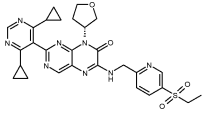
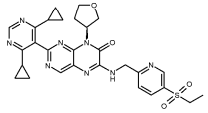
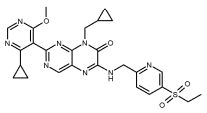
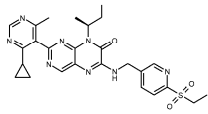
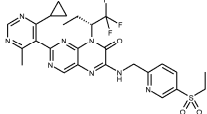
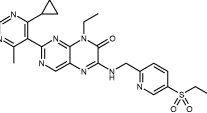
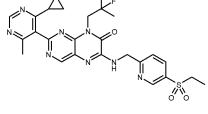
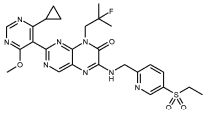
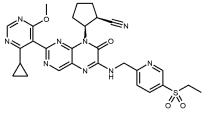
(A) -H или
(B) C₁₋₃алкил.

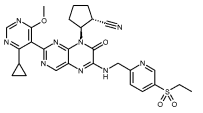
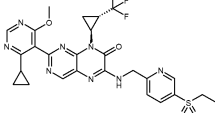
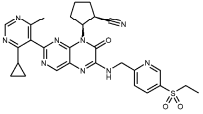
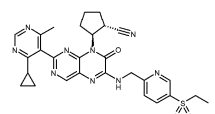
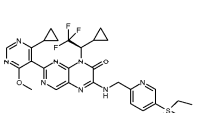
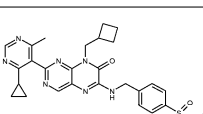
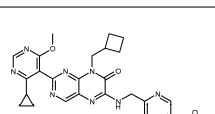
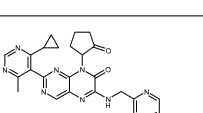
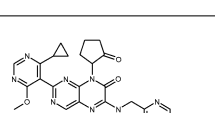
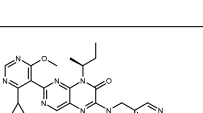
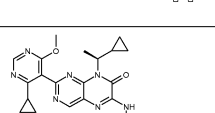
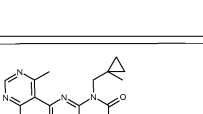
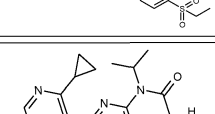
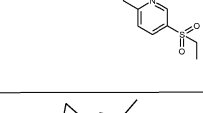
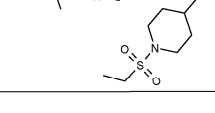
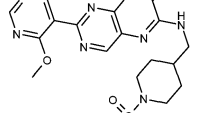
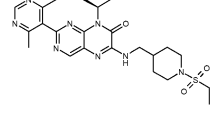
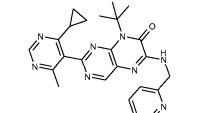
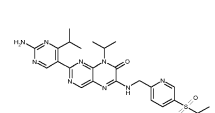
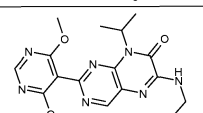
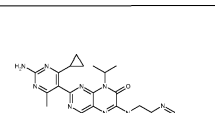
3. Соединение, выбранное из

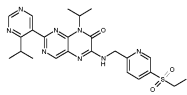
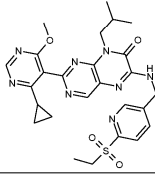
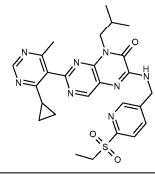
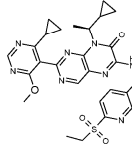
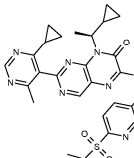
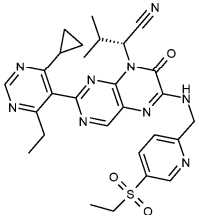
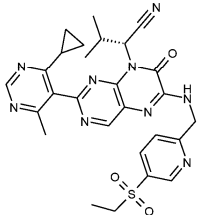
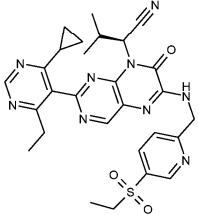
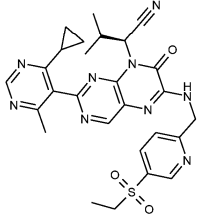
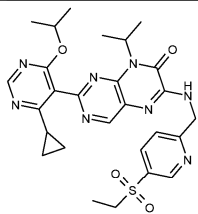
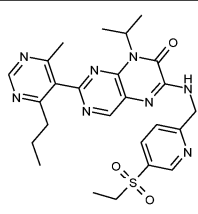
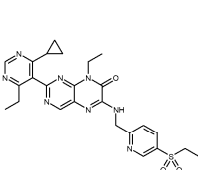
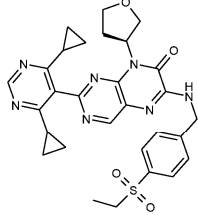
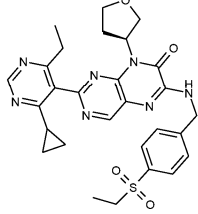
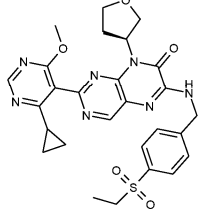
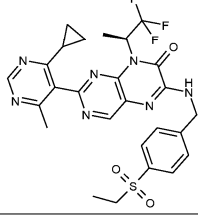
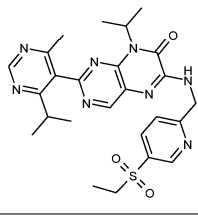
Пример	Структура	Пример	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13			
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
24		25	

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		47	
48		50	
51		52	

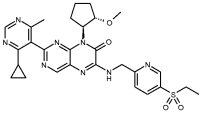
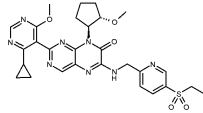
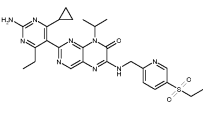
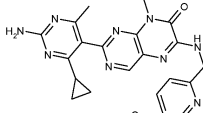
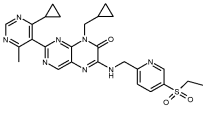
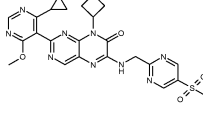
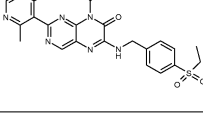
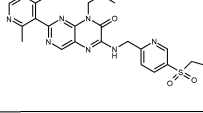
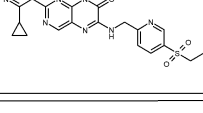
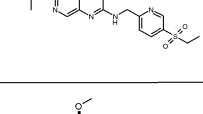
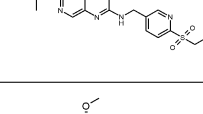
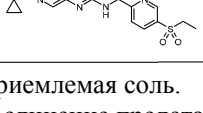
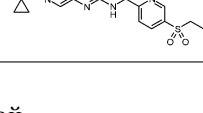
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
100		101	
		104	
105		106	
		108	

109		110	
111		112	
113			
115		117	
119		120	
121		124	
127		130	
131		138	
139		140	
141		142	
143		144	

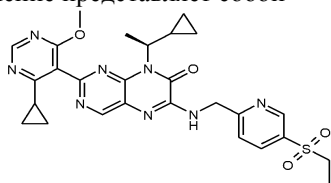
146			
154		156	
157		158	
161		162	
167		168	
170		172	
173		174	
175		176	
177		178	

179		182	
183		184	
185		186	
187		188	
197		198	
199		206	
207		213	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

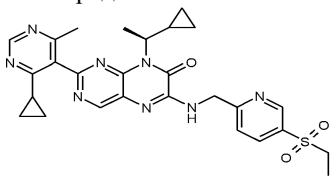
227		228	
231		233	
237		240	
250		252	
253			
257		260	
262		263	

или его фармацевтически приемлемая соль.

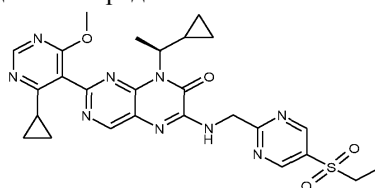
4. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



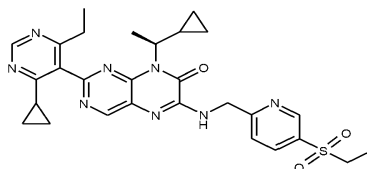
5. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



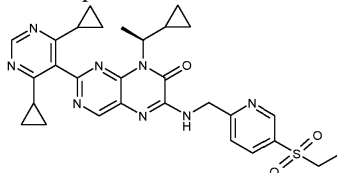
6. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



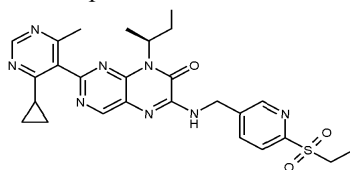
7. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



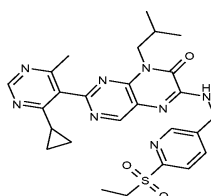
8. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



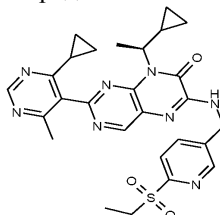
9. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



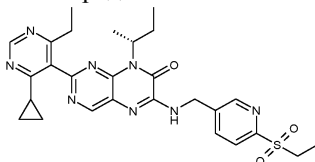
10. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



12. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



13. Соединение по любому из пп.4-12, представленное в виде его фармацевтически приемлемой соли.

14. Фармацевтическая композиция, модулирующая активность орфанного рецептора гамма, связанного с рецептором ретиноевой кислоты (ROR γ), содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства, модулирующего активность ROR γ .

16. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения аутоиммунного заболевания или аллергического расстройства у пациента.

17. Применение по п.16, где аутоиммунное заболевание или аллергическое расстройство является выбранным из следующих: ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, склеродермия, астма, аллергический ринит, аллергическая экзема, рассеянный склероз, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, диабет типа I, воспалительное заболевание кишечника, реакция трансплантат против хозяина, псориазический артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит, увеит и нерадиографическая спондилоартропатия.

18. Способ лечения аутоиммунного заболевания или аллергического расстройства у пациента, который заключается во введении указанному пациенту терапевтически эффективного количества соеди-

нения формулы (I) по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ по п.18, где аутоиммунное заболевание или аллергическое расстройство является выбранным из следующих: ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, склеродермия, астма, аллергический ринит, аллергическая экзема, рассеянный склероз, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, диабет типа I, воспалительное заболевание кишечника, реакция трансплантат против хозяина, псориатический артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит, увеит и нерадиографическая спондилоартропатия.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
