(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 035666 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.23

(21) Номер заявки
201891209

(22) Дата подачи заявки
2016.11.17

(51) Int. Cl. ***A61K 31/341*** (2006.01)
C07C 225/20 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(31) **62/257,389; 62/277,711**
(32) **2015.11.19; 2016.01.12**
(33) **US**
(43) **2018.12.28**
(86) **PCT/US2016/062417**
(87) **WO 2017/087607 2017.05.26**

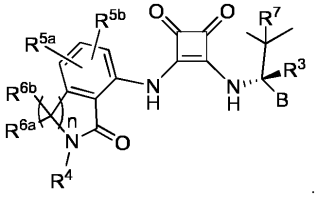
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КЕМОСЕНТРИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чэнь Си, Драголи Дин Р., Фан Джунфа, Калисиак Ярослав, Красински Энтони, Лелети Манмохан Редди, Мали Венкат, МакМэхон Джеффри, Сингх Раджиндер, Танака Хироко, Ян Цзюй, Юй Чао, Чжан Пэнли (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) US-A1-20110213029
US-A1-20100267712
US-A1-20080261917

(57) Описаны соединения в качестве ингибиторов хемокинов, имеющие структуру



035666 B1

035666 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к соединениям, применяемым в качестве ингибиторов хемокинов. Соединения работают как активные антагонисты CCR6 рецептора и/или CXCR2 рецептора. Соответственно, описанные в настоящем тексте соединения могут применяться в фармацевтических композициях, способах лечения CCR6-опосредуемых заболеваний и/или CXCR2-опосредуемых заболеваний и в качестве контрольных соединений для идентификации CCR6 и/или CXCR2 антагонистов.

Предшествующий уровень техники

Хемокины представляют собой хемотактические цитокины, высвобождаемые широким рядом клеток для привлечения макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, базофилов и нейтрофилов к сайтам воспаления (см. обзоры Schall, Cytokine, 3:165-183 (1991), Schall et al., Curr. Opin. Immunol., 6:865-873 (1994) и Murphy, Rev. Immun., 12:593-633 (1994)). Помимо стимулирования хемотаксиса, другие изменения могут селективно вызываться хемокинами в реагирующих клетках, включая изменения формы клеток, временный рост концентрации свободных ионов кальция ($[Ca^{2+}]$) в клетке, экзоцитоз гранул, увеличение выработки интегрина, образование биоактивных липидов (например, лейкотриенов) и респираторный взрыв, который связан с активацией лейкоцитов. Таким образом, хемокины являются ранними триггерами воспалительного ответа, вызывающими высвобождение медиаторов воспаления, хемотаксис и приток крови к сайтам инфицирования или воспаления.

Существует два основных класса хемокинов, CXC (α) и CC (β), различающиеся в зависимости от того, разделены ли первые два остатка цистеина одной аминокислотой (C-X-C) или являются соседними (C-C). α-Хемокины, такие как CXCL1 (GROα) и CXCL8 (интерлейкин-8, IL-8), являются хемотактическими в первую очередь для нейтрофилов, в то время как β-хемокины, такие как CCL5 (RANTES) и CCL20 (LARC, MIP-3α), являются хемотактическими для Т клеток, В клеток, макрофагов, эозинофилов и базофилов (Deng et al., Nature, 381:661-666 (1996)). Хемокины связываются со специфичными рецепторами на поверхности клеток, принадлежащими к семейству G-белок сопряженных рецепторов, формирующими семь трансмембранных доменов (см. обзор Horuk, Trends Pharm. Sci., 15:159-165 (1994)), которые называют "хемокиновыми рецепторами".

При связывании со своими когнатными лигандами хемокиновые рецепторы передают внутриклеточный сигнал через связанный тримерный G-белок, что приводит к быстрому росту внутриклеточной концентрации кальция. Имеется по меньшей мере одиннадцать человеческих хемокиновых рецепторов, которые связываются или отвечают на β-хемокины, и по по меньшей мере семь человеческих хемокиновых рецепторов, которые связываются или отвечают на α-хемокины. Кроме того, CX3CR1 (фракталкиновый рецептор) может связываться с фракталкиновым хемокином, который отличается серией из трех аминокислот между первыми двумя цистеиновыми остатками. Хемокиновые рецепторы являются важными медиаторами воспалительных и иммунорегуляторных нарушений и заболеваний, включая астму и аллергические заболевания, а также аутоиммунные патологии, такие как ревматоидный артрит и атеросклероз.

Известно, что хемокиновый рецептор CCR6 экспрессируется CD4 Т клетками памяти (но не необученными), IL17-секретирующими αβ Т клетками, IL17-секретирующими γδ Т клетками, регуляторными Т клетками, В клетками и дендритными клетками. Его единственным известным лигандом является CCL20 (MIP-3α, LARC), с которым было показано сильное связывание. Он экспрессирован примерно на 30-60% CD4+ эффекторных/памяти Т клеток периферической крови взрослых. CCR6 участвует в хоуминге лейкоцитов на воспаленные ткани, в особенности кожу, легкие и желудок; и со-экспрессирован на подтипе Т клеток с фенотипом кожного хоуминга (т.е. Т клетки, экспрессирующие кожный лимфоцитарный антиген (CLA) и CCR4). Таким образом, CCR6 может быть активным участником патологий кожи, в которых задействованы лейкоциты.

Экспрессирование CCR6 связывают с псориазом. У человека большинство IL17-экспрессирующих CD4 Т клеток с хоумингом в коже в периферийной крови экспрессируют CCR6 (Homey et. al., JI, 2000). IL17-секретирующие клетки являются центральным действующим лицом в нескольких воспалительных заболеваниях. Т клетки, такие как γ™ Т клетки и TH17 Т клетки, вырабатывают IL17 после активации. Патогенные эффекты IL17 связывают с заболеваниями человека, такими как ревматоидный артрит (Patel DD et al., Ann. Rheum. Dis., 2013), рассеянный склероз (Zepp J., Wu L., and X. Li Trends Immunol., 2011) и псориаз (Martin D.A. et al., J. Invest. Dermatol., 2012). Доказательства, прочно связывающие IL17 с развитием псориаза, включают широкие исследования связи генов, которые показывают сильную связь между псориазом и генами выше (IL-23) или ниже (NFκb) в IL17 сигнальном пути, а также эффективность таргетирования IL17 в клинических испытаниях (Martin D.A. et al., J. Invest. Dermat., 2012; Papp et al., NEJM, 2012; Papp et al., NEJM, 2012). В добавление к усиленному CCL20-опосредованному хемотаксису, CCR6+ Т клетки, выделенные у пациентов, страдающих псориазом, предпочтительно секретируют IL-17A, IL22 и TNFα, по сравнению со здоровым контрольным образцом (Kagami et al., J. Invest. Dermatol., 2010). И наконец, ccl20 мРНК активирована в образцах поврежденной псориатической кожи (Homey et al., JI, 2000; Dieu-Nosjean et al., JEM, 2000). У мышей, CCR6 нокаутные мыши были защищены от обуславливаемого IL-23 псориаза (Hedrick M.N. et al., JCI, 2009). Таким образом, множество доказательств как на мышах, так и на

людях, подтверждают защитную роль для CCR6-блокады при псориазе и в моделях псориаза.

CCR6 также экспрессируется дендритными клетками на критических стадиях во время их развития, и он важен для их миграции через ткани (Sozzani et al., J. Leuk Biol., 66:1, 1999). Дендритные клетки отвечают за доставку антигенов к Т клеткам в лимфузлах, и, таким образом, ингибирование передвижения дендритных клеток может оказывать сдерживающий эффект на воспалительные ответы, обуславливаемые Т клетками (Banchereau and Steinman, Nature, 392:245, 1998).

CCR6 экспрессируется В клетками, и недавно было показано, что CCR6-опосредуемая миграция В клеток, необходимая для участия В клеток, представляет собой вторичный иммунный ответ на растворимый антиген (Elgueta et al., J. Immunol., 194:505, 2015). Подавление такой миграции В клеток путем блокады CCR6 может поэтому потенциально сдерживать осуществляемые В клетками (и поэтому опосредуемые антителами) воспалительные ответы при таких заболеваниях, как волчанка, ревматоидный артрит и пузырчатка.

CCR6 часто экспрессируется клетками рака толстой и прямой кишки (CRC). Сильное экспрессирование данного рецептора сопровождается плохим процентом выживания у пациентов, страдающих CRC, и предполагается, что сам CCR6 вносит вклад в миграцию CRC клеток, приводящую к развитию метастазов (Liu J. et al., PLOSone 20149 (6):e101137).

Хемокины, которые связываются с другим рецептором, CXCR2, способствуют накоплению и активации нейтрофилов. Эти хемокины участвуют в широком ряде острых и хронических воспалительных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, вызванный облучением фиброз легких, аутоиммунные буллезные дерматозы (AIBD), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и вызванное озоном воспаление дыхательных путей (см. Baggiolini et al., FEBS Lett. 307:97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol., 12:17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol., 9: 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest., 87: 463 (1991); Miller et al., Ann. Rev. Respir. Dis., 146:427 (1992); и Donnely et al., Lancet, 341: 643 (1993), Fox & Haston, Radiation Oncology, 85:215 (2013), Hirose et al., J. Genet. Syndr. Genet. Ther., S3:005 (2013), Miller et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 39:173 (2014), Lazaar et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 72:282 (2011)).

Помимо воспалительных заболеваний, некоторые из CXCR2-лигандных хемокинов, включая CXCL1, CXCL2, CXCL3 и CXCL5, участвуют в индуцировании ангиогенеза опухоли (Strieter et al., JBC 270: 27348-27357 (1995)). Некоторые CXCR2-лигандные хемокины приводят к ухудшениям при ишемическом инсульте (Connell et al., Neurosci. Lett., 15:30111 (2015). Их ангиогенная активность, возможно, обусловлена активацией хемокинами CXCR2, экспрессированных на поверхности клеток эндотелия сосудов (ЭС), в окружающих тканях.

Известно, что многие типы опухолей вырабатывают CXCR2-лигандные хемокины. Выработка этих хемокинов коррелирует с более агрессивным фенотипом (Inoue et al., Clin. Cancer Res., 6:2104-2119 (2000)) и плохим прогнозом (Yoneda et al., J. Nat. Cancer Inst., 90:447-454 (1998)). Поскольку хемокины являются сильными хемотаксическими факторами для хемотакисиса клеток ЭС, они, вероятно, индуцируют хемотаксис клеток эндотелия в направлении места их выработки в опухоли. Это может быть критически важной стадией в индуцировании ангиогенеза опухоли. Ингибиторы CXCR2 подавляют ангиогенную активность ELR-CXC хемокинов и поэтому блокируют рост опухоли. Такая противоопухолевая активность была показана для антител к CXCL8 (Arenberg et al., J. Clin. Invest., 97:2792-2802 (1996)), ENA-78 (Arenberg et al., J. Clin. Invest., 102:465-72 (1998)) и CXCL1 (Haghnegahdar et al., J. Leukoc. Biology, 67:53-62 (2000)).

Многие опухолевые клетки экспрессируют CXCR2, и опухолевые клетки могут стимулировать свой собственный рост путем секреции ELR-CXC хемокинов. Таким образом, помимо ослабления ангиогенеза в самих опухолях, ингибиторы CXCR2 могут напрямую подавлять рост опухолевых клеток.

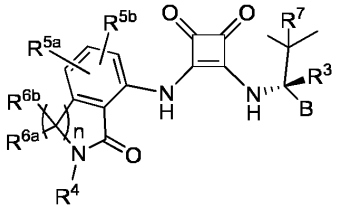
CXCR2 часто экспрессируются миелоидными супрессорными клетками (MDSC) в микроокружении опухолей. MDSC участвуют в подавлении иммунной реакции на опухоль, и миграция MDSC в ответ на CXCR2 лиганды хемокины, наиболее вероятно, отвечает за привлечение этих клеток в опухоли (Marvel and Gabrilovich, J. Clin. Invest., 13:1 (2015) and Mackall et al., Sci. Trans. Med. 6:237 (2014)). Таким образом, ингибиторы CXCR2 могут разворачивать подавляющие процессы и тем самым позволяют иммунным клеткам более эффективно отторгать опухоль. Действительно, блокировка активации CXC-хемокиновых рецепторов оказалась полезной в качестве комбинированной терапии с ингибиторами контрольных точек для подавления роста опухоли, подтверждая, что блокада CXCR2 может также усиливать отторжение опухоли в комбинации с другими видами противоопухолевой терапии, включая (но не ограничиваясь только ими) вакцины и традиционные виды цитотоксической химиотерапии (см. Highfill et al., Science Translational Medicine, 6:237 (2014)).

Активность каждого из CCR6 и CXCR2 коррелирует с плохим прогнозом при некоторых типах рака, включая CRC, кроме того, каждый из них, вероятно, работает по разному, потенциально комплементарному, механизму (Nandi et al., PLoS One, 9:e97566, 2014; Liu et al., PLoS One, 9:e101137, 2014; Cheluvappa, Int. J. Colorectal. Dis., 29:1181, 2014; Zhang, Biomed. Pharmacother., 69:242, 2014; Lee et al., Int. J. Cancer, 135:232, 2014; Wang and DuBois, Oncoimmunology, 29:e28581, 2014; Wu et al., Int. J. Clin. Exp. Med., 8:5883, 2015).

В свете клинической важности CCR6 и CXCR2 идентификация соединений, которые модулируют работу одного или обоих из этих двух рецепторов, представляет собой привлекательный подход к разработке новых терапевтических агентов. Такие соединения и способы их применения описаны в настоящем тексте.

Краткое описание изобретения

В изобретении описаны соединения, имеющие формулу (A)



(A)

где R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^7, B и подстрочный индекс n имеют значения, указанные ниже в подробном описании. Соединения могут применяться в лечении заболеваний или патологических состояний, модулируемых, по меньшей мере частично, CCR6, а также могут применяться в лечении заболеваний или патологических состояний, модулируемых по меньшей мере частично, CXCR2.

Также описаны фармацевтические композиции соединений, имеющих формулу (A).

В настоящем изобретении описаны также препаративные способы синтеза соединений, имеющих формулу (A), а также некоторые промежуточные соединения, применяющиеся в синтезе.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1A-1AJ представлены структуры и биологическая активность описанных в настоящем тексте соединений;

на фиг. 2 - соединение 1.023 в тесте с IL-23-индуцируемым опуханием уха;

на фиг. 3 приведена PASI оценка у мышей, которым вводили соединение 1.129 в модели псориаза, индуцированного имиквимодом;

на фиг. 4 - оценки толщины, эритемы и образования псориатических чешуек ≥3 у мышей, которым вводили соединение 1.129, в сравнении с мышами, которым вводили только носитель, в модели псориаза, индуцированного имиквимодом.

Подробное описание изобретения

Перед дальнейшим описанием изобретения необходимо понимать, что настоящее изобретение не ограничивается частными вариантами осуществления, представленными в настоящем тексте, а также следует понимать, что применяемая терминология предназначена исключительно для описания частных вариантов осуществления и не является ограничивающей.

В случае указания диапазона значений каждое значение с точностью до десятой от нижнего предела, если иное явно не диктуется контекстом, между верхним и нижним пределами указанного диапазона, и любое указанное или входящее в указанный диапазон значение входят в объем настоящего изобретения. Верхний и нижний пределы более мелких диапазонов могут быть независимо включены в более мелкие диапазоны и также входят в объем настоящего изобретения, хотя в указанном диапазоне могут быть особым образом исключены крайние значения. Когда указанный диапазон включает одно или больше крайних значений, то в объем настоящего изобретения входят также диапазоны, исключающие какой-либо или оба из этих включенных крайних значений. Если не указано иное, все технические и научные термины, использующиеся в настоящем тексте, имеют значения, известные квалифицированным специалистам в области, к которой относится настоящее изобретение.

Следует отметить, что при использовании в настоящем тексте и в формуле изобретения, применение единственного числа включает также множество указанных предметов, если иное явно не диктуется контекстом. Также следует отметить, что формула изобретения может исключать какой-либо опциональный элемент. Таким образом, данное положение служит прецедентной основой для применения такой исключительной терминологии, как "исключительно", "только" и т.п., при описании заявляемых отличительных признаков, или использования "негативных" признаков.

Обсуждаемые в настоящем тексте публикации приведены исключительно для их раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Кроме того, указанные даты публикации могут отличаться от реальных дат публикаций, что может потребовать независимой проверки.

Общие положения.

Изобретение является следствием открытия того, что соединения, имеющие формулу (A), (A1), (A2), (I) и (Ia1), работают как активные антагонисты CCR6 рецептора и/или CXCR2 рецептора. Данные соединения имеют in vivo противовоспалительную активность и обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами. Соответственно, описанные в настоящем тексте соединения могут применяться в фармацевтических композициях, способах лечения CCR6-опосредуемых заболеваний и/или CXCR2-опосредуемых заболеваний, и в качестве контрольных соединений для идентификации CCR6 и/или CXCR2 антагонистов.

Сокращения и определения.

Если не указано иное, перечисленные далее термины имеют указанные ниже значения. Другие термины разъяснены в других фрагментах текста.

Термин "алкил", сам по себе и как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, линейный или разветвленный углеводородный радикал, имеющий обозначенное число атомов углерода (например, C_{1-8} означает 1-8 атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т.п.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородным циклам, имеющим указанное число атомов в цикле (например, C_{3-6}циклоалкил) и являющимся полностью насыщенными или имеющими не более одной двойной связи между вершинами цикла. "Циклоалкил" относится также к бициклическим и полициклическим углеводородным кольцам, таким как, например, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и т.д.

Термин "циклогетероалкил" относится к циклоалкильной группе, имеющей указанное число вершин цикла (или членов) и содержащей 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O, и S, которые замещают от одного до пяти атомов углерода в цикле, и где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом(ы) азота необязательно кватернизован(ы). Циклогетероалкил может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему. Неограничивающие примеры циклогетероалкильных групп включают пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактам, валеролактам, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S,S-оксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин и т.п. Циклогетероалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода в цикле или гетероатом в цикле.

При использовании в настоящем тексте волнистая линия "〰", пересекающая простую, двойную или тройную связь в любой изображенной в настоящем тексте химической структуре, означает точку присоединения простой, двойной или тройной связи к остальной части молекулы. Кроме того, связь, доходящая до центра цикла (например, фенильного цикла) означает присоединение по любой из доступных вершин данного цикла. Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что несколько заместителей, показанных как присоединенные к циклу, присоединяются к тем вершинам цикла, которые обеспечивают формирование устойчивых соединений и стерически совместимы. Для двухвалентного компонента указанное изображение включает любую ориентацию (прямую или обратную). Например, группа "-C(O)NH-" включает связку с любой ориентацией: -C(O)NH- или -NHC(O)-, и сходным образом "-O-CH_2CH_2-" включает и -O-CH_2CH_2-, и -CH_2CH_2-O-.

Термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкокси) применяются в их обычном смысле и относятся к алкильным группам, присоединенным к остальной части молекулы через атом кислорода, аминогруппу или атом серы соответственно. Кроме того, для диалкиламиногрупп, алкильные фрагменты могут быть одинаковыми или разными, а также могут объединяться с формированием 3-7-членного цикла с атомом азота, к которому они присоединены. Соответственно, группа, изображаемая как -NR^aR^b, включает пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, азетидинил и т.п.

Термин "галоген" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода. Кроме того, такие термины как "галогеналкил", включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин "C_{1-4}галогеналкил" включает трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Термин "арил" означает, если не указано иное, полиненасыщенную, в типичном случае ароматическую углеводородную группу, которая может представлять собой один цикл или несколько циклов (до трех циклов), сопряженные или связанные ковалентно. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и бифенил.

Термин "гетероарил" означает арильные группы (или циклы), содержащие от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом(ы) азота необязательно кватернизован(ы). Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензоимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазалил, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиридины, бензотиаксолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиразолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, пирролил, тиазолил, фурил, тиенил и т.п. Заместители в гетероарильных циклах могут быть выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже.

Указанные выше термины (например, "алкил", "арил" и "гетероарил") в некоторых вариантах осуществления необязательно являются замещенными. Предпочтительные заместители для каждого типа радикала перечислены ниже.

Необязательными заместителями в алкильных радикалах (включая группы, которые часто именуются алкилен, алкенил, алкинил и циклоалкил) могут быть различные группы, выбранные из -галоген,

-OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R'", -OC(O)R', -C(O)R', -CO_2R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R'", -NR"C(O)$_2$R', -NH-C(NH_2)=NH, -NR'C(NH_2)=NH, -NH-C(NH_2)=NR', -S(O)R', -S(O)$_2$R', -S(O)$_2$NR'R", -NR'S(O)$_2$R", -CN и -NO_2 в количестве от нуля до (2 m'+1), где m' это общее число атомов углерода в таком радикале. R', R" и R'" каждый независимо означают атом водорода, незамещенный C_{1-8}алкил, незамещенный гетероалкил, незамещенный арил, арил, замещенный 1-3 галогенами, незамещенный C_{1-8}алкил, C_{1-8}алкокси или C_{1-8}тиоалкоксигруппу, или незамещенные арил-C_{1-4}алкильные группы. Когда R' и R" присоединены к одному и тому же атому азота, они могут объединяться с атомом азота с образованием 3 -, 4-, 5-, 6- или 7-членного цикла. Например, -NR'R" включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил.

Аналогично, необязательные заместители в арильных и гетероарильных группах варьируются и обычно выбраны из -галоген, -OR', -OC(O)R', -NR'R", -SR', -R', -CN, -NO_2, -CO_2R', -CONR'R", -C(O)R', -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"C(O)$_2$R', -NR'-C(O)NR"R'", -NH-C(NH_2)=NH, -NR'C(NH_2)=NH, -NH-C(NH_2)=NR', -S(O)R', -S(O)$_2$R', -S(O)$_2$NR'R", -NR'S(O)$_2$R", -N_3, перфтор(C_1-C_4)алкокси, и перфтор(C_1-C_4)алкил, в количестве от нуля до общего числа незанятых валентностей в ароматической циклической системе; и где R', R" и R'" независимо выбраны из атома водорода, C_{1-8}алкила, C_{3-6}циклоалкила, C_{2-8}алкенила и C_{2-8}алкинила. Другие подходящие заместители включают каждый из перечисленных выше заместителей для арила, присоединенных к атому в цикле алкиленовым мостиком из 1-4 атомов углерода.

Два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть замещены заместителем формулы -T-C(O)-(CH_2)$_q$-U-, где T и U независимо представляют собой -NH-, -O-, -CH_2- или одинарную связь и q представляет собой целое число от 0 до 2. Альтернативно, два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть замещены заместителем формулы -A-(CH_2)$_r$-B-, где A и B независимо представляют собой -CH_2-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR'- или одинарную связь, и r представляет собой целое число от 1 до 3. Одна из простых связей в новом цикле, образующемся таким образом, может необязательно быть заменена на двойную связь. Альтернативно, два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть замещены заместителем формулы -(CH_2)$_s$-X-(CH_2)$_t$-, где s и t независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, и X представляет собой -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$- или -S(O)$_2$NR'-. Заместитель R' в -NR'- и -S(O)$_2$NR'- выбран из атома водорода или незамещенного C_{1-6}алкила.

При использовании в настоящем тексте термин "гетероатом" включает в себя кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si).

Когда переменная (например, R^1 или R^a) присутствует более одного раза в каком-либо соединении или заместителе, его значение в каждом случае не зависит от его значения в каждом другом случае. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных разрешены только в том случае, если такие комбинации формируют устойчивые соединения.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли действующих веществ, полученные с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей в описанных в настоящем тексте соединениях. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, можно получить основно-аддитивные соли путем взаимодействия нейтральной формы таких соединений с достаточным количество желаемого основания, даже без растворителя или в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, являющихся производными фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа(II), железа (III), лития, магния, марганца, калия, натрия, цинка и т.д. Соли, являющиеся производными фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, природные амины и т.д., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, тиэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, можно получить кислотно-аддитивные соли путем взаимодействия нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, без растворителя или в подходящем инернтном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, иодистоводородная или фосфористая кислота и т.п., а также соли с относительно нетоксичными органическим кислотами, такими как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, суберинова, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Также охватываются соли с аминокислотами, такие как аргинаты и т.п., и соли таких органических кислот, как глюкуроновая или галактуроновая кислоты и т.п. (см, например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые частные соединения по настоящему изобретению содержат и основ-

ные, и кислотные функциональные группы, что позволяет таким соединениям образовывать как основно-аддитивные, так и кислотно-аддитивные соли.

Нейтральные формы соединений можно регенерировать путем взаимодействия соли с основанием или кислотой и выделения материнского соединения обычным способом. Материнская форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими характеристиками, такими как растворимость в полярных растворителях, но во всем остальном соли эквивалентны материнским соединениям, в терминах настоящего изобретения.

Помимо солевых форм, в настоящем изобретении описаны соединения, представляющие собой пролекарственные формы. Пролекарства описанных в настоящем тексте соединений представляют собой соединения, которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях, давая соединения по изобретению. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими методами в ex vivo условиях. Например, пролекарства можно медленно превратить в соединения по настоящему изобретению при помещении их в резервуар пластыря для чрезкожного введения с подходящим ферментативным или химическим реагентом.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и все они охватываются настоящим изобретением. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В целом, все физические формы эквивалентны для областей применения, охватываемых настоящим изобретением, и входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют асимметрические атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и индивидуальные изомеры (например, отдельные энантиомеры) входят в объем настоящего изобретения. Когда указано стереохимическое строение, это означает соединение, в котором присутствует один из изомеров и которое практически не содержит другого изомера. "Практически не содержит" другого изомера означает соотношение двух изомеров по меньшей мере 80/20, более предпочтительно 90/10 или 95/5 или больше. В некоторых вариантах осуществления один из изомеров присутствует в количестве по меньшей мере 99%.

Соединения по настоящему изобретению могут также иметь неприродные соотношения изотопов по одному или больше атомов, составляющих эти соединения. Неприродные соотношения изотопов можно определить как находящиеся в диапазоне от природного количества до количества рассматриваемого атома равного 100%. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^{3}H), иод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C), или нерадиоактивными изотопами, такими как дейтерий (^{2}H) или углерод-13 (^{13}C). Такие вариации изотопов могут открыть дополнительные области применения к описанным в других разделах настоящего описания. Например, изотопные модификации соединений по настоящему изобретению могут найти дополнительное применение, включая (но не ограничиваясь только ими) применение в качестве диагностических и/или визуализирующих реагентов, или в качестве цитотоксических/радиотоксических терапевтических средств. Кроме того, изотопные варианты соединений по настоящему изобретению могут иметь измененные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, которые могут вносить свой вклад в улучшение характеристик безопасности, переносимости или эффективности при лечении. Все изотопные вариации соединений по настоящему изобретению, радиоактивные и нерадиоактивные, входят в объем настоящего изобретения.

Термины "пациент" или "субъект" применяются взаимозаменяемо и означают человека или животное, отличное от человека (например, млекопитающее).

Термины "введение", "вводить" и т.п. при их применении в отношении, например, субъекта, клетки, ткани, органа или биологической жидкости, означают контакт, например, антагониста CCR6 и/или CXCR2, содержащей их фармацевтической композиции или диагностического средства, с субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. В случае клетки введение включает контакт (например, in vitro или ex vivo) реагента с клеткой, а также контакт реагента с жидкостью, где жидкость находится в контакте с клеткой.

Термины "лечить", "лечение" и т.п. означают порядок действий (такой как введение антагониста CCR6 и/или CXCR2, или содержащей его фармацевтической композиции), инициируемый после того, как заболевание, нарушение или патологическое состояние, или их симптом, были диагностированы, замечены и т.п., с целью устранить, уменьшить, подавить, смягчить или облегчить, временно или постоянно, по меньшей мере одну из причин, вызывающих заболевание, нарушение или патологическое состояние, беспокоящее пациента. Так, лечение включает подавление (например, остановку развития или дальнейшего прогресса заболевания, нарушения или патологического состояния или связанных с ними симптомов) активного заболевания.

Термин "нуждающийся в лечении" при использовании в настоящем тексте означает суждение лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту, о том, что субъекту необходимо лечение или что лечение принесет пользу субъекту. Такое суждение основывается на ряде факторов, которые

находятся в области профессиональной экспертизы лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту.

Термины "предотвращать", "предотвращение", "профилактика" и т.п. означают порядок действий (такой как введение антагониста CCR6 и/или CXCR2, или содержащей его фармацевтической композиции), осуществляемый определенным образом (например, до наступления заболевания, нарушения, патологического состояния или их симптомов) с целью предотвратить, подавить или уменьшить, временно или постоянно, риск развития у субъекта заболевания, нарушения, патологического состояния и т.п. (что определяется, например, по отсутствию клинических симптомов), или отсрочить их появление, обычно в условиях предрасположенности субъекта к развитию определенного заболевания, нарушения или патологического состояния. В некоторых случаях данный термин означает также замедление развития заболевания, нарушения или патологического состояния, или подавление его развития в опасное или иным образом нежелательное состояние.

Термин "нуждающийся в профилактике" при использовании в настоящем тексте означает суждение лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту, о том, что субъекту необходима профилактика или что профилактика принесет пользу субъекту. Такое суждение основывается на ряде факторов, которые находятся в области профессиональной экспертизы лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту.

Выражение "терапевтически эффективное количество" относится к введению субъекту определенного средства, в отдельности или как часть фармацевтической композиции, в виде однократной дозы или как часть серии дозировок, в количестве, способном оказать какой-либо детектируемый положительный эффект на какой-либо симптом, аспект или характеристику заболевания, нарушения или патологического состояния, при введении пациенту. Терапевтически эффективное количество можно установить посредством измерения релевантных физиологических эффектов, и его можно подбирать в связке с режимом приема и диагностическим анализом состояния субъекта и т.п. Например, измерение содержания в крови антагониста CCR6 и/или CXCR2 (или, например, его метаболита) через определенное время после введения может быть показательным в плане определения того, было ли применено терапевтически эффективное количество.

Выражение "в достаточном для проявления эффекта количестве" означает, что наблюдается детектируемая разница между уровнем индикатора, измеренного до (например, базовый уровень) и после применения определенного вида терапии. Индикаторы включают любые объективные параметры (например, концентрацию в крови) или субъективные параметры (например, самочувствие пациента).

Термины "малые молекулы" или "низкомолекулярные" относятся к химическим соединениям, имеющим молекулярный вес меньше примерно 10000 Да, меньше примерно 2000 Да или меньше примерно 1000 Да. Малые молекулы включают (но не ограничиваются только ими) неорганические молекулы, органические молекулы, органические молекулы, содержащие неорганический компонент, молекулы, содержащие радиоактивный атом, и синтетические молекулы. С точки зрения терапии, малая молекула может легче проникать в клетки, менее подвержена разложению и с меньшей вероятностью может вызвать иммунный ответ, по сравнению с большими молекулами.

Термины "ингибиторы" и "антагонисты", или "активаторы" и "агонисты" относятся к ингибирующим или активирующим молекулам, соответственно, например для активации, например лиганда, рецептора, кофактора, гена, клетки, ткани или органа. Ингибиторы представляют собой молекулы, которые уменьшают, блокируют, предотвращают, замедляют активацию, инактивируют, уменьшают чувствительность или уменьшают активность, например, гена, белка, лиганда, рецептора или клетки. Активаторы представляют собой молекулы, которые увеличивают, активируют, усиливают активацию, повышают чувствительность или повышают активность, например, гена, белка, лиганда, рецептора или клетки. Ингибитор можно также охарактеризовать как молекулу, которая уменьшает, блокирует или инактивирует конститутивную активность. "Агонист" - это молекула, которая взаимодействует с мишенью, вызывая или промотируя рост активности мишени. "Антагонист" - это молекула, оказывающая действие, противоположное агонисту. Антагонист предотвращает, уменьшает, подавляет или нейтрализует активность агониста, и антагонист также может предотвращать, подавлять или уменьшать активность мишени, например целевого рецептора, даже в случае отсутствия выявленного агониста.

Термины "модулировать", "модуляция" и т.п. относятся к способности молекулы (например, активатора или ингибитора) усиливать или ослаблять работу или активность CCR6 и/или CXCR2, напрямую или опосредованно. Модулятор может работать в отдельности или использовать кофактор, например белок, ион металла или малую молекулу.

"Активность" молекулы можно описать или охарактеризовать как связывание молекулы с рецептором; каталитическую активность; способность стимулировать экспрессию гена или сигнальную систему клетки, дифференциацию или созревание; антигенную активность; модулирование активности других молекул; и т.п.

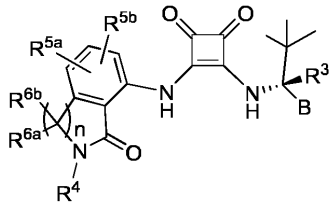
При использовании в настоящем тексте термины "сравнимый", "сравнимая активность", "активность сравнима", "сравнимый эффект" и т.п. являются относительными, которые можно использовать количественно и/или качественно. Значение указанных терминов часто зависит от контекста, в котором

они применяются. Например, два агента, которые оба активируют рецептор, можно рассматривать как имеющие сравнимый эффект в качественном отношении, но эти два агента можно рассматривать как не имеющие сравнимого эффекта в количественном отношении, если один агент способен достичь всего 20% активности другого агента, при измерении с помощью принятого в данной области метода (например, исследование зависимости силы эффекта от дозы) или с помощью принятой в данной области животной модели. При сравнении одного результата с другим (например, одного результата со стандартом сравнения), "сравнимый" часто (хотя и не всегда) означает, что результат отклоняется от стандарта сравнения менее чем на 35%, менее чем на 30%, менее чем на 25%, менее чем на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 7%, менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2% или менее чем на 1%. В частных вариантах осуществления, результат является сравнимым со стандартом сравнения, если отклонение составляет менее 15%, менее 10% или менее 5% от стандарта сравнения. В качестве неограничивающего примера активность или эффект может относиться к эффективности, стабильности, растворимости или иммуногенности.

Термин "достаточно чистый" означает, что компонент составляет больше примерно 50% от общего состава композиции, и в типичном случае больше примерно 60% от общего состава композиции. В более типичном случае термин "достаточно чистый" относится к композициям, в которых по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или больше от общего состава композиции составляет обсуждаемый компонент. В некоторых случаях обсуждаемый компонент составляет больше примерно 90% или больше примерно 95% от общего состава композиции.

Соединения.

В настоящем тексте описаны соединения, имеющие формулу (I)



(I)

или любые их соли, сольваты, гидраты, N-оксиды, таутомеры или ротамеры, где

B выбран из группы, состоящей из фуранила, оксазолила, фенила, пиридила, пиримидинила и пиразинила, каждый из которых необязательно замещен R^{1a}, R^{1b}, и R^2 которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкоксигруппы и C_{1-4}галогеналкила;

R^3 выбран из H и D;

R^4 выбран из H, C_{1-8}алкила и Y; где C_{1-8}алкил необязательно замещен галогеном, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ и Y, где каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила, R^c выбран из C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила, и Y представляет собой 5- или 6-членную арильную или гетероарильную группу, необязательно замещенную 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, $-C_{1-4}$алкила, $-C_{1-4}$алкокси-группы, $-C_{1-4}$гидроксиалкила, $-C_{1-4}$галогеналкила, OCF_3, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-CH_2CO_2R^a$;

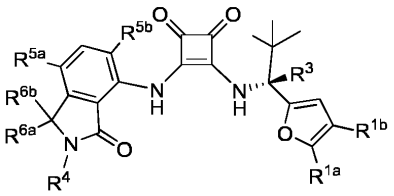
R^{5a} и R^{5b} каждый независимо выбраны из H, галогена, C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкоксигруппы, CO_2H и CN;

R^{6a} и R^{6b} каждый независимо выбраны из H, C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксо-группы (=O); и

подстрочный индекс n равен 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение, имеющее формулу I, представляет собой соединение, в котором B представляет собой фуранил или оксазолил, который необязательно замещен R^{1a} и R^{1b}, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкоксигруппы и C_{1-4}галогеналкила. В данной группе вариантов осуществления некоторые варианты осуществления представляют собой такие, где R^{1a} представляет собой CH_3. В других частных вариантах осуществления R^3 представляет собой H. В других частных вариантах осуществления каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из H, Cl и F. В других частных вариантах осуществления каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из H и C_{1-4}алкила. В других частных вариантах осуществления R^4 представляет собой Y. В других частных вариантах осуществления R^4 выбран из H и необязательно замещен арильными или гетероарильными группами. В частных вариантах осуществления R^{1a} выбран из CH_3 и Cl; и R^{1b} отсутствует или представляет собой CH_3.

В одной группе частных вариантов осуществления описаны соединения, имеющие формулу (Ia1)



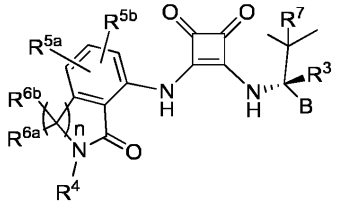
(Ia1)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, где R^{1a} выбран из CH_3 и Cl; R^{1b} отсутствует (заменен на H) или представляет собой CH_3; R^3 представляет собой H или D; R^4 представляет собой H или необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу; R^{5a} и R^{5b} каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br и CH_3; и R^{6a} и R^{6b} каждый независимо выбраны из H и CH_3.

В некоторых вариантах осуществления описаны соединения, имеющие формулу (Ia1), где R^{1a} представляет собой CH_3; R^{1b} отсутствует (заменен на H) или представляет собой CH_3; R^3 представляет собой H или D; R^4 представляет собой H или необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу; R^{5a} представляет собой H или Cl или Br; R^{5b} представляет собой H или F; и R^{6a} и R^{6b} каждый представляют собой H; или их фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат.

В некоторых частных вариантах осуществления описаны соединения, имеющие формулу (I), выбранные из соединений на фиг. 1.

Также в настоящем тексте описаны соединения, имеющие формулу (A)



(A)

где B выбран из группы, состоящей из фуранила, тиофенила, оксазолила, фенила, пиридила, пиримидинила и пиразинила, каждый из которых необязательно замещен R^{1a}, R^{1b} и R^2, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкоксигруппы и C_{1-4}галогеналкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H и D;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8}алкила, OH, $-NR^aR^b$, $-C_{1-4}$алкокси-группы и Y; где C_{1-8}алкил необязательно замещен атомом галогена, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ и Y, где Y представляет собой 4-8-членную циклогетероалкильную группу или 3-8-членную циклоалкильную группу или 5- или 6-членную арильную или гетероалкильную группу, любая из которых необязательно замещена 1-4 заместителями, выбранными из галогена, оксогруппы, -CN, $-C_{1-6}$алкила, $-C_{1-6}$алкоксигруппы, $-C_{1-6}$гидроксиалкила, $-C_{1-6}$галогеналкила, $O-C_{1-6}$галогеналкила, $-C_{1-4}$алкил-$O-C_{1-4}$алкила, $-C_{1-6}$алкил-NR^aR^b, $-C_{1-6}$алкил-CO_2H, $-C_{1-6}$алкил-CO_2R^a, $-C_{1-6}$алкил-$CONR^aR^b$, $-C_{1-6}$алкил-$C(O)R^a$, $-C_{1-6}$алкил-$OC(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$алкил-$NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$алкил-$NR^aC(O)_2R^c$, $-C_{1-6}$алкил-$NR^aC(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$алкил-OR^a, $-C_{1-6}$алкил-$S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$алкил-$NR^aS(O)_2R^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-CH_2CO_2R^a$; каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила, и R^c выбран из C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила; и где 4-8-членная циклогетероалкильная группа и 3-8-членная циклоалкильная группа необязательно могут быть независимо замещены на оксогруппу;

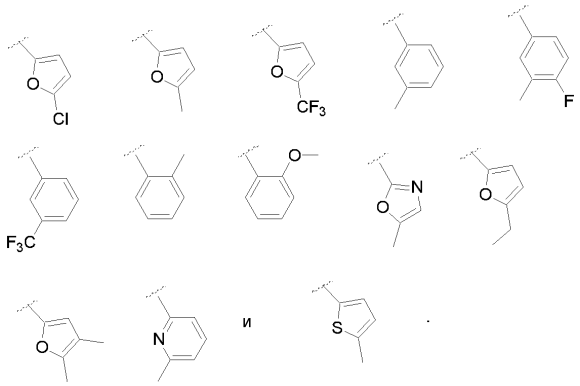
R^{5a} и R^{5b} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4}алкила, $-C_{1-4}$галогеналкила, $O-C_{1-4}$галогеналкила, C_{1-4}алкокси-группы, CO_2H и CN;

R^{6a} и R^{6b} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксогруппы (=O) или 4-6-членной циклогетероалкильной группы или 3-6-членной циклоалкильной группы;

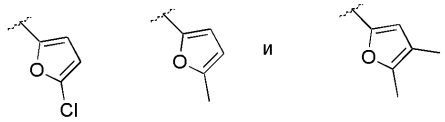
R^7 выбран из группы, состоящей из метила, этила и C_{1-2}галогеналкила; и подстрочный индекс n равен 1 или 2;

или любые их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, N-оксиды, таутомеры или ротамеры.

В некоторых вариантах осуществления B выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления B выбран из группы, состоящей из



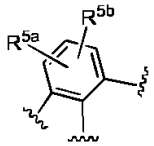
В некоторых вариантах осуществления B представляет собой фуранил или оксазолил, каждый из которых необязательно замещен R^{1a} и R^{1b}, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкоксигруппы и C_{1-4}галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой фуранил, замещенный R^{1a}, который представляет собой CH_3 или Cl, и необязательно замещен R^{1b}, который представляет собой CH_3.

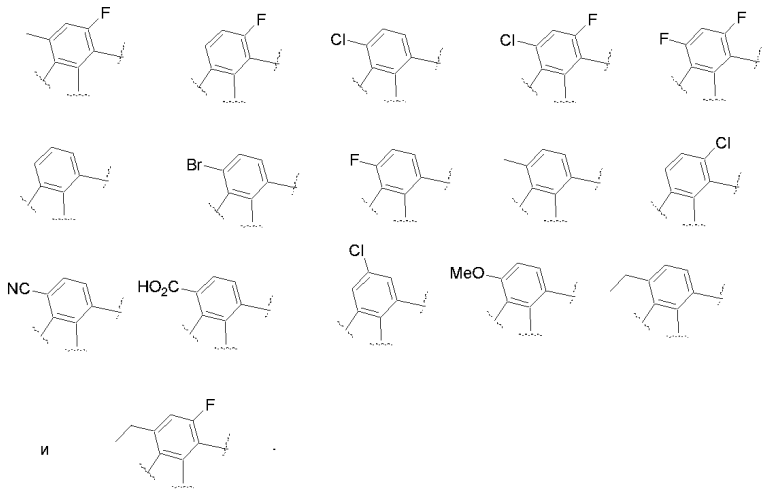
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из H, CH_3, Cl и F

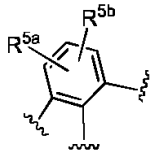
В некоторых вариантах осуществления



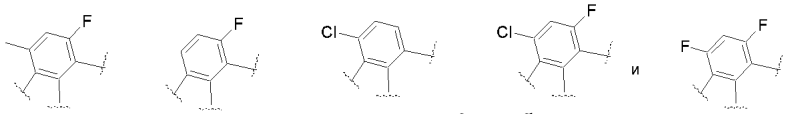
выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления

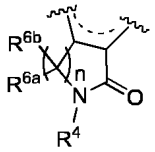


выбран из группы, состоящей из

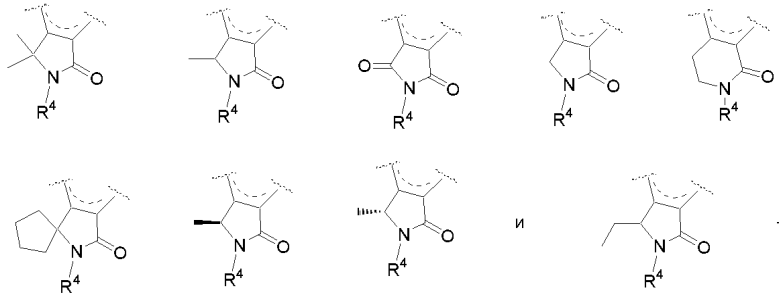


В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-2}алкила.

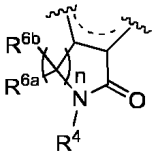
В некоторых вариантах осуществления



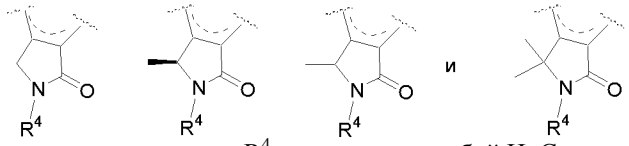
независимо выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления



независимо выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H, C_{1-3}алкил или Y,

где C_{1-3}алкил замещен тетразолилом или тетразолонилом, где тетразолил или тетразолонил необязательно замещен C_{1-6}алкилом, C_{1-6}гидроксиалкилом или C_{1-4}алкил-O-C_{1-4}алкилом, где Y выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиразолила и фенила, где пиридинил, пиразолил и фенил содержат от одного до трех заместителей, каждый из которых независимо выбран из -C_{1-4}алкила, -C_{1-4}алкоксигруппы и -CO_2H.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-6}алкил, где C_{1-6}алкил замещен тетразолилом или тетразолонилом, где тетразолил или тетразолонил необязательно замещен -C_{1-6}алкилом, -C_{1-6}алкоксигруппой, -C_{1-6}гидроксиалкилом, -C_{1-6}галогеналкилом, O-C_{1-6}галогеналкилом, -C_{1-6}алкил-O-C_{1-4}алкилом, -C_{1-6}алкил-NR^aR^b, -C_{1-6}алкил-CO_2H, -C_{1-6}алкил-CO_2R^a, -C_{1-6}алкил-$CONR^aR^b$, -C_{1-6}алкил-$C(O)R^a$, -C_{1-6}алкил-$OC(O)NR^aR^b$, -C_{1-6}алкил-$NR^aC(O)R^b$, -C_{1-6}алкил-$NR^aC(O)_2R^c$, -C_{1-6}алкил-$NR^aC(O)\ NR^aR^b$, -C_{1-6}алкил-OR^a, -C_{1-6}алкил-$S(O)_2NR^aR^b$ или -C_{1-6}алкил-$NR^aS(O)_2R^b$.

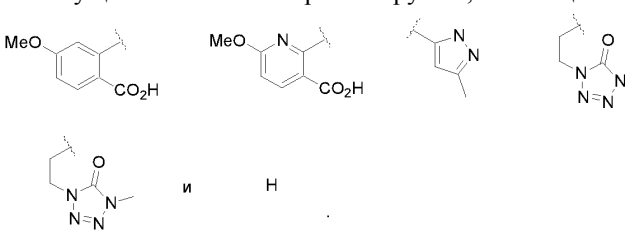
В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-3}алкил, где C_{1-3}алкил замещен тетразолилом или тетразолонилом, где тетразолил или тетразолонил необязательно замещен -C_{1-6}алкилом, -C_{1-6}алкоксигруппой, -C_{1-6}гидроксиалкилом, -C_{1-6}галогеналкилом, -C_{1-4}алкил-O-C_{1-4}алкилом, -C_{1-6}алкил-NR^aR^b или -C_{1-6}алкил-CO_2H.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-3}алкил, где C_{1-3}алкил замещен тетразолилом или тетразолонилом, где тетразолил или тетразолонил необязательно замещен C_{1-3}алкилом, C_{1-3}гидроксиалкилом или C_{1-3}алкил-O-C_{1-3}алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиразолила и фенила, где пиридинил, пиразолил и фенил содержат от одного до трех заместителей, каждый из которых независимо выбран из -C_{1-4}алкила, -C_{1-4}алкоксигруппы и -CO_2H.

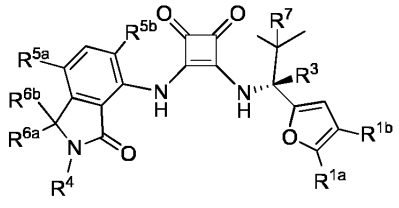
В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-3}алкил замещенный тетразолилом или тетразолонилом, где тетразолил или тетразолонил необязательно замещен C_{1-3}алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления R^7 выбран из группы, состоящей из метила, этила и CF_3. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, имеющее формулу (A1)



(A1)

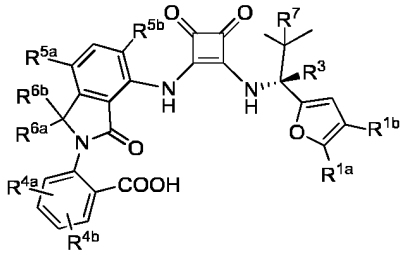
где R^{1a} выбран из CH_3 и Cl; R^{1b} отсутствует или представляет собой CH_3; R^3 представляет собой H или D; R^4 представляет собой H или Y; R^{5a} и R^{5b} каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br и CH_3; R^{6a} и R^{6b} каждый независимо выбраны из H и CH_3; и R^7 представляет собой метил или этил; или их фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой CH_3; R^{1b} отсутствует или представляет собой CH_3; R^3 представляет собой H или D; R^4 представляет собой H; R^{5a} представляет собой H, F, Me или Cl или Br; R^{5b} представляет собой H или F; R^{6a} и R^{6b} каждый представляют собой H; и R^7 представляет собой метил или этил; или их фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления соединение практически не содержит других изомеров по атому углерода, несущему R^3.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой Y.

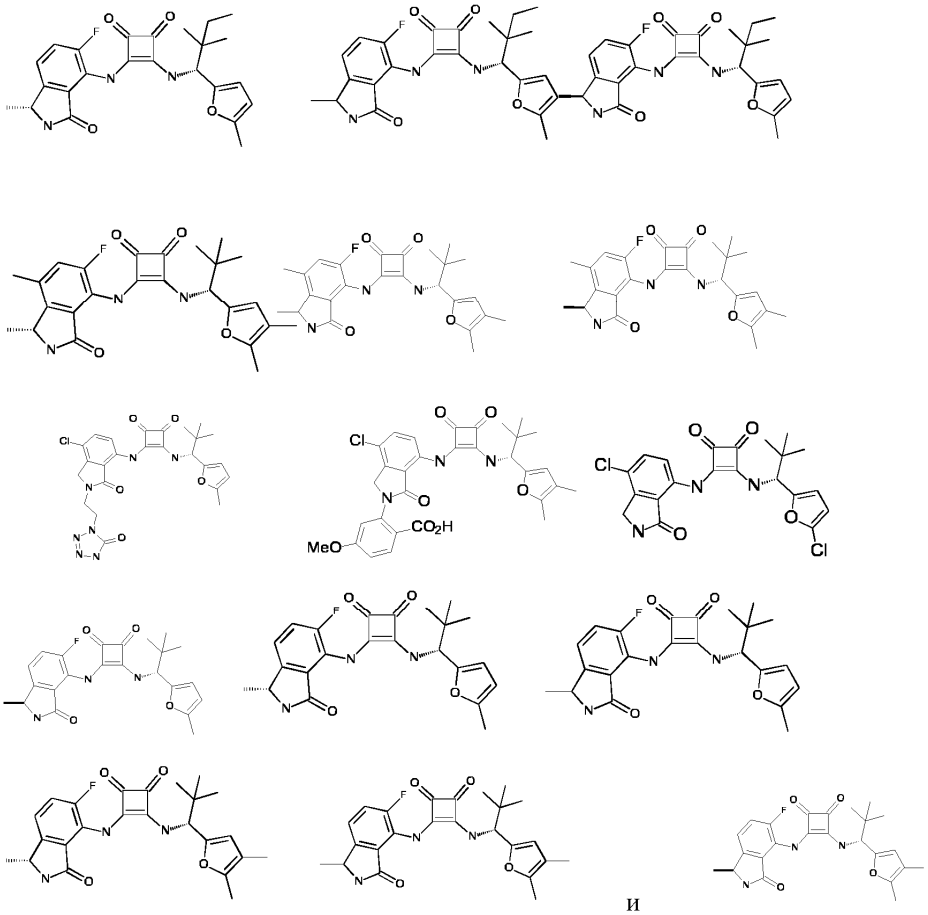
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, имеющее формулу (A2)



(A2)

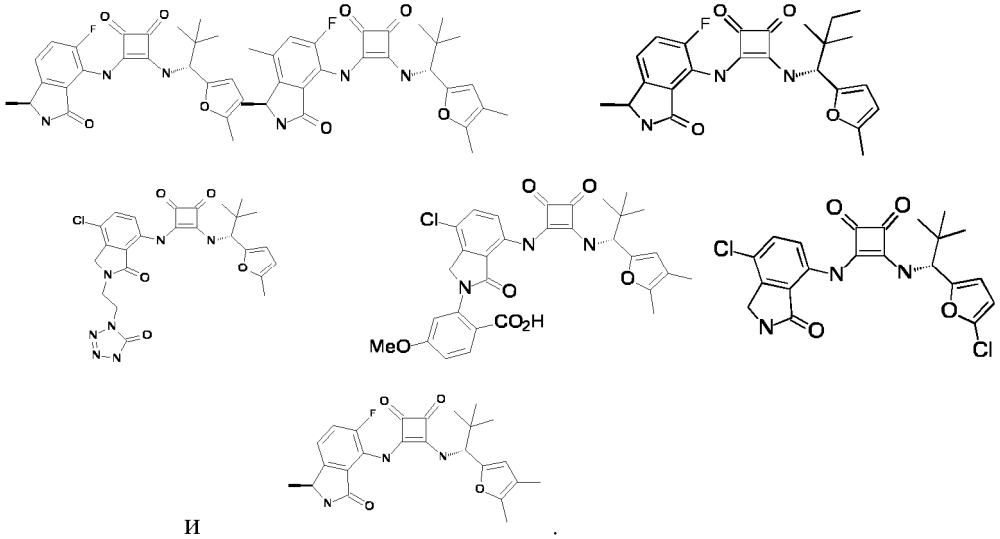
где R^{1a} выбран из CH_3 и Cl; R^{1b} представляет собой H или CH_3; R^3 представляет собой H или D; R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из атома галогена, -CN, -C_{1-4}алкила, -C_{1-4}алкоксигруппы, -C_{1-4}гидроксиалкила, -C_{1-4}галогеналкила, OCF_3, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-CH_2CO_2R^a$, и R^a и R^b независимо выбраны из атома водорода, C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила; R^{5a} и R^{5b} каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br и CH_3; R^{6a} и R^{6b} каждый независимо выбраны из H и CH_3; и R^7 выбран из группы, состоящей из метила, этила и C_{1-2}галогеналкила; или их фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из



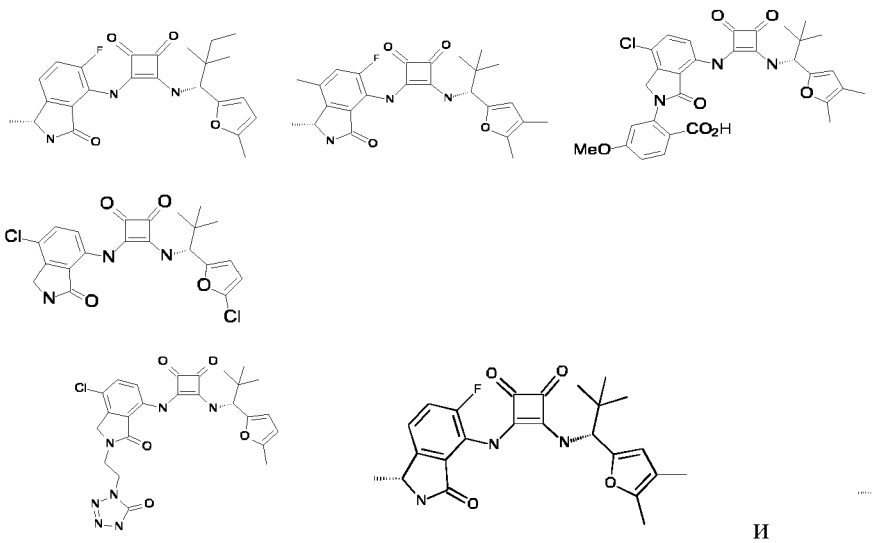
и .

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из



и .

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из



и

.

Получение соединений.

Приведенные ниже схемы и примеры описывают некоторые пути синтеза, которые можно применять для получения некоторых соединений по настоящему изобретению. Другие пути или модификации представленных ниже путей синтеза будут очевидны для квалифицированного специалиста в данной области и входят в объем настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции.

Помимо описанных выше соединений, композиции для модулирования активности CCR6 и/или CXCR2 у человека и животных в типичном случае содержат фармацевтический носитель или разбавитель.

Термин "композиция" при использовании в настоящем тексте охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, получающийся напрямую или косвенно при комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах. Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должны быть совместимы с другими ингредиентами в препарате и не наносить вреда пациенту, принимающему препарат.

Фармацевтические композиции для введения соединений по настоящему изобретению удобно выпускать в единичной лекарственной форме, и их можно приготовить любым из методов, хорошо известных в области фармацевтики и введения лекарственных средств. Все методы включают стадию соединения действующего вещества с носителем, который содержит один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом, фармацевтические композиции готовят путем однородного и равномерного смешивания действующего вещества с жидким носителем или тонко измельченным твердым носителем, или с обоими, и затем, при необходимости, формования продукта в желаемый препарат. В фармацевтическую композицию действующее вещество включают в количестве, достаточном для достижения желаемого эффекта при болезненном процессе или состоянии.

Фармацевтические композиции, содержащие действующее вещество, могут иметь форму, подходящую для перорального применения, например форму таблеток, пастилок, ромбовидных таблеток, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий и самоэмульгирующихся составов, как описано в заявке на патент США 6451339, твердых или мягких капсул, сиропов, эликсиров, растворов, буккальных пластырей, гелей для перорального применения, жевательной резинки, жевательных таблеток, шипучих порошков и шипучих таблеток. Композиции для перорального применения можно приготовить согласно любым методам, известным в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или больше средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов, для создания фармацевтически удачных и приятных на вид препаратов. Таблетки содержат действующее вещество в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для производства таблеток. Такими вспомогательными веществами могут быть, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия, карбонат кальция, карбонат натрия, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия, гранулирующие средства и разрыхлители, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например поливинилпирролидон, целлюлоза, ПЭГ, крахмал, желатин или камедь акации, и лубриканты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия или могут иметь нанесенное покрытие, которое растворяется в кишечнике или другим известным образом замедляет распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте, тем самым обеспечивая продолжительное действие в течение длительного периода времени. Например, можно применять замедляющее вещество, такое как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. Также таблетки могут иметь покрытие, нанесенное по методике, описанной в патенте США 4256108; 4166452 и 4265874, с формированием осмотических терапев-

тических таблеток с замедленным высвобождением.

Препараты для перорального применения могут также иметь вид твердых желатиновых капсул, в которых действующее вещество смешано с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или вид мягких желатиновых капсул, в которых действующее вещество смешано с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Кроме того, эмульсии могут быть приготовлены с несмешивающимся с водой ингредиентом, таким как масло, и стабилизированы поверхностно-активными веществами, такими как монодиглицериды, ПЭГ-эфиры и т.п.

Водные суспензии содержат действующие вещества в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для производства водных суспензий. Такими вспомогательными веществами являются суспендирующие средства, например натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и смола акации; диспергирующие и смачивающие средства, которые могут представлять собой природные фосфатиды, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтилен стеарат, продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такие как полиоксиэтилен сорбитол моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситол-ангидридами, например полиэтилен сорбитан моноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или больше консервантов, например этил или н-пропил парагидроксибензоат, один или больше красителей, один или больше ароматизаторов, и один или больше подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии можно приготовить суспендированием действующего вещества в растительном масле, например в арахисовом масле, оливковом масле, сезамовом масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Можно добавлять подсластители, такие как описанные выше, и ароматизаторы для получения приятного препарат для перорального приема. Такие композиции можно консервировать добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водных суспензий путем добавления воды, содержат действующее вещество в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, супендирующим средством и одним или больше консервантами. Примерами подходящих диспергирующих и смачивающих средств могут являться вещества, уже упомянутые выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции могут также иметь форму эмульсий типа масло-вводе. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин, или их смеси. Подходящими эмульгаторами могут быть природные смолы, например аравийская камедь или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, например соевый лецитин, и сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситол ангидридов, например сорбитан моноолеат, и продукты конденсации указанных частичных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители и ароматизаторы.

В сиропы и эликсиры можно добавлять подсластители, например глицерин, пропиленгликоль, сорбит и сахарозу. Такие препараты могут также содержать мягчитель, консервант, ароматизатор и/или краситель. Композиции для перорального приема можно готовить в комбинации с циклодекстрином, ПЭГ и поверхностно-активными веществами.

Фармацевтические композиции могут иметь форму стерильных инъецируемых водных или масляных суспензий. Такую суспензию можно готовить согласно методам из существующего уровня техники, применяя перечисленные выше подходящие диспергирующие или смачивающие средства, а также суспендирующие средства. Стерильный инъецируемый препарат может также представлять собой стерильный инъецируемый раствор или суспензию в нетоксичном парэнтерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди подходящих носителей и растворителей, которые могут применяться, можно упомянуть воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла широко применяются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно применять любую марку жирного масла, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, в препаратах для инъекций нашли применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Соединения по настоящему изобретению можно также вводить в форме суппозиториев для ректального введения лекарственных препаратов. Такие композиции можно готовить смешиванием лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в заднем проходе, высвобождая лекарственное средство. Такие вещества включают масло какао и полиэтиленгли-

коли. Кроме того, соединения можно вводить через глаза посредством растворов или мазей.

Кроме того, можно осуществлять чрезкожное введение рассматриваемых соединений посредством ионофоретических пластырей и т.п. Для местного нанесения применяют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединения по настоящем изобретению. При использовании в настоящем тексте местное нанесение включает применение жидкостей для промывания и полоскания для рта.

Соединения по настоящему изобретению можно депонировать в медицинском устройстве, которое может включать любые общеизвестные имплантаты, стенты, стент-графты, катетеры, баллоны, кассеты или другие устройства, которые можно расправлять или перманентно имплантировать в полости тели. В частности, было бы желательно получить устройства и методы, которые позволяют доставлять соединения по настоящему изобретению в участок тела, который подвергался хирургическому вмешательству.

В частном варианте осуществления ингибирующее средство по настоящему изобретению можно депонировать в медицинском устройстве, таком как стент, и доставлять в определенную часть тела для лекарственного воздействия на определенный участок тела.

Стенты применяют как средство доставки терапевтических средств (например, лекарственных средств). Внутрисосудистые стенты обычно перманентно имплантируют в коронарные или периферические сосуды. Конструкция стента включает описанную в патенте США № 4733655 (Palmaz), 4800882 (Gianturco) или 4886062 (Wiktor). Такие конструкции включают и металлические, и полимерные стенты, а также саморасширяющиеся и баллон-расширяющиеся стенты. Стенты можно также использовать для доставки лекарственных средств в месте контакта с сосудистой системой, как описано в патенте США № 5102417 (Palmaz) и в Международной заявке на патент WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sanai Medical Center), патенте США № 5419760 (Narciso, Jr.) и патенте США № 5429634 (Narciso, Jr.), например. Стенты также применялись для доставки вирусов в стенки полости тела с целью доставки генов, как описано в заявке на патент США 5833651 (Donovan et al.).

В одном варианте осуществления ингибирующее вещество может включаться в состав полимерной композиции во время формирования биосовместимых покрытий для медицинских устройств, таких как стенты. Покрытия, получаемые из таких компонентов, обычно гомогенные и могут применяться в качестве покрытий во многих устройствах, предназначенных для имплантирования.

Полимер может быть биоустойчивым или биоабсорбируемым полимером в зависимости от целевой скорости высвобождения целевой степени стабильности полимера, но биоабсорбируемый полимер предпочтителен для данного варианта осуществления, поскольку в отличие от биоустойчивого полимера, он не будет существовать в течение долгого времени после имплантирования и не будет вызывать какой-либо нежелательной хронической локальной реакции. Биоабсорбируемый полимер, подходящий для применения, включает (но не ограничивается только ими) поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-со-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксибутират), поли(гидроксибутират-со-валерат, полидиоксанон, полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(D-молочную кислоту), поли(L-молочную кислоту), поли(D,L-молочную кислоту), поли(D,L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), поли(гликолевая кислота-со-триметиленкабонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), полифосфоэфир, полифосфоэфир уретан, поли(аминокислоты), цианоакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополи(эфир-эфиры) (например, PEO/PLA), полиалкилен оксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, поли-ε-акпролактон, полигидроксибутановая кислота, полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей, и другие подходящие биоабсорбируемые полимеры, известные в данной области. Кроме того, могут применяться биустойчивые полимеры с относительно слабым хронической тканевой реакцией, такие как полиуретаны, силиконы и полиэфиры, а также могут применяться другие полимеры, если они растворяются и затвердевают или полимеризуются на медицинских устройствах, такие как полиолефины, полиизобутилен и этилен-α-олефиновые сополимеры; акриловые полимеры и сополимеры, винилгалогенидные полимеры и сополимеры, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; поливиниловые эфиры, такие как поливинилметиловый эфир; поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиден фторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливинилкетоны; поливинил-ароматические соединения, такие как полистирол, поливиниловые эфиры, такие как поливинилацетат; сополимеры виниловых мономеров друг с другом и с олефинами, такие как этилен-метил метакрилат сополимеры, акрилонитрил-стирольные сополимеры, ABS-полимеры, и этилен-винилацетатные сополимеры; сополимеры пирана; полигидрокси-пропил-метакриламид-фенол; полигидроксиэтил-аспартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный польмитоиловыми остатками; полиамиды, такие как Nylon 66 и поликапролактам; алкидные смолы, поликарбонаты, полиоксиметилены; полиимиды; поли-простые эфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; район; район-триацетат; целлюлоза, ацетат целлюлозы, бутират целлюлозы; ацетат-бутират целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; простые эфиры целлюлозы и карбоксиметил целлюлоза.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матриксы можно формовать в изделия, такие как клапаны, стенты, трубочки, протезы и т.п.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ингибирующий агент по настоящему изобретению присоединяют к полимеру или полупроницаемому полимерному матриксу, который формуют в стент или стент-графт.

В типичном случае полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства методом центрифугирования, погружения или распыления. Для этой цели можно применять также другие известные в данной области методы. Методы распыления включают традиционнные методы, а тажке методики микродепонирования с привлечением диспенсера по типу сопла. Кроме того, полимер можно наносить на имплантируемое устройство с применением фотолитографии, для нанесения полимера только на определенные участки устройства. Такое нанесение покрытия на устройство дает однородный слой на устройстве, что улучшает диффузию различных аналитов через покрытие устройства.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения ингибирующее средство вводят в состав препаратов для высвобождения из полимерного покрытия в среду, в которую помещено медицинское устройство. Препочтительно, ингибирующее средство контролируемо высвобождается в течение продолжительного времени (например, месяцев), с помощью по меньшей мере одной из хорошо известных методик, включающих применение полимерных носителей или слоев для контролируемого вымывания. Некоторые из этих методик были ранее описаны в заявке на патент США 20040243225 A1.

Кроме того, как описано, например, в патенте США № 6770729, реагенты и условия реакции для полимерных композиций можно изменять таким образом, что появляется воможность управлять высвобождением ингибирующего средства из полимерного покрытия. Например, можно модулировать коэффициент диффузии для одного или более полимерных покрытий для управления высвобождением ингибирующего средства из полимерного покрытия. Как вариация данной темы, можно управлять коэффициентом диффузии для одного или более полимерных покрытий для модулирования способности аналита, присутствующего в среде, окружающей медицинское устройство (например, аналит, который облегчает распад или гидролиз части полимера), для доступа к одному или более компонентам в полимерной композиции (и, например, для модулирования таким образом высвобождения ингибирующего средства из полимерного покрытия). Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает устройство, имеющее несколько полимерных покрытий, каждое из которых имеет несколько коэффициентов диффузии. В таких вариантах осуществления настоящего изобретения высвобождение ингибирующего средства из полимерного покрытия можно модулировать несколькими полимерными покрытиями.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения высвобождением ингибирующего средства из полимерного покрытия управляют посредством модулирования одного или более свойств полимерной композиции, таких как наличие одного или больше эндогенных или экзогенных соединений, или альтернативно, pH полимерной композиции. Например, некоторые полимерные композиции можно создавать таким образом, чтобы ингибирующее средство высвобождалось в ответ на понижение pH полимерной композиции. Альтернативно, некоторые полимерные композиции можно создавать таким образом, чтобы ингибирующее средство высвобождалось в ответ на появление пероксида водорода.

В некоторых вариантах осуществления описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или больше дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления указанный один или больше дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из цитотоксической химиотерапии, противораковых или противоопухолевых вакцин, антииммуноцитокиновой терапии, иммуноцитокиновой терапии, иммунотерапии с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, терапии переноса генов, ингибиторов контрольных точек, кортикостероидов, ретиноидоподобных агентов, противоопухолевых средств и аналогов интерферона. В некоторых вариантах осуществления указанный один или больше дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из ингибитора лиганда ФНО-α, ФНО-связывающего агента, ингибитора лиганда IL-1; ингибитора лиганда IL-6, ингибитора лиганда IL-8; антагониста IL-17, ингибитора кальциневрина, антагониста ФНО, антагониста рецептора ретиноевой кислоты гамма, ингибитора лиганда IL-17A; ингибитора лиганда IL-17F, ингибитора RIP-1 киназы, антагониста сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, модулятора сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, ингибитора Rho протеинкиназы 2, антагониста IL-12; антагониста IL-23, модулятора ФНО-рецептора II типа, ингибитора IL-23A, ингибитора PDE 4, ингибитора JAK тирозинкиназы, ингибитора JAK 1 тирозинкиназы; ингибитора JAK 3 тирозинкиназы, антагониста гистаминового рецептора H1, агониста рецептора ретиноевой кислоты, ингибитора медь-содержащей мембранной аминооксидазы, модулятора PI3K, ингибитора фосатидилинозитол-3-киназы δ, стимулятора митохондриального 10 кДа белка теплового шока, агониста аденозинового A3 рецептора, ингибитора галектина-3, модулятора F1F0 АТФ-синтазы, ингибитора GM-CSF лиганда, агониста рецептора витамина D3, агониста глюкокортикоида, антагониста гистаминового рецептора H4, антагониста CCR3 хемокина, ингибитора лиганда эотоксина, модулятора сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, ингибитора фосфолипазы A2, ингибитора PDE 4, модулятора альбумина, антагониста TLR-7, антагониста TLR-8, антагониста TLR-9, антагониста лиганда рецептора CD40, ингибитора Src тирозинкиназы, тубулин-связывающего агента, ингибитора лиганда интерлейкин-1α, ингибитора гистондеацети-

лазы-1, ингибитора гистондеацетилазы-2, ингибитора гистондеацетилазы-3, ингибитора гистондеацетилазы-6, нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора ядерного фактора κ-B, ингибитора STAT-3, ингибитора лиганда паратиреоидного гормона; агониста рецептора витамина D3, стимулятора поверхностного гликопротеина CD28 Т-клеток, антагониста гистаминового рецептора H4, агониста трансформирующего фактора роста β, стимулятора гликопротеинового лиганда-1 P-селектина, ингибитора DHFR, модулятора рецептора ретиноевой кислоты гамма, ингибитора цитозольной фосфолипазы A2, модулятора рецептора ретиноида X, ингибитора β-катенина, ингибитора связывающего белка CREB, антагониста рецептора TrkA, ингибитора антигена дифференцировки Т-клеток CD6, ингибитора АДФ-рибозил-циклазы-1, модулятора лиганда интерлейкина-1β; ингибитора субстрата инсулинового рецептора-1, ингибитора DHFR, антагониста IL-8, лекарственного средства, блокирующего активность CTLA-4 (CD152), PD-1 (CD279), PDL-1 (CD274), TIM-3, LAG-3 (CD223), VISTA, KIR, NKG2A, BTLA, PD-1H, TIGIT, CD96, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GARP, CSF-1R, A2AR, CD73, CD47, триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), и агонистов OX40, GITR, 4-1BB, ICOS, STING или CD40.

Способы лечения заболеваний, модулируемых CCR6 и/или CXCR.

В одном аспекте, в настоящем изобретении описаны способы лечения или предотвращения CCR6-опосредованного состояния или заболевания и/или CXCR2-опосредованного состояния или заболевания путем введения субъекту, страдающему от такого состояния или заболевания, терапевтически эффективного количества какого-либо соединения по настоящему изобретению. Предпочтительными соединениями для применения согласно указанным способам являются соединения, описанные выше как предпочтительные варианты осуществления, а также соединения, описанные ниже в примерах, и соединения, для которых в настоящем тексте приведены химические структуры. В настоящем текст "субъект" включает животных, таких как млекопитающие, включая (но не ограничиваясь только ими) приматов (например, людей), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и т.п. В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек.

При использовании в настоящем тексте выражение "CCR6-опосредуемое состояние или заболевание" и родственные выражения и термины означают состояние или заболевание, отличающееся ненадлежащей, т.е. отклоняющейся от нормальной в большую или меньшую сторону, функциональной активностью CCR6. Ненадлежащая функциональная активность CCR6 может быть результатом экспрессирования CCR6 в клетках, которые в норме не экспрессируют CCR6, повышенного экспрессирования CCR6 (приводящего, например, к воспалительным и иммунорегуляторным нарушениям и заболеваниям) или ослабленного экспрессирования CCR6. Ненадлежащая функциональная активность CCR6 может также быть результатом секреции CCL20 клетками, которые в норме не секретируют CCL20, повышенного секретирования CCL20 (приводящего, например, к воспалительным и иммунорегуляторным нарушениям и заболеваниям) или ослабленного секретирования CCL20. CCR6-опосредуемое состояние или заболевание может частично или полностью вызываться ненадлежащей функциональной активностью CCR6. Однако CCR6-опосредуемое состояние или заболевание представляет собой заболевание, при котором модулирование CCR6 оказывает некоторый эффект на служащее причиной состояние или заболевание (например, CCR6 антагонист приводит к некоторому улучшению самочувствия пациента, по меньшей мере, у некоторых пациентов).

Сходным образом, выражение "CXCR2-опосредуемое состояние или заболевание" и родственные выражения и термины означают состояние или заболевание, отличающееся ненадлежащей, т.е. отклоняющейся от нормальной в большую или меньшую сторону, функциональной активностью CXCR2. Ненадлежащая функциональная активность CXCR2 может быть результатом экспрессирования CXCR2 в клетках, которые в норме не экспрессируют CXCR2, повышенного экспрессирования CXCR2 (приводящего, например, к воспалительным и иммунорегуляторным нарушениям и заболеваниям) или ослабленного экспрессирования CXCR2. CXCR2-опосредуемое состояние или заболевание может частично или полностью вызываться ненадлежащей функциональной активностью CXCR2. Однако CXCR2-опосредуемое состояние или заболевание представляет собой заболевание, при котором модулирование CXCR2 оказывает некоторый эффект на служащее причиной состояние или заболевание (например, CXCR2 антагонист приводит к некоторому улучшению самочувствия пациента, по меньшей мере у некоторых пациентов).

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество обсуждаемого соединения, которое обеспечивает биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, необходимый исследователю, ветеринару, врачу или другому медицинскому песоналу.

Заболевания и состояния, связанные с воспалением, инфекцией и раком, можно лечить или предотвращать посредством соединений или композиций по настоящему изобретению. В одной группе вариантов осуществления заболевания или состояния, включая хронические заболевания, человека или других видов, можно лечить ингибиторами работы CCR6. Такие заболевания или состояния включают: (1) аллергические заболевания, такие как системные анафилактические или гиперсензитивные ответы, аллергия на лекарственные препараты, аллергия на укусы насекомых и пищевые аллергии, (2) воспалительное

заболевание кишечника, такое как болезнь Крона, язвенный колит, илеит и энтерит, (3) вагинит, (4) псориаз и воспалительный дерматоз, такой как дерматит, экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивница и зуд, витилиго, (5) васкулит, (6) спондилоортропатия, (7) склеродермия, (8) астма и аллергические респираторные заболевания, такие как аллергическая астма, аллергический ринит, гиперчувствительность легких и т.п., (9) аутоиммунные заболевания, такие как артрит (включая ревматоидный артрит и псориазный артрит), а также, например, тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвза, множественный склероз, системная красная волчанка, диабет I типа, гломерулонефрит и т.п., (10) отторжение трансплантата (включая отторжение аллотрансплантата и реакция "трансплантат против хозяина"), и (11) другие заболевания, при которых необходимо подавить нежелательные воспалительные ответы, такие как атеросклероз, миозит, нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера), энцефалит, менингит, гепатит, нефрит, сепсис, саркоидоз, аллергический конъюнктивит, отит, хроническое обструктивное заболевание легких, синусит, синдром Бехчета и подагра.

Предпочтительно, представленные способы направлены на лечение заболеваний или состояний, выбранных из аллергических заболеваний, псориаза, патологических состояний кожи, таких как атопический дерматит, астмы и склеродермы.

В другой группе вариантов осуществления, модулирование движения CCR6-зависимых регуляторных Т-клеток можно применять для лечения заболеваний или состояний, включая раковые заболевания, инфекционные заболевания (вирусные инфекции, например инфекции ВИЧ и РС-вирус, бактериальные инфекции) и иммунодепрессивные заболевания, такие как состояние после пересадки органа и состояние после пересадки кожи. Термин "состояние после пересадки органа" включает состояния после пересадки костного мозга и состояния после пересадки солидного органа (например, почки, печени, легкого, сердца, поджелудочной железы или их комбинации).

Благодаря ингибированию связывания с CXCR2 соединения по настоящему изобретению можно применять в лечении состояний или заболеваний, опосредуемых CXCR2, например воспалительных или аллергических состояний или заболеваний, в частности хронического обструктивного заболевания дыхательных путей или легких (ХОЗЛ, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей или ОРВИ), включая хронический бронхит или вызванное им затруднение дыхания, эмфизему, облитерирующий бронхиолит и тяжелую астму.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в лечении различных заболеваний, таких как рак, например рак толстой и прямой кишки, рак яичника, рак предстательной железы, меланома, включая метастатическую меланому, рак легких, например немелкоклеточный рак легких, светлоклеточный рак; ангиогенез опухоли, ишемически-реперфузионное повреждение, отсроченная функция трансплантата, остеоартрит, миелоидная метаплазия с миелофиброзом, аденомиоз, контактная гиперчувствительность (кожи), а также заживление ран. Лечение по настоящему изобретению может быть симптоматическим или профилактическим.

Доказательством профилактической эффективности при лечении хронического бронхита или ХОЗЛ будет уменьшение частоты появления или степени тяжести, облегчение симптомов и уменьшение прогрессирования заболевания, а также улучшение работы легких. Другим доказательством может являться уменьшение потребности в другой, симптоматической, терапии, т.е. терапии, направленной на ослабление или прекращение симптоматических атак, в случае их появления, например противовоспалительной терапии (например, кортикостероидной) или бронхорасширяющей терапии.

Другие воспалительные или обструктивные заболевания или состояния дыхательных путей, при которых можно применять настоящее изобретение, включают острое повреждение легкого (ОПЛ), синдром расстройства дыхания у взрослых (РДСВ), идиопатический фиброз легких, пневмофиброз, гиперреактивность дыхательных путей, затрудение дыхания, фиброз легких, аллергическое воспаление дыхательных путей, заболевание мелких дыхательных путей, карциному легкого, острый грудной синдром у пациентов с серповидно-клеточной анемией и легочной гипертензией, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей после другой лекарственной терапии, в частности после ингаляционной лекарственной терапии. Настоящее изобретение можно также применять при лечении бронхита любого типа и генеза, включая, например, острый, арахиновый, катаральный, крупозный, хронический или гнойный туберкулезный бронхит. Другие воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, при котоых можно применять настоящее изобретение, включают пневмокониоз (воспалительное, часто профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хроническим или острым, и вызванное повторяющимся вдыханием тонкодисперсных порошков) любого типа и генеза, включая, например, алюминиевый пневмокониоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения вирусных респираторных инфекций, которые отягощают первопричинные патологические состояния, такие как астма, хронический бронхит, ХОЗЛ, воспаление среднего уха и синусит. Подвергающееся лечению вирусное респираторное заболевание может быть связано с вторичной бактериальной инфекцией, такой как воспаление среднего уха, синусит или пневмония.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения воспалительных со-

стояний кожи, например псориаза, атопического дерматита, эритематозной волчанки и других воспалительных или аллергических патологических состояний кожи.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения других заболеваний или патологических состояний, в частности заболеваний или патологических состояний, имеющих воспалительный компонент, например заболеваний, поражающих нос, включая аллергический ринит, например атрофический, хронический или сезонный ринит, воспалительных состояний желудочно-кишечного тракта, например воспалительной болезни кишечника, такой как язвенный колит и болезнь Крона, заболеваний костей и суставов, включая ревматоидный артрит, псориатический артрит, и других заболеваний, таких как атеросклероз, рассеянный склероз и острое и хроническое отторжение трансплантата, например после пересадки сердца, почки, печени, легкого или костного мозга.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения эндотоксического шока, гломерулонефрита, церебральной и сердечной ишемии, болезни Альцгеймера, муковисцидоза, вирусных инфекций и вызванных ими осложнений, синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД), рассеянного склероза, гастрита, вызванного Helicobacter pylori, и раковых заболеваний, в частности прогрессирования рака яичника.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения симптомов, вызванных вирусной инфекцией у человека, вызванной риновирусом человека, другими энтеровирусами, коронавирусом, вирусом герпеса, вирусом гриппа, вирусом парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом или аденовирусом. Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения панкреатита.

Эффективность соединения по настоящему изобретению в подавлении воспалительных состояний, например при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, можно продемонстрировать в животной модели, например в мышиной, крысиной или кроличьей модели, воспаления дыхательных путей или других воспалительных состояний, например как описано в работах Wada et al., J. Exp. Med., 180:1135-40 (1994); Sekido et al., Nature 365:654-57 (1993); Modelska et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 160:1450-56 (1999); и Laffon et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 160:1443-49 (1999).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны способы лечения патологического состояния или заболевания, опосредованного CXCR2, например воспалительного или аллергического состояния, в частности воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, которые включают введение субъекту, в частности человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (A), (A1), (A2), (I) или (Ia1), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, как описано выше. В другом аспекте в настоящем изобретении описано применение соединения, имеющего формулу (A), (A1), (A2), (I) или (Ia1), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, как описано выше, для производства лекарственного средства для лечения патологического состояния или заболевания, опосредуемого CXCR2, например воспалительного или аллергического состояния или заболевания, в частности воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей.

Описанные в настоящем тексте соединения, имеющие формулу (A), (A1), (A2), (I) и (Ia1), можно также применять в качестве соединений для совместной терапии, для применения в комбинации с другими лекарственными соединениями, такими как противовоспалительные, бронхорасширяющие, антигистаминные или противокашлевые лекарственные соединения, в частности в лечении воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, такого как описанные выше, например в качестве усилителей терапевтического действия таких лекарственных соединений, или как средство уменьшения необходимых дозировок или потенциальных побочных эффектов таких лекарственных соединений. Соединение по настоящему изобретению можно смешивать с другим лекарственным соединением в композициях с фиксированным содержанием лекарственных соединений, или их можно применять по отдельности, до, одновременно или после введения другого лекарственного соединения.

В зависимости от подвергающегося лечению заболевания и от состояния пациента соединения по настоящему изобретению можно водить перорально, парентерально (например, внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, интрацеребровентрикулярной, интрацистернальной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или в виде импланта), ингаляционно, назально, вагинально, ректально, сублингвально или местно, и их можно вводить по отдельности или совместно в состав подходящих дозированных лекарственных препаратов, содержащих общеупотребимые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители, подходящие для каждого способа введения. Настоящее изобретение включает также введение соединений по настоящему изобретению в виде депонированных препаратов.

Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что средства, которые модулируют активность CCR6, можно комбинировать в режимах лечения с другими терапевтическими средствами и/или с хемотерапевтическими средствами или с облучением. В некоторых случаях количество хемотерапевтического средства или облучения является количеством, которое было бы субтерапевтическим, если бы оно применялось не в комбинации с композицией по настоящему изобретению. Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что "комбинации" могут включать комбина-

ции при лечении (т.е. два или более лекарственных средств могут вводиться в виде смеси, или по меньшей мере одновременно, или по меньшей мере вводиться пациенту в разное время, но таким образом, что оба средства находятся в кровотоке пациента в одно и то же время). Кроме того, композиции по настоящему изобретению можно вводить до или после второго режима дозирования, например до или после применения дозы химиотерапии или облучения.

Соединения по настоящему изобретению, соответственно, можно применять для лечения или предотвращения широкого ряда воспалительных и иммунорегуляторных нарушений и заболеваний.

При лечении или профилактике состояний, требующих модулирования хемокинового рецептора, подходящий уровень дозировок в целом составляет примерно от 0.001 до 100 мг на килограмм веса тела пациента в день, которые можно вводить в виде одной или нескольких доз. Предпочтительно, уровень дозировки составляет от примерно 0.01 до примерно 25 мг/кг в день; более предпочтительно от примерно 0.05 до примерно 10 мг/кг в день. Подходящий уровень дозировки может составлять примерно от 0.01 до 25 мг/кг в день, примерно от 0.05 до 10 мг/кг в день или примерно от 0.1 до 5 мг/кг в день. В указанном диапазоне дозировка может составлять от 0.005 до 0.05, от 0.05 до 0.5 или от 0.5 до 5.0 мг/кг в день. При пероральном введении композиции предпочтительно выпускаются в форме таблеток, содержащих от 1.0 до 1000 мг действующего вещества, в частности 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0 и 1000.0 мг действующего вещества, для симптоматического регулирования дозировки для пациента, проходящего лечение. Соединения можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в день, предпочтительно один или два раза в день.

Однако следует понимать, что конкретная дозировка и частота введения для каждого конкретного пациента могут варьироваться и зависят от различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия соединения, возраст, вес тела, наследственность, общее состояние здоровья, пол и диету пациента, а также путь и время введения, скорость выведения, комбинацию с другими лекарственными средствами и тяжесть конкретного заболевания у пациента, проходящего терапию.

Описанными соединениями, композициями и способами можно лечить заболевания и состояния, связанные с воспалением, иммунным нарушением, инфекцией и раковым заболеванием.

Соединения и композиции по настоящему изобретению можно комбинировать с другими соединениями и композициями, имеющими соответствующее применение в целях профилактики и лечения интересующих состояний или заболеваний, таких как воспалительные или аутоиммунные нарушения, состояния и заболевания, включая воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, остеоартрит, псориазный артрит, многосуставный артрит, множественный склероз, аллергические заболевания, псориаз, атопический дерматит и астма, а также перечисленные выше патологии.

Например, при лечении или профилактике воспаления или аутоиммунных заболеваний, или, например, артрита в комбинации с дегенерацией костной ткани, описанные соединения и композиции можно применять в комбинации с противовоспалительным средством или анальгетиком, такими как опиатный агонист, ингибитор липоксигеназы, такой как ингибитор 5-липоксигеназы, ингибитор циклооксигеназы, такой как ингибитор циклооксигеназы-2, ингибитор интерлейкина, такой как ингибитор интерлейкина-1, NMDA антагонист, ингибитор оксида азота или ингибитор синтеза оксида азота, нестероидное противовоспалительное средство или цитокин-супрессирующее противовоспалительное средство, например, с таким соединением как ацетаминофен, аспирин, кодеин, фентанил, ибупрофен, индометацин, кеторолак, морфин, напроксен, фенацетин, пироксикам, стероидный анальгетик, суфентанил, сунлиндак, тенидап и т.п. Аналогично, описанные соединения и композиции можно вводить совместно с перечисленными выше анальгетиками: потенциатором, таким как кофеин, H2 антагонистом (например, ранитидином), симетиконом, гидроксидом алюминия или магния, противоотечным средством, таким как фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин, оксиметазолин, эпинефрин, нафазолин, ксилометазолин, пропилгекседрин или лево-дезоксиэфедрин; противокашлевыми средствами, такими как кодеин, гидрокодон, карамифен, карбетапентан или декстрометорфан; диуретиками; и седативными или неседативными антигистаминными средствами.

Сходным образом, соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, которые используются для лечения, профилактики, приостановки или облегчения тяжести заболеваний или состояний, при которых применяются соединения и композиции по настоящему изобретению. Эти другие лекарственные соединения можно вводить обычно применяющимися способами и в обычно применяющихся дозировках, одновременно или последовательно с соединением или композицией по настоящему изобретению. Когда соединение или композиция по настоящему изобретению применяется одновременно с одним или больше другими лекарственными средствами, предпочтительна фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению или композиции по настоящему изобретению. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают композиции, которые содержат также одно или больше других действующих веществ или терапевтических средств, помимо соединения или композиции по настоящему изобретению. Примеры других терапевтических средств, которые можно комбинировать с соединением или композицией по настоящему изобретению, при введении

по отдельности или в составе одной и той же фармацевтической композиции, включают (но не ограничиваются только ими): (a) VLA-4 антагонисты, (b) кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, преднизолон, дексаметазон, флутиказон, гидрокортизон, бутезонид, триамцинолон, сальметерол, сальбутамол, форметерол; (c) иммуносупрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин A, Sandimmune®, Neoral®), такролимус (FK-506, Prograf®), рапамицин (сиролимус, Rapamune®), Tofacitinib (Xeljanz®) и другие иммуносупрессанты типа FK-506, и микофенолят, например микофенолят мофетил (CellCept®); (d) антигистаминные средства (антагонисты H1-гистамина), такие как бромфенирамин, хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, триплоидин, клемастин, дифенгидрамин, дифенилпиралин, трипеленнамин, гидроксизин, метдилазин, прометазин, тримепразин, азатидин, ципрогептадин, антазолин, фенирамин пириламин, астемизол, терфенадин, лоратадин, цетиризин, фексофенадин, дезкарбоэтоксилоратидин и т.п.; (e) нестероидные антиастматические средства (например, тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, альбутерол, битолтерол и пирбутерол), теофиллин, кромолин натрия, атропин, ипратория бромид, лейкотриеновые антагонисты (например, зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст, иралукаст, побилукаст и SKB-106,203), ингибиторы синтеза лейкотриена (зилеутон, BAY-1005); (f) нестероидные противовоспалительные средства (НСПВ), такие как производные пропионовой кислоты (например, алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, рнироп рофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен), производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацеметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозовая кислота, фетиазак, фурофенак, ибуфенак, озоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак), производные фенамовой кислоты (например, флуфенамовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота), производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунизал и флуфенизал), оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам), салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфазалазин) и пиразолоны (например, апазон, бензпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон); (g) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex®) и рофекоксиб (Vioxx®); (h) ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (PDE IV); (i) соединения золота, такие как ауранофин и ауротиоглюкоза, (j) этанерцепт (Enbrel®), инфликсимаб (Remicade®), адалимумаб (Humira®), цертолизумаб пегол (Cimzia®), абатацепт (Orencia®) и голимумаб (Simponi®), (k) средства терапии антителами, такие как ортоклон (OKT3), даклизумаб (Zenapax®), базиликсимаб (Simulect®) и инфликсимаб (Remicade®), адалимумаб (Humira®), голимумаб (Simponi®), ритуксимаб (Rituxan®), тоцилизумаб (Actemra®), (l) другие антагонисты хемокиновых рецепторов, в особенности CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX_3CR1 и CXCR6; (m) лубриканты или мягчители, такие как петролатум и ланолин, (n) кератолитические средства (например, тазаротен), (o) производные витамина D_3, например, кальципотриен или кальципотриол (Dovonex®), (p) PUVA, (q) антралин (Drithrocreme®), (r) этретинат (Tegison®) и изотретиноин, и (s) средства терапии множественного склероза, такие как интерферон β-1β (Betaseron®), интерферон (β-1α (Avonex®), азатиоприн (Imurek®, Imuran®), глатирамер ацетат (Сарохопе®), глюкокортикоид (например, преднизолон) и циклорфосфамид (t) DMARDS, такие как метотрексат и лефлуномид, (u) другие соединения, такие как 5-аминосалициловая кислота и ее пролекарства; гидроксихлорохин; D-пеницилламин; антиметаболиты, такие как азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат; ингибиторы синтеза ДНК, такие как гидроксимочевина, и вещества, нарушающие работу микротрубочек, такие как колхицин и ингибиторы протеаз, такие как бортезомиб (Velcade®), (v) антитела против CTLA-4, PD1 или PD-L1. Весовое соотношение соединения по настоящему изобретению и второго действующего вещества может варьироваться и зависит от эффективной дозировки каждого ингредиента. Обычно применяют эффективную дозировку каждого соединения. Так, например, когда соединение по настоящему изобретению комбинируют с НСПВ, весовое соотношение соединения по настоящему изобретению и НСПВ обычно находится в диапазоне от примерно 1000:1 до примерно 1:1000, предпочтительно от примерно 200:1 до примерно 1:200. Комбинации соединения по настоящему изобретению и других действующих веществ также обычно находятся в указанном выше диапазоне, но в каждом случае должна применяться эффективная дозировка каждого действующего вещества.

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения CXCR2- и/или CCR6-опосредуемого заболевания или патологического состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, указанному субъекту. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой острое или хроническое воспалительное нарушение. В некоторых вариантах осуществления указанное острое или хроническое воспалительное нарушение представляет собой псориаз, сухость глаз, атеросклероз, дискоидную красную волчанку, ревматоидный артрит, обыкновенную волчанку, вызванный облучением легочный фиброз, аутоиммунный буллезный дерматоз (AIBD), хроническое обструктивное заболевание легких или вызванное озоном воспаление дыхательных путей. В некоторых вариантах осуществления указанное острое или хроническое воспалительное нарушение

представляет собой псориаз.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из следующих заболеваний: кожная Т-клеточная лимфома, неходжкинская лимфома, грибовидный микоз, педжетоидный ретикулез, синдром Сезари, гранулематозная слабая кожа, лимфатоидный папулез, хронический лихеноидный парапсориаз, острый лихеноидный и вариолиформный парапсориаз, кожная Т-клеточная лимфома CD30+, вторичная кожная крупноклеточная лимфома CD30+, не-грибовидномикозная CD30 кожная Т-крупноклеточная лимфома, плеоморфная Т-клеточная лимфома, лимфома Леннерта, подкожная Т-клеточная лимфома, лимфангиома, бластическая NK-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, рак головы и шеи, плоскоклеточный рак, рабдомиосаркома, карцинома легкого Льюиса, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома пищевода, аденокарцинома пищевода, светлоклеточный рак, рак прямой и толстой кишки, острая миелоцитарная лейкемия, рак груди, рак желудка, мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома простаты, глиобластома, рак печени, плоскоклеточная карцинома полости рта, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, внутрипеченочный холангиогенный рак, рак кости, метастазы и рак носоглотки. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак прямой и толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой кожную Т-клеточную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления соединение применяют в отдельности или в комбинации с одним или больше другими видами противораковой терапии. В некоторых вариантах осуществления соединение применяют в комбинации с одним или больше видами цитотоксической химиотерапии, противораковой вакциной, противоопухолевой вакциной, противоиммуноцитокиновой терапией, иммуноцитокиновой терапией, ингибитором контрольных точек, иммунотерапией с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, терапией переноса генов. В некоторых вариантах осуществления соединение применяют в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления соединение применяют в комбинации с одним или больше соединениями, блокирующими активность CTLA-4 (CD152), PD-1 (CD279), PDL-1 (CD274), TIM-3, LAG-3 (CD223), VISTA, KIR, NKG2A, BTLA, PD-1H, TIGIT, CD96, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GARP, CSF-1R, A2AR, CD73, CD47, триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах осуществления соединение применяют в комбинации с одним или больше агонистами OX40, GITR, 4-1BB, ICOS, STING или CD40.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или его пролекарство, или композиции по настоящему изобретению вводят для лечения рака прямой и толстой кишки, прогрессирующей кожной Т-клеточной лимфомы, рака поджелудочной железы, неходжкинской лифомы, грибовидного микоза, педжетоидного ретикулеза, синдрома Сезари, гранулематозной слабой кожа, лимфатоидного папулеза, хронического лихеноидного парапсориаза, острого лихеноидного и вариолиформного парапсориаза, кожной Т-клеточной лимфомы CD30+, вторичной кожной крупноклеточной лимфомы CD30+, не-грибовидномикозной CD30 кожной Т-крупноклеточной лимфомы, плеоморфной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Леннерта, подкожной Т-клеточной лимфомы, лимфангиомы, бластической NK-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, сухости глаз, атеросклероза или дискоидной красной волчанки.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или его пролекарство, или композиции по настоящему изобретению вводят для лечения инсулинозависимого диабета, цистита, отторжения пересаженных островковых клеток; отторжения пересаженной почки; отторжения пересаженной печени; отторжения пересаженного легкого, ХОЗЛ или гриппа.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или его пролекарство, или композиции по настоящему изобретению вводят для лечения меланомы, глиобластомы, рака пищевода, рака носоглотки, увеальной меланомы, лимфомы, лимфоцитарной лимфомы, первичной лимфомы ЦНС, Т-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, хронической миелоцитарной лейкемии, саркомы Капоши, фибросаркомы, липосаркомы, хондросаркомы, остеогенной саркомы, ангиосаркомы, лимфангиосаркомы, синовиомы, менингиомы, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, саркомы мягких тканей, саркомы, сепсиса, опухоли желчного пузыря, базальноклеточной карциномы, опухоли вилочковой железы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака матки, рака надпочечников, инфекции печени, карциномы Меркеля, опухоли нерва, лимфомы из клеток центра фолликула, рака толстого кишечника, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лейкоза, хронического или острого лейкоза, включая острую миелоцитарную лейкемию, хроническую миелоцитарную лейкемию, острый лимфобластный лейкоз, хронический лейкоцитарный лейкоз, множественной миеломы, опухоли яичника, миелодиспластического синдрома, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, светлоклеточного рака, мелкоклеточного рака легких, рака легких, мезотелиомы, рака груди, сквамозного немелкоклеточного рака легкого (SCLC), несквамозного NSCLC, рака прямой и толстой кишки, рака яич-

ника, рака желудка, печеночно-клеточного рака, карциномы поджелудочной железы, рака поджелудочной железы, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи, рака головы и шеи, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака кости, рака кожи, рака прямой кишки, рака анальной области, рака яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы вагины, карциномы вульвы, карциномы пищевода, карциномы тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака уретры, рака пениса, рака мочевого пузыря, рака почки, рака уретры, рака почечной лоханки, новообразования в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли оси позвоночника, глиомы стволовой части мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, асбестоза, карциномы, аденокарциномы, папиллярной карциномы, цистаденокарциномы, бронхогенного рака, светлоклеточного рака, переходноклеточного рака, хориокарциномы, семиномы, эмбрионального рака, опухоли Вильма, плейоморфной аденомы, папилломы клеток печени, тубулярной почечной аденомы, цистаденомы, папилломы, аденомы, лейомиомы, рабдомиомы, гемангиомы, лимфангиомы, остеомы, хондромы, липомы и/или фибромы.

Комбинированная терапия.

Соединение по настоящему изобретению может выпускаться в отдельности или в комбинации с одним или больше другими лекарственными средствами. Возможные партнеры для комбинирования могут включать дополнительные антиангиогенные факторы и/или средства химиотерапии (например, цитотоксические средства) или облучение, противораковую вакцину, иммуномодулирующее средство, ингибитор контрольных точек, противососудное средство, ингибитор передачи сигнала, антипролиферативное средство, индуктор апоптоза, алкилирующий агент, нитрозомочевину, антиметаболит, противораковый антибиотик, алкалоид растительного происхождения, ингибитор топоизомеразы, гормональное лекарственное средство, антагонист гормона, ингибитор ароматазы, ингибитор P-гликопротеина, производные платинового комплекса и противофиброзное средство, радиотерапию, радиотерапевтическое средство и агент, модулирующий экспрессию гена.

Примеры других терапевтических средств, которые можно комбинировать с соединением или композицией по настоящему изобретению, которые вводят отдельно или в композиции по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими): модуляторы CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, CX3CR1, ChemR23, C5aR, C5a и C5 или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления модуляторы представляют собой антагонист.

Примеры других терапевтических агентов, которые можно комбинировать с соединением или композицией по настоящему изобретению, вводя отдельно или в составе тех же фармацевтических композиций, включают (но не ограничиваются только ими) терапевтические антитела, биспецифические антитела и антителоподобные терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs ®, Fab производные), конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC), вирус, онколитический вирус, модификаторы или редакторы генов, такие как CRISPR (включая CRISPR Cas9), нуклеазы с цинковыми пальцами или синтетические нуклеазы (TALEN), иммунотерапевтический агент с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, цитокины, вакцины, адъюванты вакцин, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, интерферон-α, β или γ, IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, Poly (I:C), CPG, циклофосфамид, аналоги циклофосфамида, анти-ТФР и иматиниб (Гливек), ингибитор митоза, ингибитор киназ, паклитаксел, сунитиниб (Сутент), антиангиогенные агенты, ингибитор ароматазы, летрозол, антагонист A2a аденозинового рецептора (A2AR), модулятор аденозинового рецептора, модулятор A3 аденозинового рецептора, ингибитор ангиогенеза, антрациклины, оксалиплатин, доксорубицин, антагонисты TLR4, антагонисты IL-18, ингибитор Btk тирозинкиназы, ингибитор тирозинкиназного рецептора Erbb2; ингибитор тирозинкиназного рецептора Erbb4, ингибитор mTOR, ингибитор тимидилатсинтазы, ингибитор тирозинкиназного рецептора EGFR, антагонист эпидермального фактора роста, ингибитор Fyn тирозинкиназы, ингибитор Kit тирозинкиназы, ингибитор Lyn тирозинкиназы, модулятор рецептора NK-клеток, антагонист PDGF рецептора, ингибитор PARP, ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы, ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы 1, ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы 2, ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы 3, модулятор галактозилтрансферазы, ингибитор дигидропиримидин дегидрогеназы, ингибитор оротат фосфорибозилтрансферазы, модулятор теломеразы, ингибитор муцина 1, ингибитор муцина, агонист секретина, модулятор ФНО-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда, стимулятор гена IL17, лиганд интерлейкина 17E, агонист нейрокининового рецептора, ингибитор циклина G1, ингибитор контрольных точек, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор CTLA4, ингибитор топоизомеразы I, ингибитор протеинкиназы Alk-5, ингибитор лиганда фактора роста соединительной ткани, антагонист рецептора Notch-2, антагонист рецептора Notch-3, стимулятор гиалуронидазы, ингибитор протеинкиназы MEK-1; ингибитор фосфоинозитид-3 киназы, ингибитор протеинкиназы MEK-2, модулятор рецептора GM-CSF; модулятор лиганда ФНО-α, модулятор мезотелина, стимулятор аспарагиназы, стимулятор CSF2 гена, стимулятор каспазы-3; стимулятор каспазы-9, ингибитор гена PKN3, ингибитор хеджхог-белка; антагонист рецептора белка Smoothened, ингибитор гена AKT1, ингибитор DHFR, стимулятор тимидинкиназы, модулятор CD29, модулятор фибронектина, лиганд интерлейкина-2, ингибитор серин-

протеазы, стимулятор гена D40LG; стимулятор гена TNFSF9, ингибитор 2 оксоглутарат дегидрогеназы, антагонист рецептора трансформирующего фактора роста-βII типа, ингибитор тирозинкиназного рецептора Erbb3, антагонист рецептора холецистокинина CCK2, модулятор белка опухоли Вильмса, модулятор Ras ГТФазы, ингибитор гистондеацетилазы, ингибитор Raf B протеинкиназы, ингибитор циклинзависимой киназы 4, модулятор эстрогенового рецептора β, ингибитор 4-1BB, ингибитор 4-1BBL, ингибитор PD-L2, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор BTLA, ингибитор HVEM, ингибитор TIM3, ингибитор TIGIT, ингибитор NKG2A, ингибитор GAL9, ингибитор LAG3, ингибитор PD-1H, ингибитор PD96, ингибитор VISTA, ингибитор KIR, ингибитор 2B4, CD160, модулятор CD66e, антагонист рецептора ангиотензина II, ингибитор лиганда фактора роста соединительной ткани, ингибитор тирозинкиназы Jak1, ингибитор тирозинкиназы Jak2, двойной ингибитор тирозинкиназы Jak1/Jak2, стимулятор ангиотензин-превращающего фермента 2, антагонист рецептора гормона роста, ингибитор галектина-3, модулятор чекпойнт-киназы 2, ингибитор натрий-глюкозного транспортера-2, антагонист эндотелина ET-A, антагонист минералокортикоидного рецептора, антагонист эндотелина ET-B, антагонист рецептора конечного продукта гликозилирования, лиганд адренокортикотропного гормона, агонист рецептора фарнезоида X, агонист сопряженного с G-белком рецептора желчной кислоты, ингибитор альдозоредуктазы, ингибитор ксантиноксидазы, агонист PPAR γ, антагонист рецептора простаноида, антагонист рецептора FGF, антагонист рецептора PDGF, антагонист трансформирующего фактора роста, модулятор P3 белка, ингибитор MAP-киназы p38, антагонист рецептора VEGF-1, ингибитор протеинтирозинфосфатазы β, стимулятор тирозинкиназного рецептора Tek, ингибитор PDE 5, антагонист минералокортикоидного рецептора, ингибитор ACE, ингибитор I-κB-киназы, стимулятор гена NFE2L2, ингибитор ядерного фактора κ-B, ингибитор гена STAT3, ингибитор НАДФ-оксидазы 1, ингибитор НАДФ-оксидазы 4, ингибитор PDE 4, ингибитор ренина, ингибитор FURIN гена, ингибитор протеинкиназы MEKK-5, ингибитор мембранной медь-аминооксидазы, антагонист интегрина α-V/β-3, усилитель чувствительности рецепторов к инсулину, модулятор калликреина 1, ингибитор циклооксигеназы 1, модулятор Complement C3, связывающийся с тубулином агент, модулятор макрофагального маннозного рецептора 1, стимулятор фенилаланин гидроксилазы, денилейкин-дифтитокс, бексаротен, вориностат, ромидепсин, пралатрексат, преднизон, преднизолон, CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, бавитуксимаб, IMM-101, CAP1-6D, Rexin-G, генистеин, CVac, MM-D37K, PCI-27483, TG-01, моноцетиностат, LOAd-703, CPI-613, упамостат, CRS-207, NovaCaps, траметиниб, Atu-027, сонидегиб, GRASPA, трабедерсен, насторазепид, Vaccell, ореговомаб, истиратумаб, рефаметиниб, регорафениб, лапатиниб, селуметиниб, рукапариб, пелареореп, тарекстумаб, ПЭГ-илированная гиалуронидаза, варлитиниб, аглатимаген бесаденовек, GBS-01, GI-4000, WF-10, галунисертиб, афатиниб, RX-0201, FG-3019, пертузумаб, DCVax-директ, селинексор, глуфосфамид, вирулизин, иттрий (90Y) кливатузумаб тетраксетан, бривудин, нимотузумаб, альгенпантуцел-литровую, тегафур + гимерацил + отерацил калия + кальция фолинат, олапариб, ибрутиниб, пирарубицин, Rh-Apo2L, тертомотид, тегафур + гимерацил + отерацил калия, тегафур + гимерацил + отерацил калия, мазитиниб, Rexin-G, митомицин, эрлотиниб, адриамицин, дексаметазон, винкристин, циклофосфамид, фторурацил, топотекан, таксол, интерфероны, производные платины, таксан, паклитаксел, алкалоиды барвинка, винбластин, антрациклины, доксорубицин, эпиподофиллотоксины, этопозид, цисплатин, рапамицин, метотрексат, актиномицин D, доластатин 10, колхицин, эметин, триметрексат, метоприн, циклоспорин, даунорубицин, тенипозид, амфотерицин, алкилирующие агенты, хлорамбуцил, 5-фторурацил, камфотерицин, цисплатин, метронидазол, гливек, авастин, вектибикс, абалерикс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, амифостин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, AZD9291, BCG Live, бевакузимаб, фторурацил, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, калустерон, капецитабин, камфотецин, карбоплатин, кармустин, целекоксиб, цетуксимаб, хлорамбуцил, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дактиномицин, дарбепоэтин α, даунорубицин, денилейкин, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин (нейтральный), доксорубицин гидрохлорид, дромостанолон пропионат, эпирубицин, эпоэтин α, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, эксеместан, филграстим, флоксуридин, флударабин, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, госерелин ацетат, гистрелин ацетат, гидроксимочевина, ибритумомаб, идарубицие, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон α-2a, интерферон α-2b, иринотекан, леналидомид, летрозол, лейковорин, левпролид ацетат, левамизол, ломустин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, 6-MP, месна, метотрексат, метокссален, митомицин C, митотан, митоксантрон, нандролон, неларабин, нофетумомаб, опрелвекин, оксалиплатин, наб-паклитаксел, палифермин, памидронат, пегадемаза, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, порфимер натрия, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, роцилетиниб, сарграмостим, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб малеат, тальк, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, VM-26, тестолактон, тиогуанин, 6-TG, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, ATRA, урамустин, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, золедронат, золедроновая кислота, пембролизумаб, ниволумаб, IBI-308, mDX-400, BGB-108, МЕДИ-0680, SHR-1210, PF-06801591, PDR-001, GB-226, STI-1110, дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб, BMS-936559, ALN-PDL, TSR-042, KD-033,

CA-170, STI-1014, FOLFIRINOX, KY-1003, олмесартан медоксомил, кандесартан, PBI-4050, барицитиниб, GSK-2586881, лозартан, дапаглифлозин пропандиол, пегвисомант, GR-MD-02, каналифлозин, ирбесартан, FG-3019, атрасентан, финеренон, спарсентан, босентан, дефибротид, фимасартан, азелирагон, пиридоксамин, кортикотропин, INT-767, эпалрестат, топироксостат, SER-150-DN, пирфенидон, VEGFR-1 mAb, AKB-9778, PF-489791, SHP-627, CS-3150, имидаприл, периндоприл, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, зофеноприл, лизиноприл, хинаприл, беназеприл, трандолаприл, цилазаприл, фосиноприл, рамиприл, бардолоксон метил, ирбесартан + пропагерманий, GKT-831, MT-3995, TAK-648, TAK-272, GS-4997, DW-1029M, ASP-8232, VPI-2690B, DM-199, рейн, PHN-033, GLY-230, сапроптерин, сулодексид, лирилумаб, IPH-4102, IPH-2101, IMP-321, BMS-986016, MGD-013, LAG-525, дурвалумаб, монализумаб, MCLA-134, MBG-453, CA-170, AUPM-170, AUPM-327, ресминостат, ипилимумаб, BGB-A317, тремелимумаб, REGN-2810, AZD-5069, маситиниб, биниметиниб, траметиниб, руксолитиниб, дабрафениб, линаклотид, ипилимумаб, апатиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, пазопаниб, белиностат, панитумумаб, гуадецитабин, висмодегиб, вемурафениб, дасатиниб, тремелимумаб, бевацизумаб, оксалиплатин, афлиберцепт, вандетаниб, эверолимус, талидомид, велипариб, энкорафениб, напабукасин, алпелисиб, акситиниб, цедираниб, нецитумумаб, рамуцирумаб, ирофулвен, трифлуридин + типирацил, донафениб, пакритиниб, пексастимоген девацирепвек, тивантиниб, GNR-011, талапорфин, пиклиденозон, децитабин, ганитумаб, панабиностат, ринтатолимод, полмакоксиб, левофолинат, фамитиниб, вотумумаб, тивозаниб, энтиностат, плитидепсин, лефитолимод, OSE-2101, витеспен, TroVax, бромокриптин, мидостаурин, фосфабретабулин, фруквинтиниб, ганетепсиб, бриваниб, анлотиниб, L19-ФНО-α, ракотумомаб, новаферон, ралтитрексед, энзастаурин, GM-CT-01, арцитумомаб, денилейкин дифтитокс, бексаротен, вориностат, ромидепсин, пралатрексат, преднизон, преднизолон или любая их комбинация.

Примеры других терапевтических агентов, которые можно комбинировать с соединением или композицией по настоящему изобретению, вводя отдельно или в составе тех же фармацевтических композиций, включают (но не ограничиваются только ими): MP-1032, сесукинумаб, бетаметазон, циклоспорин, цертолизумаб, цертолизумаб пегол, VTP-43742, бимекизумаб, GSK-2982772, амиселимод, KD-025, устекинумаб, этанерцепт, гузелкумаб, апремиласт, диметилфумарат + этилгидрофумарат кальция + этилгидрофумарат магния + этилгидрофумарат цинка, инфликсимаб, ризанкизумаб, иксекизумаб, мометазон, бродалумаб, адалимумаб, тофацитиниб, олопатадин, тазаротен, диметилфумарат, Trichuris suis ova, BTT-1023, воклоспорин, селеталисиб, INV-103, пиклиденозон, GR-MD-02, PRX-167700, LYC-30937 EC, намилумаб, LY-3074828, LEO-32731, ацитретин, кальципотриол, WB1-1001, клобетазол пропионат, бетаметазон, ZPL-389, бертилимумаб, AKP-11, ZPL-521, крисаборол, CLS-008, IMO-8400, блеселумаб, кальципотриол, тильдакризумаб, KX-01, 18C3, DSXS-1411, DLX-105, реметиностат, пруризол, S-414114, GLG-801, инекальцитол, максакальцитол, бетаметазон, TAB-08, алефацепт, улобетазол, торефорант, кальципотриол + бетаметазон дипропионат, трегализумаб, CJM-112, нейхулизумаб, бетаметазон валерат, P-3072, P-3073, метотрексат, GSK2981278A, кальципотриол + бетаметазон дипропионат, LEO-124249, AVX-001, кальципотриол + бетаметазон дипропионат, диметилфумарат, галобетазол пропионат + тазаротен, кальципотриол, кальципотриол + бетаметазон, алитретиноин, DFD-06, бенгалроз натрия, C-82, TU-2100, CT-327, пефкальцитол, флуоцинонид, клобетазол пропионат + третиноин, GK-664-S, тазаротен + бетаметазон, итолизумаб, бетаметазон валерат, IMO-3100, PUR-0110, LEO-29102, орилотимод, максакальцитол, IR-502, миристил никотинат, аганирсен, метотрексат, мометазон фуроат, инъекция BCG полисахарид + нуклеиновая кислота, сукцинат лития, орилотимод, LAS-41004, кальцитриол, GMDP, мометазон фуроат, MOL-4249, аминоптерин, такальцитол, дитранол, галометазон, анапсос, осемиртиниб и AGEN-1884.

Наборы и упаковки.

Термины "набор" и "фармацевтический набор" относятся к коммерческим наборам или упаковкам, содержащим, в одном или больше подходящих контейнерах, одну или больше фармацевтических композиций и инструкции по их применению. В одном варианте осуществления описаны наборы, содержащие соединение, имеющее формулу (A), (A1), (A2), (I) или (Ia1), или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по их применению. В одном варианте осуществления описаны наборы, содержащие соединение, имеющее формулу (A), (A1), (A2), (I) и (Ia1), или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или больше (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя, или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами и инструкциями по их применению.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют вид готовых форм с однократной дозировкой, упакованных в единую упаковку. Единая упаковка охватывает (но не ограничивается только ими) флакон, флакон с защитой от детей, ампулу и тубу. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и, необязательно, дополнительные терапевтические агенты, имеют вид готовых форм с однократной дозировкой, и каждая готовая форма с однократной дозировкой упакована индивидуально в отдельную упаковку. Такие индивидуально упакованные формы могут содержать фармацевтическую композицию в любой форме, включая (но не ограничиваясь только ими) жидкие формы, твердые формы, порошкообразные формы, гранулированные формы, шипучие порошки или таблетки, твердые или мягкие капсулы, эмульсии, суспензии, сироп, суппозитории, таблетки, пакетики, таблетки для рассасывания, растворы, буккальные пластыри, тонкие пленки, гель для перо-

рального применения, жевательные таблетки, жевательные резинки и одноразовые шприцы. Такие индивидуально упакованные готовые формы можно комбинировать в упаковке, изготовленной из одного или больше следующих материалов: бумага, тонкий картон, плотный картон, металлическая фольга и пластиковая фольга, например в блистерной упаковке. Одну или больше готовых форм с однократной дозировкой можно применять от одного до нескольких раз в сутки. Одну или больше готовых форм с однократной дозировкой можно вводить три раза в сутки. Одну или больше готовых форм с однократной дозировкой можно вводить два раза в сутки. Одну или больше готовых форм с однократной дозировкой можно вводить в первый день, и одну или больше готовых форм с однократной дозировкой можно вводить в последующие дни.

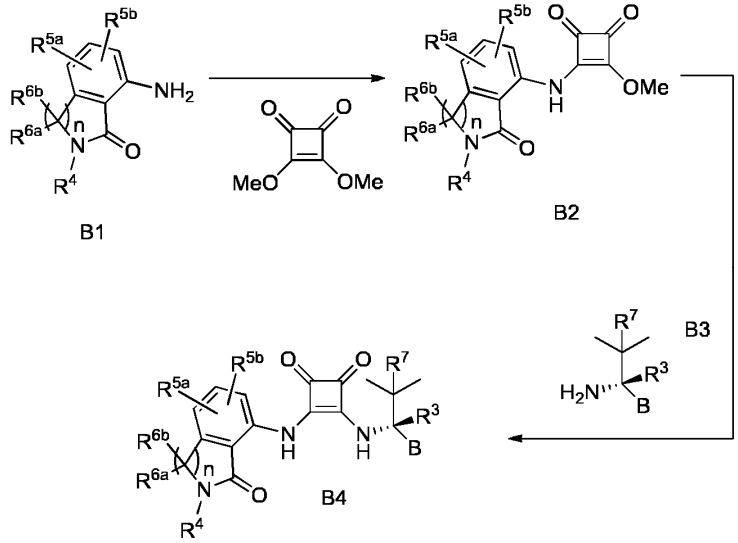
Общие методики синтеза.

Варианты осуществления настоящего изобретения касаются также способов и промежуточных продуктов, которые могут применяться для получения заявленных соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

Далее будут описаны химические соединения, которые могут применяться в способах в вариантах осуществления, с помощью иллюстративных общих схем их синтеза, приведенных ниже и в следующем далее описании частных примеров. Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что для получения различных описанных в настоящем изобретении соединений можно подобрать подходящие исходные соединения таким образом, что необходимые финальные заместители будут сохраняться с продвижением по реакционной схеме, при необходимости с постановкой или без постановки защиты, с получением целевого продукта. Альтернативно, может оказаться необходимым или желательным применение, вместо конечного желаемого заместителя, подходящей группы, которая будет сохраняться с продвижением по реакционной схеме и которую можно затем заменить на необходимый целевой заместитель. Кроме того, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что превращения, показанные ниже на схемах, можно осуществлять в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных групп-заместителей.

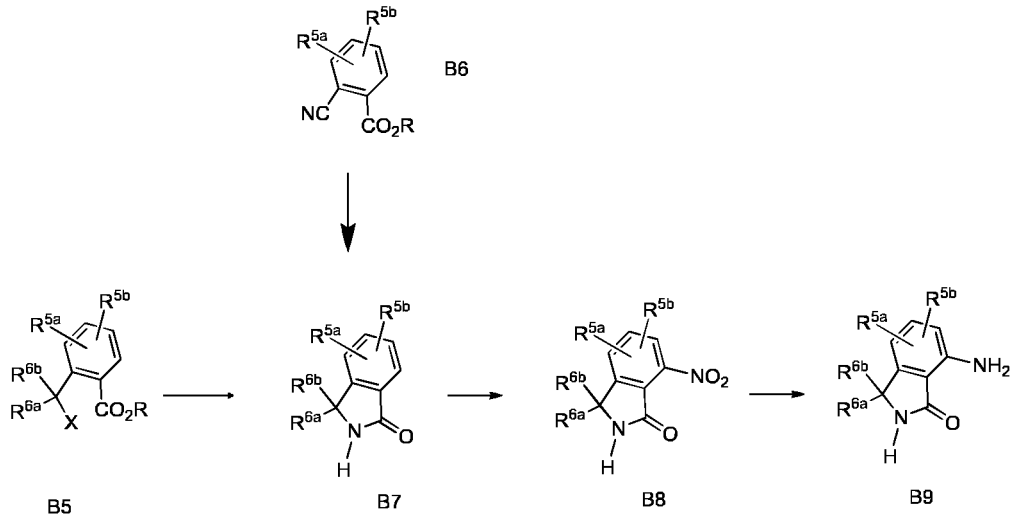
Репрезентативные синтезы соединений по настоящему изобретению описаны на приведенных ниже схемах и в следующих далее частных примерах. Схемы 1 и 2 приведены как дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения и иллюстрируют общие способы, которые применялись для получения соединений по настоящему изобретению, включая соединения, имеющие формулу (A), (A1), (A2), (I) и (Ia1), и которые могут применяться для получения дополнительных соединений, имеющих формулы (A), (A1), (A2), (I) и (Ia1). Указанная методология совместима с широким рядом функциональных групп.

Схема 1



Аминогруппа в B1 может реагировать с 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-дионом с получением B2. B2 затем может реагировать с аминогруппой в B3 с получением B4.

Схема 2



B7 можно получить восстановлением цианогруппы в B6, например гидрированием, с последующей циклизацией. Альтернативно, B5 (где X представляет собой уходящую группу, такую как галоген или тозилат, и где R представляет собой алкильную группу), может реагировать с NH_3 с образованием циклизованного продукта B7. B7 может реагировать с HNO_3 с введением нитрогруппы в присутствии кислоты, такой как серная кислота, давая B8. Последующее восстановление нитрогруппы в B8, например посредством гидрирования, может дать B9.

Примеры

Приведенные далее примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения заявленного изобретения.

Реагенты и растворители, использовавшиеся в описанных ниже примерах, можно получить из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). ^{1}H-ЯМР спектры записывали на ЯМР-спектрометре Varian Mercury 400 МГц. Химические сдвиги приведены относительно ТМС и табулированы в таком порядке: мультиплетность (с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет) и число протонов. Результаты масс-спектрометрии выражены как соотношение массы к заряду с последующим указанием относительной интенсивности каждого иона (в скобках). В таблицах приведено одно значение m/e для иона M + H (или если указано, M - H). содержащего наиболее распространенные изотопы атомов. Во всех случаях картина распределения изотопных пиков соответствует ожидаемой формуле. Масс-спектральный анализ методом электроспрея (ESI) проводили на электроспреевом масс-спектрометре Hewlett-Packard MSD, применяя для ввода образца ВЭЖХ HP1100, оснащенный колонкой Agilent Zorbax SB-C18, 2.1×50 мм, 5 мкм. Обычно аналит растворяли в метаноле в концентрации 0.1 мг/мл, и 1 мкл вводили с растворителем в масс-спектрометр, сканирующий в интервале от 100 до 1500 Да. Все соединения можно исследовать методом ESI с детектированием положительных ионов, используя смесь ацетонитрил/вода с 1% муравьиной кислоты в качестве раствора для ввода. Описанные ниже соединения можно также анализировать методом ESI с детектированием отрицательных ионов, используя 2 мМ раствор NH_4OAc в смеси ацетонитрил/вода в качестве раствора для ввода. В примерах и в тексте описания настоящего изобретения используются следующие сокращения:

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография; ДМФА - диметилформамид; ТФУК - трифторуксусная кислота; ТГФт - тетрагидрофуран; EtOAc - этилацетат; BOC_2O - ди-трет-бутилдикарбонат или BOC ангидрид; ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография; DIPEA - диизопропилэтиламин; HBTU - O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат; dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен; $Pd_2(dba)_3$ - трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0); DIPEA - диизопропилэтиламин; DMP - диметилфталат; Me - метил; Et - этил; ДХМ - дихлорметан.

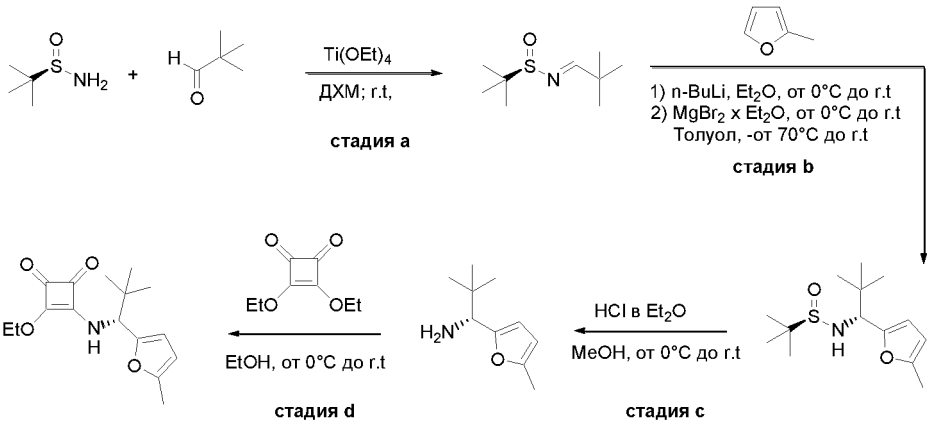
Соединения, входящие в объем настоящего изобретения, можно синтезировать как описано ниже, используя различные реакции, известные квалифицированным специалистам в данной области. Квалифицированному специалисту в данной области будет также понятно, что для синтеза целевых соединений по настоящему изобретению могут применяться альтернативные методы и что подходы, описанные в тексте настоящего документа, не являются исчерпывающими, но обеспечивают широко применимые практичные способы синтеза заявленных соединений.

Некоторые молекулы, заявленные в настоящем патенте, могут существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах, и все такие варианты указанных соединений входят в объем настоящего изобретения.

Подробное описание экспериментальных методик, использованных для синтеза ключевых соединений в настоящем тексте, приводит к молекулам, которые описаны характеризующими их физическими данными, а также относящимися к ним структурными изображениями.

Квалифицированным специалистам в данной области также будет понятно, что в стандартных методиках обработки реакционных смесей часто используются кислоты и основания. В ходе экспериментальных методик, описанных в настоящем патенте, иногда образуются соли материнских соединений, если эти соединения обладают необходимой кислотностью или основностью.

Пример 1. Синтез 3-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-4-этоксициклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия a. В 3-горлую 5-литровую круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (100 г, 0.825 моль), 2,2-диметилпропаналь (78.2 г, 0.907 моль) и тетраэтоксид титана (414.1 г, 1.815 моль) в дихлорметане (1.5 л). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем добавляли декагидрат сульфата натрия (260 г), затем целит (500 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, фильтровали через целит и промывали дихлорметаном (1 л). Фильтрат упаривали в вакууме и сушили в вакууме в течение ночи, получая [N(E),S(R)]-N-(2,2-диметилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (150 г, 96%) в виде коричневого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.80 (с, 1H), 1.10 (с, 9H), 1.08 (с, 9H); МС: (ES) m/z вычислено для $C_{19}H_{19}NOS$ $[M+H]^+$ 190.1, найдено 190.1.

Стадия b. В 1-литровую 3-горлую колбу, оснащенную капельной воронкой, загружали 2-метилфуран (31.1 мл, 345.1 ммоль, 1.5 экв.) и безводный Et_2O (300 мл) и затем охлаждали на ледяной бане. Добавляли n-BuLi в гексане (2.5M, 120 мл, 299 ммоль, 1.3 экв.) по каплям в течение примерно 35 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 40 мин, затем снова охлаждали до 0°C. Добавляли твердый $MgBr_2$ × Et2O (77.2 г, 299.1 ммоль, 1.3 экв.), и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 20 мин.

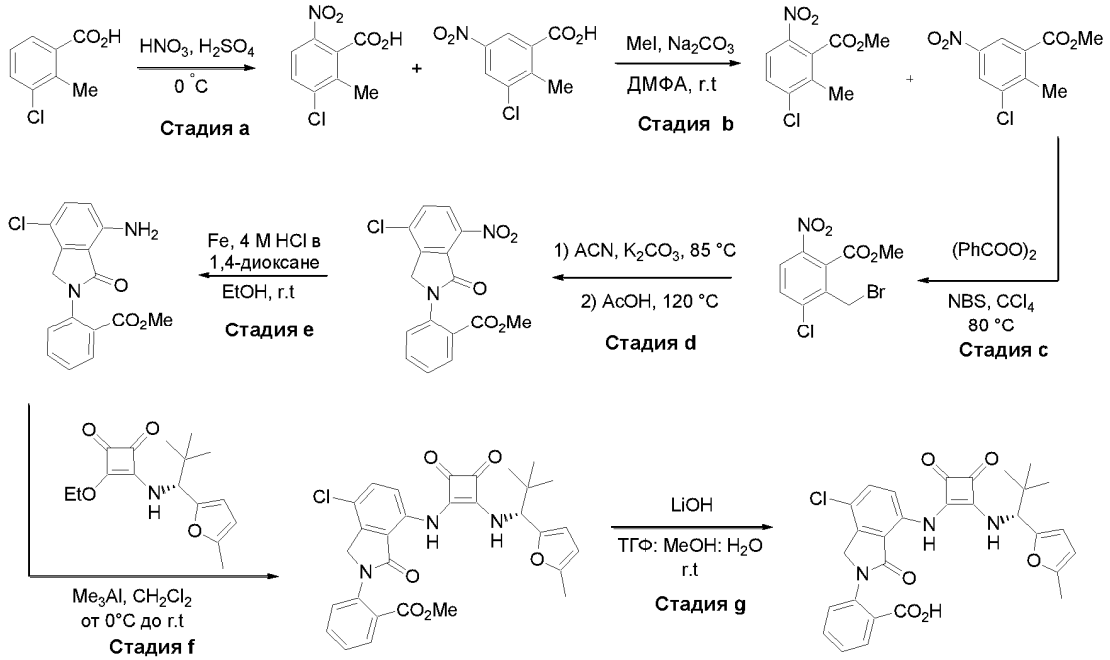
В 5-литровой 3-горлой колбе, оснащенной механической мешалкой и погружным термометром, растворяли имин со стадии a (43.5 г, 230.1 ммоль) в безводном толуоле (1.2 л) и охлаждали до температуры раствора -70°C. Раствор литиевой соли из предыдущего абзаца добавляли в течение 56 мин, поддерживая температуру смеси между -70 и -67.8°C. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (400 мл) и водой (400 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл). Объединенные водные слои экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая оранжевое масло. Полученный сырой продукт растворяли в гексане (500 мл) и оставляли кристаллизоваться при -20°C в течение ночи, получая желтое твердое вещество. Твердый осадок отфильтровывали и маточный раствор упаривали и снова кристаллизовали из гексана (50 мл), получая целевой продукт (51.9 г, 83%) в виде индивидуального диастереомера. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{14}H_{26}NO_2S$ $[M+H]^+$ 272.2, найдено 272.2.

Стадия c. N-[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид с предыдущей стадии (51.9 г, 191.5 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и охлаждали в ледяной бане, затем добавляли 2M раствор HCl в эфире (191.5 мл, 383.0 ммоль, 2 экв.). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители упаривали в вакууме и безводный эфир (300 мл) добавляли в остаток. Полученную смесь фильтровали. В твердый осадок добавляли воду (100 мл) и 1M водный раствор NaOH (200 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл) и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая желтое масло (27.2 г, 85%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{10}H_{15}O$ $[(M-NH_3)+H]^+$ 151.1, найдено 151.1.

Стадия d. 3,4-Диэтоксициклобут-3-ен-1,2-дион (15.9 г, 93.5 ммоль, 1.05 экв.) растворяли в безводном этаноле (150 мл) и охлаждали в ледяной бане. Затем раствор (1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амина (14.9 г, 89.0 ммоль) в безводном этаноле (50 мл) добавляли по каплям и реакци-

онную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Избыток растворителя упаривали и остаток от упаривания перемешивали с гексаном (500 мл) до выпадения твердого осадка. Твердый осадок отфильтровывали, промывали гексаном (100 мл) и сушили в высоком вакууме, получая указанное в заголовке соединение (24.4 г, 94%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{16}H_{22}NO_4$ $[M+H]^+$ 292.1, найдено 292.1.

Пример 2. Синтез 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-3,4-диоксо-циклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]бензойной кислоты



Стадия a. 4-литровую колбу Эрленмейера, содержащую 3-хлор-2-метилбензойную кислоту (100.0 г, 0.586 моль) в концентрированной H_2SO_4 (500 мл), охлаждали в ледяной бане. 70% HNO_3 (45.2 мл, 0.703 моль, 1.2 экв.) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем осторожно гасили льдом и разбавляли до 4 л холодной водой. Белый вердый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в высоком вакууме (127 г, колич.), получая смесь 3-хлор-2-метил-6-нитробензойной кислоты и 3-хлор-2-метил-5-нитробензойной кислоты в соотношении 3:1. МС: (ES) m/z вычислено для $C_8H_5ClNO_4$ $[M-H]^-$ 214.0, найдено 214.0.

Стадия b. Смесь изомерных кислот с предыдущей стадии (50 г, 232.0 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (200 мл), добаляли безводный Na_2CO_3 (27.0 г, 255.2 ммоль, 1.1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли метилиодид (15.9 мл, 255.2 ммоль, 1.1 экв.) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли добавлением воды (1.2 л) и продукт экстрагировали с помощью Et_2O (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (4×100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая желтое масло (49.7 г, 93%).

Стадия c. Смесь изомерных эфиров с предыдущей стадии (49.7 г, 216.5 ммоль) растворяли в CCl_4 (400 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (57.8 г, 324.7 ммоль, 1.5 экв.), затем бензоил пероксид (10.4 г, 43.2 ммоль, 0.20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали и остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле (от 100:0 до 9:1 Гекс:EtOAc), получая желтое твердое вещество в виде единственного изомера (44.1 г, 66%). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.07 (д, J=9.2 Гц, 1H), 7.65 (д, J=9.2 Гц, 1H), 4.63 (с, 2H), 4.01 (с, 3H).

Стадия d. Суспензию продукта с предыдущей стадии (616 мг, 2 ммоль), метил антранилат (302 мг, 2 ммоль) и K_2CO_3 (553 мг, 4 ммоль) в безводном ацетонитриле нагревали до 85°C в герметично закрытой 40-миллилитровой реакционной виале в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая нециклизованный сырой продукт (800 мг). Полученный сырой продукт растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и нагревали при 120°C в течение ночи, получая циклизованный продукт. Его разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Остаток от упаривания адсорбировали на силикагеле и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетат в гексане), получая целевой продукт (350 мг, 50%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{16}H_{11}ClN_2O_5$ $[M+H]^+$ 347.0, найдено 347.0.

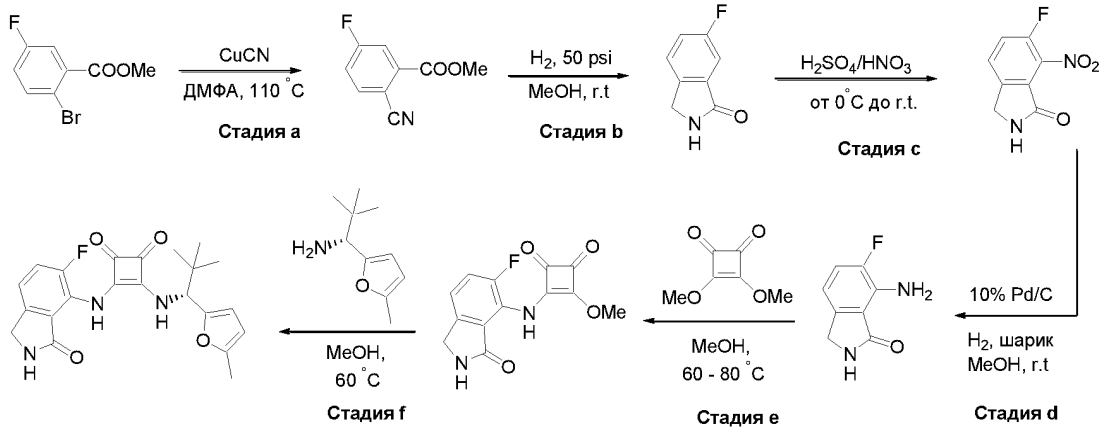
Стадия e. В перемешиваемую смесь метил 2-(4-хлор-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)бензоата (347 мг, 1 ммоль) в этаноле при комнатной температуре добавляли порошок железа (224 мг, 4 ммоль), затем

4M HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток от упаривания разбавляли этилацетатом, нейтрализовывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане), получая метил 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)бензоат в виде желтого порошка (200 мг, 0.63 ммоль, 63%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 317.0, найдено 317.0.

Стадия f. Раствор метил 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)бензоата (109 мг, 0.34 ммоль) и 3-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-4-этоксициклобут-3-ен-1,2-диона (100 мг, 0.34 ммоль) в дихлорметане перемешивали при 0°C и добавляли 2M раствор триметилалюминия в толуоле (0.68 мл, 1.36 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили 5%-ным раствором хлористоводородной кислоты и разбавляли водой, затем экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Органические слои сушили (Na_2SO_4) фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая метил 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]бензоат в виде желтого твердого вещества (65 мг, 0.12 ммоль, 34%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ $[M-H]^+$ 560.0, найдено 560.0.

Стадия g. В раствор метил 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]бензоата (56 мг, 0.1 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл), метаноле (0.1 мл) и воде (0.1 мл) добавляли избыток гидроксида лития. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли 5%-ным раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом ВЭЖХ, получая 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]бензойную кислоту в виде желтого твердого вещества (30 мг, 0.05 ммоль, 50%). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.89 (с, 1H), 9.06 (д, J=10 Гц, 1H), 7.85 (дд, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.65-7.41 (м, 5H), 6.10 (д, J=2.6 Гц, 1H), 5.95 (д, J=2.6 Гц, 1H), 5.03 (д, J=10.4 Гц, 1H), 4.80 (дд, J=20, 10 Гц, 2H), 2.20 (с, 3H), 0.87 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{29}H_{26}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 546.0, найдено 546.0.

Пример 3. 3-[[(1R)-2,2-Диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-4-[(5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]циклобут-3-ен-1,2-дион



Стадия a. В 500-миллилитровую круглодонную колбу загружали метил 2-бром-5-фторбензоат (48 г, 206 ммоль), цианид меди (37 г, 412 ммоль) и ДМФА (200 мл). Полученную смесь нагревали при 110°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли эфир (1.5 л) и целит (100 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердый осадок отфильтровывали, фильтрат промывали насыщенным раствором хлорида натрия (3×200 мл) и затем сушили над $MgSO_4$. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт в виде бесцветного твердого вещества (31 г, 84%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_9H_7FNO_2$ $[M+H]^+$ 180.1, найдено 180.1.

Стадия b. В раствор метил 2-циано-5-фторбензоата (10 г, 56 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли 10% Pd-C (1.0 г) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт в виде бесцветного твердого вещества (8.0 г, 90%). МС: (ES) m/z вычислено для C_8H_7FNO $[M+H]^+$ 152, найдено 152.

Стадия c. В охлажденную до 0°C суспензию 6-фторизоиндолин-1-она (8.0 г, 5.3 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 добавляли по каплям охлажденную смесь концентрированной H_2SO_4 (26 мл) и азотной кислоты (6 мл), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 5°C. По окончании добавления

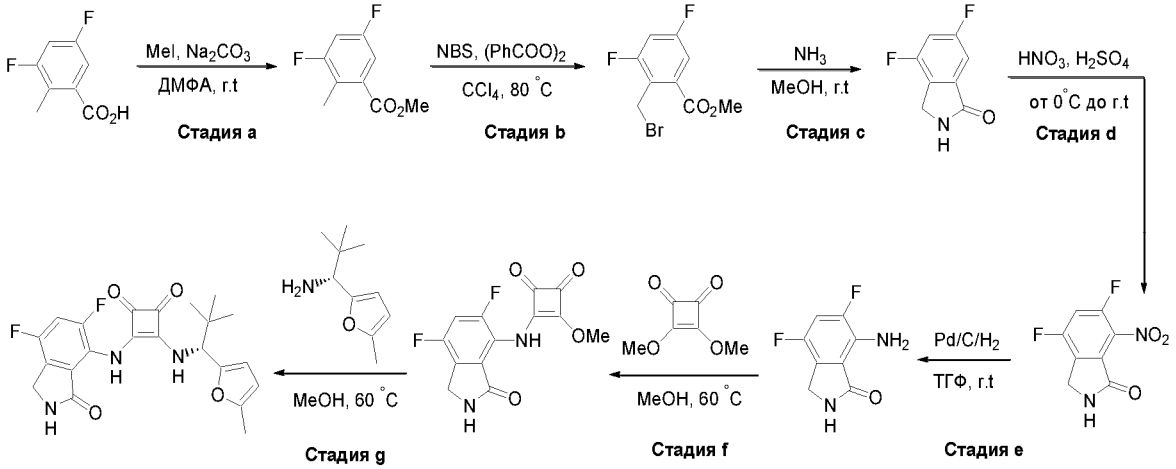
реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли в смесь лед (50 г), осадок собирали и сушили, затем промывали МТБЭ (50 мл) и этилацетатом (50 мл), получая целевой продукт в виде светло-желтого твердого вещества (5.1 г, 50%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_8H_7FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 197.2, найдено 197.2.

Стадия d. Раствор 6-фтор-7-нитроизоиндолин-1-она (11.3 г, 57 ммоль) и 10% Pd/C (50% влажность, 6.2 г, 2.9 ммоль, 0.05 экв.) в ТГФ (300 мл) перемешивали в атмосфере водорода (шарик) в течение ночи. Твердый осадок отфильтровывали через целит и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая бесцветное твердое вещество, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (100% этилацетат), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества (6.4 г, 67%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_8H_9FN_2O$ $[M+H]^+$ 168.1, найдено 168.1.

Стадия e. Смесь 7-амино-6-дифтор-изоиндолин-1-она (4.4 г, 26 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (7.4 г, 52 ммоль) в безводном метаноле (30 мл) перемешивали при 60°C в течение в течение ночи и затем при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали, остаток от упаривания перемешивали в этилацетате (200 мл) при 50°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали и сушили, получая светло-желтое твердое вещество (5.0 г, 70%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{13}H_{10}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 277.2, найдено 277.2.

Стадия f. Безводный этанол (10 мл) добавляли в смесь 3-[(7-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-метокси-циклобут-3-ен-1,2-диона (1.5 г, 5.4 ммоль) и (1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амина (1.1 г, 6.5 ммоль) и результирующую смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, растворяли в минимальном количестве дихлорметана и адсорбировали на силикагеле. Продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (40% этилацетат в дихлорметане), получая белое твердое вещество (800 мг, 45%). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.59 (с, 1H), 8.65 (с, 1H), 8.35 (д, J=10.4 Гц, 1H), 7.41 (дд, J=11.6, 8.4 Гц, 1H), 6.18 (дд, J=4.0, 8.4 Гц, 1H), 6.12 (д, J=3.2 Гц, 1H), 5.98 (д, J=2.0 Гц, 1H), 4.97(d, J=4.10 Гц, 1H), 4.26 (с, 2H), 2.22 (с, 3H), 0.90 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{22}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 410.0, найдено 410.0.

Пример 4. Синтез 3-[(5,7-дифтор-3-оксо-изоиндолин-4-ил)амино]-4-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия a. 3,5-Дифтор-2-метилбензойную кислоту (5.2 г, 30.2 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (30 мл). Добавляли безводный Na_2CO_3 (3.5 г, 33.2 ммоль, 1.1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли метилиодид (2.1 мл, 33.2 ммоль, 1.1 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем смесь разбавляли добавлением воды (200 мл) и продукт экстрагировали с помощью Et_2O (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (4×30 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая желтое масло (5.4 г, 96%).

Стадия b. Продукт со стадии a (5.4 г, 29.0 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (60 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (7.7 г, 43.5 ммоль, 1.5 экв.), а затем перекись бензоила (1.4 г, 5.8 ммоль, 0.20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали и остаток от упаривания очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, от 100% гексан до 9:1 гексан:этилацетат), получая целевой продукт в виде желтого масла (7.4 г, 96%).

Стадия c. NH_3 в метаноле (7M, 45 мл, 6.4 ммоль) охлаждали до 0°C и добавляли продукт со стадии b (6 г, 22.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при комнатной температуре в течение ночи. Избыток растворителя упаривали и остаток от упаривания разбавляли добавлением воды (50 мл). Полученный твердый осадок отфильтровывали и промывали водой (2×20 мл), затем гексаном (20 мл), получая целевой продукт (3.4 г, 89%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_8H_6F_2NO$ $[M+H]^+$ 170.0, найдено 170.3.

Стадия d. 4,6-Дифторизоиндолин-1-он со стадии c (3.4 г, 20.1 ммоль) растворяли в концентрированной H_2SO_4 (40 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли 70% HNO_3 (1.5 мл, 24.1 ммоль, 1.2 экв.) по каплям и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч и перемешивали в течение ночи. Добавляли лед и полученную смесь затем разбавляли холодной водой (100 мл). Полученный твердый желтый осадок отфильтровывали, промывали водой (2×50 мл), затем гексаном (50 мл) и сушили в вакууме (3.4 г, 79%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_8H_5F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 215.0, найдено 215.2.

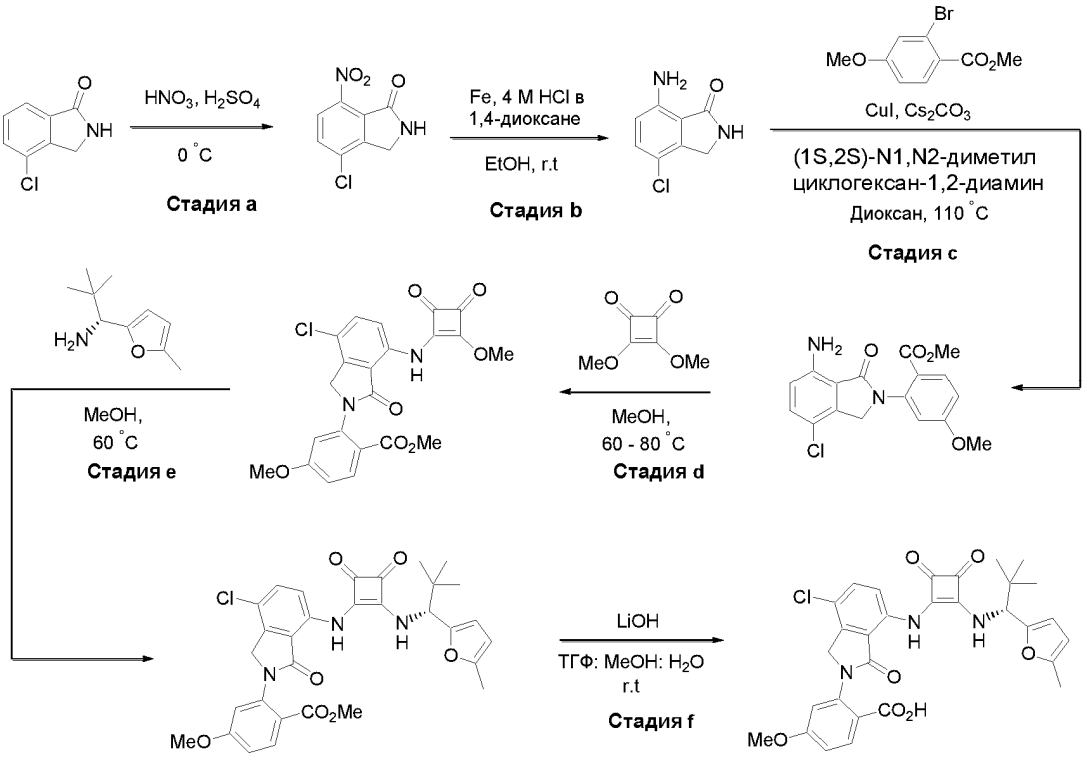
Стадия e. 4,6-Дифтор-7-нитроизоиндолин-1-он со стадии d (3.4 г, 15.9 ммоль) разбавляли добавлением ТГФ (50 мл) и добавляли 10% Pd/C, 50% влажность, (1.7 г, 0.8 ммоль, 5% ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере H_2 (шарик) 1 день при комнатной температуре, затем фильтровали через целит и упаривали, получая твердый продукт (2.7 г, 92%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_8H_7F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 185.1, найдено 185.3.

Стадия f. Смесь 7-амино-4,6-дифторизоиндолин-1-она со стадии e (2.3 г, 12.5 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (3.5 г, 25.0 ммоль, 2.0 экв.) в безводном MeOH (15 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали, остаток от упаривания разбавляли добавлением смеси МТБЭ:EtOAc (1:1, 200 мл) и перемешивали при 50°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердый продукт отфильтровывали, промывали МТБЭ, затем растворяли в смеси MeOH:ДХМ (1:1, 200 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали, получая серое твердое вещество (2.0 г, 54%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{13}H_9F_2N_2O_4$ $[M+H]^+$ 295.1, найдено 295.2.

Стадия g. Безводный метанол (30 мл) добавляли в смесь 3-[(5,7-дифтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона со стадии f (1.5 г, 5.1 ммоль) и (1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амина (852 мг, 5.1 ммоль) и результирующую смесь перемешивали при 60°C в течение 1 дня. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, растворяли в минимальном количестве дихлорметана и адсорбировали на силикагеле. Продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 100:0 до 50:50 дихлорметан:этилацетат), получая коричневое твердое вещество (1.4 г, 64%). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.59 (с, 1H), 8.92 (с, 1H), 8.37 (д, J=10.2 Гц, 1H), 7.62 (дд, J=10.9, 8.6 Гц, 1H), 6.18 (д, J=3.1 Гц, 1H), 6.04 (д, J=3.1 Гц, 1H), 5.01 (д, J=10.2 Гц, 1H), 4.41 (с, 2H), 2.27 (с, 3H), 0.96 (с, 9H).

МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{21}F_2N_3O_4$ $[M-H]^-$ 428.1, найдено 428.1.

Пример 5. 2-[4-Хлор-7-[[2-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-3,4-диоксо-циклобутен-1-ил]амино]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]-4-метоксибензойная кислота



Стадия a. 1-литровую круглодонную колбу, содержащую 4-хлор изоиндолин-1-он (25.0 г, 0.149 моль) в концентрированной H_2SO_4 (50 мл), охлаждали в ледяной бане. Добавляли по каплям смесь концентрированной H_2SO_4 (50 мл) с 70%-ной HNO_3 (10 мл, 0.16 моль, 1.05 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем осторожно гасили льдом и разбавляли до 1 л холодной водой. Твердый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в высоком вакууме, получая 4-хлор-7-нитроизоиндолин-1-он (23 г, 73%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_8H_5ClN_2O_3$ $[M-H]^-$ 212.0, найдено 212.0.

Стадия b. В перемешиваемую смесь 4-хлор-7-нитроизоиндолин-1-она (23 г, 108 ммоль) в этаноле при комнатной температуре добавляли порошок железа (18.2 г, 324 ммоль), затем 4M HCl в диоксане (162 мл, 648 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток от упаривания разбавляли этилацетатом, нейтрализовывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая 7-амино-4-хлоризоиндолин-1-он (16.5 г, 72%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_8H_7ClN_2O$ $[M+H]^+$ 183.2, найдено 183.2.

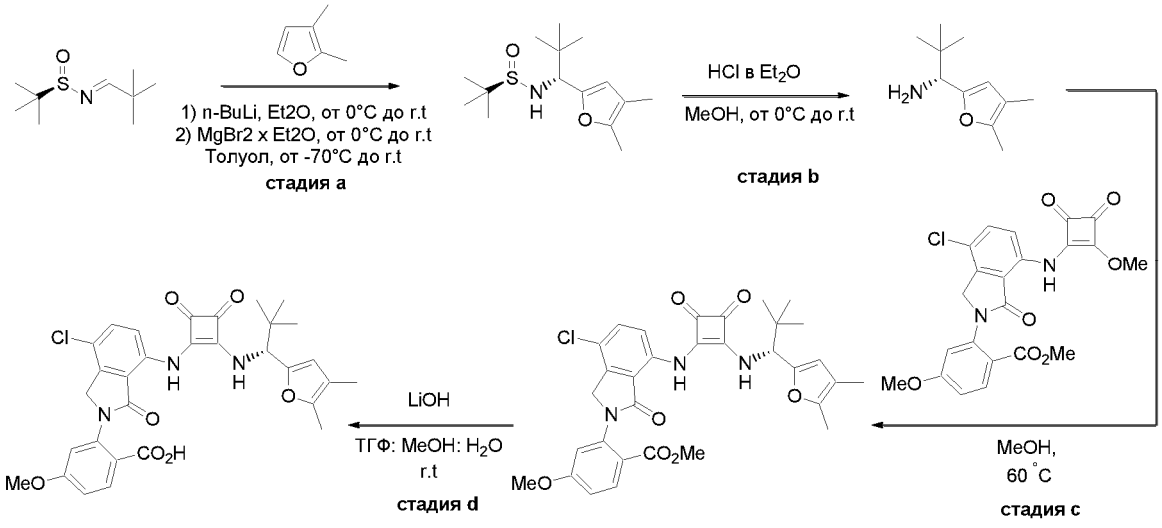
Стадия c. В реакционную виалу, содержащую 7-амино-4-хлоризоиндолин-1-он (250 мг, 1.37 ммоль) в диоксане (10 мл), добавляли метил 2-бром-5-метоксибензоат (502 мг, 2.05 ммоль), карбонат цезия (893 мг, 2.74 ммоль), иодид меди (104 мг, 0.55 ммоль) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (156 мг, 1.1 ммоль). Полученную смесь продували азотом, затем нагревали до 110°C. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч, протекание реакции отслеживали методом LC-MS. После завершения реакционную смесь оставляли охлаждаться, затем фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетат/гексан), получая метил 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-метоксибензоат в виде белого твердого вещества (284 мг, 60%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{17}H_{15}ClN_2O_4$ $[M+H]^+$ 347.1, найдено 347.1.

Стадия d. Смесь метил 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-метоксибензоата (160 мг, 0.46 ммоль) и 3,4-диметоксициклобутан-1,2-диона (131 мг, 0.92 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и остаток от упаривания перемешивали в этилацетате (5 мл) при 50°C в течение 30 мин, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали и сушили, получая целевой продукт метил 2-[4-хлор-7-[(2-метокси-3,4-диоксоциклобутил)амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-метоксибензоат в виде светло-желтого твердого вещества (170 мг, 81%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{17}ClN_2O_7$ $[M+H]^+$ 457.1, найдено 457.1.

Стадия e. Безводный метанол (10 мл) добавляли в смесь метил 2-[4-хлор-7-[(2-метокси-3,4-диоксоциклобутил)амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-метоксибензоата (170 мг, 0.37 ммоль) и (1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амина (62 мг, 0.37 ммоль) и результирующую смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь затем упаривали и сырой метил 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метоксибензоат (218 мг, 0.37 ммоль) использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия f. В раствор метил 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метоксибензоата (218 мг, 0.37 ммоль) в тетрагидрофуране (4.0 мл), метаноле (0.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли гидроксид лития (78 мг, 1.85 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь подкисляли 5%-ным раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом обращенно-фазной хроматографии, получая 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метоксибензойную кислоту в виде желтого твердого вещества (37 мг, 17%). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.94 (с, 1H), 9.12 (д, J=10 Гц, 1H), 7.90 (д, J=9.2, 1H), 7.66 (д, J=8.8, 1H), 7.49 (д, J=9.2, 1H), 7.19 (д, J=2.4, 1H), 7.04 (дд, J=8.8, 2.4, 1H), 6.16 (д, J=3.2 Гц, 1H), 6.02 (д, J=1.6 Гц, 1H), 5.09 (д, J=10 Гц, 1H), 4.78 (дд, J=23, 5.6 Гц, 2H), 3.83 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 0.87 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{30}H_{28}ClN_3O_7$ $[M-H]^-$ 576.0, найдено 576.0.

Пример 6. 2-[4-Хлор-7-[[2-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метоксибензойная кислота



Стадия a. В 1-литровую 3-горлую колбу, оснащенную капельной воронкой, загружали 2,3-диметилфуран (30.0 г, 312.5 ммоль, 1.3 экв.) и безводный Et_2O (300 мл), затем охлаждали на ледяной бане. Добавляли n-BuLi в гексане (2.5M, 125 мл, 312.5 ммоль, 1.3 экв.) по каплям в течение примерно 35 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 40 мин, затем снова охлаждали до 0°C. Добавляли твердый $MgBr_2 \times Et_2O$ (80.6 г, 312.5 ммоль, 1.3 экв.) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 20 мин.

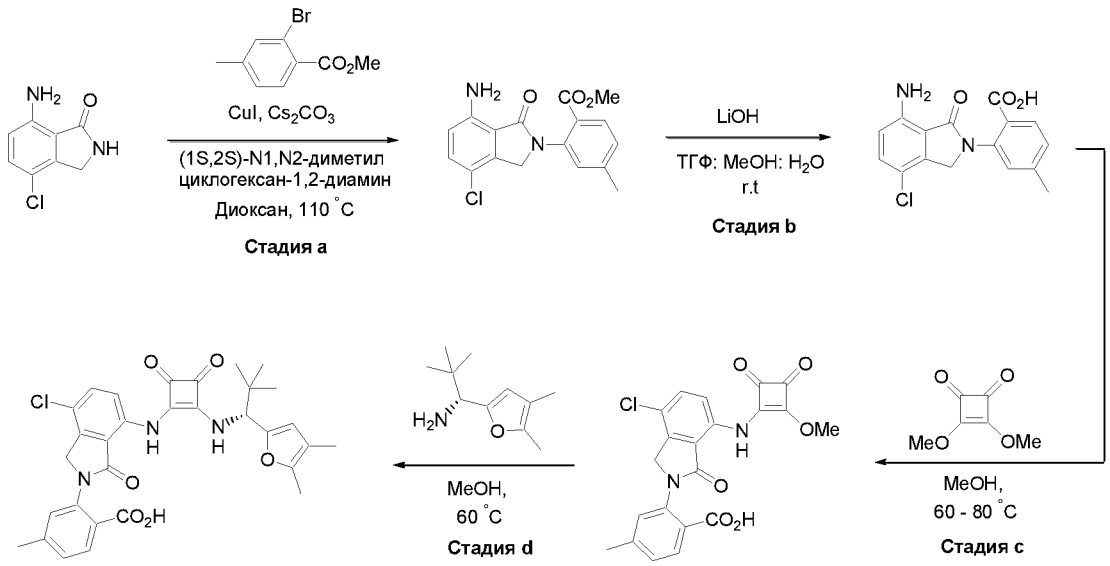
В 5-литровой 3-горлой колбе, оснащенной механической мешалкой и погружным термометром, имин (45.4 г, 240.4 ммоль) растворяли в безводном толуоле (1.2 л) и охлаждали до температуры раствора -70°C. Раствор литиевой соли из предыдущего абзаца добавляли в течение 56 мин, поддерживая температуру смеси между -70 и -67.8°C. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (400 мл) и водой (400 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Органический слой затем отделяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл). Объединенные водные слои экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая желтое масло. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% МТБЭ/ДХМ), получая целевой продукт (18.0 г, 26%) в виде единственного диастереомера. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{15}H_{28}NO_2S$ $[M+H]^+$ 286.1, найдено 286.1.

Стадия b. N-[(1R)-2,2-диметил-1-(4,5-диметил-2-фурил)пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид с предыдущей стадии (18 г, 63.1 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл) и охлаждали в ледяной бане, затем добавляли 2M раствор HCl в эфире (31.5 мл, 126.2 ммоль, 2 экв.). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители упаривали в вакууме и добавляли в остаток безводный эфир (100 мл). Полученную смесь фильтровали. В осадок добавляли воду (100 мл) и 1M водный раствор NaOH (100 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая (1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропан-1-амин в виде желтого масла (9.7 г, 85%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{11}H_{17}O$ $[(M-NH_3)+H]^+$ 165.1, найдено 165.1.

Стадия c. Безводный метанол (1 мл) добавляли в смесь метил 2-[4-хлор-7-[(2-метокси-3,4-диоксоциклобутил)амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-метоксибензоата (60 мг, 0.13 ммоль) и (1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропан-1-амина (24 мг, 0.13 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C 3 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и полученный сырой метил 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метоксибензоат (78 мг, 0.13 ммоль) использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия d. В раствор метил 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметил-пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метоксибензоата (78 мг, 0.13 ммоль) в тетрагидрофуране (1.0 мл), метаноле (0.1 мл) и воде (0.1 мл) добавляли гидроксид лития (27 мг, 0.65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 5%-ным раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом обращенно-фазной хроматографии, получая 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метоксибензойную кислоту в виде желтого твердого вещества (12 мг, 15%). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.93 (с, 1H), 9.09 (д, J=10 Гц, 1H), 7.90 (д, J=9.2, 1H), 7.66 (д, J=8.8, 1H), 7.49 (д, J=9.2, 1H), 7.19 (д, J=2.4, 1H), 7.04 (дд, J=8.8, 2.4, 1H), 6.06 (д, J=3.2 Гц, 1H), 5.04 (д, J=10 Гц, 1H), 4.83 (дд, J=23, 5.6 Гц, 2H), 3.83 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 1.85 (с, 3H), 0.87 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{31}H_{30}ClN_3O_7$ $[M-H]^-$ 590.2, найдено 590.2.

Пример 7. 2-[4-Хлор-7-[[2-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метилбензойная кислота



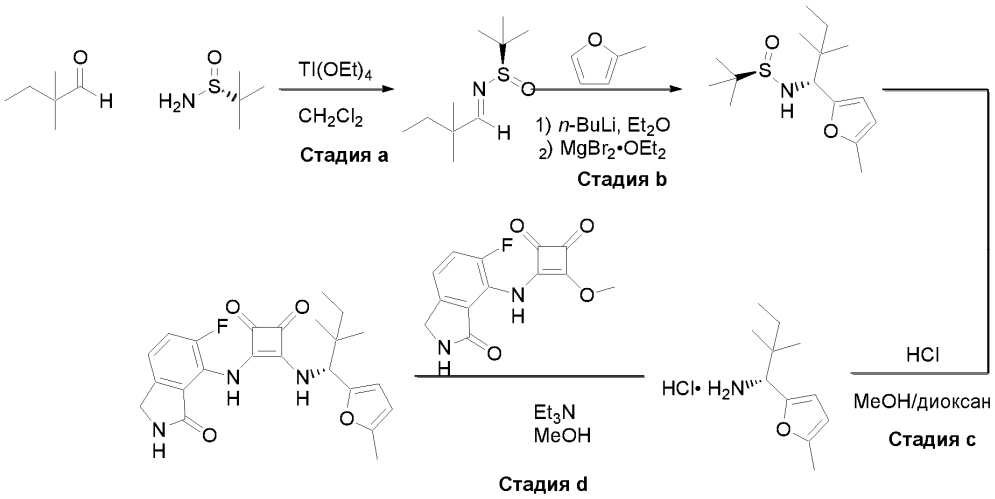
Стадия a. В реакционную виалу, содержащую 7-амино-4-хлоризоиндолин-1-он (305 мг, 1.67 ммоль) в диоксане (10 мл), добавляли метил 2-бром-5-метилбензоат (575 мг, 2.51 ммоль), карбонат цезия (1.63 г, 5 ммоль), иодид меди (190 мг, 1.0 ммоль) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (285 мг, 2.0 ммоль). Полученную смесь продували азотом, затем нагревали до 110°C. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч и отслеживали прохождение реакции методом LC-MS. По окончании реакции, реакционную смесь оставляли охлаждаться, затем фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетат/гексан), получая метил 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-метилбензоат в виде белого твердого вещества (345 мг, 62%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{17}H_{15}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 331.1, найдено 331.1.

Стадия b. В раствор метил 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-метилбензоата (689 мг, 2.08 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (874 мг, 20.83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, затем подкисляли 1н. раствором хлористоводородной кислоты до pH 5 и экстрагировали смесью этилацетат/MeOH (10:1). Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Добавляли в сырой продукт гексан и полученный твердый осадок отфильтровывали и промывали гексаном, получая 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-4-метилбензойную кислоту в виде желтого твердого вещества (572 мг, 87%).

Стадия c. Раствор 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-4-метилбензойной кислоты (570 мг, 1.80 ммоль) и 3,4-диметоксициклобутан-1,2-диона (307 мг, 2.16 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Твердый осадок промывали этилацетатом и сушили, получая 2-[4-хлор-7-[(2-метокси-3,4-диоксоциклобутен-1-ил)амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метилбензойную кислоту в виде желтого твердого вещества (565 мг, 71%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{21}H_{15}ClN_2O_6$ $[M+H]^+$ 427.1, найдено 427.1.

Стадия d. Безводный метанол (2 мл) добавляли в смесь 2-[4-хлор-7-[(2-метокси-3,4-диоксо-циклобутен-1-ил)амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метилбензойной кислоты (60 мг, 0.14 ммоль) и (1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропан-1-амина (27 мг, 0.15 ммоль) и результирующую смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь затем упаривали и полученный остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, получая 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-4-метилбензойную кислоту (30 мг, 37%). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.94 (с, 1H), 9.09 (д, J=10 Гц, 1H), 7.81 (д, J=9.2, 1H), 7.66 (д, J=8.8, 1H), 7.49 (д, J=9.2, 1H), 7.42 (д, J=2.4, 1H), 7.30 (дд, J=8.8, 2.4, 1H), 6.07 (д, J=3.2 Гц, 1H), 5.04 (д, J=10 Гц, 1H), 4.83 (дд, J=23, 5.6 Гц, 2H), 2.38 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 1.85 (с, 3H), 0.87 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{31}H_{30}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 574.0, найдено 574.0.

Пример 8. Синтез 3-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)бутил]амино]-4-[(5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



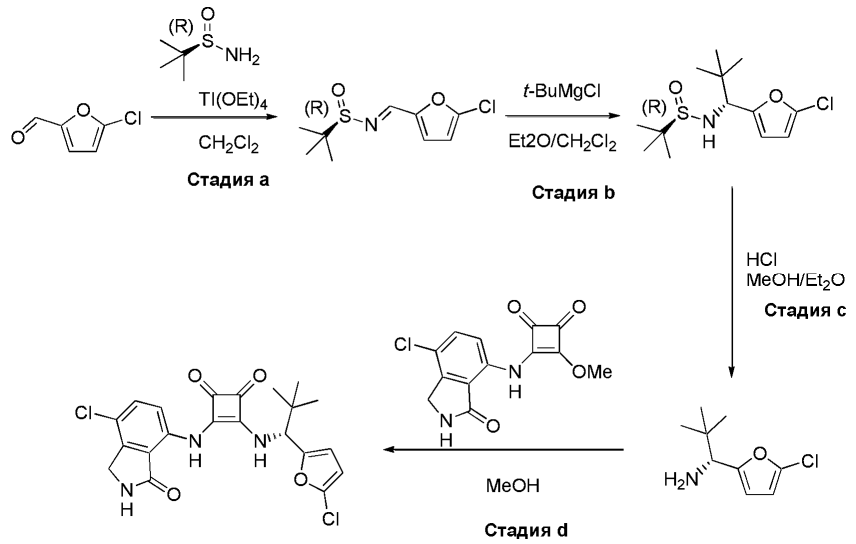
Стадия a. 2,2-Диметилбутаналь (5.0 г, 50 ммоль) и (R)-трет-бутансульфинамид (6.36 г, 52.5 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и добавляли $Ti(OEt)_4$ (85-95%, 22.81 г, ~90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл), затем добавляли целит и H_2O (90 мл) при интенсивном перемешивании. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч, затем фильтровали через целит, промывая осадок на фильтре дихлорметаном. Фильтрат упаривали и очищали на силикагеле (от 1 до 30% EtOAc в гексане), получая целевой продукт.

Стадия b. 2-Метилфуран (5.06 мл, 56.2 ммоль) в Et_2O (52 мл) охлаждали в ледяной бане. Добавляли по каплям n-BuLi (2.5 М, 22.5 мл, 56.3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 15 мин, затем баню удаляли и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем снова охлаждали в ледяной бане и добавляли $MgBr_2$ (14.5 г, 56.2 ммоль) в один прием. Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане 20 мин, затем баню удаляли и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 50 мин. Реакционную смесь затем охлаждали в бане с температурой -78°C и добавляли по каплям (R,E)-N-(2,2-диметилбутилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (7.6 г, 37.4 ммоль) в Et_2O (52 мл). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NH_4Cl и полученную смесь итенсивно перемешивали, затем разбавляли H_2O и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая сырой остаток. Его затем очищали на силикагеле (от 5 до 40% EtOAc в гексане), получая изомерно чистый продукт.

Стадия c. В N-[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)бутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (6.0 г, 21 ммоль) добавляли MeOH (60 мл) и HCl в диоксане (4М, 21 мл, 84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь затем упаривали и сушили в вакууме, получая целевой продукт.

Стадия d. Et_3N (0.072 мл, 0.52 ммоль) добавляли в смесь сквората (72 мг, 0.26 ммоль) и (1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)бутан-1-амин гидрохлорида (57 мг, 0.26 ммоль) в MeOH (1.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли в реакционную смесь силикагель, смесь упаривали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (от 1 до 10% MeOH в CH_2Cl_2), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.65 (с, 1H), 8.71 (с, 1H), 8.39 (д, J=10.2 Гц, 1H), 7.47 (дд, J=11.2, 8.2 Гц, 1H), 7.33 (дд, J =8.3, 3.8 Гц, 1H), 6.17 (д, J=3.1 Гц, 1H), 6.06-6.02 (м, 1H), 5.11 (д, J=10.2 Гц, 1H), 4.32 (с, 2H), 2.27 (с, 3H), 1.36-1.21 (м, 2H), 0.94 (с, 3H), 0.88 (с, 3H), 0.83 (т, J=7.5 Гц, 3H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{23}H_{25}FN_3O_4$ $[M+H]^+$ 426.2, найдено 426.0.

Пример 9. Синтез 3-[[(1R)-1-(5-хлор-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]-4-[(7-хлор-3-оксо-изоиндолин-4-ил)амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



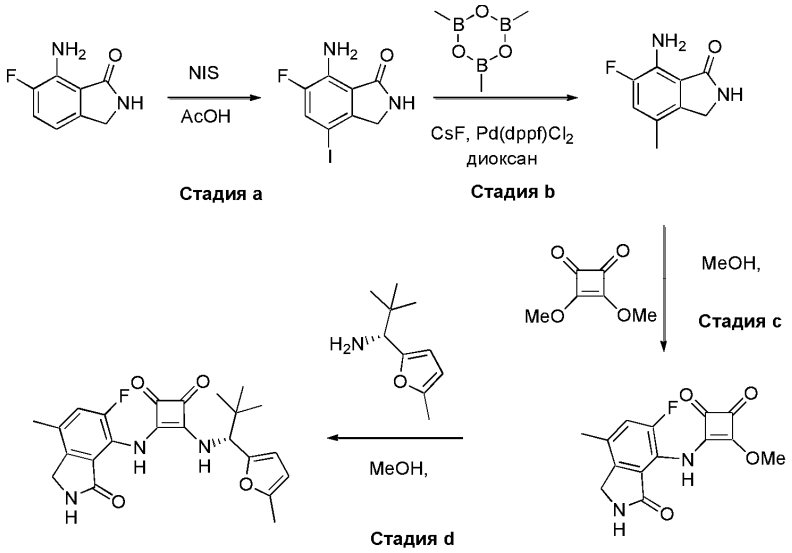
Стадия a. 5-Хлор фуран-2-карбальдегид (5.0 г, 38 ммоль) и (R)-трет-бутансульфинамид (4.2 г, 35 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (75 мл) и добавляли $Ti(OEt)_4$ (85-95%, 17.6 г, 77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли дихлорметаном (150 мл), добавляли $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (100 г) и полученную смесь перемешивали в течение 90 мин. Смесь фильтровали через целит, промывая осадок на фильтре дихлорметаном (200 мл). Фильтрат упаривали, получая целевой продукт.

Стадия b. (R,E)-N-[(5-Хлор-2-фурил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид (7.65 г, 32.7 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (131 мл) и охлаждали в бане с температурой -78°C в атмосфере азота. Добавляли трет-BuMgCl (2M in Et_2O, 33 мл, 66 ммоль) через капельную воронку в течение 30 мин и реакционную смесь перемешивали 4 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Затем добавляли H_2O (50 мл) и полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (2×), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали, получая смесь диастереомеров. Полученный сырой продукт адсорбировали на силикагеле и очищали методом колоночной хроматографии (10% метил-трет-бутиловый эфир в CH_2Cl_2). Диастереомер, выходящий с колонки первым, собирали и упаривали, получая целевой продукт.

Стадия c. N-[(1R)-1-(5-Хлор-2-фурил)-2,2-диметилпропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0.98 г, 3.4 ммоль) растворяли в MeOH (3.4 мл) и добавляли HCl (2M в Et_2O, 3.4 мл, 6.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем упаривали. Et_2O (25 мл) добавляли, полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем фильтровали. Твердый осадок промывали диэтиловым эфиром (2×), затем добавляли водный раствор KOH (3M, 5 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические слои дважды промывали водным раствором KOH (1.5M), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали, получая целевой продукт.

Стадия d. 3-[(7-Хлор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион (59 мг, 0.2 ммоль) и (1R)-1-(5-хлор-2-фурил)-2,2-диметилпропан-1-амин (38 мг, 0.2 ммоль) смешивали в MeOH (0.2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали, затем очищали методом обращенно-фазной хроматографии (MeCN:H_2O с 0.1% ТФУК в качестве элюента), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.96 (с, 1H), 9.17 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 8.95 (с, 1H), 7.61 (д, J=8.7 Гц, 1H), 7.45 (д, J=8.7 Гц, 1H), 6.53-6.43 (м, 2H), 5.17 (д, J=9.9 Гц, 1H), 4.38 (с, 2H), 3.17 (с, 1H), 0.99 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{21}H_{20}Cl_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ 448.1, найдено 448.1.

Пример 10. (R)-3-((2,2-Диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)-4-((5-фтор-7-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион



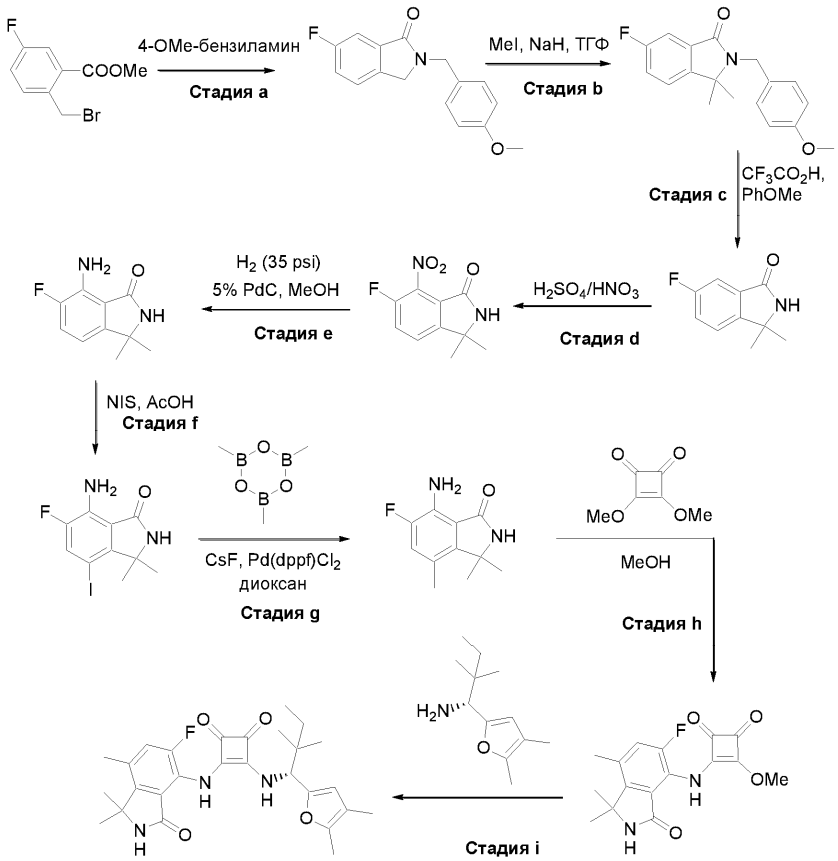
Стадия a. В раствор 7-амино-6-фторизоиндолин-1-она (2.4 г, 14.4 ммоль) в AcOH (30 мл) на водяной бане порциями добавляли N-иодсукцинимид (4.55 г, 20.2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин на водяной бане, гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл) и затем сушили над $MgSO_4$. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая коричневое твердое вещество, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (0-60% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_8H_6FIN_2O$ $[M+H]^+$ 293.0, найдено 293.0.

Стадия b. В раствор 7-амино-6-фтор-4-иодизоиндолин-1-она (2.2 г, 7.53 ммоль) в диоксане (44 мл), добавляли CsF (4.57 г, 30.1 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (1.35 г, 22.6 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор палладий(II) (551 мг, 0.753 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь затем разделяли между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл) и органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (80 мл) и затем сушили над $MgSO_4$. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая коричневое твердое вещество, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_9H_9FN_2O$ $[M+H]^+$ 181.1, найдено 181.1.

Стадия c. Смесь 7-амино-6-фтор-4-метилизоиндолин-1-она (200 мг, 1.11 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (189.3 мг, 1.33 ммоль) в безводном метаноле (3 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи и затем при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{14}H_{11}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 291.1, найдено 291.1.

Стадия d. Безводный метанол (2 мл) добавляли в смесь 3-((5-фтор-7-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (95 мг, 0.327 ммоль) и (R)-2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропан-1-амина (55 мг, 0.329 ммоль) и результирующую смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, растворяли в минимальном количестве дихлорметана и адсорбировали на силикагеле. Продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (40% этилацетат в дихлорметане), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.46 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 8.24 (д, J=10.4 Гц, 1H), 7.21 (д, J=11.6 Гц, 1H), 6.07 (д, J=2.4 Гц, 1H), 5.94 (д, J=2.4 Гц, 1H), 4.90 (с, 2H), 2.16 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 0.90 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{23}H_{24}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 426.2, найдено 426.2.

Пример 11. (R)-3-((1-(4,5-Диметилфуран-2-ил-2,2-диметилбутил)амино)-4-((5-фтор-1,1,7-триметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион



Стадия a. В 500-миллилитровую круглодонную колбу, в которой находились метил 2-(бромметил)-5-фторбензоат (25 г, 101 ммоль) и ТГФ (300 мл), при 0°C медленно добавляли 4-метоксибензиламин (34.7 г, 253 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 2-литровую делительную воронку с этилацетатом (300 мл) и HCl (1н. водный раствор, 200 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×200 мл), затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали, упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-30% этилацетат в гексане), получая 6-фтор-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-он. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{16}H_{14}FNO_2$ $[M+H]^+$ 272.1, найдено 272.1.

Стадия b. В раствор 6-фтор-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (10 г, 36.9 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (7.4 г, 184.5 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли метилиодид (31.4 г, 221.2 ммоль) при 0°C, затем смесь нагревали при 70°C в течение ночи, оставляли охлаждаться до комнатной температуры, гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель упаривали, получая сырой остаток, который очищали методом хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат в гексане), получая 6-фтор-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметилизоиндолин-1-он. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{18}H_{18}FNO_2$ $[M+H]^+$ 300.1, найдено 300.1.

Стадия c. Раствор 6-фтор-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметилизоиндолин-1-она (5 г, 16.7 ммоль) в ТФУК (25 мл) и анизоле (5 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед (20 г), нейтрализовывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл) и затем сушили над $MgSO_4$. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая сырой остаток, который очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане), получая 6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-он. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{10}H_{10}FNO$ $[M+H]^+$ 180.1, найдено 180.1.

Стадия d. В охлажденную до 0°C суспензию 6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-она (3.1 г, 17.3 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (12 мл) добавляли азотную кислоту (1.34 мл) по каплям, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 5°C. По окончании добавления реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли в смесь лед (20 г), осадок отфильтровывали, затем промывали МТБЭ (50 мл) и этилацетатом (50 мл), получая 6-фтор-3,3-диметил-7-нитроизоиндолин-1-он. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{10}H_9FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 225.1, найдено 225.1.

Стадия e. Раствор 6-фтор-3,3-диметил-7-нитроизоиндолин-1-она (2.0 г, 8.93 ммоль) и 10% Pd/C (50% влажность, 0.89 г, 0.45 ммоль, 0.05 экв.) в MeOH (50 мл) встряхивали в атмосфере водорода (35 фунт/кв.дюйм) 2 ч. Твердый осадок отфильтровывали через целит и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой остаток, который очищали методом хроматографии на силикагеле (100%

этилацетат), получая 7-амино-6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-он. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{10}H_{11}FN_2O$ $[M+H]^+$ 195.1, найдено 195.1.

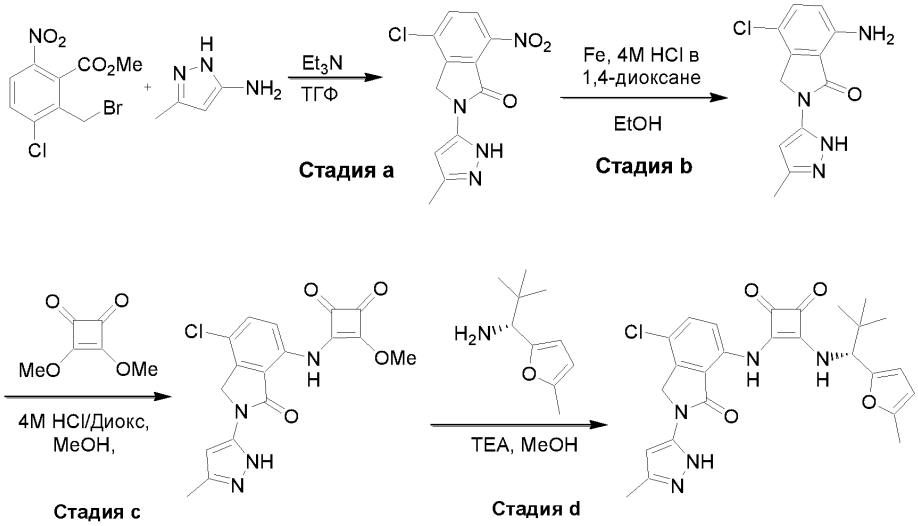
Стадия f. В раствор 7-амино-6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-она (150 мг, 0.77 ммоль) в AcOH (2 мл) на водяной бане комнатной температуры добавляли N-иодсукцинимид (244 мг, 1.08 ммоль) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали на водяной бане 30 мин, гасили водой (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл) и затем сушили над $MgSO_4$. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая сырой остаток, который очищали методом хроматографии на силикагеле (0-60% этилацетат в гексане), получая 7-амино-6-фтор-4-иод-3,3-диметилизоиндолин-1-он. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{10}H_{10}FIN_2O$ $[M+H]^+$ 321.0, найдено 321.0.

Стадия g. В раствор 7-амино-6-фтор-4-иод-3,3-диметилизоиндолин-1-она (370 мг, 1.16 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли CsF (705 мг, 4.64 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (435 мг, 3.47 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]дихлор палладий(II) (95 мг, 0.116 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между водой (20 мл) и этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали, получая сырой остаток, который очищали методом хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат в гексане), получая 7-амино-6-фтор-3,3,4-триметилизоиндолин-1-он. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{11}H_{13}FN_2O$ $[M+H]^+$ 209.1, найдено 209.1.

Стадия h. Смесь 7-амино-6-фтор-3,3,4-триметилизоиндолин-1-она (129 мг, 0.62 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (176.3 мг, 1.24 ммоль) в безводном метаноле (2.5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи и затем при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане), получая 3-((5-фтор-1,1,7-триметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{16}H_{15}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 319.1, найдено 319.1.

Стадия i. Безводный метанол (2 мл) добавляли в смесь 3-((5-фтор-1,1,7-триметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (22 мг, 0.07 ммоль) и (R)-1-(4,5-диметилфуран-2-ил)-2,2-диметилбутан-1-амина (15 мг, 0.077 ммоль) и результирующую смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, растворяли в минимальном количестве дихлорметана и адсорбировали на силикагеле. Смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (40% этилацетат в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.21 (д, J=12 Гц, 1H), 6.04 (с, 1H), 5.16 (д, J=4.10 Гц, 1H), 2.47 (с, 3H), 2.19 (с, 3H), 1.92 (с, 3H), 1.60 (с, 6H), 1.40 (кв, J=7.6 Гц, 2H), 1.03 (с, 3H), 0.97 (с, 3H), 0.91 (т, J=7.6 Гц, 3H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{27}H_{32}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 482.2, найдено 482.2.

Пример 12. Синтез (R)-3-((7-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-((2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия a. В раствор метил 2-(бромметил)-3-хлор-6-нитробензоата (500 мг, 1.62 ммоль) и 3-метил-1H-пиразол-5-амина (158 мг, 1.62 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) добавляли триэтиламин (0.5 мл, 3.56 ммоль). Результирующий раствор нагревали до 60°C в герметично закрытой 40-миллилитровой реакционной виале 1 ч. В ходе реакции выпадал твердый осадок. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердый осадок промывали дихлорметаном, получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{12}H_9ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 293.0, найдено 293.0.

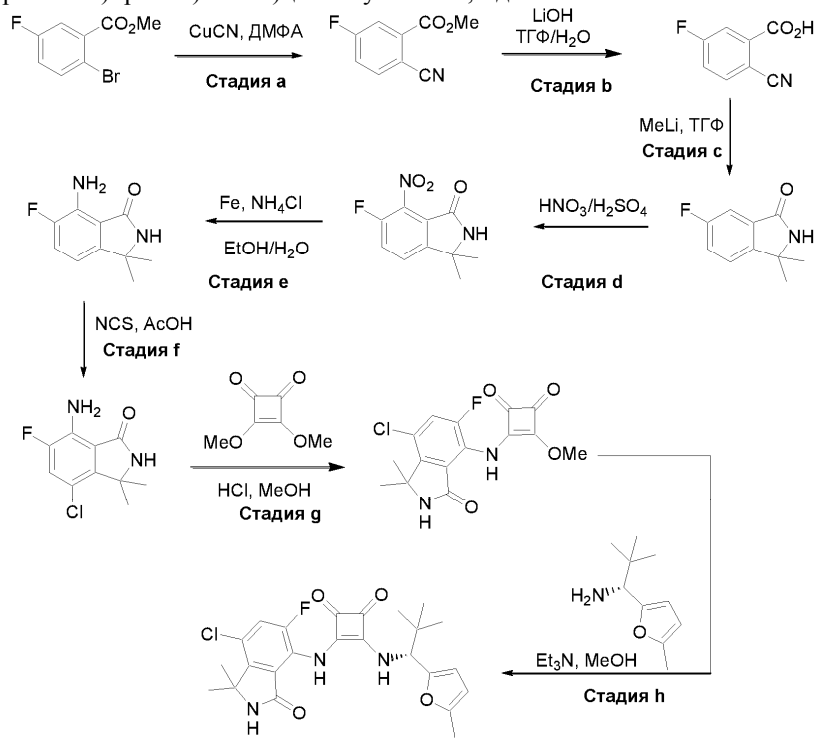
Стадия b. В перемешиваемую смесь 4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-7-нитроизоиндолин-1-она (266 мг, 0.91 ммоль) в этаноле при комнатной температуре добавляли порошок железа (203 мг, 3.60

ммоль), затем 4M HCl в диоксане (0.91 мл, 3.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем упаривали досуха. Остаток от упаривания разбавляли этилацетатом, нейтрализовывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{12}H_{11}ClN_4O$ $[M+H]^+$ 263.0, найдено 263.0.

Стадия c. В суспензию 7-амино-4-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)изоиндолин-1-она (200 мг, 0.76 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (130 мг, 0.91 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (0.19 мл, 0.76 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали и промывали метанолом, получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{17}H_{13}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$ 373.0, найдено 373.0.

Стадия d. В суспензию 3-((7-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (100 мг, 0.27 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли (R)-2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропан-1-амин (45 мг, 0.27 ммоль) и триэтиламин (0.04 мл, 0.27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли дихлорметаном. Твердый осадок отделяли фильтрованием и фильтрат упаривали досуха. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии, получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.33 (с, 1H), 10.00 (с, 1H), 9.13 (д, J=10 Гц, 1H), 7.63 (д, J=10 Гц, 1H), 7.46 (д, J=10 Гц, 1H), 6.56 (с, 1H), 6.20 (д, J=3.2 Гц, 1H), 6.04 (д, J=3.2 Гц, 1H), 5.12 (д, J=10 Гц, 1H), 4.85 (с, 2H), 2.28 (с, 3H), 2.25 (с, 3H), 0.97 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{26}H_{26}ClN_5O_4$ $[M-H]^-$ 506.1, найдено 506.1.

Пример 13. Синтез (R)-3-((7-хлор-5-фтор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-((2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия a. Смесь метил 2-бром-5-фторбензоата (5.00 г, 21.5 ммоль) и цианида меди (2.12 г, 23.6 ммоль) в ДМФА нагревали при 90°C в течение 1 дня, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (300 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5×50 мл) и затем насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС: (ES) m/z вычислено для $C_9H_6FNO_2$ $[M+H]^+$ 180.0, найдено 180.0.

Стадия b. В перемешиваемый раствор метил 2-циано-5-фторбензоата (3.85 г, 21.5 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) и воде (3 мл) при 0°C добавляли гидроксид лития моногидрат (1.11 г, 26.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем растворитель упаривали и остаток от упаривания разбавляли добавлением воды (100 мл) и 2M водного раствора HCl (20 мл). Твердый осадок отделяли фильтрованием и сушили в вакууме, получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_8H_4FNO_2$ $[M+H]^+$ 166.0, найдено 166.0.

Стадия c. В перемешиваемый раствор 2-циано-5-фторбензойной кислоты (1.70 г, 10.3 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (105 мл) при -78°C по каплям добавляли 1.6M раствор метиллития в эфире

(25.74 мл, 41.2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C 1 ч и затем медленно нагревали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане), получая 6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-он. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{10}H_{10}FNO$ $[M+H]^+$ 180.0, найдено 180.0.

Стадия d. Реакционую виалу, содержащую 6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-он (620 мг, 3.46 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (1 мл), охлаждали в ледяной бане. Смесь упаривали, добавляли по каплям H_2SO_4 (1 мл) с 70%-ной HNO_3 (0.25 мл, 3.8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем осторожно гасили людом и разбавляли до объема 10 мл холодной водой. Твердый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получая 6-фтор-3,3-диметил-7-нитроизоиндолин-1-он. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{10}H_9FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 225.0, найдено 225.0.

Стадия e. В раствор 6-фтор-3,3-диметил-7-нитроизоиндолин-1-она (0.56 г, 2.50 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре добавляли порошок железа (0.58 г, 10.38 ммоль) и хлорид аммония (1.90 г, 34.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали метанолом (20 мл).

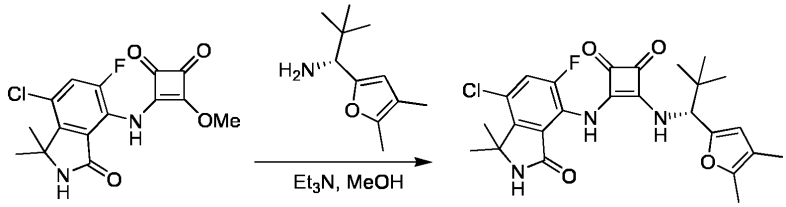
Фильтрат упаривали досуха, остаток от упаривания разбавляли этилацетатом, затем промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали, упаривали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением 7-амино-6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-она. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{10}H_{11}FN_2O$ $[M+H]^+$ 195.0, найдено 195.0.

Стадия f. В раствор 7-амино-6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-она (116 мг, 0.59 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) при комнатной температуре добавляли N-хлор сукцинимид (80 мг, 0.59 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение ночи, затем его оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-30% этилацетат в гексане) с получением 7-амино-4-хлор-6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-она. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{10}H_{10}ClFN_2O$ $[M+H]^+$ 229.0, найдено 229.0.

Стадия g. В суспензию 7-амино-4-хлор-6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-она (73 мг, 0.32 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (54 мг, 0.38 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (0.08 мл, 0.32 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (2 мл) с получением прозрачного раствора. Этот раствор упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане) с получением целевого продукта. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{15}H_{12}ClFN_2O_4$ $[M+H]^+$ 338.0, найдено 338.0.

Стадия h. В суспензию 3-((7-хлор-5-фтор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (71 мг, 0.21 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли (R)-2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропан-1-амин (35 мг, 0.21 ммоль) и триэтиламин (0.03 мл, 0.21 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли дихлорметаном. Затем смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане), получая указанное в заголовке соединение. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.61 (с, 1H), 8.97 (с, 1H), 8.40 (д, 7= 10 Гц, 1H), 7.62 (д, J=10 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.6 Гц, 1H), 5.95 (д, J=2.6 Гц, 1H), 4.92 (д, J=10 Гц, 1H), 2.19 (с, 3H), 1.46 (с, 6H), 0.87 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{24}H_{25}ClFN_3O_4$ $[M-H]^-$ 472.0, найдено 472.0.

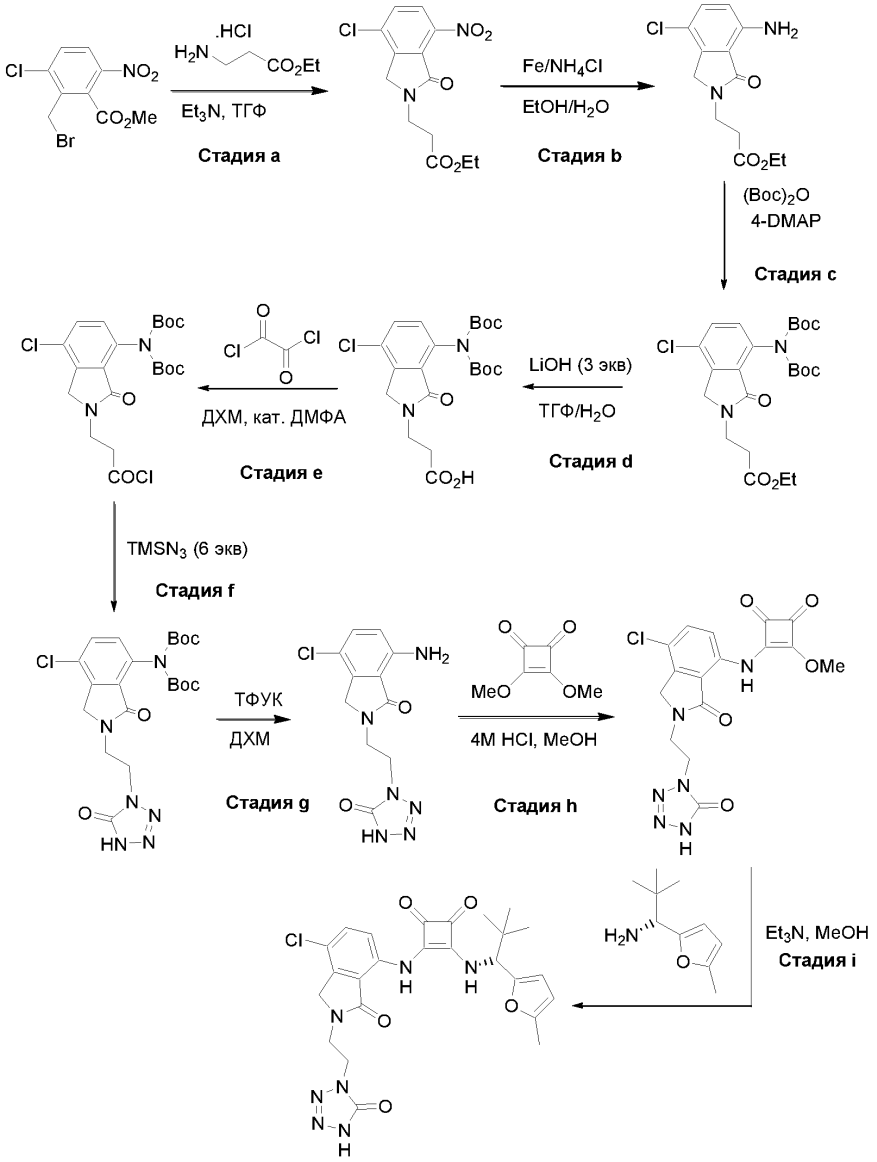
Пример 14. Синтез 3-[(7-хлор-5-фтор-1,1-диметил-3-оксо-изоиндолин-4-ил)амино]-4-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



В суспензию 3-((7-хлор-5-фтор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (15 мг, 0.04 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли (R)-1-(4,5-диметилфуран-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-амин (11 мг, 0.05 ммоль) и триэтиламин (0.01 мл, 0.05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и упаривали досуха. Полученный сырой продукт очищали методом обращенно-фазной хроматографии, получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.68 (с, 1H), 9.06 (с, 1H), 8.44 (д, J=10 Гц, 1H), 7.70 (д, J=10 Гц, 1H), 6.08 (с, 1H), 4.94 (д, J=10 Гц, 1H), 2.17 (с, 3H), 1.87 (с, 3H), 1.54 (с, 6H), 0.94 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{25}H_{27}ClFN_3O_4$ $[M-H]^-$ 486.0, найдено 486.0.

Пример 15. Синтез 3-[[7-хлор-3-оксо-2-[2-(5-оксо-1H-тетразол-4-ил)этил]изоиндолин-4-ил]амино]-

4-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия a. В смесь метил 2-(бромметил)-3-хлор-6-нитробензоата (10.0 г, 32.4 ммоль) и гидрохлоридной соли этил 3-аминопропаноата (5.5 г, 35.6 ммоль) в тетрагидрофуране (120 мл) добавляли триэтиламин (10 мл, 71.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевой продукт, который использовали без дополнительной очистки. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{13}H_{13}ClN_2O_5$ $[M+H]^+$ 313.0, найдено 313.0.

Стадия b. В раствор этил 3-(4-хлор-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пропаноата (10.1 г, 32.4 ммоль) в этаноле (90 мл) и воде (10 мл) при комнатной температуре добавляли порошок железа (6.0 г, 97.2 ммоль) и хлорид аммония (9.0 г, 162 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали метанолом (120 мл). Фильтрат упаривали досуха, остаток от упаривания разбавляли этилацетатом, промывали водой и затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевой продукт, который использовали без дополнительной очистки. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{13}H_{15}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 283.0, найдено 283.0.

Стадия c. В раствор этил 3-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пропаноата (6.60 г, 23.2 ммоль) в тетрагидрофуране(40 мл) при комнатной температуре добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (12.67 г, 58.0 ммоль) и 4-ди(метиламино)пиридин (142 мг, 1.16 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом, промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полу-

ченный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-40% этилацетат в гексане) с получением продукта. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{23}H_{31}ClN_2O_7$ $[M+Na]^+$ 505.0, найдено 505.0.

Стадия d. В раствор этил 3-[7-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил]пропаноата (7.43 г, 15.4 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл), метаноле (4 мл) и воде (4 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид лития моногидрат (1.9 г, 46.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем упаривали досуха и остаток от упаривания подкисляли 1М раствором HCl до pH 4. Полученную смесь затем экстрагировали этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевой продукт, который использовали без дополнительной очистки. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{21}H_{27}ClN_2O_7$ $[M+H]^+$ 455.0, найдено 455.0.

Стадия e. В суспензию 3-[7-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил]пропановой кислоты (4.66 г, 10.2 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C по каплям добавляли оксалилхлорид (1.3 мл, 15.4 ммоль). По окончании добавления добавляли две капли ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3 ч. Результирующий раствор упаривали досуха. Остаток от упаривания растворяли в дихлорметане (40 мл) и упаривали досуха еще раз для удаления избытка оксалилхлорида. Полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

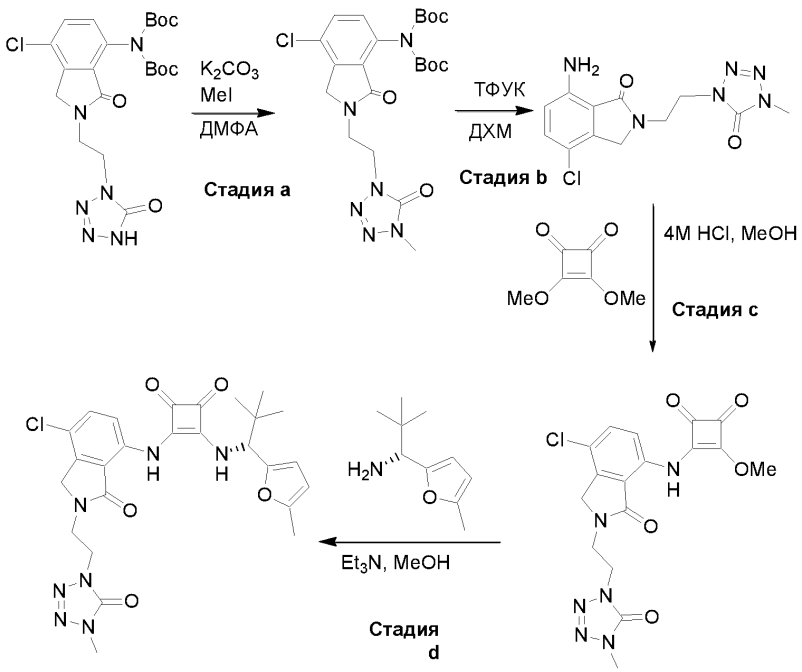
Стадия f. Азидотриметилсилан добавляли в один прием в описанный выше хлорангидрид кислоты при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь затем упаривали досуха для удаления избытка азидотриметилсилана. Полученный сырой продукт разбавляли этилацетатом и подкисляли до pH 3 1М водным раствором HCl. Органический слой промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением продукта. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{21}H_{27}ClN_6O_6$ $[M+Na]^+$ 517.0, найдено 517.0.

Стадия g. В раствор трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[7-хлор-3-оксо-2-[2-(5-оксо-1H-тетразол-4-ил)этил]изоиндолин-4-ил]карбамата (135 мг, 0.27 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.25 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нейтрализовывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном, затем органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением продукта. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{11}H_{11}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$ 295.0, найдено 295.0.

Стадия h. В суспензию 7-амино-4-хлор-2-(2-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-тетразол-1-ил)этил)изоиндолин-1-она (60 мг, 0.21 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (44 мг, 0.31 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0.05 мл, 0.21 ммоль). Результирующий прозрачный раствор нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч, за это время выпадал осадок. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, твердый осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом (2 мл) с получением продукта. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{16}H_{13}ClN_6O_5$ $[M-H]^-$ 403.0, найдено 403.0.

Стадия i. В суспензию 3-((7-хлор-3-оксо-2-(2-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-тетразол-1-ил)этил)изоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (40 мг, 0.10 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли (R)-2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропан-1-амин (20 мг, 0.12 ммоль) и одну каплю триэтиламина. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали досуха. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.84 (с, 1H), 9.11 (д, J=10 Гц, 1H), 7.58 (д, J=8 Гц, 1H), 7.42 (д, J=8 Гц, 1H), 6.18 (д, J=2.6 Гц, 1H), 6.03 (д, J=2.6 Гц, 1H), 5.10 (д, J=10.4 Гц, 1H), 4.54 (с, 2H), 4.22 (т, J=5.6, 5.6 Гц, 2H), 3.85 (т, J=5.6, 5.6 Гц, 2H), 2.27 (с, 3H), 0.95 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{25}H_{26}ClN_7O_5$ $[M-H]^-$ 538.0, найдено 538.0.

Пример 16. Синтез (R)-3-((7-хлор-2-(2-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-тетразол-1-ил)этил)-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-((2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона



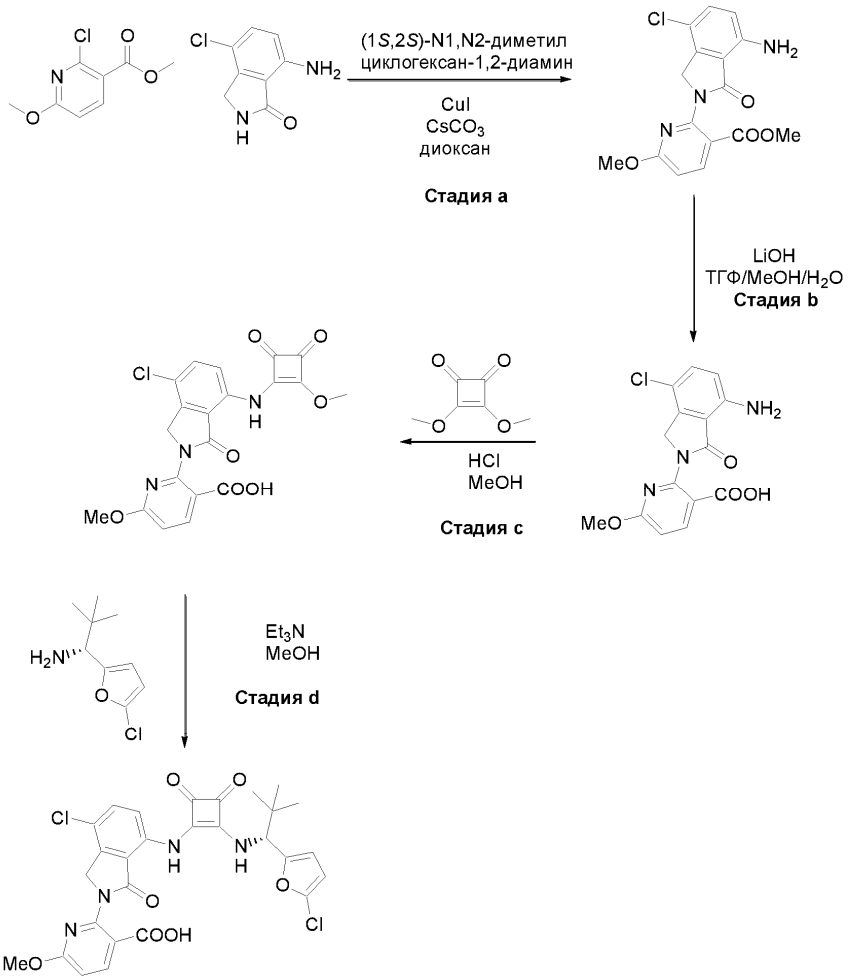
Стадия a. В раствор трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[7-хлор-3-оксо-2-[2-(5-оксо-1H-тетразол-4-ил)этил]изоиндолин-4-ила] (100 мг, 0.20 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли карбонат калия (70 мг, 0.51 ммоль) и иодметан при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили водой. Выпавший осадок отфильтровывали, затем промывали водой и гексаном. Собранный осадок сушили в вакууме с получением продукта. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{29}ClN_6O_6$ $[M+H]^+$ 509.0, найдено 509.0.

Стадия b. В раствор трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[7-хлор-2-[2-(4-метил-5-оксотетразол-1-ил)этил]-3-оксоизоиндолин-4-ил]карбамата (80 мг, 0.16 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.25 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нейтрализовывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном, органический слой промывали водой и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением продукта. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{12}H_{13}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$ 309.0, найдено 309.0.

Стадия c. В суспензию 7-амино-4-хлор-2-(2-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-тетразол-1-ил)этил) изоиндолин-1-она (31 мг, 0.10 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (21 мг, 0.15 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (0.025 мл, 0.10 ммоль). Результирующий прозрачный раствор нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, твердый осадок отфильтровывали и затем промывали этилацетатом (2 мл) с получением продукта. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{17}H_{15}ClN_6O_5$ $[M-H]^-$ 417.0, найдено 417.0.

Стадия d. В суспензию 3-((7-хлор-2-(2-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-тетразол-1-ил)этил)-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (32 мг, 0.076 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли (R)-2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропан-1-амин (15 мг, 0.09 ммоль) и одну каплю триэтиламина. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и упаривали досуха. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.85 (с, 1H), 9.10 (д, J=10 Гц, 1H), 7.59 (д, J=8.8 Гц, 1H), 7.44 (д, J=8.8 Гц, 1H), 6.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 6.03 (д, J=2.8 Гц, 1H), 5.10 (д, J=10.4 Гц, 1H), 4.54 (с, 2 H), 4.22 (т, J=5.6, 5.6 Гц, 2 H), 3.86 (т, J=5.6, 5.6 Гц, 2H), 2.27 (с, 3H), 0.95 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{26}H_{28}ClN_7O_5$ $[M-H]^-$ 552.0, найдено 552.0.

Пример 17. Синтез 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-1-(5-хлор-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-6-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты



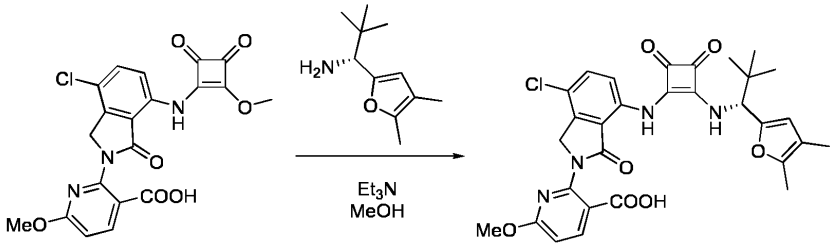
Стадия a. В реакционную виалу, содержащую 7-амино-4-хлоризоиндолин-1-он (365 мг, 2.0 ммоль) в диоксане (2.0 мл), добавляли метил 2-хлор-6-метоксиникотинат (603 мг, 3.0 ммоль), карбонат цезия (1.3 г, 4.0 ммоль), иодид меди (152 мг, 80 ммоль) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (227 мг, 1.6 ммоль). Полученную смесь продували азотом, затем нагревали до 110°C. Реакционную смесь перемешивали при 110°C и монитор или протекание реакции методом LC-MS. После завершения реакционную смесь оставляли охлаждаться, затем фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетат/гексан), получая целевой продукт.

Стадия b. В раствор метил 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-6-метоксипиридин-3-карбоксилата (440 мг, 1.27 ммоль) в тетрагидрофуране (5.0 мл), метаноле (0.5 мл) и воде (0.5 мл) добавляли гидроксид лития (533 мг, 12.7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции смесь подкисляли до pH 5-7 1н. водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевой продукт.

Стадия c. Смесь 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-6-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты (334 мг, 1.00 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (156 мг, 1.10 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем фильтровали, осадок промывали этилацетатом, затем сушили, получая целевой продукт.

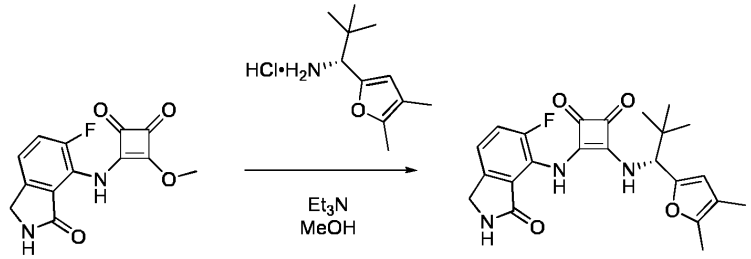
Стадия d. Et_3N (0.08 мл, 0.6 ммоль) добавляли в смесь 2-[4-хлор-7-[(2-метокси-3,4-диоксо-циклобутен-1-ил)амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-6-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты (97 мг, 0.22 ммоль) и (1R)-1-(5-хлор-2-фурил)-2,2-диметилпропан-1-амина (45 мг, 0.24 ммоль) в MeOH (3.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч, затем упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии ($MeCN:H_2O$ с 0.1% ТФУК в качестве элюента), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8.20 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.94 (д, J=8.9 Гц, 1H), 7.62 (д, J=8.8, 1H), 6.81 (д, J=8.6 Гц, 1H), 6.39 (с, 1H), 6.25 (д, J=3.5 Гц, 1H), 5.28 (с, 1H), 5.17 (с, 2H), 4.02 (с, 3H), 1.06 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{28}H_{23}Cl_2N_4O_7$ $[M-H]^-$ 597.1, найдено 597.1.

Пример 18. Синтез 2-[4-хлор-7-[[2-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]-3,4-диоксо-циклобутен-1-ил]амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-6-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты



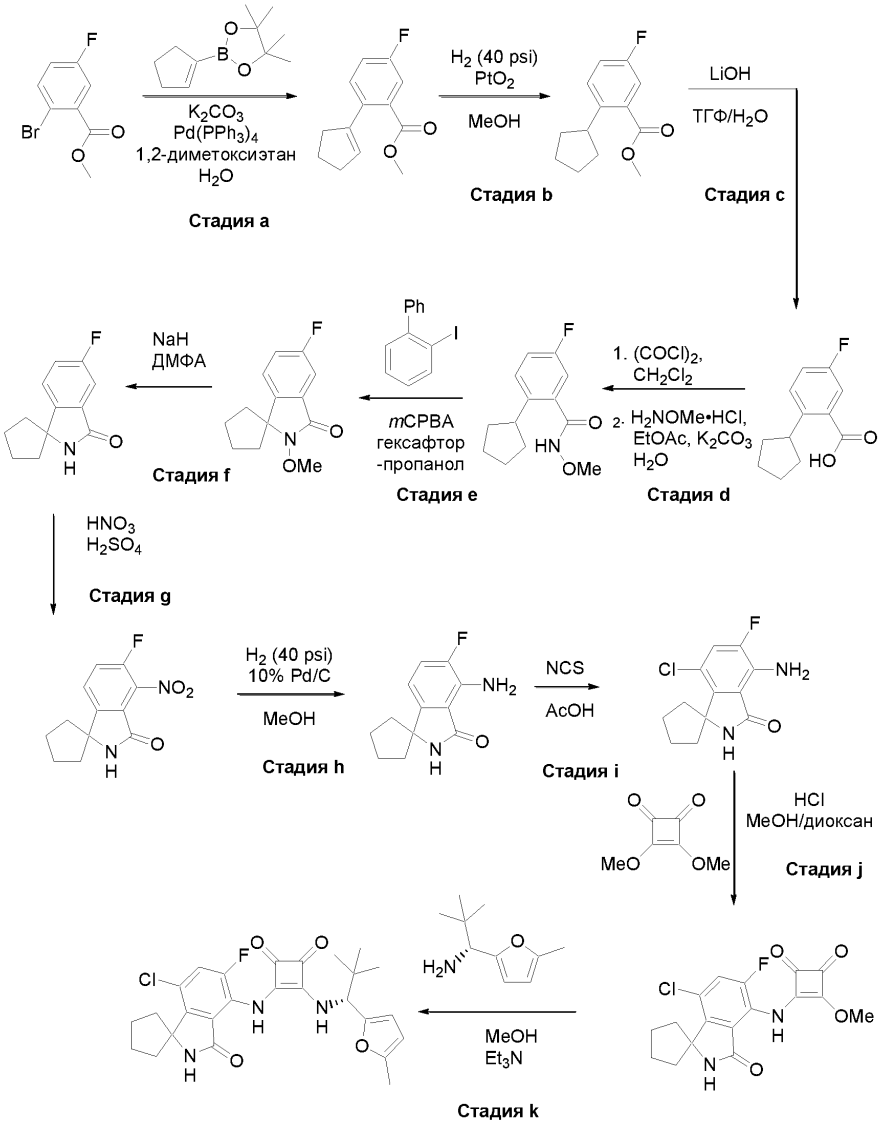
Et_3N (0.08 мл, 0.6 ммоль) добавляли в смесь 2-[4-хлор-7-[(2-метокси-3,4-диоксоциклобутен-1-ил)амино]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-6-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты (90 мг, 0.15 ммоль) и (1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропан-1-амина гидрохлорида (45 мг, 0.23 ммоль) в MeOH (3.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч, затем упаривали. Остаток очищали методом обращенно-фазной хроматографии (MeCN:H_2O с 0.1% ТФУК в качестве элюента), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8.19 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.92 (д, J=9.1 Гц, 1H), 7.61 (д, J=8.8 Гц, 1H), 6.80 (д, J=8.6 Гц, 1H), 6.06 (с, 1H), 5.24-5.09 (м, 3H), 4.02 (с, 3H), 2.18 (с, 3H), 1.91 (с, 3H), 1.04 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{30}H_{28}ClN_4O_7$ $[M-H]^-$ 591.2, найдено 591.1.

Пример 19. Синтез 3-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]-4-[(5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



Et_3N (0.08 мл, 0.6 ммоль) добавляли в смесь 3-[(5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (81 мг, 0.30 ммоль) и (1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)бутан-1-амина гидрохлорида (72 мг, 0.33 ммоль) в MeOH (3.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и затем очищали методом обращенно-фазной хроматографии (MeCN:H_2O с 0.1% ТФУК в качестве элюента), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.64 (с, 1H), 8.72 (с, 1H), 8.39 (д, J=10.2 Гц, 1H), 7.47 (дд, J=11.2, 8.2 Гц, 1H), 7.33 (дд, J=8.3, 3.8 Гц, 1H), 6.07 (с, 1H), 4.97 (д, J=10.2 Гц, 1H), 4.32 (с, 2H), 2.18 (с, 3H), 1.87 (с, 3H), 0.95 (с, 9H).

Пример 20. Синтез 3-[(7'-хлор-5'-фтор-3'-оксоспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-4'-ил)амино]-4-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия a. Смесь метил 2-бром-5-фторбензоата (2.5 г, 10.8 ммоль), 2-циклопентенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2.3 г, 11.9 ммоль) и K_2CO_3 (3.7 г, 27.0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (27 мл) и H_2O (3.0 мл) продували азотом 2 мин. Затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0.62 г, 0.54 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 95°C в течение 14 ч. По окончании реакции смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли добавлением EtOAc (100 мл), органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат в гексане), получая метил 2-циклопентенил-5-фторбензоат.

Стадия b. В раствор метил 2-циклопентенил-5-фторбензоата (2.2 г, 10.0 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли PtO_2 (448 мг, 2.0 ммоль). Смесь встряхивали в атмосфере водорода (40 фунт/кв.дюйм) 3 ч. Полученную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (40 мл), фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия c. В перемешиваемый раствор метил 2-циклопентил-5-фторбензоата (2.0 г, 14.9 ммоль) в ТГФ/H_2O (20:6 мл) при комнатной температуре добавляли $LiOH \cdot 2H_2O$ (1.89 г, 61.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. По окончании реакции, реакционную смесь гасили 2н. водным раствором HCl (4 мл) до pH 7. Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (2×75 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{12}H_{13}FO_2$ $[M+H]^+$ 209.1, найдено 209.1.

Стадия d. В перемешиваемый раствор 2-циклопентил-5-фторбензойной кислоты (3.0 г, 14.4 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли ДМФА (2 капли). Затем добавляли по каплям оксалилхлорид (2.27 г, 18.0 ммоль) в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. По окончании реакции, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток от упаривания сушили в вакууме 2 ч, получая 2-циклопентил-5-фторбензоилхлорид.

Полученный как описано выше 2-циклопентил-5-фторбензоилхлорид (3.0 г, 13.2 ммоль) в 5 мл EtOAc добавляли в холодный раствор O-метилгидроксиламина гидрохлорида (1.32 г, 15.8 ммоль) и K_2CO_3 (3.6 г, 26.4 ммоль) в EtOAc и H_2O (32:10 мл) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. По окончании реакции, смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (10-40% этилацетат в гексане), получая 2-циклопентил-5-фтор-N-метоксибензамид. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{13}H_{16}FNO_2$ $[M+H]^+$ 238.2, найдено 238.1.

Стадия e. В смесь 2-циклопентил-5-фтор-N-метоксибензамида (2.0 г, 8.4 ммоль) и mCPBA (2.16 г, 12.6 ммоль) в гексафторпропаноле (3.5 мл) добавляли 2-иодбифенил (468 мг, 1.68 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По окончании реакции смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (10-60% этилацетат в гексане), получая 5'-фтор-2'-метоксиспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-он. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{13}H_{14}FNO_2$ $[M+H]^+$ 236.1, найдено 236.0.

Стадия f. В перемешиваемый раствор 5'-фтор-2'-метоксиспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (0.95 г, 4.04 ммоль) в ДМФА (3.5 мл) добавляли 60% NaH (185 мг, 8.08 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 95°C в течение 3 ч и полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (75 мл), органический слой промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия g. 5'-Фторспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-он со стадии f (0.75 г, 3.65 ммоль) растворяли в концентрированной H_2SO_4 (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям 70% HNO_3 (0.46 г, 7.31 ммоль, 2.0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли лед и полученную смесь разбавляли холодной водой (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×25 мл), промывали водой и затем насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (0.55 г). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{12}H_{11}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 251.1, найдено 251.0.

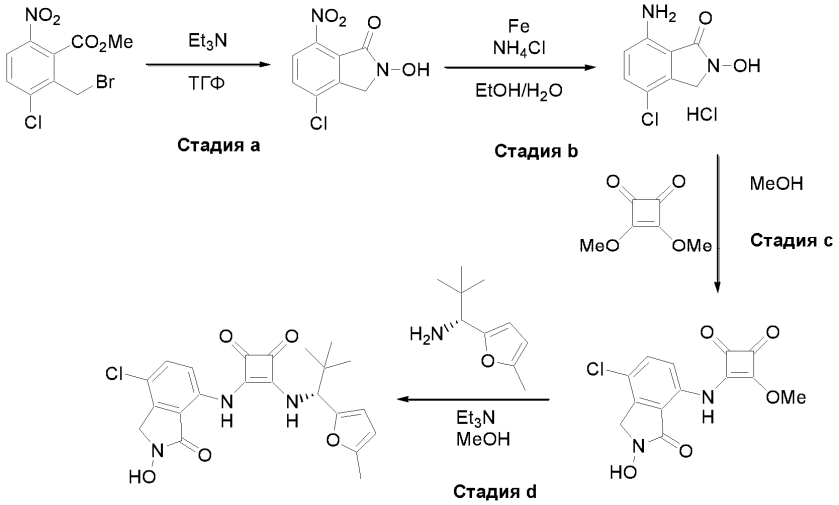
Стадия h. 5'-Фтор-4'-нитроспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (0.55 г, 1.32 ммоль) и 10% Pd/C (50% влажность, 200 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода (40 фунт/кв.дюйм) 1 ч. Полученную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (40 мл), фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой остаток, который очищали методом хроматографии на силикагеле (20-100% этилацетат в гексане), получая 4'-амино-5'-фторспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (0.45 г, 56%). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{12}H_{13}FN_2O$ $[M+H]^+$ 221.1, найдено 221.0.

Стадия i. В перемешиваемый раствор 7'-амино-6'-фторспиро[циклопентан-1,3'-изоиндолин]-1'-она (135 мг, 0.61 ммоль) в AcOH (1.5 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (89 мг, 0.67 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 45°C в течение 16 ч, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли добавлением EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой и затем насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия j. В смесь 4'-амино-7'-хлор-5'-фторспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (125 мг, 0.490 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (104 мг, 0.735 ммоль) в безводном метаноле (2 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (0.122 мл, 0.490 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, затем упаривали. Этилацетат (5 мл) добавляли в остаток и смесь перемешивали при 50°C в течение 10 мин, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали и сушили, получая 3-((7'-хлор-5'-фтор-3'-оксоспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-4'-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{17}H_{14}ClFN_2O_4$ $[M+H]^+$ 365.1, найдено 365.0.

Стадия k. В смесь 3-((7'-хлор-5'-фтор-3'-оксоспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-4'-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона со стадии i (70 мг, 0.205 ммоль) и (1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амина (32 мг, 0.205 ммоль) в метаноле (2.0 мл) добавляли триэтиламин (114 мг, 0.41 ммоль, 2.0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60°C 3 ч, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (20-100% этилацетат в гексане), получая (R)-3-((7'-хлор-5'-фтор-3'-оксоспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-4'-ил)амино)-4-((2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.71 (с, 1H), 9.42 (с, 1H), 8.50 (д, J=10.2 Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.6 Гц, 1H), 6.19 (д, J=4.2 Гц, 1H), 6.03-6.01 (м, 1H), 5.02 (д, J=10.2 Гц, 1H), 2.27 (с, 3H), 1.95-1.80 (м, 6H), 1.70-1.80 (м, 2H), 0.95 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{26}H_{27}ClFN_3O_4$ $[M+H]^+$ 500.2, найдено 500.2.

Пример 21. Синтез 3-[(7-хлор-2-гидрокси-3-оксо-изоиндолин-4-ил)амино]-4-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



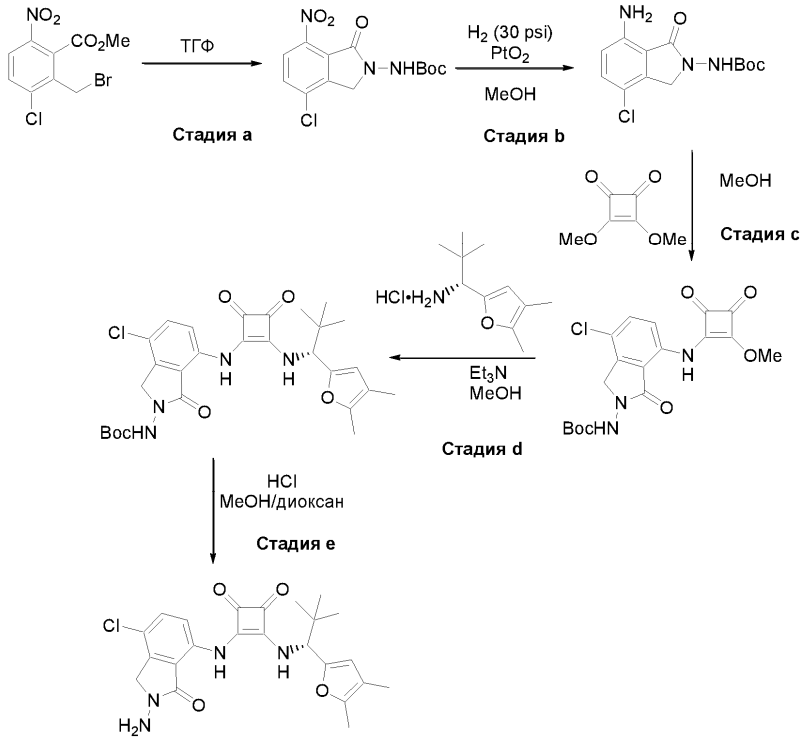
Стадия a. Триэтиламин (983 мг, 9.71 ммоль) добавляли в смесь метил 2-(бромметил)-3-хлор-6-нитробензоата (1.5 г, 4.87 ммоль) и трет-бутил N-гидроксикарбамата (710 мг, 5.35 ммоль) в ТГФ (10 мл) и результирующую смесь нагревали до 65°C в течение 16 ч. По окончании реакции смесь разбавляли добавлением EtOAc и промывали водой (3×). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали, получая целевой продукт, который напрямую использовали в следующей стадии.

Стадия b. Смесь 8:2 EtOH:H_2O (24 мл) добавляли в сырой 4-хлор-2-гидрокси-7-нитроизоиндолин-1-он с предыдущей стадии. В раствор добавляли NH_4Cl (2.67 г, 49.9 ммоль) и порошок железа (800 мг, 14.3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C. После завершения реакции смесь упаривали для удаления EtOH и добавляли EtOAc и H_2O. Полученную смесь фильтровали для удаления железа, затем промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Добавляли HCl в MeOH (4M, 2.0 мл) в сырой продукт и осадок отделяли фильтрованием, получая целевой продукт.

Стадия c. Смесь (75 мг, 0.38 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (80 мг, 0.56 ммоль) в безводном метаноле (2.5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, осадок промывали метанолом, затем сушили в вакууме, получая сырой продукт.

Стадия d. Сырой 3-[(7-хлор-2-гидрокси-3-оксо-изоиндолин-4-ил)амино]-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион с предыдущей стадии и (1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амин гидрохлорид (66 мг, 0.40 ммоль) смешивали в MeOH (2.0 мл) и добавляли триэтиламин (76 мг, 0.76 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле, затем методом обращенно-фазной хроматографии (MeCN:H_2O с 0.1% ТФУК в качестве элюента), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.76 (с, 1H), 10.42 (с, 1H), 9.19 (д, J=9.7 Гц, 1H), 7.65 (д, J=9.0 Гц, 1H), 7.39 (д, J=9.0 Гц, 1H), 6.22-6.18 (м, 1H), 6.05-6.03 (м, 1H), 5.09-5.15 (м, 3H), 2.26 (с, 3H), 0.95 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{22}ClN_3O_5$ $[M+Na]^+$ 464.1, найдено 464.0.

Пример 22. Синтез 3-[(2-амино-7-хлор-3-оксо-изоиндолин-4-ил)амино]-4-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия a. Смесь метил 2-(бромметил)-3-хлор-6-нитробензоата (1.5 г, 4.87 ммоль) и трет-бутил N-аминокарбамата (670 мг, 5.11 ммоль) в ТГФ (10 мл) нагревали при 65°C в течение 3 ч. По окончании реакции смесь разбавляли добавлением EtOAc и промывали водой (3×). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали, получая сырой остаток, который очищали методом хроматографии на силикагеле, получая целевой продукт.

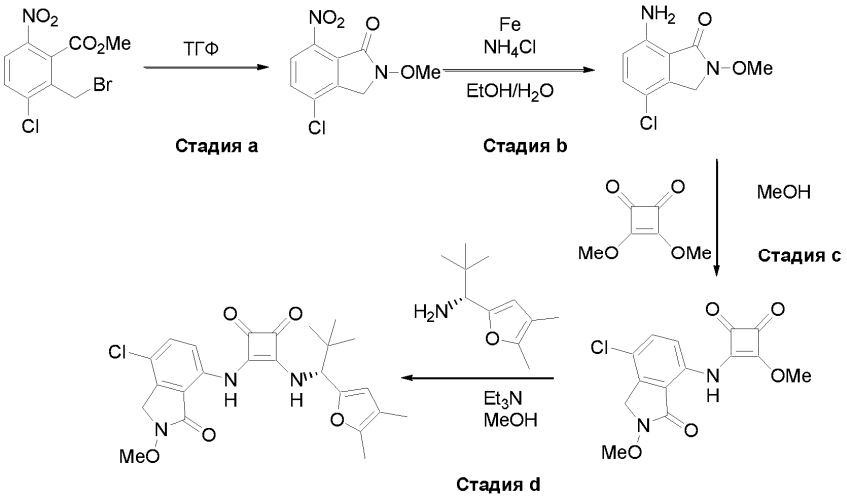
Стадия b. MeOH (15 мл) добавляли в трет-бутил N-(4-хлор-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)карбамат (1.6 г, 4.9 ммоль) с предыдущей стадии. В раствор добавляли PtO_2 (221 мг, 0.97 ммоль) и результирующую смесь встряхивали в аппарате для гидрирования в атмосфере водорода (30 фунт/кв.дюйм). По окончании реакции, смесь фильтровали и сушили в вакууме, получая целевой продукт.

Стадия c. Смесь трет-бутил N-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил) карбамата (420 мг, 1.84 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (392 мг, 2.7 ммоль) в безводном метаноле (5.0 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок очищали методом хроматографии на силикагеле, получая целевой продукт.

Стадия d. трет-Бутил N-[4-хлор-7-[(2-метокси-3,4-диоксоциклобутен-1-ил)амино]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]карбамата (50 мг, 0.12 ммоль) и (1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропан-1-амина гидрохлорида (27 мг, 0.13 ммоль) смешивали в MeOH (4.0 мл) и добавляли триэтиламин (24 мг, 0.244 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь затем упаривали, получая сырой продукт, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия e. Сырой продукт с предыдущей стадии растворяли в MeOH (2.0 мл), добавляли HCl в диоксане (4M, 10 капель) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. По окончании реакции реакционную смесь упаривали и очищали методом обращенно-фазной хроматографии (MeCN:H_2O с 0.1% ТФУК в качестве элюента), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.87 (с, 1H), 9.01 (д, J=10.2 Гц, 1H), 8.05 (д, J=6.0 Гц, 2H), 7.43 (д, J=9.0 Гц, 1H), 7.23 (д, J=9.0 Гц, 1H), 6.1 (д, J=3.2 Гц, 1H), 5.04 (д, J=4.2 Гц, 1H), 4.40 (д, J=11.2 Гц, 2H), 2.09 (с, 3H), 1.79 (с, 3H), 0.86 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{23}H_{25}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$ 457.2, найдено 457.0.

Пример 23. Синтез 3-[(7-хлор-2-метокси-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-[[(1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



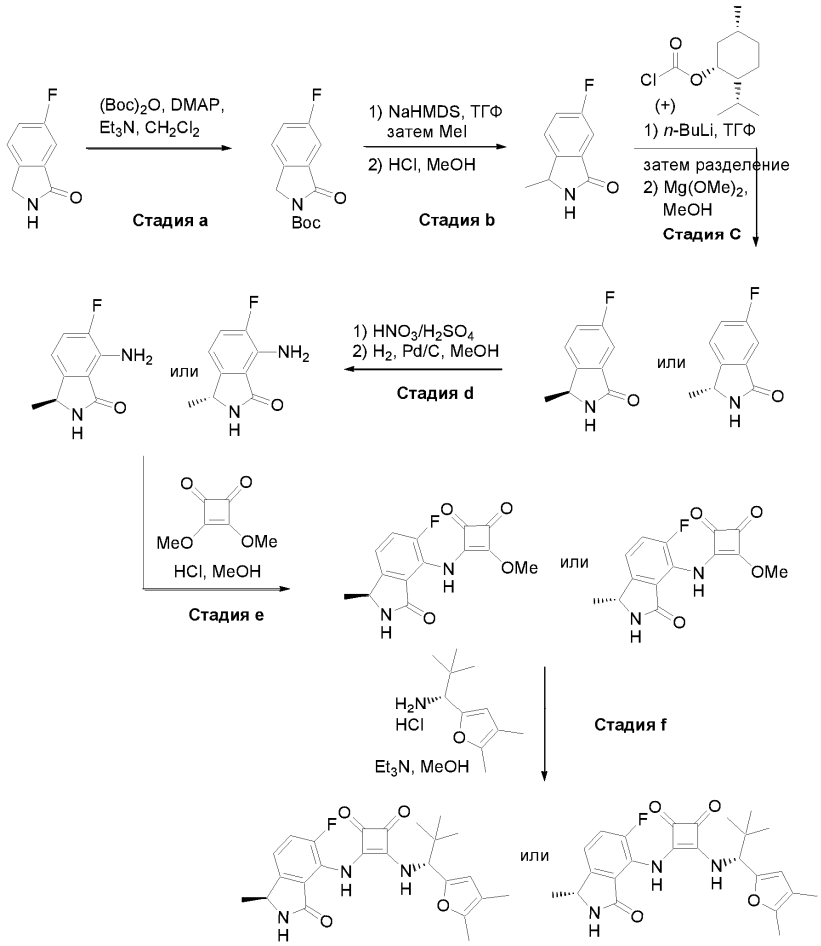
Стадия a. Смесь метил 2-(бромметил)-3-хлор-6-нитробензоата (5.0 г, 16.2 ммоль) и O-метилгидроксиламина гидрохлорида (2.12 г, 17.9 ммоль) в ТГФ (30 мл) нагревали до 65°C в течение 2 ч. По окончании реакции реакционную смесь разбавляли добавлением EtOAc и промывали водой (3×). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали, получая целевой продукт, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия b. Смесь 8:2 EtOH:H_2O (26 мл) добавляли в продукт с предыдущей стадии. В раствор добавляли NH_4Cl (9.0 г, 170 ммоль) и порошок железа (2.27 г, 40.6 ммоль) и полученную смесь нагревали до 85°C. По окончании реакции смесь упаривали для удаления EtOH и затем добавляли EtOAc и H_2O. Полученную смесь фильтровали для удаления железа, затем промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 10% до 80% EtOAc в гексане), получая целевой продукт.

Стадия c. Смесь 7-амино-4-хлор-2-метоксиизоиндолин-1-она (1.0 г, 4.1 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (0.88 г, 6.2 ммоль) в безводном метаноле (10 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Затем смесь фильтровали, осадок промывали метанолом и сушили в вакууме, получая целевой продукт.

Стадия d. 3-[(7-Хлор-2-метокси-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион (125 мг, 0.39 ммоль) и (1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропан-1-амина гидрохлорид (87 мг, 0.41 ммоль) смешивали в MeOH (4.0 мл) и добавляли триэтиламин (117 мг, 1.15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь затем упаривали, получая сырой остаток, который очищали методом хроматографии на силикагеле (CH_2Cl_2:MeOH), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.87 (с, 1H), 9.01 (д, J=10.2 Гц, 1H), 7.63 (д, J=9.0 Гц, 1H), 7.42 (д, J=9.0 Гц, 1H), 6.09 (с, 1H), 5.04 (д, J=10.1 Гц, 1H), 4.73 (с, 2H), 3.86 (с, 3H), 2.18 (с, 3H), 1.87 (с, 3H), 0.95 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{24}H_{26}ClN_3O_5$ $[M-H]^-$ 470.2, найдено 470.1.

Пример 24. Синтез 3-(((R)-1-(4,5-диметилфуран-2-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-4-(((S)-5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона и 3-(((R)-1-(4,5-диметилфуран-2-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-4-(((R)-5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия a. В перемешиваемый раствор 6-фторизоиндолин-1-она (10 г, 66.2 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (16.72, 165.5 ммоль, 21.8 мл), ди-трет-бутил дикарбонат (17.3 г, 79.4 ммоль) и каталитическое количество DMAP (100 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По окончании реакции смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, затем насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-30% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{13}H_{14}FNO_3$ $[M+H]^+$ 252.3, найдено 252.3.

Стадия b. 1) В перемешиваемый раствор трет-бутил-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (5.0 г, 19.9 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли LiHMDS (21.89 мл, 21.89 ммоль). После 30 мин перемешивания в смесь добавляли раствор метилиодида (2.82 г, 19.92 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C 1 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. По окончании реакции смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, разбавляли EtOAc (100 мл), органический слой промывали водой и затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 2) В перемешиваемый раствор трет-бутил-5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (6.2 г, 66.2 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (79.6 ммоль, 20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По окончании реакции растворитель удаляли и реакционную смесь разбавляли добавлением EtOAc (3×50 мл). Смесь промывали водой и затем насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (10-80% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для C_9H_8FNO $[M+H]^+$ 166.2, найдено 166.2.

Стадия c. 1) В перемешиваемый раствор 6-фтор-3-метилизоиндолин-1-она (2.5 г, 15.1 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (6.64 мл, 16.61 ммоль, 2.5M раствор в гексане) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляли в смесь раствор (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил хлорформиата (3.96 г, 18.18 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. По окончании реакции смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, экстрагировали этилацетатом (2×75 мл), объединенные органические слои промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4,

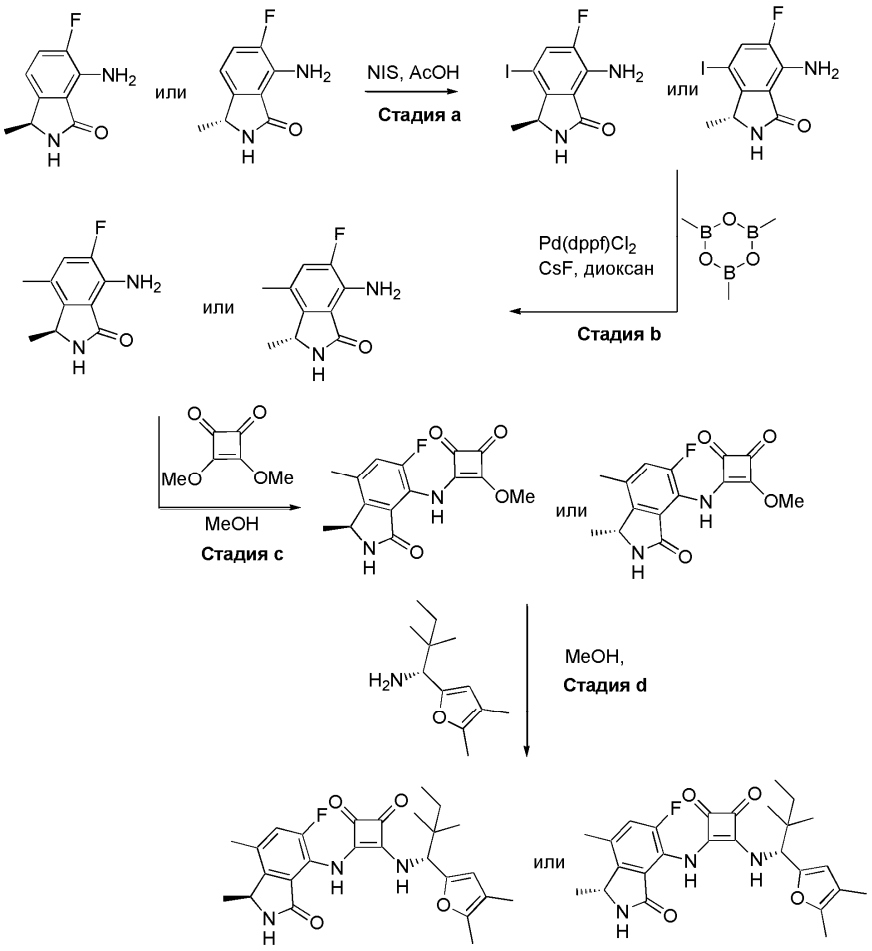
фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, получая (1S)-(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил 5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат и (1R)-(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил 5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат по отдельности. 2) В перемешиваемый раствор одного диастереомера, полученного как описано выше (1.2 г, 3.45 ммоль), в MeOH (10 мл) добавляли $Mg(OMe)_2$ (10-12 вес.%) в MeOH (17.2 ммоль, 10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По окончании реакции растворитель удаляли, реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (20-60% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для C_9H_8FNO $[M+H]^+$ 166.2, найдено 166.2. Аналогично проводили реакцию со вторым диастереомером, получая другой целевой продукт.

Стадия d. 1) Одно из соединений, полученных на стадии c (0.45 г, 2.72 ммоль), растворяли в концентрированной H_2SO_4 (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям 70% HNO_3 (0.34 г, 24.1 ммоль, 2.0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли лед, полученную смесь затем разбавляли холодной водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: (ES) m/z вычислено для $C_9H_7F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 211.0, найдено 211.2. Аналогично проводили реакцию с другим энантиомером, получая другой целевой продукт. 2) Одно из соединений, полученных как описано выше (0.35 г, 1.32 ммоль) и 10% Pd/C (50% влажность, 100 мг) в MeOH (25 мл) перемешивали в атмосфере водорода (40 фунт/кв.дюйм) в течение 1 ч. Полученную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (40 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой остаток, который очищали методом хроматографии на силикагеле (20-100% этилацетат/гексаны), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_9H_9FN_2O$ $[M+H]^+$ 181.1, найдено 181.2. Аналогично проводили реакцию с другим энантиомером, получая другой целевой продукт.

Стадия e. Смесь одного из соединений, полученных на стадии d (170 мг, 0.939 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (200 мг, 1.40 ммоль) в безводном метаноле (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток от упаривания перемешивали в этилацетате (10 мл) при 50°C в течение 30 мин, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали и сушили, получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{14}H_{11}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 291.1, найдено 291.2. Аналогично проводили реакцию с другим энантиомером, получая другой целевой продукт.

Стадия f. В раствор гидрохлоридной соли (1R)-1-(4,5-диметил-2-фурил)-2,2-диметилпропан-1-амина (62 мг, 0.288 ммоль, 1.05 экв.) в метаноле (2.5 мл) добавляли триэтиламин (75 мг, 0.687 ммоль, 2.5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин с получением прозрачного раствора, затем добавляли при комнатной температуре одно из соединений, полученных как описано выше. Результирующий раствор перемешивали при 60°C в течение 3 ч. По окончании реакции смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с 0.1% ТФУК), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.64 (с, 1H), 8.79 (с, 1H), 8.38 (д, J=10.2 Гц, 1H), 7.46 (дд, J=11.4, 8.2 Гц, 1H), 7.34 (дд, J=3.9, 8.2 Гц, 1H), 6.07 (с, 1H), 4.95 (д, J=10.1 Гц, 1H), 4.58 (кв, J=6.6 Гц, 1H), 2.18 (с, 3H), 1.87 (с, 3H), 1.33 (д, J=6.6 Гц, 3H), 0.95 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{24}H_{26}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 438.2, найдено 438.0. Другой диастереомер получали аналогичным способом. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.64 (с, 1H), 8.79 (с, 1H), 8.37 (д, J=10.2 Гц, 1H), 7.44 (дд, J=11.0, 8.2 Гц, 1H), 7.33 (дд, J=3.9, 8.8 Гц, 1H), 6.07 (с, 1H), 4.95 (д, J=10.1 Гц, 1H), 4.56 (кв, J=6.3 Гц, 1H), 2.18 (с, 3H), 1.87 (с, 3H), 1.33 (д, J=6.6 Гц, 3H), 0.95 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{24}H_{26}FN_3O_4$ [M-H] 438.2, найдено 438.0.

Пример 25. 3-(((R)-1-(4,5-Диметилфуран-2-ил)-2,2-диметилбутил)амино)-4-(((S)-5-фтор-1,7-диметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион и 3-(((R)-1-(4,5-диметилфуран-2-ил)-2,2-диметилбутил)амино)-4-(((R)-5-фтор-1,7-диметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион



Стадия a. В раствор одного из энантиомеров 7-амино-6-фтор-3-метилизоиндолин-1-она (200 мг, 1.11 ммоль) в AcOH (2.2 мл) на водяной бане комнатной температуры порциями добавляли N-иодсукцинимид (350 мг, 1.56 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин на водяной бане, гасили водой (1 мл), затем экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-60% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_9H_8FIN_2O$ $[M+H]^+$ 307.0, найдено 307.0. Аналогично проводили реакцию с другим энантиомером, получая другой целевой продукт.

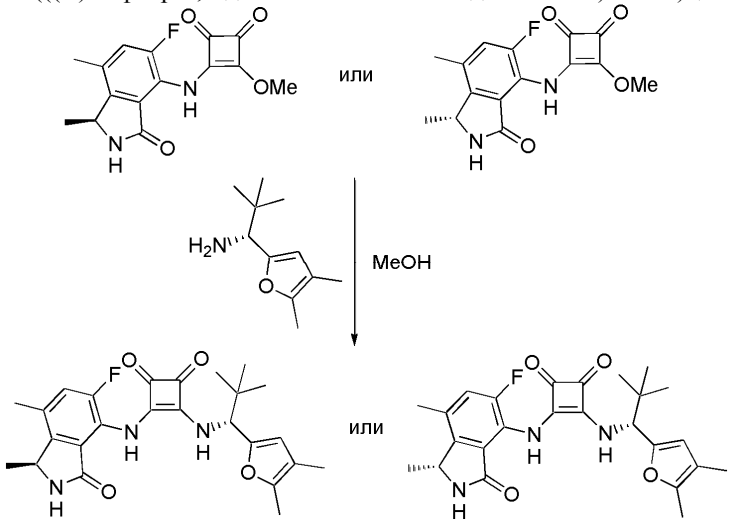
Стадия b. В раствор одного из соединений, полученных на стадии a (248 мг, 0.81 ммоль), в диоксане (8.1 мл) добавляли CsF (493 мг, 3.24 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (305 мг, 2.43 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор палладий(II) (66 мг, 0.08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой (20 мл) и этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{10}H_{11}FN_2O$ $[M+H]^+$ 195.1, найдено 195.1. Аналогично проводили реакцию с другим энантиомером, получая другой целевой продукт.

Стадия c. Смесь одного из соединений, полученных на стадии b (127 мг, 0.65 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (186 мг, 1.3 ммоль) в безводном метаноле (3 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи, затем при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане), получая целевой продукт. МС: (ES) m/z вычислено для $C_{15}H_{13}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 305.1, найдено 305.1. Аналогично проводили реакцию с другим энантиомером, получая другой целевой продукт.

Стадия d. Безводный метанол (2 мл) добавляли в смесь одного из соединений, полученных на стадии c (40 мг, 0.13 ммоль) и (R)-1-(4,5-диметилфуран-2-ил)-2,2-диметилбутан-1-амина (33.6 мг, 0.145 ммоль) и результирующую смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, растворяли в минимальном количестве дихлорметана и адсорбировали на силикагеле. Очищали методом хроматографии на силикагеле (40% этилацетат в дихлорметане), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.55 (с, 1H), 8.78 (с, 1H), 8.32 (д, J=10.0 Гц, 1H), 7.29 (д, J=11.6 Гц, 1H), 6.06 (с, 1H), 5.05(д, J=10.4 Гц, 1H), 4.63 (кв, J=6.8 Гц, 1H), 2.31 (с, 3H),

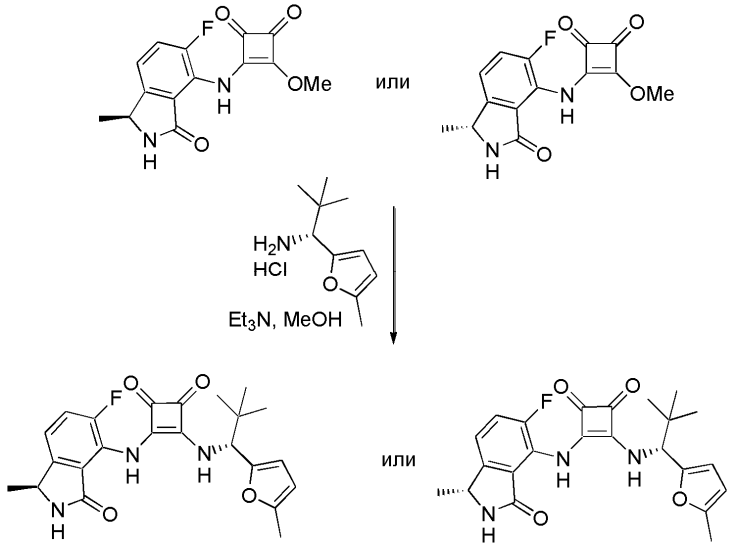
2.18 (с, 3H), 1.87 (с, 3H), 1.34 (д, J=6.8 Гц, 3H), 1.26 (кв, J=7.2 Гц, 2H), 0.93 (с, 3H), 0.88 (с, 3H), 0.82 (т, J=7.2 Гц, 3H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{26}H_{30}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 468.2, найдено 468.2. Другой диастереомер получали аналогичным способом.

Пример 26. 3-(((R)-1-(4,5-Диметилфуран-2-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-4-(((S)-5-фтор-1,7-диметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион и 3-(((R)-1-(4,5-диметилфуран-2-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-4-(((R)-5-фтор-1,7-диметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион



Безводный метанол (2 мл) добавляли в смесь одного ил энантиомеров 3-((5-фтор-1,7-диметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (40 мг, 0.13 ммоль) и (R)-1-(4,5-диметилфуран-2-ил)-2,2-диметилбутан-1-амина (31.6 мг, 0.145 ммоль) и результирующую смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, растворяли в минимальном количестве дихлорметана и адсорбировали на силикагеле. Очищали методом хроматографии на силикагеле (40% этилацетат в дихлорметане), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.55 (с, 1H), 8.74 (с, 1H), 8.34 (д, J=10.4 Гц, 1H), 7.28 (д, J=11.6 Гц, 1H), 6.06 (с, 1H), 4.95 (д, J=10.0 Гц, 1H), 4.61 (кв, J=6.8 Гц, 1H), 2.31 (с, 3H), 2.16 (с, 3H), 1.86 (с, 3H), 1.33 (д, J=6.8 Гц, 3H), 0.94 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{25}H_{28}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 454.2, найдено 454.2. Другой диастереомер получали аналогичным способом.

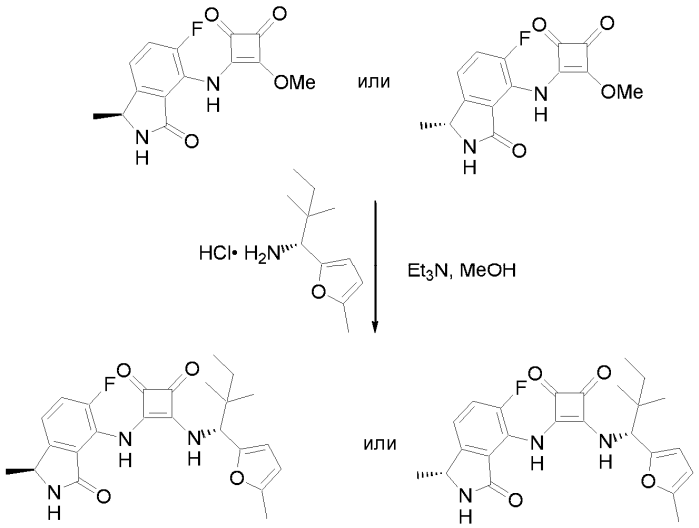
Пример 27. Синтез 3-(((R)-2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)-4-(((S)-5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона и 3-(((R)-2,2-диметил-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)-4-(((R)-5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона



В смесь одного из энантиомеров 3-((5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (50 мг, 0.171 ммоль) и (1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амина (30 мг, 0.180 ммоль) в метаноле (3.0 мл) добавляли триэтиламин (43 мг, 0.42 ммоль, 2.5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с 0.1% ТФУК), получая целевой продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.65 (с, 1H), 8.80 (с, 1H), 8.42 (д, J=10.1 Гц, 1H), 7.46 (дд, J=3.1, 8.4 Гц, 1H), 7.36 (дд, J=3.9, 8.2 Гц, 1H), 6.18 (д, J = 3.2, Гц, 1H), 6.03 (д, J=2.4 Гц, 1H), 5.00 (д, J=10.5 Гц, 1H), 4.56

(кв, J=7.1 Гц, 1H), 2.27 (с, 3H), 1.33 (д, J = 6.6 Гц, 3H), 0.95 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{23}H_{24}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 424.2, найдено 424.0. Другой диастереомер получали аналогичным способом. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.64 (с, 1H), 8.79 (с, 1H), 8.40 (д, J=10.5 Гц, 1H), 7.46 (дд, J=11.3, 8.6 Гц, 1H), 7.34 (дд, J=3.9, 8.2 Гц, 1H), 6.17 (д, J=3.2, Гц, 1H), 6.04-6.03 (м, 1H), 5.00 (д, 7=10.1 Гц, 1H), 4.56 (кв, J=6.6 Гц, 1H), 2.27 (с, 3H), 1.33 (д, J=6.6 Гц, 3H), 0.95 (с, 9H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{23}H_{24}FN_3O_4$ $[M+H]^+$ 426.2, найдено 426.0.

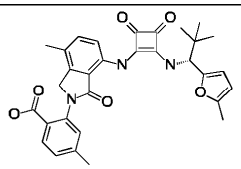
Пример 28. Синтез 3-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)бутил]амино]-4-[[(1S)-5-фтор-1-метил-3-оксо-изоиндолин-4-ил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона и 3-[[(1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)бутил]амино]-4-[[(1R)-5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона

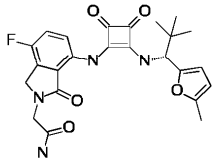
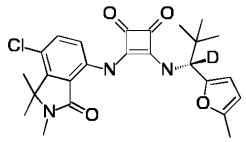
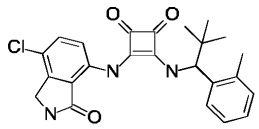
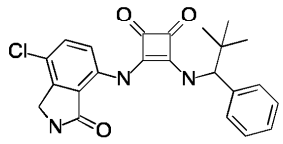


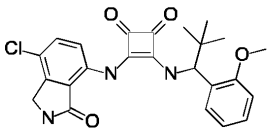
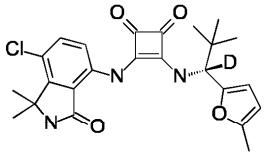
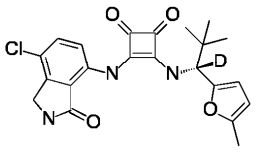
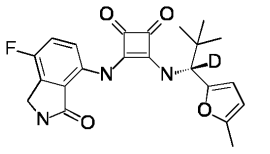
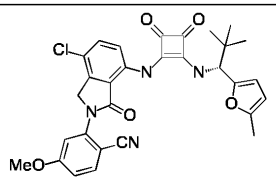
Триэтиламин (0.025 мл, 0.18 ммоль) добавляли в смесь одного из энантиомеров 3-((5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-диона (26 мг, 0.09 ммоль) и (1R)-2,2-диметил-1-(5-метил-2-фурил)бутан-1-амина гидрохлорида (20 мг, 0.09 ммоль) в MeOH (1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем в реакцию добавляли силикагель, смесь упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (от 1 до 10% MeOH в CH_2Cl_2). Продукт затем очищали методом обращенно-фазной хроматографии ($MeCN:H_2O$ с 0.1% ТФУК в качестве элюента), получая финальный продукт. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.65 (с, 1H), 8.79 (с, 1H), 8.40 (д, J=10.2 Гц, 1H), 7.47 (дд, J=11.1, 8.2 Гц, 1H), 7.35 (дд, J=8.3, 3.8 Гц, 1H), 6.17 (д, J=3.1 Гц, 1H), 6.06-6.01 (м, 1H), 5.10 (д, J=10.2 Гц, 1H), 4.58 (кв, J=6.6 Гц, 1H), 2.27 (с, 3H), 1.34 (д, J=6.7 Гц, 3H), 1.32-1.24 (м, 2H), 0.94 (с, 3H), 0.88 (с, 3H), 0.83 (т, J=7.4 Гц, 3H). МС: (ES) m/z вычислено для $C_{24}H_{27}FN_3O_4$ $[M+H]^+$ 440.2, найдено 440.4. Другой диастереомер получали аналогичным способом.

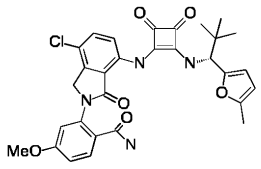
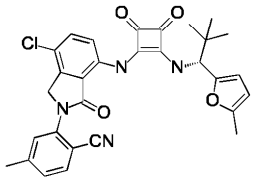
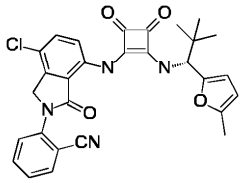
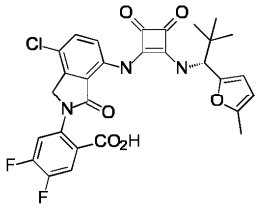
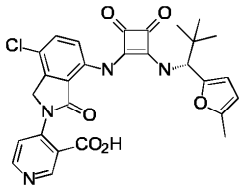
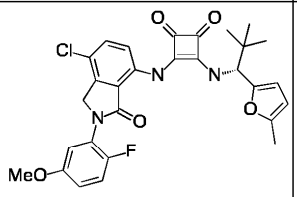
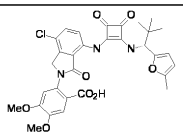
Приведенные ниже соединения получали методами синтеза, аналогичными описанным выше, применяя соответствующие реагенты и охарактеризовывали методами МС (масс-спектрометрия) и/или ЯМР, как показано в таблице.

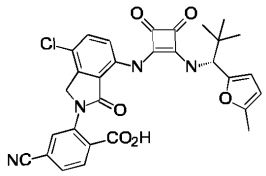
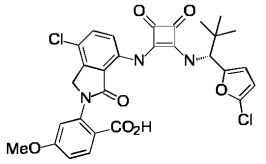
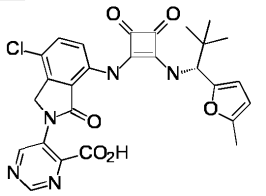
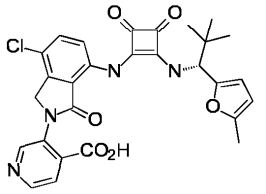
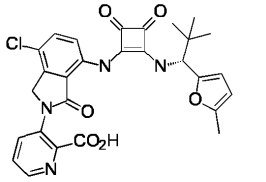
Характеристики соединений

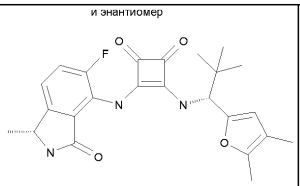
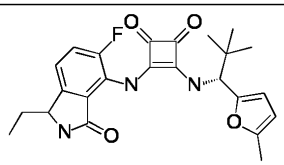
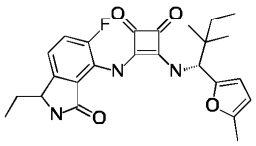
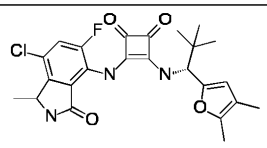
Структура	ЯМР	МС
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.88 (с, 1 H), 9.06 (д, J = 9.6 Гц, 1H), 7.79 (д, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.40 – 7.37 (м, 3 H), 7.29 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 6.16 (д, J = 3.2 Гц, 1 H), 6.02	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{31}H_{31}N_3O_6$ $[M-H]^-$ 542.2, найдено 542.2.

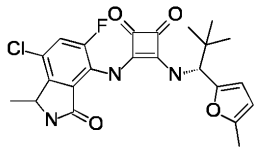
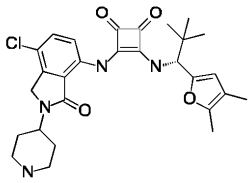
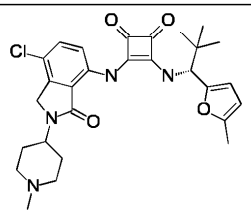
	(д, *J* = 3.2 Гц, 1 Н), 5.12 (д, *J* = 10.4 Гц, 1 Н), 4.82 (с, 2 Н), 2.39 (с, 3 Н), 2.27 (с, 3 Н), 2.25 (с, 3Н), 0.96 (с, 9 Н).	
	^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.86 (с, 1 Н), 9.04 (д, *J* = 10.4 Гц, 1 Н), 7.5 (м, 1 Н), 7.44 (с, 1 Н), 7.42 (с, 1 Н), 7.19 (м, 1 Н), 6.18 (д, *J* = 2.8 Гц, 1 Н), 6.03 (д, *J* = 2.8 Гц, 1 Н), 5.11 (д, *J* = 10.4 Гц, 1 Н), 4.56 (с, 2 Н), 4.11 (с, 2 Н), 2.27 (с, 3 Н), 0.96 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{24}H_{25}FN_4O_5$ [M-H]$^-$ 469.2, найдено 469.2.
	^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.00 (с, 1 Н), 9.18 (с, 1 Н), 7.56 (д, *J* = 8.4 Гц, 1 Н), 7.45 (д, *J* = 8.4 Гц, 1 Н), 6.19 (д, *J* = 3.2 Гц, 1 Н), 6.04 (д, *J* = 3.2 Гц, 1 Н), 2.94 (с, 3Н), 2.27 (с, 3 Н), 1.56 (с, 6 Н), 0.95 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{25}H_{27}DClN_3O_4$ [M-H]$^-$ 471.2, найдено 471.2.
	^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.84 (с, 1 Н), 8.98 (д, *J* = 10.0 Гц, 1 Н), 8.94 (с, 1 Н), 7.57 (д, *J* = 8.4 Гц, 1 Н), 7.40 (д, *J* = 8.4 Гц, 1 Н), 7.33 (д, *J* = 8.0 Гц, 1 Н), 7.29 -7.25 (м, 1 Н), 7.19 -7.17 (м, 2 Н), 5.52 (д, *J* = 10.4 Гц, 1 Н), 4.36 (с, 2 Н), 2.40 (с, 3 Н), 0.96 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{24}H_{24}ClN_3O_3$ [M-H]$^-$ 438.2, найдено 438.2.
	^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.87 (с, 1 Н), 9.04 (д, *J* = 10.4 Гц, 1 Н), 8.95 (с, 1 Н), 7.57 (д, *J* = 8.8 Гц, 1 Н), 7.42 – 7.36 (м, 3 Н), 7.31 -7.29 (м, 3 Н), 5.12 (д, *J* = 10.4 Гц, 1 Н), 4.37 (с, 2 Н), 0.93 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{23}H_{22}ClN_3O_3$ [M-H]$^-$ 424.1, найдено 424.1.

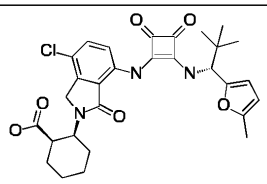
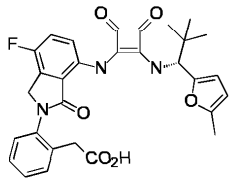
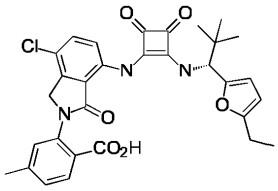
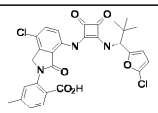
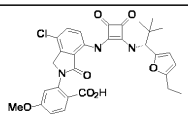
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.86 (с, 1 Н), 8.93 (м, 1 Н), 8.87 (д, J = 10.4 Гц,1 Н), 7.57 (д, J = 8.4 Гц, 1 Н), 7.39 (д, J = 8.4 Гц, 1 Н), 7.31 -7.25 (м, 2 Н), 7.03 -7.00 (м, 2Н), 5.52 (д, J = 10.4 Гц, 1 Н), 4.36 (с, 2 Н), 3.79 (с, 3 Н), 0.92 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{24}H_{24}ClN_3O_4$ $[M-H]^-$ 454.2, найдено 454.2.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.02 (с, 1 Н), 9.22 (с, 1 Н), 9.09 (с, 1 Н), 7.59 (д, J = 8.8 Гц, 1 Н), 7.47 (д, J = 8.8 Гц, 1 Н), 6.24 (д, J = 3.2 Гц, 1 Н), 6.09 (д, J = 3.2 Гц, 1 Н), 2.32 (с, 3 Н), 1.61 (с, 6 Н), 1.01 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{24}H_{25}DClN_3O_4$ $[M-H]^-$ 457.2, найдено 457.2.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.99 (с, 1 Н), 9.18 (с, 1 Н), 8.98 (с, 1 Н), 7.63 (д, J = 8.4 Гц, 1 Н), 7.47 (д, J = 8.4 Гц, 1 Н), 6.24 (д, J = 3.2 Гц, 1 Н), 6.09 (д, J = 3.2 Гц, 1 Н), 4.42 (с, 2 Н), 2.32 (с, 3 Н), 1.01 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{21}DClN_3O_4$ $[M-H]^-$ 429.1, найдено 429.1.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.93 (с, 1 Н), 9.12 (с, 1 Н), 8.96 (с, 1 Н), 7.46 (д, J = 7.2 Гц, 2 Н), 6.25 (д, J = 2.8 Гц, 1 Н), 6.09 (д, J = 2.8 Гц, 1 Н), 4.51 (с, 2 Н), 2.33 (с, 3Н), 1.02 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{21}DFN_3O_4$ $[M-H]^-$ 413.2, найдено 413.2.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{30}H_{27}ClN_4O_6$[M + Na]$^+$ 581.2, найдено 581.5.

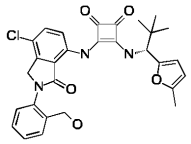
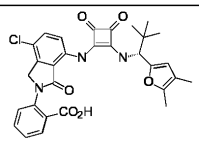
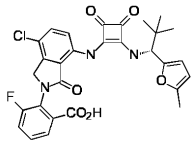
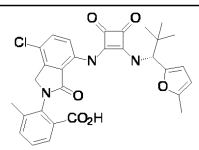
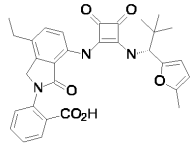
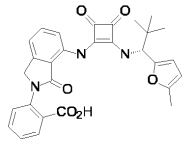
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{30}H_{29}ClN_4O_6$[M - H]$^-$ 575.2, найдено 575.2.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{30}H_{27}ClN_4O_4$[M + Na]$^+$ 565.2, найдено 565.4.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{25}ClN_4O_4$[M - H]$^-$ 527.2, найдено 527.1.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{24}ClF_2N_3O_6$[M - H]$^-$ 582.1, найдено 582.3.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{28}H_{25}ClN_4O_6$[M + H]$^+$ 549.2, найдено 549.5.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{27}ClFN_3O_5$[M - H]$^-$ 550.2, найдено 550.2.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{31}H_{30}ClN_3O_8$[M -

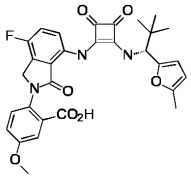
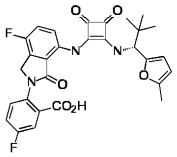
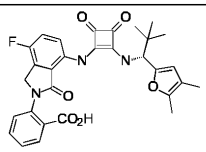
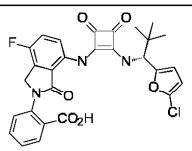
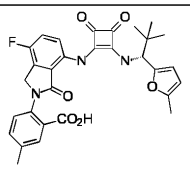
		$H]^-$ 606.2, найдено 606.2.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{30}H_{25}ClN_4O_6$[M + $H]^+$ 573.2, найдено 573.2
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.95 (с, 1 H), 9.14 (д, J = 9.7 Гц, 1H), 7.89 (д, J = 8.6 Гц, 1 H), 7.67 (д, J = 8.6 Гц, 1 H), 7.50 (д, J = 8.6 Гц, 1 H), 7.18 (д, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.04 (дд, J = 2.4, 8.4 Гц, 1 H), 6.50 - 6.44 (м, 2 H), 6.35 (д, J = 2.4 Гц, 1 H), 5.12 (д, J = 10.2 Гц, 1 H), 4.84 (д, J = 4.7 Гц, 2 H), 3.83 (с, 3H), 0.95 (с, 9 H).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{29}H_{25}Cl_2N_3O_7$ [M - H] 596.1, найдено 596.4.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{27}H_{24}ClN_5O_6$[M + $H]^+$ 550.1, найдено 550.5.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{28}H_{25}ClN_4O_6$[M + $H]^+$ 549.2, найдено 549.5.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{28}H_{25}ClN_4O_6$[M + $H]^+$ 549.2, найдено 549.5.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.64 (с, 1 H), 8.79 (с, 1 H), 8.37 (д,	МС: (ES) *m/z* вычислено для

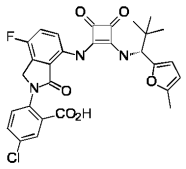
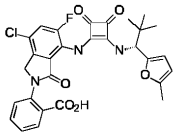
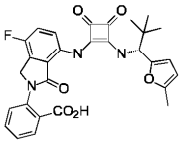
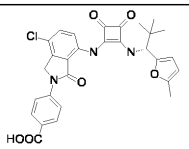
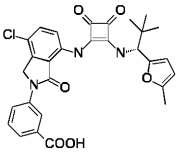
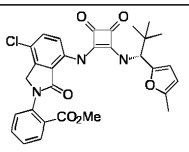
и энантиомер 	*J* = 10.2 Гц, 1 H), 7.44 (дд, *J* = 11.0, 8.2 Гц, 1 H), 7.33 (дд, *J* = 3.9, 8.8 Гц, 1 H), 6.07 (с, 1 H), 4.95 (д, *J* = 10.1 Гц, 1 H), 4.56 (кв, *J* = 6.3 Гц, 1 H), 2.18 (с, 3 H), 1.87 (с, 3 H), 1.33 (д, *J* = 6.6 Гц, 3 H), 0.95 (с, 9 H).	$C_{24}H_{26}FN_3O_4$ [M - H]$^-$438.2, найдено 438.0.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.65 (с, 1 H), 8.88 (с, 1 H), 8.40 (д, *J* = 10.2 Гц, 1 H), 7.46 (дд, *J* = 8.2, 10.9 Гц, 1 H), 7.33 (дд, *J* = 3.9, 8.6, Гц, 1 H), 6.17 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.03 (д, *J* = 3.2 Гц, 1 H), 5.00 (д, *J* = 10.2 Гц, 1 H), 4.50 - 4.40 (м, 1 H), 2.27 (с, 3 H), 1.95 - 1.80 (м, 1 H), 1.60 - 1.50 (м, 1 H), 0.90 (с, 9 H) 0.82 - 0.79 (м, 3 H).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{24}H_{26}ClFN_3O_4$ [M +H]$^+$ 440.2, найдено 440.1.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.64 (с, 1 H), 8.87 (с, 1 H), 8.36 (д, *J* = 10.1 Гц, 1 H), 7.45 (дд, *J* = 8.6, 11.3 Гц, 1 H), 7.33 (дд, *J* = 3.9, 8.6, Гц, 1 H), 6.16 (д, *J* = 3.2 Гц, 1 H), 6.04 - 6.03 (м, 1 H), 5.09 (д, *J* − 10.2 Гц, 1 H), 4.55 - 4.45 (м, 1 H), 2.27 (с, 3 H), 1.98 - 1.85 (м, 1 H), 1.60 - 1.50 (м, 1 H), 1.35 - 1.25 (м, 2 H), 0.94 (с, 3 H), 0.88 (с, 3 H), 0.85 - 0.79 (м, 6 H).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{25}H_{28}ClFN_3O_4$ [M +H]$^+$ 454.2, найдено 454.0.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.67 (с, 1 H), 9.01 (с, 1 H), 8.40 (д, *J* = 10.2 Гц, 1 H), 7.72 (д, *J* = 10.6 Гц, 1 H), 6.07 (с, 1 H), 4.94 (д, *J* = 10.2 Гц, 1 H), 4.65 (кв, *J* = 6.2 Гц, 1 H), 2.18 (с,	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{24}H_{25}ClFN_3O_4$ [M -H]$^-$ 472.1, найдено 471.9

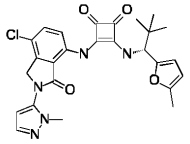
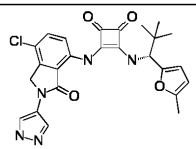
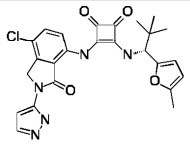
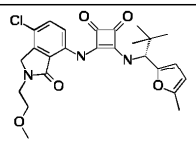
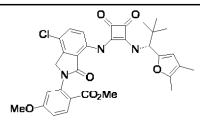
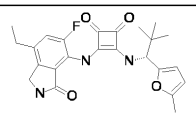
	3 H), 1.87 (с, 3 H), 1.42 (д, *J* = 6.6 Гц, 3 H), 0.95 (с, 9H).	
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.68 (с, 1 H), 9.01 (с, 1 H), 8.43 (д, *J* = 10.1 Гц, 1 H), 7.72 (д, *J* = 11.0 Гц, 1 H), 6.17 (д, *J* = 2.8 Гц, 1 H), 6.03 (д, *J* = 2.8 Гц, 1 H), 5.00 (д, *J* = 10.2 Гц, 1 H), 4.65 (кв, *J* = 6.6 Гц, 1 H), 2.22 (с, 3 H), 1.42 (д, *J* = 6.6 Гц, 3 H), 0.95 (с, 9 H).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{23}H_{23}ClFN_3O_4$ $[M+H]^+$ 460.1, найдено 460.0.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.91 (с, 1 H), 9.0 (д, *J* = 10.2 Гц, 1H), 8.59 (д, *J* = 10.2 Гц, 1 H), 8.40 - 8.18 (м, 1 H), 7.60 (д, *J* = 8.6 Гц, 1 H), 7.42 (д, *J* = 9.0 Гц, 1 H), 6.09 (с, 1 H), 5.04 (д, *J* = 10.1 Гц, 1 H), 4.48 (с, 2 H), 4.35 - 4.20 (м, 1H), 3.20 - 3.0 (м, 4 H), 2.18 (с, 3H), 2.25 - 1.85 (м, 4 H), 1.87 (с, 3H), 0.95 (с, 9 H).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{28}H_{33}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$ 525.2, найдено 525.2.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.92 (с, 1 H), 9.25 (bs, 1 H), 9.04 (д, J = 2.6 Гц, 1 H), 7.61 (д, J = 8.6 Гц, 1 H), 7.42 (д, J = 8.6 Гц, 1 H), 6.19 (д, J = 3.1 Гц, 1 H), 6.04 (д, J = 2.3 Гц, 1 H), 5.09 (д, J = 9.8 Гц, 1 H), 4.48 (с, 3 H), 4.35 - 4.15 (м, 2H), 3.60 - 3.45 (м, 2 H), 3.20 - 3.10 (м, 2 H), 2.78 (д, J = 3.2 Гц, 2H), 2.27 (с, 3 H), 2.10 - 1.95 (м, 3H), 0.95 (с, 9 H).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{28}H_{33}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$ 525.2, найдено 525.2.

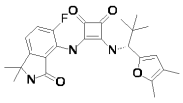
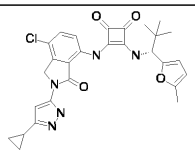
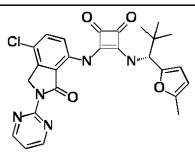
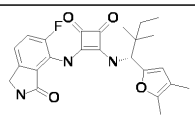
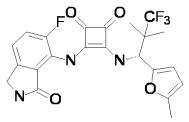
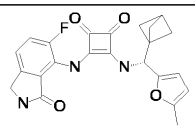
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{32}ClN_3O_6$[M + H]$^+$ 554.2, найдено 554.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для C30H29FN3O6 [M + H]$^+$ 546.2, найдено 546.5.
	^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.94 (с, 1 Н), 9.10 (д, *J* = 10 Гц, 1Н), 7.81 (д, *J* = 8.4 Гц, 1 Н), 7.66 (д, *J* = 8.4 Гц, 1 Н), 7.49 (д, *J* = 8.8 Гц, 1 Н), 7.42 (с, 1 Н), 7.31 (д, *J* = 6.8 Гц, 1 Н), 6.17 (д, *J* = 3.2 Гц, 1Н), 6.02 (д, *J* = 3.2 Гц, 1 Н), 5.11 (д, *J* = 10 Гц, 1 Н), 4.90 - 4.78 (м, 2Н), 2.58 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2Н), 2.38 (с, 3Н), 1.12 (т, *J* = 7.2 Гц, 3Н), 0.94 (с, 9 Н).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{31}H_{30}ClN_3O_6$ [M-H]$^-$ 574.1, найдено 574.1.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{25}Cl_2N_3O_6$ [M-H]$^-$ 580.1, найдено 580.3.
	^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.94 (с, 1 Н), 9.09 (д, *J* = 10 Гц, 1Н), 7.90 (д, *J* = 8.8 Гц, 1 Н), 7.66 (д, *J* = 8.8 Гц, 1 Н), 7.49 (д, *J* = 8.8 Гц, 1 Н), 7.19 (д, *J* = 2.8 Гц, 1Н), 7.04 (дд, *J* = 2.8, 8.8 Гц, 1 Н), 6.17 (д, *J* = 3.2 Гц, 1 Н), 6.02 (д, *J* = 3.2 Гц, 1 Н), 5.11 (д, *J* = 10 Гц, 1Н), 4.90 - 4.78 (м, 2Н), 3.83 (с, 3Н),	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{31}H_{30}ClN_3O_7$ [M-H]$^-$ 590.0, найдено 590.0.

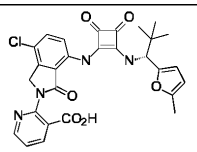
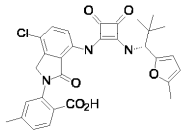
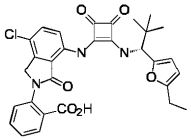
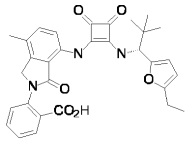
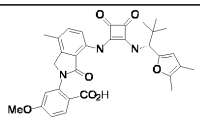
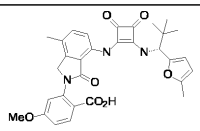
	2.56 (кв, J = 7.6 Гц, 2 Н), 1.12 (т, J = 7.6 Гц, 3Н), 0.94 (с, 9 Н).	
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{29}H_{28}ClN_3O_5$ $[M-H]^-$ 532.1, найдено 532.4.
	^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.94 (с, 1 Н), 9.09 (дд, J = 1.6, 8 Гц, 1 Н), 7.72 - 7.67 (м, 2 Н), 7.60 (д, J = 7.2 Гц, 1 Н), 7.53 - 7.48 (м, 2 Н), 6.07 (с, 1 Н), 5.04 (д, J = 10 Гц, 1 Н), 4.94 - 4.81 (м, 2Н), 2.15 (с, 3Н), 1.85 (с, 3Н), 0.94 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 560.1, найдено 560.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{29}H_{25}ClFN_3O_6$ $[M-H]^-$ 564.1, найдено 564.3.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 560.1, найдено 560.4.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{31}H_{31}N_3O_6$ $[M-H]^-$ 540.2, найдено 540.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{29}H_{27}N_3O_6$ $[M-H]^-$ 513.2, найдено 513.2.

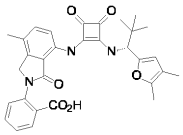
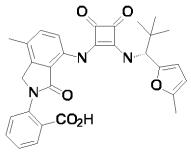
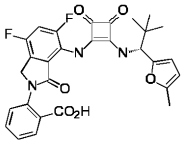
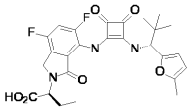
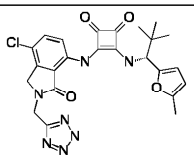
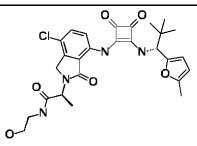
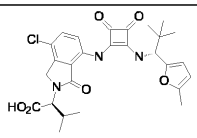
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{30}H_{28}FN_3O_7$ [M-H]$^-$ 560.2, найдено 560.2.
	^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.81 (с, 1 Н), 8.97 (д, *J* = 10 Гц, 1Н), 7.64 - 7.38 (м, 5 Н), 6.09 (д, *J* = 2.8 Гц, 1 Н), 5.94 (д, *J* = 2.8 Гц, 1 Н), 5.02 (д, *J* = 12 Гц, 1 Н), 4.92 - 4.81 (м, 2 Н), 2.17 (с, 3Н), 0.87 (с, 9 Н).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{25}F_2N_3O_6$ [M-H]$^-$ 548.1, найдено 548.1.
	^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.83 (с, 1 Н), 8.95 (д, *J* = 10 Гц, 1Н), 7.84 (дд, *J* = 1.6, 8.0 Гц, 1 Н), 7.62 (дт, *J* = 1.6, 8 Гц, 1 Н), 7.51 (д, *J* = 6.8 Гц, 1 Н), 7.48 - 7.41 (м, 3 Н), 6.00 (с, 1 Н), 4.98 (д, *J* = 10 Гц, 1 Н), 4.97 - 4.84 (м, 2 Н), 2.09 (с, 3 Н), 1.80 (с, 3 Н), 0.88 (с, 9Н).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{30}H_{28}FN_3O_6$ [M-H]$^-$ 544.1, найдено 544.1.
	^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.84 (с, 1 Н), 9.01 (д, *J* = 10 Гц, 1Н), 7.84 (дд, *J* = 1.6, 8.0 Гц, 1 Н), 7.62 (дт, *J* = 1.6, 10 Гц, 1 Н), 7.51 (д, *J* = 6.8 Гц, 1 Н), 7.48 - 7.43 (м, 2 Н), 6.39 (с, 2 Н), 5.06 (д, *J* = 10 Гц, 1 Н), 4.97 - 4.85 (м, 2 Н), 0.89 (с, 9 Н).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{28}H_{23}ClFN_3O_6$ [M-H]$^-$ 550.1, найдено 550.1.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{30}H_{28}FN_3O_6$ [M-H]$^-$ 544.2, найдено 544.2.

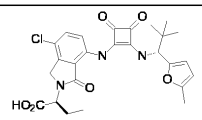
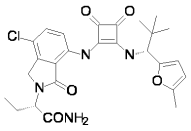
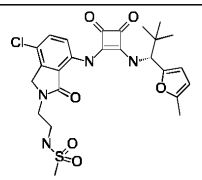
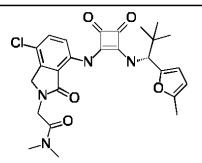
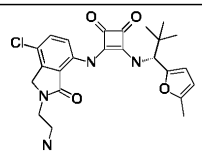
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{25}ClFN_3O_6$ $[M-H]^-$ 564.1, найдено 564.1.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{25}ClFN_3O_6$ $[M-H]^-$ 564.1, найдено 564.1.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.83 (с, 1 Н), 8.99 (д, J = 10 Гц, 1Н), 7.84 (дд, J = 1.6, 8.0 Гц, 1 Н), 7.62 (дт, J = 1.6, 8 Гц, 1 Н), 7.51 (д, J = 6.8 Гц, 1 Н), 7.48 - 7.42 (м, 3 Н), 6.10 (д, J = 3.2 Гц, 1 Н), 5.96 (д, J = 3.2 Гц, 1 Н), 5.04 (д, J = 10 Гц, 1 Н), 4.97 - 4.85 (м, 2 Н), 2.18 (с, 3 Н), 0.88 (с, 9 Н).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{26}FN_3O_6$ $[M-H]^-$ 530.1, найдено 530.1.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{26}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 546.1, найдено 546.1.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{29}H_{26}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 546.1, найдено 546.1.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ $[M-H]^-$ 560.2, найдено 560.2.

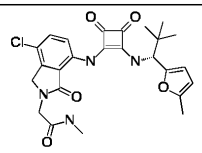
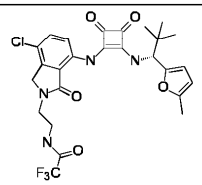
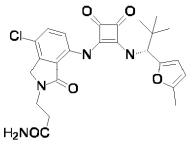
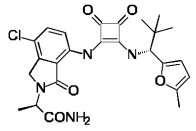
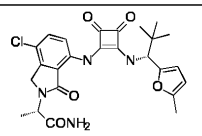
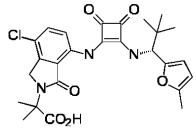
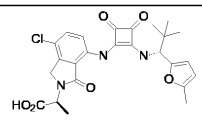
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{26}H_{26}ClN_5O_4$ $[M-H]^-$ 506.2, найдено 506.2.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{25}H_{24}ClN_5O_4$ $[M-H]^-$ 492.1, найдено 492.1.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{25}H_{24}ClN_5O_4$ $[M-H]^-$ 492.1, найдено 492.1.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{25}H_{28}ClN_3O_5$ $[M-H]^-$ 484.2, найдено 484.2.
		МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{32}H_{32}ClN_3O_7$ $[M-H]^-$ 604.2, найдено 604.2.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.57 (с, 1 Н), 8.72 (с, 1 Н), 8.37 (д, J = 10 Гц, 1 Н), 7.32 (д, J = 12 Гц, 1 Н), 6.17 (д, J = 2.8 Гц, 1 Н), 6.03 (д, J = 2.8 Гц, 1 Н), 5.00 (д, J = 12 Гц, 1 Н), 4.31 (с, 1 Н), 2.56 (кв, J = 7.2 Гц, 2Н), 2.27 (с, 3Н), 1.17 (т, J = 7.2 Гц, 3Н), 0.95 (с, 9 Н).	МС: (ES) *m/z* вычислено для $C_{24}H_{26}ClN_3O_4$ $[M-H]^-$ 438.1, найдено 438.1.

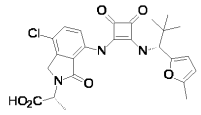
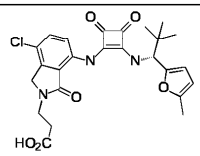
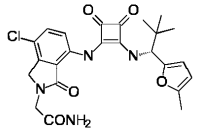
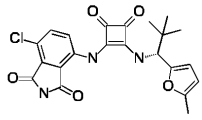
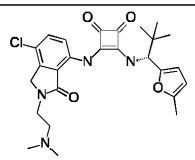
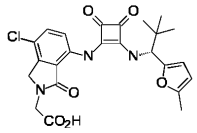
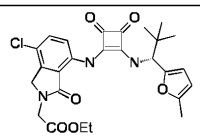
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.52 (с, 1 Н), 8.68 (с, 1 Н), 8.26 (д, J = 10.4 Гц, 1 Н), 7.38-7.28 (м, 2Н), 5.96 (с, 1 Н), 4.85 (д, J = 10.4 Гц, 1 Н), 2.07 (с, 3Н), 1.77 (с, 3Н), 1.31 (с, 6Н), 0.84 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{25}H_{28}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 452.2, найдено 452.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{28}H_{28}ClN_5O_4$ $[M-H]^-$ 533.2, найдено 533.2.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.07 (с, 1 Н), 9.20 (д, J = 10 Гц, 1Н), 8.77 (д, J = 4.8 Гц, 2 Н), 7.69 (д, J = 8.8 Гц, 1 Н), 7.57 (д, J = 8.8 Гц, 1 Н), 7.29 (т, J = 4.8 Гц, 1 Н), 6.20 (д, J = 3.2 Гц, 1 Н), 6.04 (д, J = 3.2 Гц, 1 Н), 5.12 (д, J = 10 Гц, 1Н), 5.04 (с, 2Н), 2.28 (с, 3Н), 0.97 (с, 9 Н).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{26}H_{24}ClN_5O_4$ $[M-H]^-$ 504.1, найдено 504.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C24H26FN3NaO4 $[M + Na]^-$ 462.2, найдено 462.5.
		МС: (ES) m/z вычислено для C22H20F4N3O4 $[M + H]^-$ 466.2, найдено 466.4.
		МС: (ES) m/z вычислено для C23H21F2N3O4 $[M + H]^-$ 422.2, найдено 422.0.

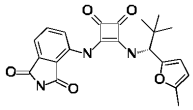
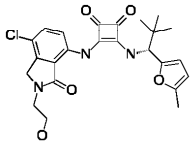
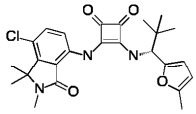
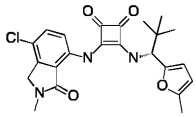
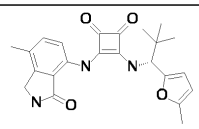
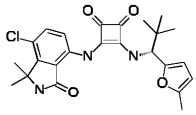
		МС: (ES) m/z вычислено для C28H26Cl2N4O6 $[M + H]^-$ 549.2, найдено 549.4.
		МС: (ES) m/z вычислено для C30H27ClN3O6 $[M - H]^-$ 560.2, найдено 560.3.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.97 (с, 1H), 9.13 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 7.94 (дд, J = 7.8, 1.6 Гц, 1H), 7.79 – 7.67 (м, 2H), 7.63 (дд, J = 8.0, 1.3 Гц, 1H), 7.57 – 7.46 (м, 2H), 6.20 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 5.14 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 4.93 (д, J = 17.5 Гц, 1H), 4.86 (д, J = 17.5 Гц, 1H), 2.61 (кв, J = 7.5 Гц, 2H), 1.16 (т, J = 7.5 Гц, 3H), 0.96 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для C30H27ClN3O6 $[M - H]^-$ 560.2, найдено 560.0.
		МС: (ES) m/z вычислено для C31H30N3O6 $[M - H]^-$ 540.2, найдено 540.3.
		МС: (ES) m/z вычислено для C32H33N3NaO7 $[M + Na]^+$ 594.2, найдено 594.3.
		МС: (ES) m/z вычислено для C31H30N3O7 $[M - H]^-$ 556.2, найдено

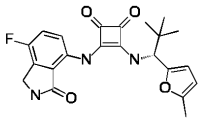
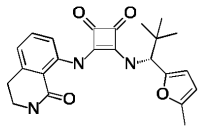
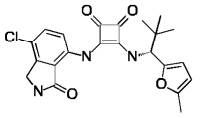
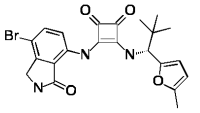
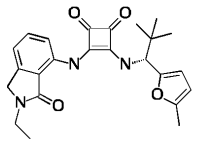
		556.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для C31H30N3O6 [M - H]$^-$ 540.2, найдено 540.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для C30H28N3O6 [M - H]$^-$ 526.2, найдено 526.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для C29H24F2N3O6 [M - H]$^-$ 548.2, найдено 548.4.
		МС: (ES) m/z вычислено для C26H28F2N3O6 [M + H]$^+$ 516.2, найдено 516.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C24H24ClN7NaO4 [M + Na]$^+$ 532.2, найдено 532.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для C27H30ClN4O6 [M - H]$^-$ 541.2, найдено 541.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для C27H29ClN3O6

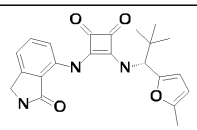
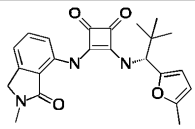
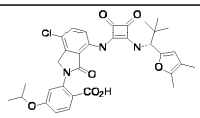
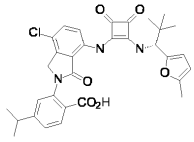
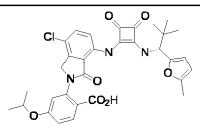
		[M - H]$^-$ 526.2, найдено 526.3.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13.12 (с, 1H), 9.95 (с, 1H), 9.13 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 7.66 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.49 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 6.21 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 (дд, J = 3.1, 1.3 Гц, 1H), 5.12 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 4.65 (дд, J = 10.9, 4.8 Гц, 1H), 4.49 (с, 2H), 2.29 (с, 3H), 2.13 – 1.87 (м, 2H), 0.97 (с, 9H), 0.90 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C26H29ClN3O6 [M + H]$^+$ 514.2, найдено 514.0.
		МС: (ES) m/z вычислено для C26H28ClN4O5 [M - H]$^-$ 511.2, найдено 511.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C25H28ClN4O6S [M - H]$^-$ 547.1, найдено 547.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C26H29ClN4NaO5 [M + Na]$^+$ 535.2, найдено 535.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для C24H28ClN4O4 [M + H]$^+$ 471.2, найдено 471.1.

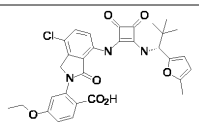
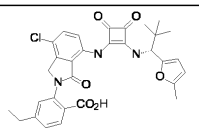
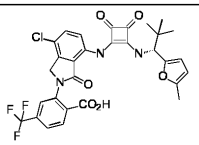
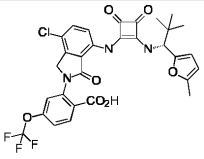
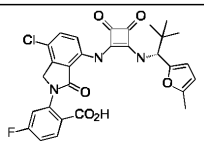
		МС: (ES) m/z вычислено для C25H26ClN4O5 $[M - H]^-$ 497.2, найдено 497.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C26H27ClF3N4O5 $[M + H]^+$ 567.2, найдено 567.0.
		МС: (ES) m/z вычислено для C25H26ClN4O5 $[M - H]^-$ 497.2, найдено 497.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C25H26ClN4O5 $[M - H]^-$ 497.2, найдено 497.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C25H26ClN4O5 $[M - H]^-$ 497.2, найдено 497.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C26H27ClN3O6 $[M - H]^-$ 512.2, найдено 512.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C25H27ClN3O6 $[M + H]^+$ 500.2, найдено 500.1.

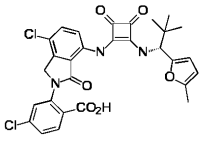
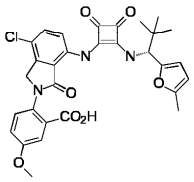
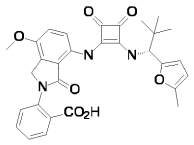
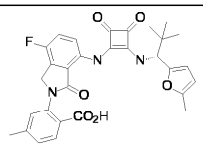
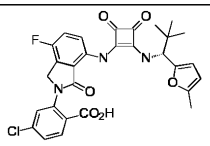
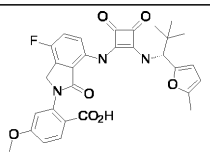
		МС: (ES) m/z вычислено для C25H27ClN3O6 $[M + H]^+$ 500.2, найдено 500.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C25H25ClN3O6 $[M - H]^-$ 498.1, найдено 498.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C24H26ClN4O5 $[M + H]^+$ 485.2, найдено 485.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C22H19ClN3O5 $[M - H]^-$ 440.1, найдено 440.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C26H32ClN4O4 $[M + H]^+$ 499.2, найдено 499.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для C24H25ClN3O6 $[M + H]^+$ 486.1, найдено 486.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C26H29ClN3O6 $[M + H]^+$ 514.2, найдено 514.1.

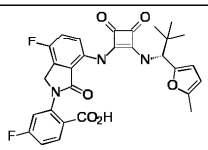
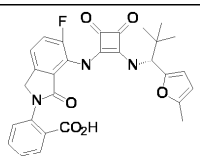
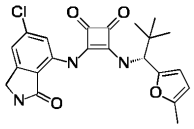
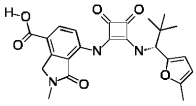
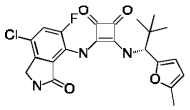
		МС: (ES) m/z вычислено для C22H22ClN3O5 $[M + H]^+$ 408.2, найдено 408.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C24H25ClN3O5 $[M - H]^-$ 470.1, найдено 470.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C25H27ClN3O4 $[M - H]^-$ 468.2, найдено 468.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C23H25ClN3O4 $[M + H]^+$ 442.2, найдено 442.1.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.88 (с, 1H), 9.06 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 8.70 (с, 1H), 7.37 – 7.25 (м, 2H), 6.20 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 (д, J = 2.3 Гц, 1H), 5.15 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 4.32 (с, 2H), 2.29 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 0.98 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для C23H24N3O4 $[M - H]^-$ 406.2, найдено 406.1.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.97 (с, 1H), 9.16 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 9.04 (с, 1H), 7.54 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.40 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 6.19 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.04 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 5.13 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 2.27 (с, 3H), 1.56 (с, 6H), 0.96 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для C24H25ClN3O4 $[M - H]^-$ 454.2, найдено 454.2.

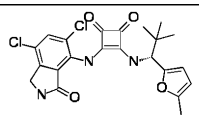
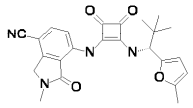
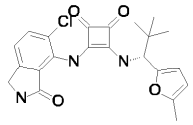
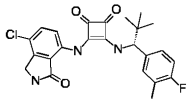
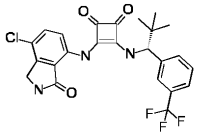
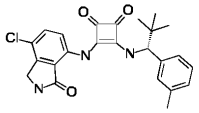
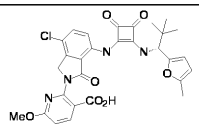
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.87 (с, 1H), 9.05 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 8.90 (с, 1H), 7.46 – 7.36 (м, 2H), 6.19 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.04 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 5.13 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 4.45 (с, 2H), 2.27 (с, 3H), 0.96 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для C22H23FN3O4 [M + H]$^+$ 412.2, найдено 412.2.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.04 (с, 1H), 9.21 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 8.26 (с, 1H), 7.40 (т, J = 7.9 Гц, 1H), 7.27 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 6.97 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 6.21 (с, 1H), 6.05 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 5.18 (д, J = 9.9 Гц, 1H), 3.39 – 3.31 (м, 2H), 2.90 (т, J = 6.6 Гц, 2H), 2.28 (с, 3H), 0.97 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для C23H26N3O4 [M + H]$^+$ 408.2, найдено 408.1.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.95 (с, 1H), 9.15 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 8.94 (с, 1H), 7.60 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 6.21 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.06 (д, J = 3.0 Гц, 1H), 5.14 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 4.38 (с, 2H), 2.29 (с, 3H), 0.98 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для C22H23ClN3O4 [M + H]$^+$ 428.1, найдено 428.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C22H21BrN3O4 [M - H]$^-$ 470.1, найдено 470.0.
		МС: (ES) m/z вычислено для C24H28N3O4 [M + H]$^+$ 422.2, найдено 422.1.

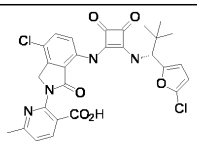
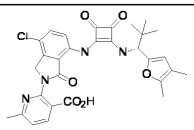
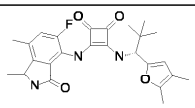
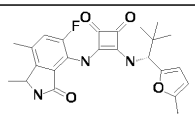
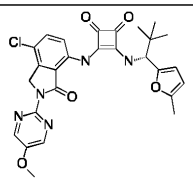
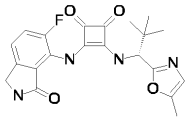
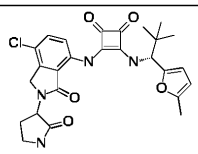
		МС: (ES) m/z вычислено для C22H24N3O4 $[M + H]^+$ 394.2, найдено 394.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C23H26N3O4 $[M + H]^+$ 408.2, найдено 408.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для C33H33ClN3O7 $[M - H]^-$ 618.2, найдено 618.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C32H31ClN3O6 $[M - H]^-$ 588.2, найдено 588.4.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.96 (с, 1H), 9.15 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 7.90 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.69 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.51 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.18 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.04 (дд, J = 8.8, 2.6 Гц, 1H), 6.19 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.04 (дд, J = 3.1, 1.2 Гц, 1H), 5.13 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 4.88 (д, J = 17.8 Гц, 1H), 4.82 (д, J = 17.4 Гц, 1H), 4.74 (п, J = 6.1 Гц, 1H), 2.26 (с, 3H), 1.31 (д, J = 6.0 Гц, 6H), 0.96 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для C32H31ClN3O7 $[M - H]^-$ 604.2, найдено 604.1

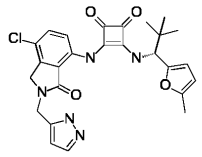
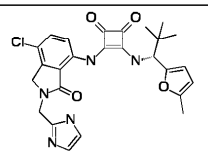
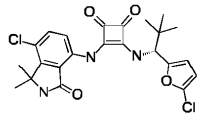
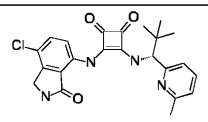
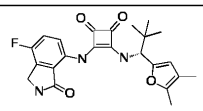
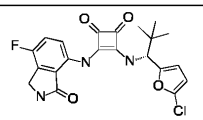
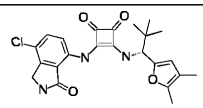
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.96 (с, 1H), 9.16 (д, J = 10.2 Гц, 1H), 7.91 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.69 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.51 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.19 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.06 (дд, J = 8.8, 2.6 Гц, 1H), 6.19 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.04 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 5.12 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 4.88 (д, J = 17.4 Гц, 1H), 4.82 (д, J = 17.3 Гц, 1H), 4.13 (кв, J = 7.0 Гц, 2H), 2.26 (с, 3H), 1.36 (т, J = 7.0 Гц, 3H), 0.96 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{31}H_{31}ClN_3O_7$ $[M + H]^+$ 592.2, найдено 592.1
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{31}H_{30}ClN_3NaO_6$ $[M + Na]^+$ 598.2, найдено 598.1
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{30}H_{24}ClF_3N_3O_6$ $[M - H]^-$ 614.1, найдено 614.4.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{30}H_{24}ClF_3N_3O_7$ $[M - H]^-$ 630.1, найдено 630.4
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{29}H_{24}ClFN_3O_6$ $[M - H]^-$ 564.1, найдено 564.3

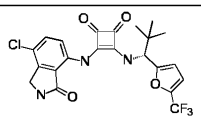
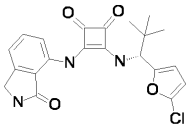
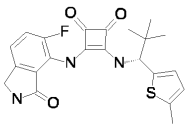
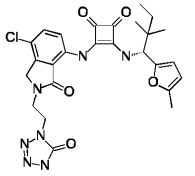
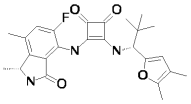
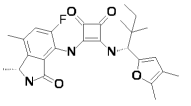
		МС: (ES) m/z вычислено для C29H24Cl2N3O6 $[M - H]^-$ 580.1, найдено 580.3
		МС: (ES) m/z вычислено для C30H27ClN3O7 $[M - H]^-$ 576.2, найдено 576.4
		МС: (ES) m/z вычислено для C30H28N3O7 $[M - H]^-$ 542.2, найдено 542.4
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.91 (с, 1H), 9.08 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 7.85 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.57 – 7.47 (м, 2H), 7.42 (с, 1H), 7.34 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 6.19 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.04 (д, J = 2.9 Гц, 1H), 5.13 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 4.98 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 4.91 (д, J = 17.3 Гц, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.26 (с, 3H), 0.96 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для C30H29FN3O6 $[M + H]^+$ 546.2, найдено 546.6
		МС: (ES) m/z вычислено для C29H26ClFN3O6 $[M + H]^+$ 566.1, найдено 566.5
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.91 (с, 1H), 9.08 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 7.93 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57 – 7.43 (м, 2H), 7.18 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 7.08 (дд, J = 8.8, 2.6 Гц, 1H),	МС: (ES) m/z вычислено для C30H28FN3NaO7 $[M + Na]^+$ 584.2, найдено 584.2

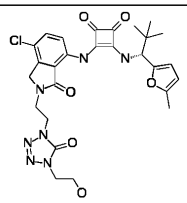
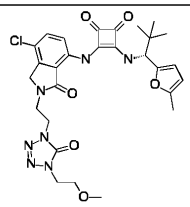
	6.19 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.04 (дд, J = 3.1, 1.3 Гц, 1H), 5.13 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 4.97 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 4.91 (д, J = 17.3 Гц, 1H), 3.85 (с, 3H), 2.26 (с, 3H), 0.96 (с, 9H).	
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.91 (с, 1H), 9.08 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 7.99 (дд, J = 8.8, 6.5 Гц, 1H), 7.66 – 7.44 (м, 3H), 7.38 (тд, J = 8.5, 2.7 Гц, 1H), 6.19 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 5.13 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 5.05 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 4.98 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 2.27 (с, 3H), 0.97 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{29}H_{24}F_2N_3O_6$ $[M - H]^-$ 548.2, найдено 548.5
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{29}H_{25}FN_3O_6$ $[M - H]^-$ 530.2, найдено 530.2
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{21}ClN_3O_4$ $[M - H]^-$ 426.1, найдено 426.1
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{24}H_{26}N_3O_6$ $[M + H]^+$ 452.2, найдено 452.5
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7.54 (д, J = 10.3 Гц, 1H), 6.15 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 5.97 (дд, J = 3.1, 1.1 Гц, 1H), 5.12 (с, 1H), 4.38 (д, J = 1.4 Гц, 2H), 2.28 (с, 3H), 1.05 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{22}ClFN_3O_4$ $[M + H]^+$ 446.1, найдено 446.4.

		MC: (ES) m/z вычислено для C22H22Cl2N3O4 $[M + H]^+$ 462.1, найдено 462.0.
		MC: (ES) m/z вычислено для C24H23N4O4 $[M - H]^-$ 431.2, найдено 431.1.
		MC: (ES) m/z вычислено для C22H21ClN3O4 $[M - H]^-$ 426.1, найдено 426.1
		MC: (ES) m/z вычислено для C24H22ClFN3O3 $[M - H]^-$ 454.1, найдено 454.1
		MC: (ES) m/z вычислено для C24H20ClF3N3O3 $[M - H]^-$ 490.1, найдено 490.0
		MC: (ES) m/z вычислено для C24H23ClN3O3 $[M - H]^-$ 436.1, найдено 436.1
		MC: (ES) m/z вычислено для C29H26ClN4O7 $[M - H]^-$ 577.2, найдено 577.1

		МС: (ES) m/z вычислено для C28H23Cl2N4O6 $[M - H]^-$ 581.1, найдено 581.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C30H28ClN4O6 $[M - H]^-$ 575.2, найдено 575.2.
		МС: (ES) m/z вычислено для C25H27FN3O4 $[M - H]^-$ 452.2, найдено 452.0.
		МС: (ES) m/z вычислено для C24H27FN3O4 $[M + H]^+$ 440.2, найдено 440.0.
		МС: (ES) m/z вычислено для C27H25ClN5O5 $[M - H]^-$ 534.2, найдено 534.1
		МС: (ES) m/z вычислено для C21H22FN4O4 $[M + H]^+$ 413.2, найдено 413.5.
		МС: (ES) m/z вычислено для C26H26ClN4O5 $[M - H]^-$ 509.2, найдено 509.2.

		МС: (ES) m/z вычислено для C26H27ClN5O4 $[M + H]^+$ 508.2, найдено 508.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C26H27ClN5O4 $[M + H]^+$ 508.2, найдено 508.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C23H24Cl2N3O4 $[M + H]^+$ 476.1, найдено 476.0.
		МС: (ES) m/z вычислено для C23H24ClN4O3 $[M + H]^+$ 439.2, найдено 439.1.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.88 (с, 1H), 9.04 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 8.91 (с, 1H), 7.47 – 7.35 (м, 2H), 6.10 (с, 1H), 5.09 (д, J = 10.0 Гц, 1H), 4.46 (с, 2H), 2.20 (с, 3H), 1.89 (с, 3H), 0.97 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для C23H25FN3O4 $[M + H]^+$ 426.2, найдено 426.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для C21H20ClFN3O4 $[M + H]^+$ 432.1, найдено 432.1.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.94 (с, 1H), 9.11 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 8.94 (с, 1H), 7.60 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 8.8 Гц, 1H),	МС: (ES) m/z вычислено для C23H25ClN3O4 $[M + H]^+$ 442.2,

	6.11 (с, 1H), 5.09 (д, J = 9.9 Гц, 1H), 4.38 (с, 2H), 2.20 (с, 3H), 1.89 (с, 3H), 0.97 (с, 9H).	найдено 442.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{20}ClF_3N_3O_4$ $[M + H]^+$ 482.1, найдено 482.1.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{21}H_{21}ClN_3O_4$ $[M + H]^+$ 414.1, найдено 414.1.
	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.60 (с, 1H), 8.74 (с, 1H), 8.30 (д, J = 10.2 Гц, 1H), 7.49 (дд, J = 11.2, 8.2 Гц, 1H), 7.35 (дд, J = 8.2, 3.8 Гц, 1H), 6.79 (д, J = 3.4 Гц, 1H), 6.71 (м, 1H), 5.25 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 4.34 (с, 2H), 2.43 (с, 3H), 1.01 (с, 9H).	МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{22}FN_3O_3S$ $[M + H]^+$ 428.1, найдено 428.4.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{26}H_{29}ClN_7O_5$ $[M + H]^+$ 554.2, найдено 554.3.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{25}H_{29}FN_3O_4$ $[M + H]^+$ 454.2, найдено 554.0.
		МС: (ES) m/z вычислено для $C_{26}H_{30}FN_3NaO_4$ $[M + Na]^+$ 490.2,

		найдено 490.0.
		МС: (ES) m/z вычислено для C27H30ClN7NaO6 $[M + Na]^+$ 606.2, найдено 606.4.
		МС: (ES) m/z вычислено для C28H32ClN7NaO6 $[M + Na]^+$ 620.2, найдено 620.4.

Биологическая активность.

Биологический пример 1. Анализ связывания лиганда по активности CXCR2.

Анализ связывания лиганда применяли для определения способности потенциальных CXCR2 антагонистов блокировать взаимодействие между CXCR2 и каким-либо из его лигандов. HEK-293 клетки, устойчиво экспрессирующие CXCR2, или человеческие нейтрофилы, экспрессирующие CXCR2, центрифугировали и снова суспендировали в аналитическом буфере (20 мМ HEPES pH 7.1, 140 мМ NaCl, 1 мМ $CaCl_2$, 5 мМ $MgCl_2$, 0.1% азид натрия, с 0.1% альбумина бычьей сыворотки) до концентрации 5×10^5 клеток/мл. Анализ связывания проводили следующим образом: скринируемые соединения подвергали серийными разбавлениям из максимальной концентрации 20 мкМ и добавляли в каждую лунку, содержащую соединение, по 0.1 мл суспензии клеток, содержащей 5×10^4 клеток (для HEK-293 клеток) или 3×10^4 клеток (для человеческих нейтрофилов). Затем добавляли 0.1 мл ^{125}I-меченого CXCL8 (получен от PerkinElmer; Waltham, MA), разведенного в аналитическом буфере до финальной концентрации ~50 пкМ, что давало значение ~1 мкКи на лунку, планшеты закрывали и инкубировали примерно 3 ч при 25°C на платформе со встряхиванием. Реакционные растворы фильтровали при отсасывании на GF/B стеклянных фильтрах, предварительно смоченных в 0.3%-ном растворе полиэтиленимина (PEI), на вакуумном харвестере клеток (Packard Instruments; Meriden, CT). Сцинтилляционную жидкость (50 мкл; Microscint 20, Packard Instruments) добавляли в каждую лунку, планшеты закрывали и измеряли радиоактивность в сцинтилляционном счетчике Top Count (Packard Instruments). Использовали контрольные лунки, содержащие либо только разбавитель (для общего числа импульсов), либо 20 мкМ соединения для вычисления процента полного ингибирования соединения. Использовали компьютерную программу Prism от GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) для вычисления значений IC_{50}. Значения IC_{50} представляют собой концентрации, необходимые для снижения связывания меченого CXCR8 с рецептором на 50%. Соединения на фиг. 1, имеющие в анализе связывания значение IC_{50} меньше 100 нМ помечены (+++); от 100 до 1000 нМ помечены (++); и меньше или равно 20 мкМ, но больше 1000 нМ, помечены (+).

Биологический пример 2. Анализ миграции/хемотаксиса по активности CXCR2.

Анализ миграции в сыворотке крови применяется для определения эффективности потенциальных антагонистов рецептора в блокировании миграции, опосредуемой хемокиновыми рецепторами, такими как CXCR2. Данный анализ стандартно проводили с применением микрокамерной системы ChemoTX® с поликарбонатной мембраной, имеющей размер пор 5 мкм. Для начала такого анализа клетки, экспрессирующие хемокиновый рецептор (в данном случае нейтрофилы, выделенные из цельной человеческой крови), выделяли центрифугированием при 400×g при комнатной температуре, затем суспендировали в концентрации 4 млн/мл в сыворотке крови человека. Тестируемое соединение подвергали серийным разбавлениям от максимальной финальной концентрации 10 мкМ (или эквивалентный объем растворителя (ДМСО)) и затем добавляли в смесь клетки/сыворотка. Отдельно помещали рекомбинатный человеческий CXCL5 (ENA-78) в его EC_{50} концентрации (10 нМ) в нижние лунки планшета ChemoTX®. Поликарбонатную мембрану с размером пор 5 мкм помещали на планшет и 20 мкл смеси клетки/соединение переносили на каждую лунку мембраны. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 45 мин, после чего убирали поликарбонатную мембрану и добавляли 5 мкл ДНК-интеркалирующего агента CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) в нижние лунки. Интенсивность флуоресценции, соответствующую числу мигрировавших клеток, измеряли с помощью флуоресцентного планшет-ридера Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

Биологический пример 3. Анализ миграции/хемотаксиса по активности CCR6.

Анализ миграции в сыворотке крови применяется для определения эффективности потенциальных антагонистов рецептора в блокировании миграции, опосредуемой хемокиновыми рецепторами, такими как CCR6. Данный анализ стандартно проводили с применением микрокамерной системы ChemoTX® с поликарбонатной мембраной, имеющей размер пор 5 мкм. Для начала такого анализа клетки, экспресси-

рующие хемокиновый рецептор (в данном случае KHYG-1 клетки, Yagita et al., Leukemia, 14:922, 2000), выделяли центрифугированием при 400×g при комнатной температуре, затем суспендировали в концентрации 4 млн/мл в сыворотке крови человека. Тестируемое соединение подвергали серийным разбавлениям от максимальной финальной концентрации 10 мкМ (или эквивалентный объем растворителя (ДМСО)) и затем добавляли в смесь клетки/сыворотка. Отдельно помещали рекомбинатный человеческий CCL20 (MIP-3α/LARC) в его EC_{50} концентрации (10 нМ) в нижние лунки планшета ChemoTX®. Поликарбонатную мембрану с размером пор 5 мкм помещали на планшет и 20 мкл смеси клетки/соединение переносили на каждую лунку мембраны. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 45 мин, после чего убирали поликарбонатную мембрану и добавляли 5 мкл ДНК-интеркалирующего агента CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) в нижние лунки. Интенсивность флуоресценции, соответствующую числу мигрировавших клеток, измеряли с помощью флуоресцентного планшет-ридера Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

Соединения на фиг. 1, имеющие в анализе хемотаксиса значение IC_{50} меньше 100 нМ помечены (+++); от 100 до 1000 нМ помечены (++); и меньше или равно 20 мкМ, но больше 1000 нМ, помечены (+).

Биологический пример 4. In vivo эффективность в IL-23-индуцируемой ушной модели псориаза.

Внутрикожное инъецирование IL-23 в ухо мыши может вызвать опухание уха, которое является CCR6-зависимым (Hedrick M.N. et al. J. Clinical Investigation, 2009. 119:2317-2329). Мышам C57B1/6 делали внутрикожную инъекцию IL-23 в правое ухо. В качестве контроля делали внутрикожную инъекцию PBS в левое ухо. Соединение 1.023 (синтезировано в примере 6) вводили подкожно. Соединение вводили терапевтическим образом, после 3 внутрикожных инъекций IL-23 и после возникновения среднего опухания уха. Степень опухания измеряли с помощью микрометра. Соединение 1.023 было способно полностью подавлять IL-23-индуцируемое опухание уха и было способно уменьшать опухание обратно до базового уровня (фиг. 2).

Биологический пример 5. In vivo эффективнсть в модели имиквимод-индуцируемого псориаза.

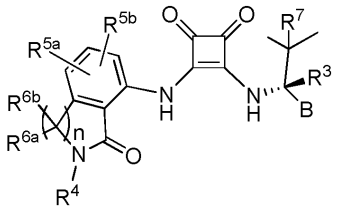
Местное нанесение крема с имиквимодом на выбритую спину мышей вызывает развитие псориазоподобных поражений с характеристиками, близкими к псориазу у человека, т.е. кожная эритема, утолщение кожи и образование псориатических чешуек (Van Der Fits L. et al., 2009. J. Immunology, 182: 5836-5845). Мышам Balb/c наносили крем с имиквимодом местно на выбритую кожу спины. Соединение 1.129 вводили профилактически перорально, обеспечивая надлежащие концентрации в плазме крови на протяжении всего исследования. Развитие псориазоподобных поражений определяли слепым методом, замеряя 3 аспекта кожного заболевания, т.е. степень выраженности эритемы, процент кожи, пораженной образованием псориатических чешуек и толщина кожи, замеряемая микрометром. Каждому измерению присваивали оценку степени заболевания от 0 (нет заболевания) до 4 (максимальная степень заболевания), так что кумулятивная оценка PASI (индекс степени выраженности псориаза, Psoriasis Activity Severity Index) при вычислении могла иметь максимальную оценку 12. Соединение 1.129 было способно уменьшать кумулятивную оценку PASI посредством уменьшения эритемы, образования псориатических чешуек и степени утолщения кожи. Процент мышей, у которых наблюдались серьезные симптомы (оценка >3 по каждому показателю) был снижен в группах, которым вводили соединение 1.129, по сравнению с мышами, которым вводили только носитель (фиг. 3).

В настоящем тексте описаны частные варианты осуществления, включая наилучший известный авторам изобретения способ практической реализации изобретения. При изучении вышеизложенного описания квалифицированному специалисту в данной области могут стать очевидными вариации описанных вариантов осуществления и квалифицированные специалисты могут применять такие вариации на практике. Соответственно подразумевается, что настоящее изобретение может быть реализовано на практике отличающимся от изложенного в настоящем тексте образом и настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты предмета изобретения, охарактеризованного в прилагаемой формуле изобретения, в рамках действующего законодательства. Кроме того, любая комбинация описанных выше элементов во всех их возможных вариантах охватывается настоящим изобретением, если иное не указано в настоящем тексте или иным образом явно противоречит контексту.

Все публикации, патентные заявки, учетные номера и другие указанные в настоящем тексте источники включены в настоящий текст посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были специально и по отдельности указаны как включенные в настоящий текст посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (A)



(A)

где B выбран из группы, состоящей из фуранила, тиофенила, оксазолила, фенила, пиридила, пиримидинила и пиразинила, каждый из которых необязательно замещен R^{1a}, R^{1b} и R^2, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкоксигруппы и C_{1-4}галогеналкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H и D;

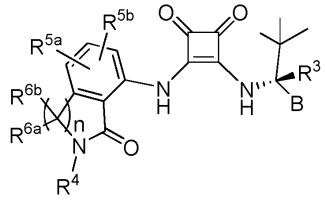
R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8}алкила, OH, $-NR^aR^b$, $-C_{1-4}$алкоксигруппы и Y; где C_{1-8}алкил необязательно замещен атомом галогена, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ и Y, где Y представляет собой 4-8-членную циклогетероалкильную группу или 3-8-членную циклоалкильную группу или 5- или 6-членную арильную или гетероалкильную группу, любая из которых необязательно замещена 1-4 заместителями, выбранными из галогена, оксогруппы, -CN, $-C_{1-6}$алкила, $-C_{1-6}$алкоксигруппы, $-C_{1-6}$гидроксиалкила, $-C_{1-6}$галогеналкила, $O-C_{1-6}$галогеналкила, $-C_{1-4}$алкил-$O-C_{1-4}$алкила, $-C_{1-6}$алкил-NR^aR^b, $-C_{1-6}$алкил-CO_2H, $-C_{1-6}$алкил-CO_2R^a, $-C_{1-6}$алкил-$CONR^aR^b$, $-C_{1-6}$алкил-$C(O)R^a$, $-C_{1-6}$алкил-$OC(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$алкил-$NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$алкил-$NR^aC(O)_2R^c$, $-C_{1-6}$алкил-$NR^aC(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$алкил-OR^3, $-C_{1-6}$алкил-$S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$алкил-$NR^aS(O)_2R^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-CH_2CO_2R^a$; каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила и R^c выбран из C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила; и где 4-8-членная циклогетероалкильная группа и 3-8-членная циклоалкильная группа могут независимо необязательно быть замещены на оксогруппу;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4}алкила, $-C_{1-4}$галогеналкила, $O-C_{1-4}$галогеналкила, CO_2H и CN;

R^{6a} и R^{6b} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксогруппы (=O) или 4-6-членной циклогетероалкильной группы или 3-6-членной циклоалкильной группы;

R^7 выбран из группы, состоящей из метила, этила и C_{1-2}галогеналкила; и подстрочный индекс n равен 1 или 2; или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая 5- или 6-членная гетероарильная группа содержит от одного до четырех гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O и S, и каждая 4-8-членная циклогетероалкильная группа или 4-6-членная циклогетероалкильная группа содержит от одного до пяти гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O и S.

2. Соединение по п.1, имеющие формулу (I)



(I)

где B выбран из группы, состоящей из фуранила, оксазолила, фенила, пиридила, пиримидинила и пиразинила, каждый из которых необязательно замещен R^{1a}, R^{1b} и R^2, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкоксигруппы и C_{1-4}галогеналкила;

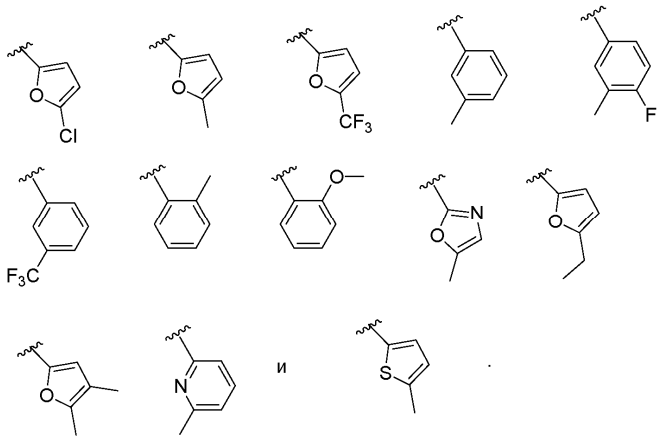
R^3 выбран из группы, состоящей из H и D;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8}алкила и Y; где C_{1-8}алкил необязательно замещен атомом галогена, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ и Y, где Y представляет собой 5- или 6-членную арильную или гетероалкильную группу, имеющую 1-4 заместителя, выбранные из галогена, -CN, $-C_{1-4}$алкила, $-C_{1-4}$алкоксигруппы, $-C_{1-4}$гидроксиалкила, $-C_{1-4}$галогеналкила, OCF_3, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-CH_2CO_2R^a$; и каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила, и R^c выбран из C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила;

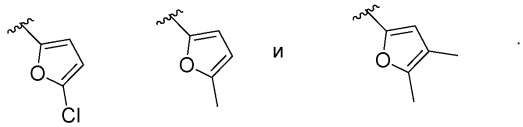
R^{5a} и R^{5b} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкоксигруппы, CO_2H и CN;

R^{6a} и R^{6b} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксогруппы (=O); и подстрочный индекс n равен 1 или 2; или его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, где B выбран из группы, состоящей из



4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемые соли, где B выбран из группы, состоящей из



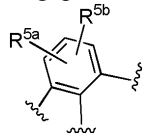
5. Соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемые соли, где B представляет собой фуранил или оксазолил, каждый из которых необязательно замещен заместителями R^{1a} и R^{1b}, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкоксигруппы и C_{1-4}галогеналкила.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемые соли, где B представляет собой фуранил, замещенный заместителем R^{1a}, который представляет собой CH_3 или Cl и необязательно замещен заместителем R^{1b}, который представляет собой CH_3.

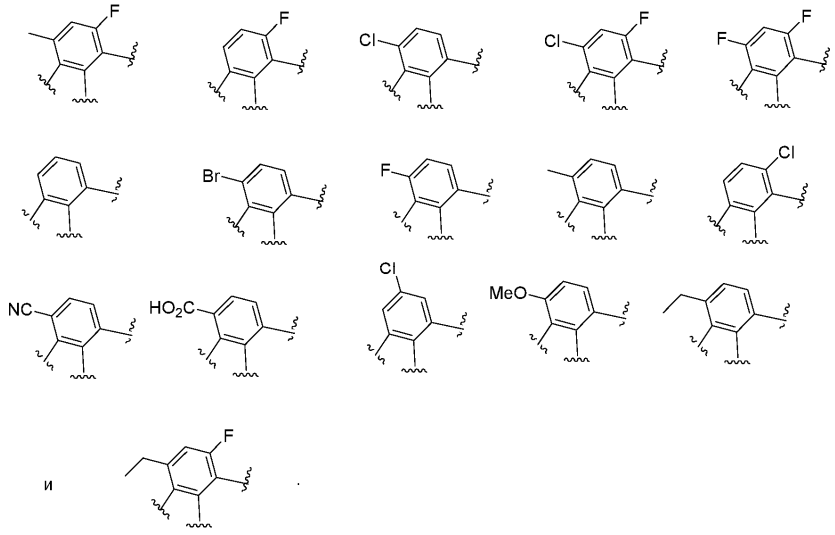
7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемые соли, где R^3 представляет собой H.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемые соли, где каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из H, CH_3, Cl и F.

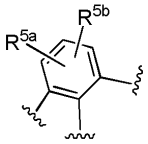
9. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемые соли, где



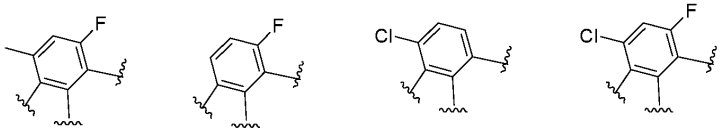
выбран из группы, состоящей из

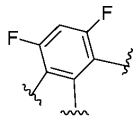


10. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемые соли, где



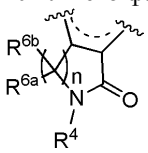
выбран из группы, состоящей из



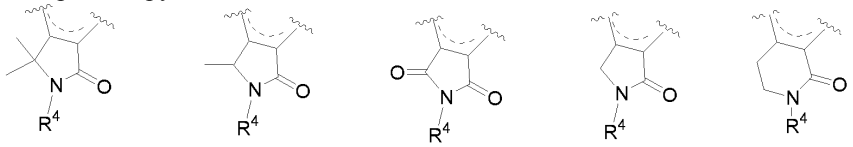
и  .

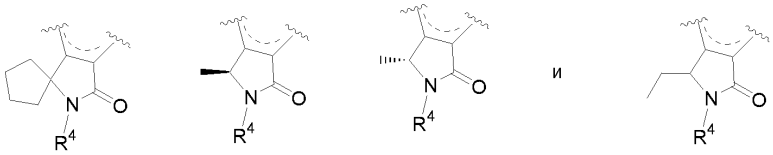
11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемые соли, где каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-2}алкила.

12. Соединение по любому из пп.1 или 3-10 или его фармацевтически приемлемые соли, где



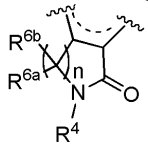
независимо выбран из группы, состоящей из



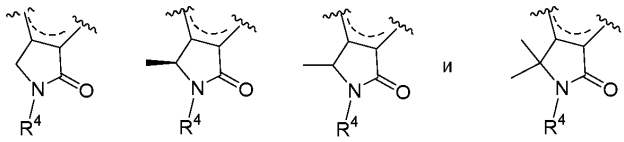


и .

13. Соединение по любому из пп.1-10 или 12 или его фармацевтически приемлемые соли, где



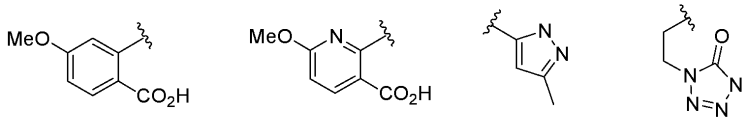
независимо выбран из группы, состоящей из

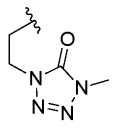


и .

14. Соединение по любому из пп.1 или 3-13 или его фармацевтически приемлемые соли, где R^4 представляет собой H, C_{1-3}алкил или Y, где C_{1-3}алкил замещен тетразолилом или тетразолонилом, где тетразолил или тетразолонил необязательно замещен C_{1-6}алкилом, C_{1-6}гидроксиалкилом или C_{1-4}алкил-O-C_{1-4}алкилом, где Y выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиразолила и фенила, где пиридинил, пиразолил и фенил содержат от одного до трех заместителей, каждый из которых независимо выбран из -C_{1-4}алкила, -C_{1-4}алкоксигруппы и -CO_2H.

15. Соединение по любому из пп.1 или 3-14 или его фармацевтически приемлемые соли, где R^4 выбран из группы, состоящей из

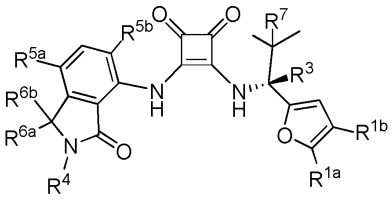




и H.

16. Соединение по любому из пп.1 или 3-15 или его фармацевтически приемлемые соли, где R^7 выбран из группы, состоящей из метила, этила и CF_3.

17. Соединение по п.1, имеющее формулу (A1)



(A1)

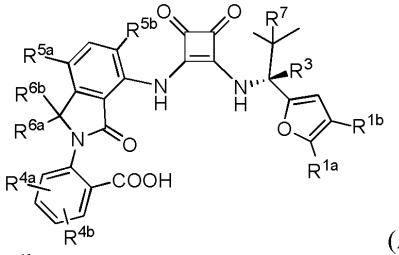
где R^{1a} выбран из CH_3 и Cl; R^{1b} отсутствует или представляет собой CH_3; R^3 представляет собой H или D; R^4 представляет собой H или Y; R^{5a} и R^{5b} каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br и CH_3; R^{6a} и R^{6b} каждый независимо выбраны из H и CH_3; и R^7 представляет собой метил или этил; или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемые соли, где R^{1a} представляет собой CH_3; R^{1b} отсутствует или представляет собой CH_3; R^3 представляет собой H или D; R^4 представляет собой H; R^{5a} представляет собой H, F, Me или Cl или Br; R^{5b} представляет собой H или F; R^{6a} и R^{6b} каждый представляют собой H; и R^7 представляет собой метил или этил; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат.

19. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемые соли, которое практически не содержит других изомеров по атому углерода, к которому присоединен R^3.

20. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемые соли, где R^4 представляет собой Y.

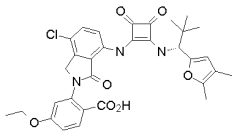
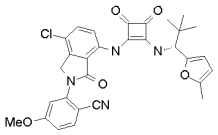
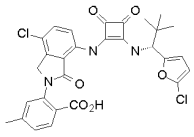
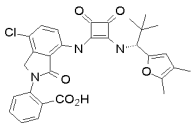
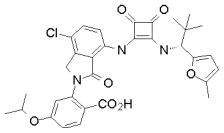
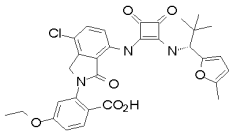
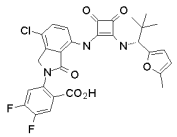
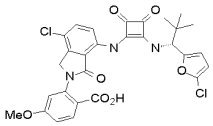
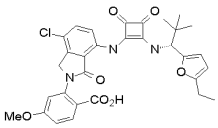
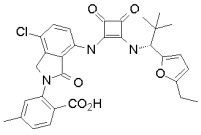
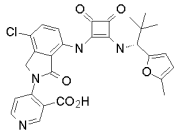
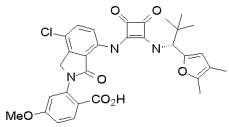
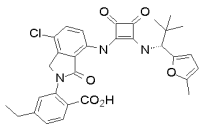
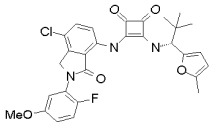
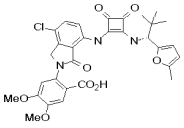
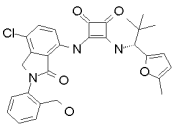
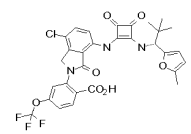
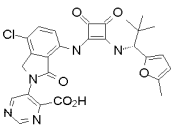
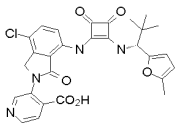
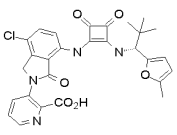
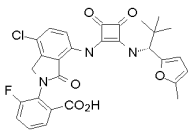
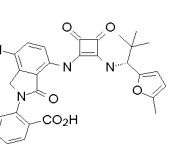
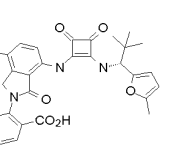
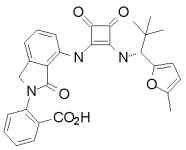
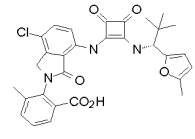
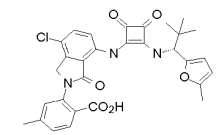
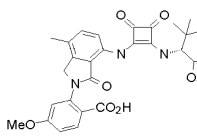
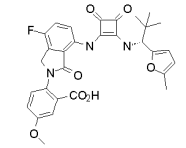
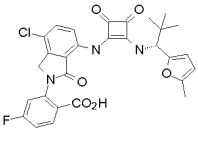
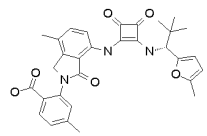
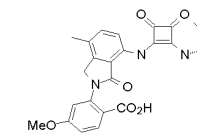
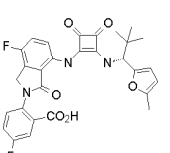
21. Соединение по п.1, имеющее формулу (A2)

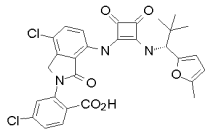
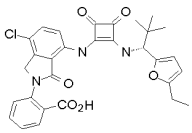
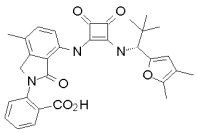
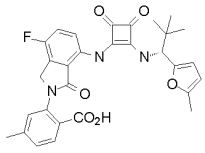
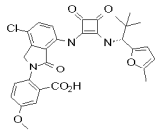
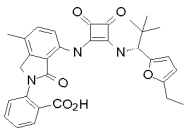
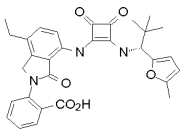
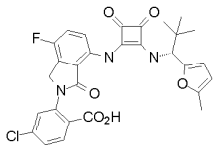
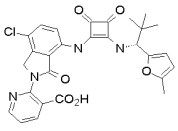
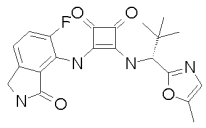
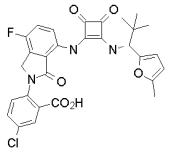
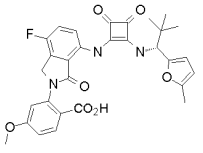
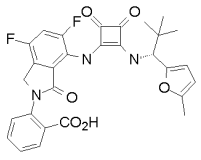


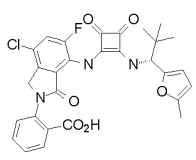
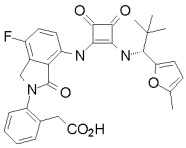
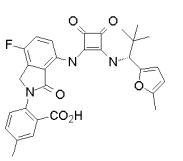
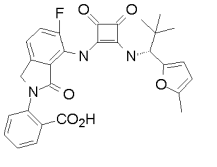
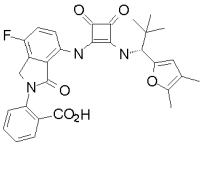
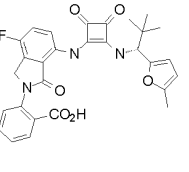
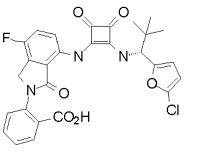
(A2)

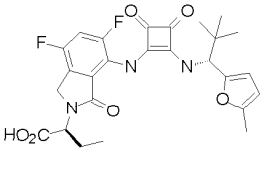
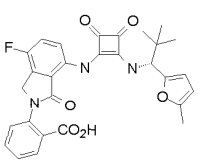
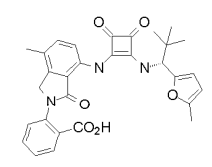
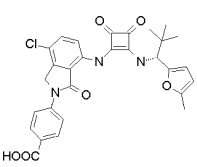
где R^{1a} выбран из CH_3 и Cl; R^{1b} представляет собой H или CH_3; R^3 представляет собой H или D; R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из атома галогена, -CN, -C_{1-4}алкила, -C_{1-4}алкоксигруппы, -C_{1-4}гидроксиалкила, -C_{1-4}галогеналкила, OCF_3, -CO_2R^a, -$CONR^aR^b$, -$C(O)R^a$, -$OC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)R^b$, -$CH_2CO_2R^a$ и R^a и R^b независимо выбраны из атома водорода, C_{1-4}алкила, C_{1-4}гидроксиалкила и C_{1-4}галогеналкила; R^{5a} и R^{5b} каждый независимо выбраны из H, F, Cl, Br и CH_3; R^{6a} и R^{6b} каждый независимо выбраны из H и CH_3; и R^7 выбран из группы, состоящей из метила, этила и C_{1-2}галогеналкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

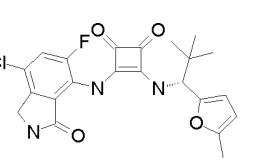
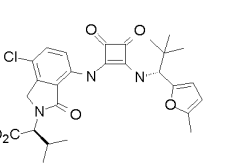
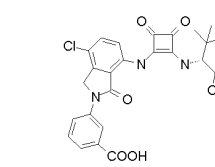
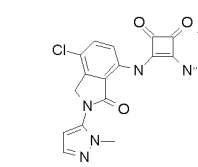
22. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из

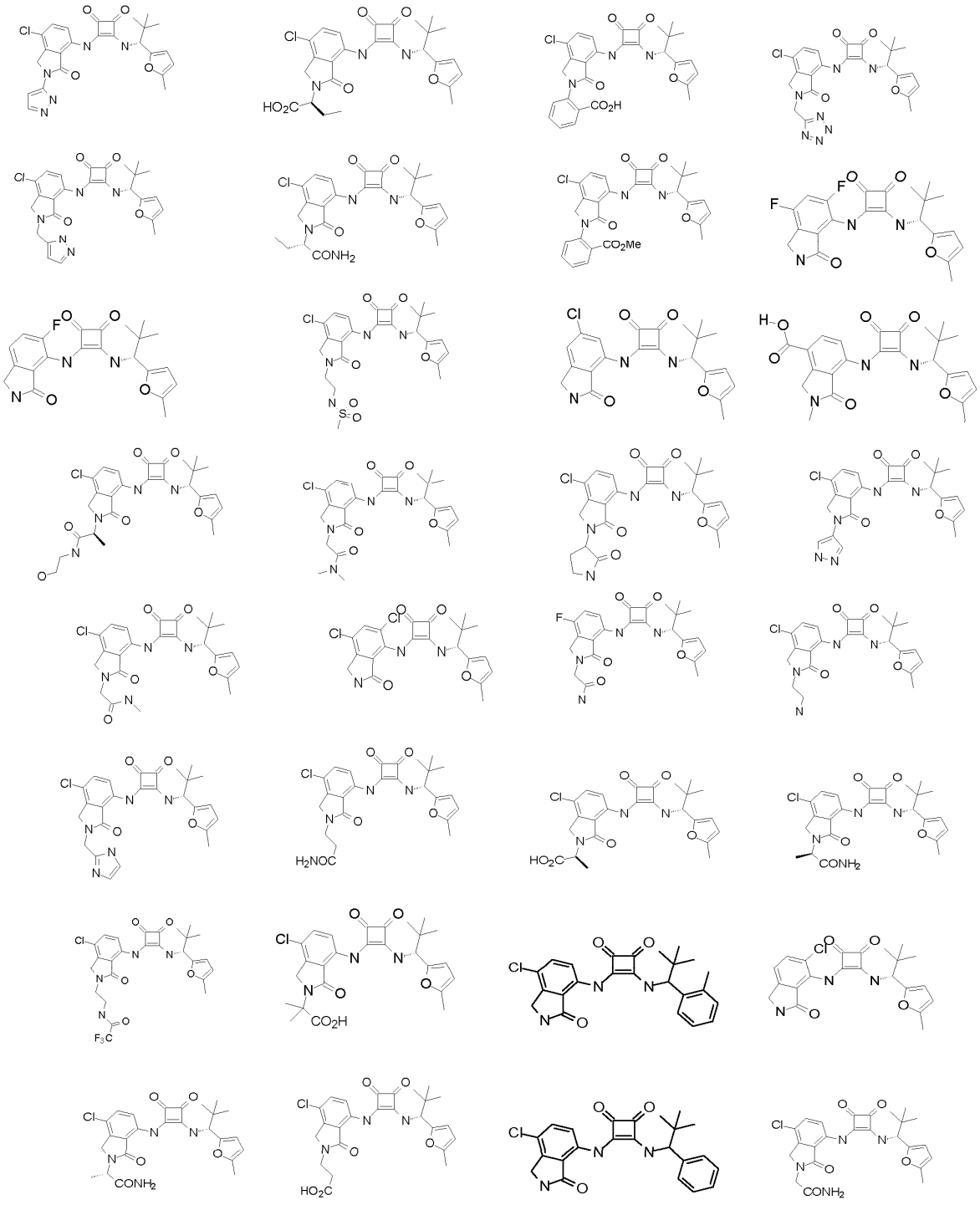

































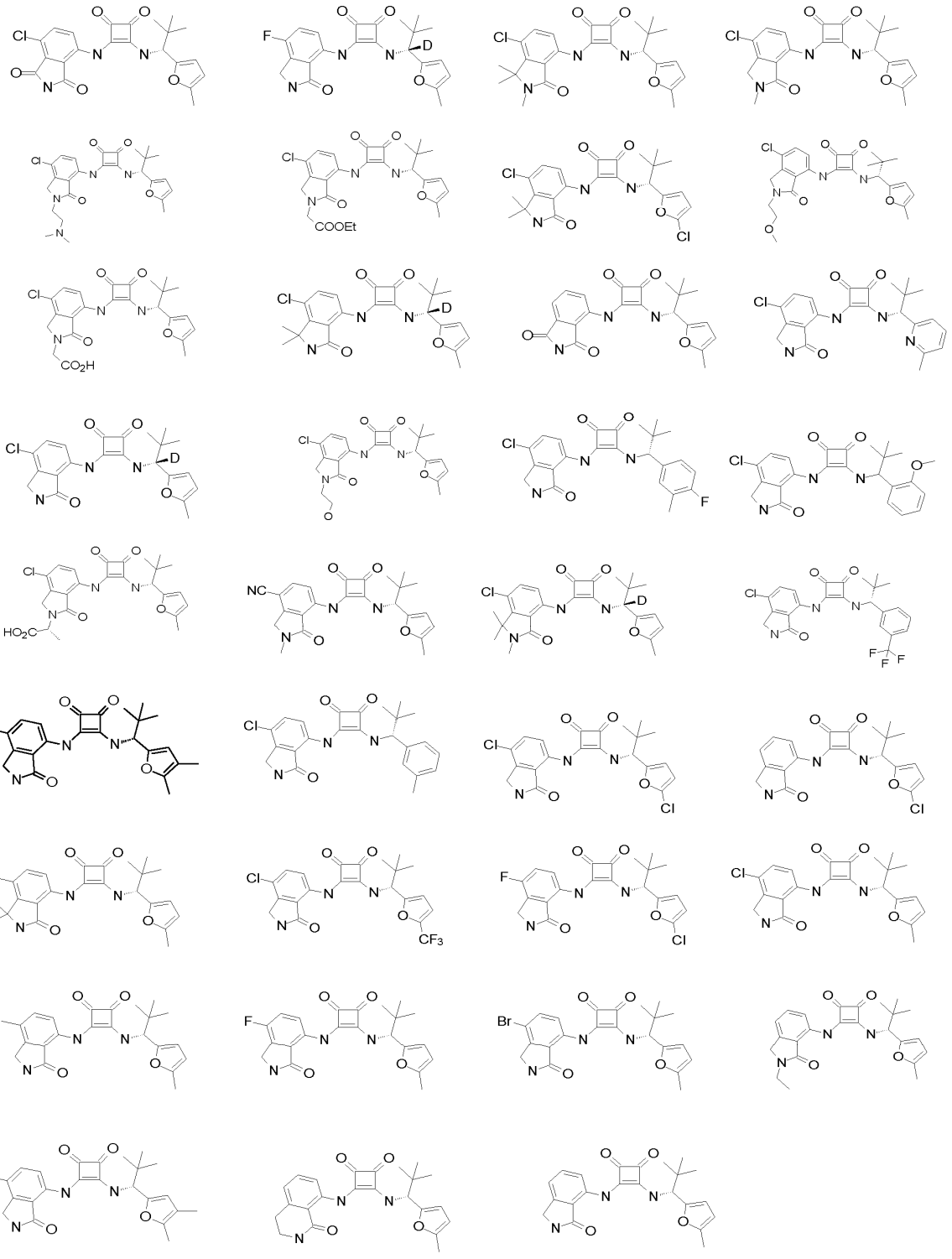














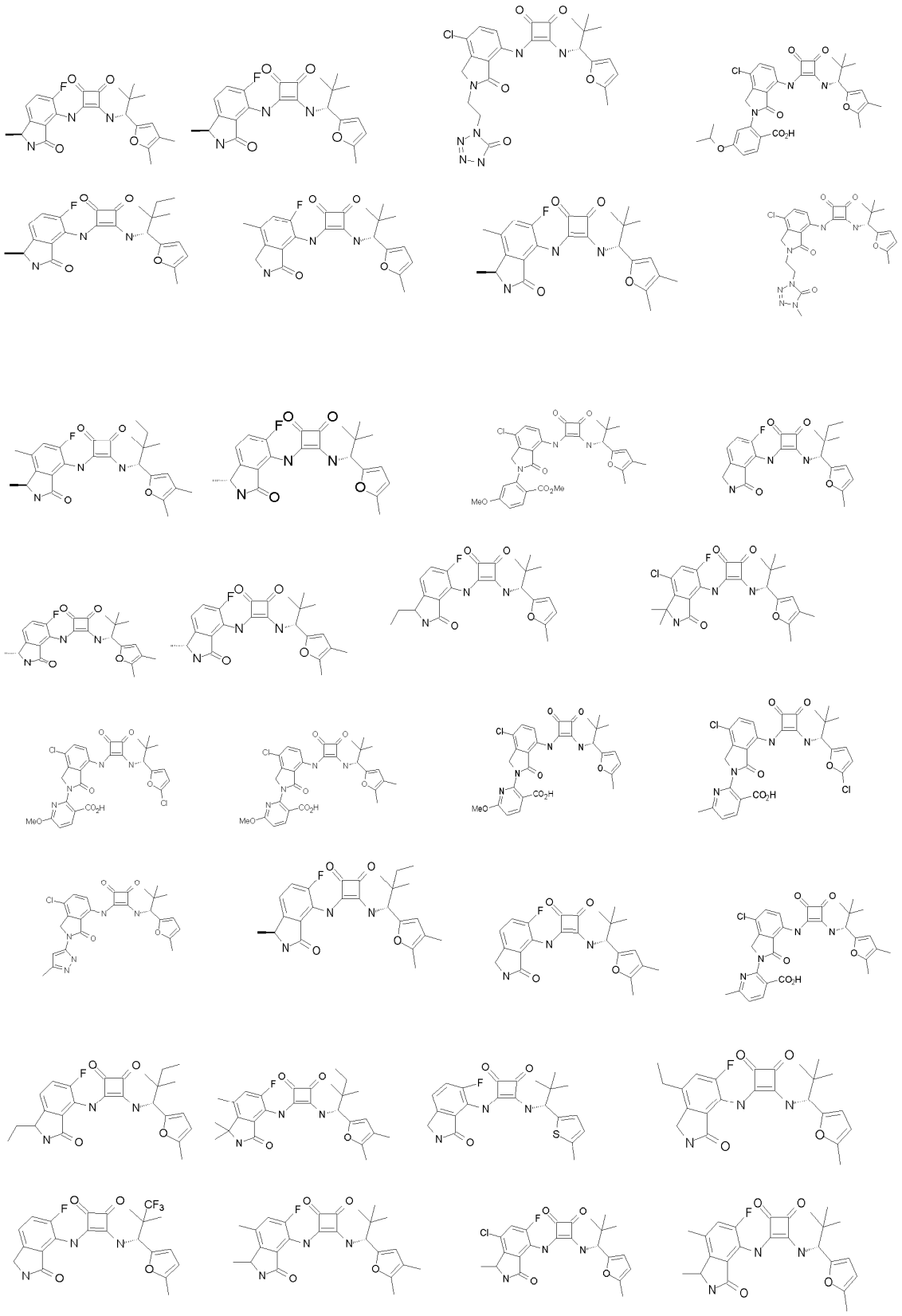








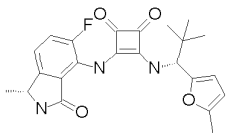
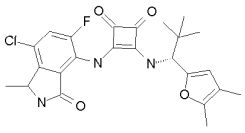
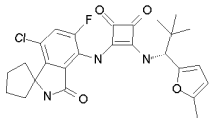
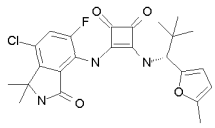
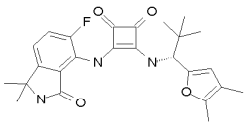
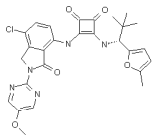
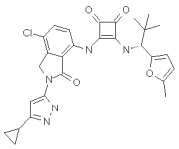
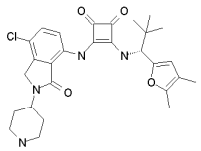
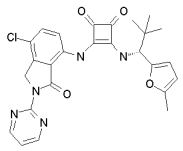
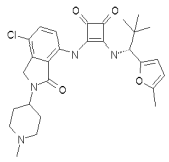
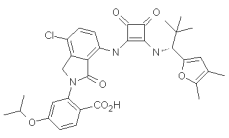
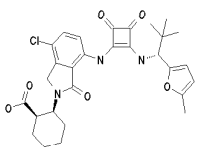
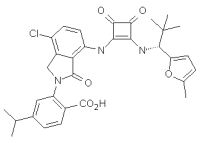
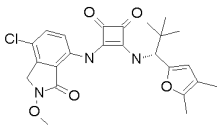
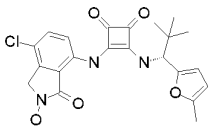
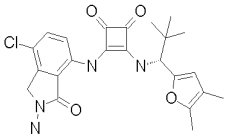
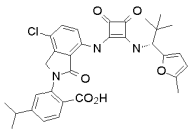
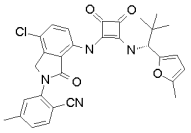
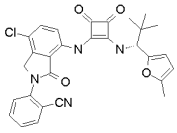
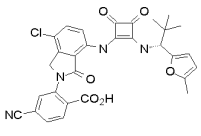
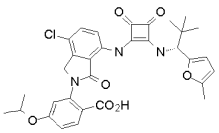
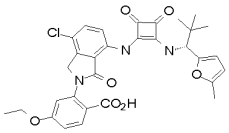
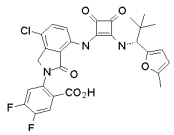
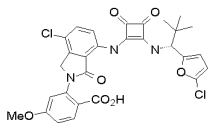
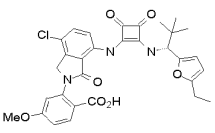
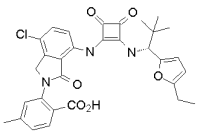
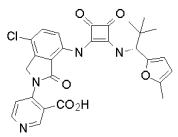
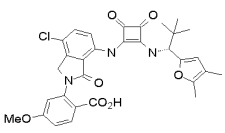
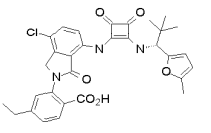
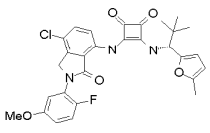
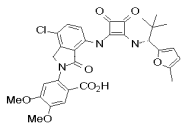
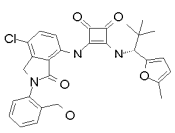
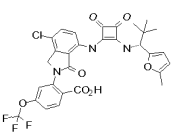
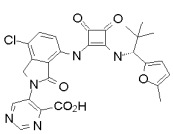
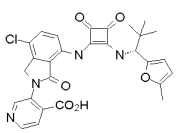
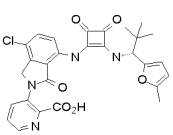





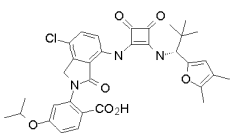
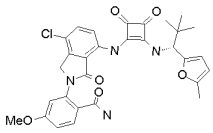
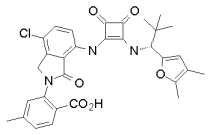
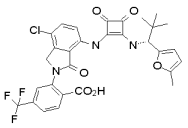
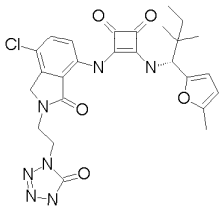
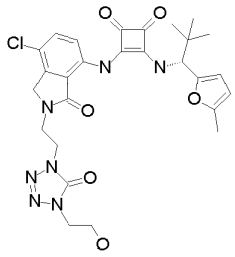
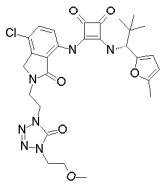
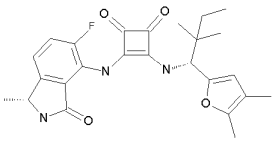
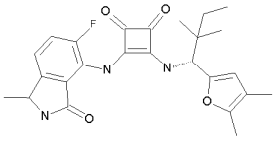
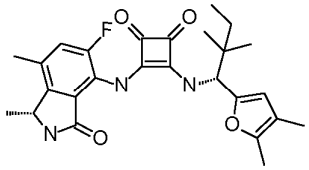
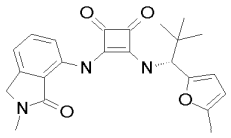
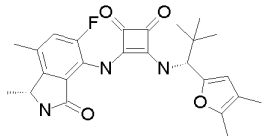
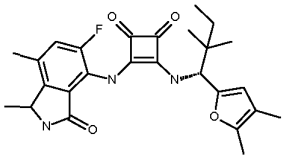











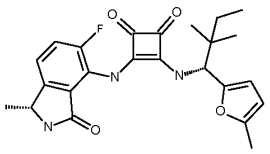
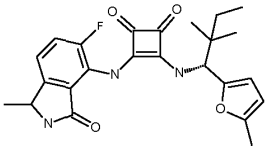
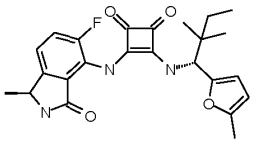
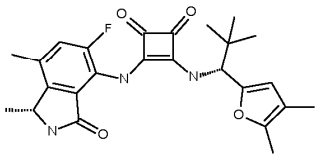
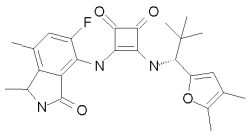
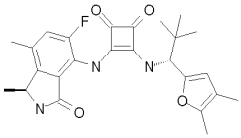
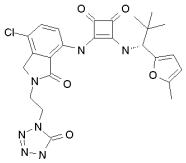
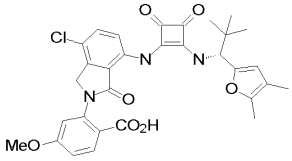
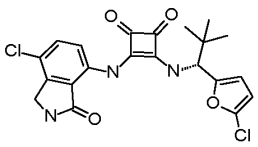
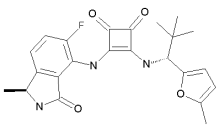
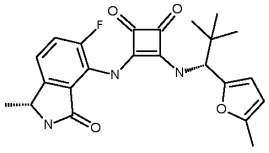
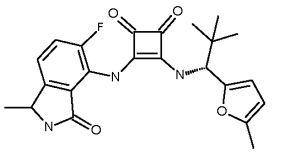
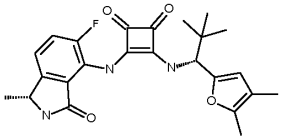
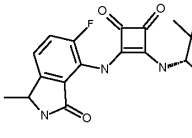
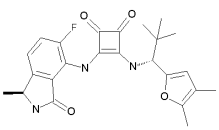





































И

.

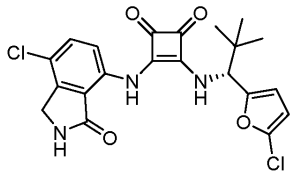
23. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из

И

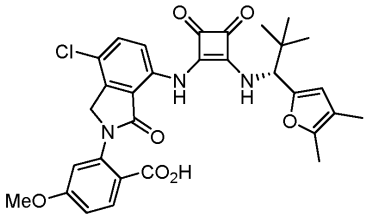
.

24. Соединение по п.1, имеющее формулу



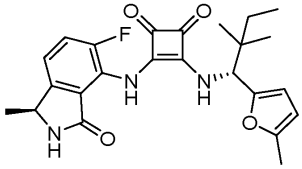
или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п.1, имеющее формулу



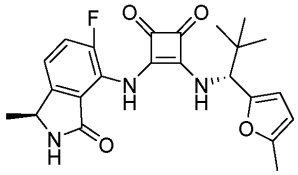
или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п.1, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по п.1, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

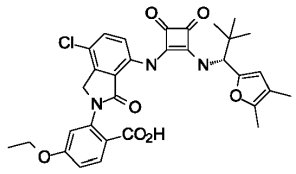
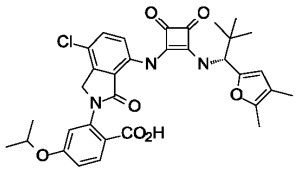
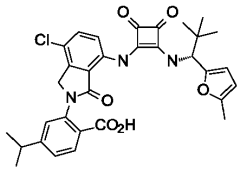
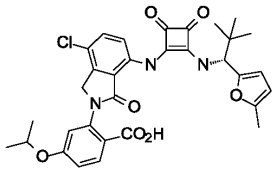
28. Фармацевтическая композиция для лечения CXCR2- и/или CCR6-опосредуемого заболевания, содержащая соединение по любому из пп.1-27 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

29. Способ лечения CXCR2- и/или CCR6-опосредуемого заболевания или патологического состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-27, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.28.

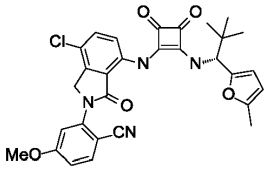
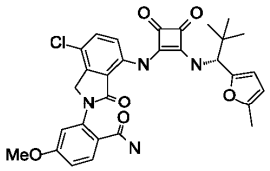
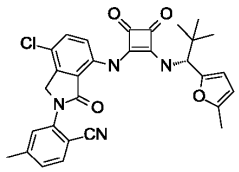
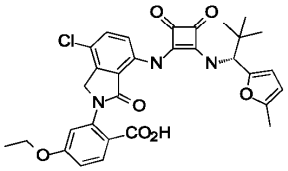
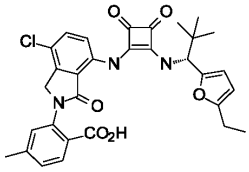
30. Способ по п.29, где заболевание или патологическое состояние представляет собой острое или хроническое воспалительное нарушение.

31. Способ по п.30, где указанное острое или хроническое воспалительное нарушение представляет собой псориаз, сухость глаз, атеросклероз, дискоидную красную волчанку, ревматоидный артрит, обыкновенную волчанку, вызванный облучением легочный фиброз, аутоиммунный буллезный дерматоз (AIBD), хроническое обструктивное заболевание легких или вызванное озоном воспаление дыхательных путей.

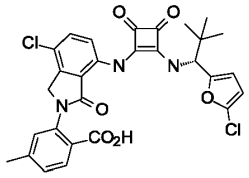
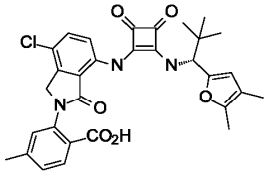
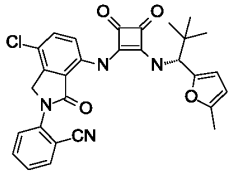
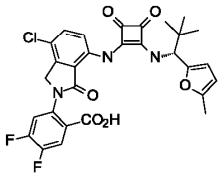
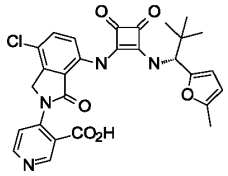
32. Способ по п.29, где заболевание представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из следующих заболеваний: кожная Т-клеточная лимфома, неходжкинская лимфома, грибовидный микоз, педжетоидный ретикулез, синдром Сезари, гранулематозная слабая кожа, лимфатоидный папулез, хронический лихеноидный парапсориаз, острый лихеноидный и вариолиформный парапсориаз, кожная Т-клеточная лимфома CD30+, вторичная кожная крупноклеточная лимфома CD30+, негрибовидномикозная CD30 кожная Т-крупноклеточная лимфома, плейоморфная Т-клеточная лимфома, лимфома Леннерта, подкожная Т-клеточная лимфома, лимфангиома, бластическая NK-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, рак головы и шеи, плоскоклеточный рак, рабдомиосаркома, карцинома легкого Льюиса, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома пищевода, аденокарцинома пищевода, светлоклеточный рак (RCC), рак прямой и толстой кишки (CRC), острая миелоцитарная лейкемия (AML), рак груди, рак желудка, мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома простаты (SCNC), рак печени, глиобластома, рак печени, плоскоклеточная карцинома полости рта, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, внутрипеченочный холангиогенный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, рак кости, метастазы и рак носоглотки.

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.000		+++	+++
1.001		+++	+++
1.002		+++	+++
1.003		+++	+++

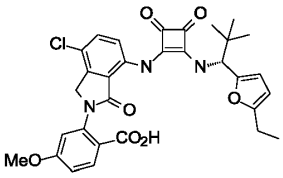
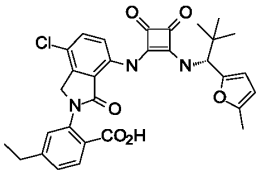
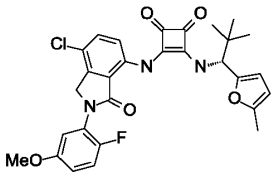
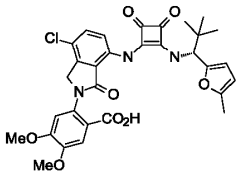
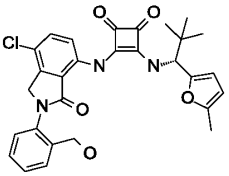
Фиг. 1A

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.004		++	+++
1.005		+++	+++
1.006		+	++
1.007		+++	+++
1.008		+++	++

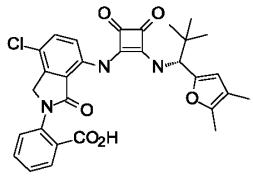
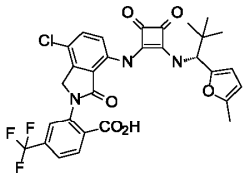
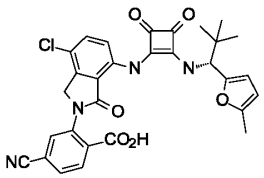
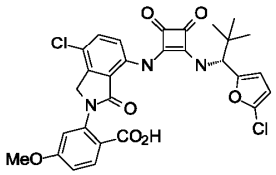
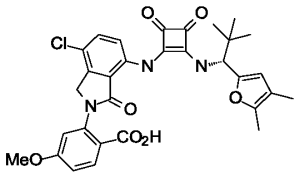
Фиг. 1B

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.009		+++	++
1.010		+++	+++
1.011		+++	+++
1.012		+++	++
1.013		+	+

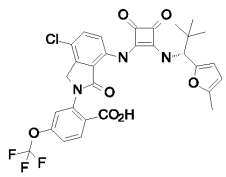
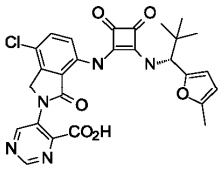
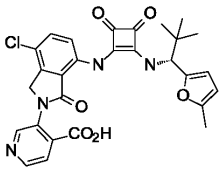
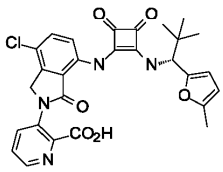
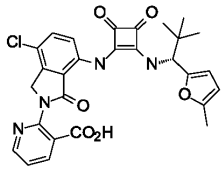
Фиг. 1C

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.014		+++	+++
1.015		+++	++
1.016		++	++
1.017		+++	++
1.018		+++	+++

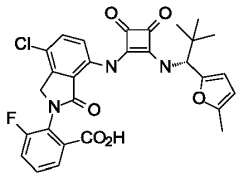
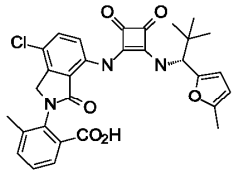
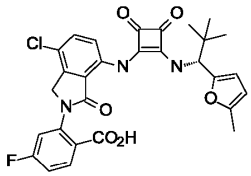
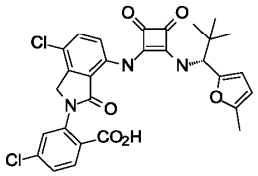
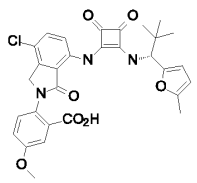
Фиг. 1D

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.019		+++	+++
1.020		+++	++
1.021		+	+
1.022		+++	+++
1.023		+++	+++

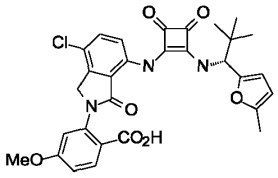
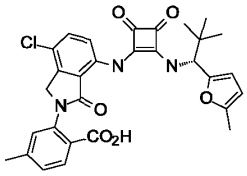
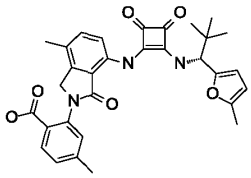
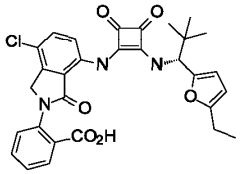
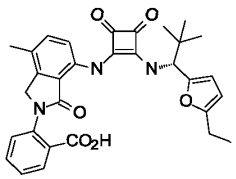
Фиг. 1E

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.024		+++	++
1.025		+	+
1.026		+++	+
1.027		+++	+
1.028		+++	++

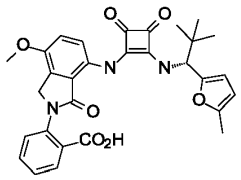
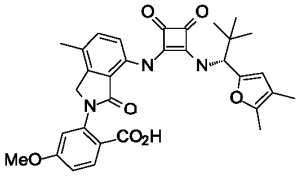
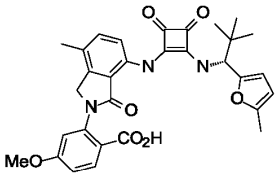
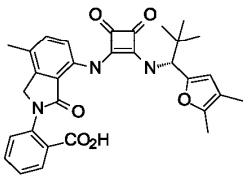
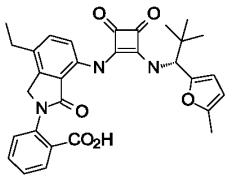
Фиг. 1F

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.029		+++	++
1.030		+++	++
1.031		+++	++
1.032		+++	++
1.033		+++	++

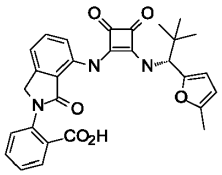
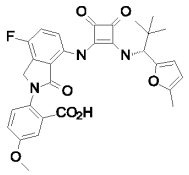
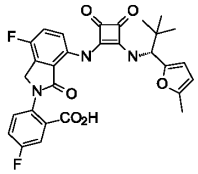
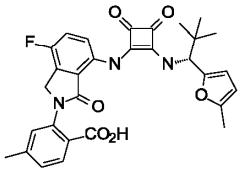
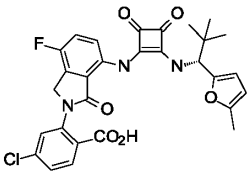
Фиг. 1G

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.034		+++	++
1.035		+++	++
1.036		++	++
1.037		+++	++
1.038		+++	++

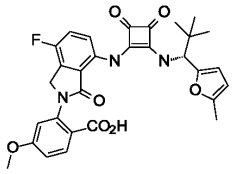
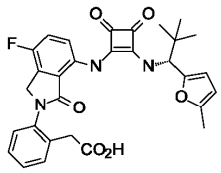
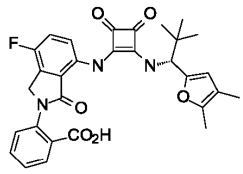
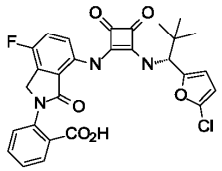
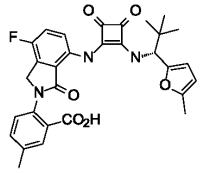
Фиг. 1H

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.039		+	+
1.040		+++	++
1.041		+++	++
1.042		+++	++
1.043		+++	++

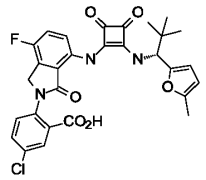
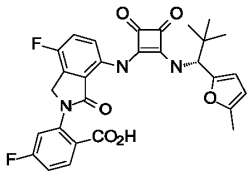
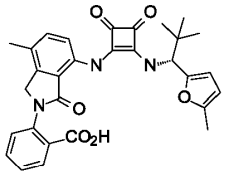
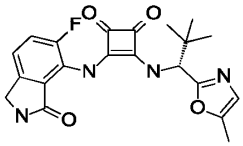
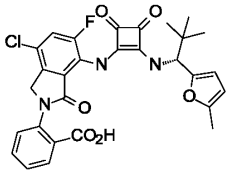
Фиг. 1I

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.044		+++	++
1.045		+++	+
1.046		+++	+
1.047		+++	++
1.048		+++	+

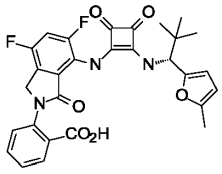
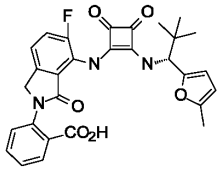
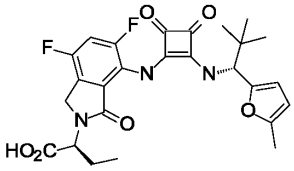
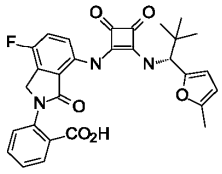
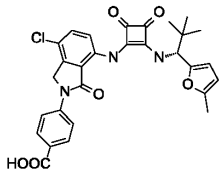
Фиг. 1J

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.049		+++	++
1.050		+++	++
1.051		+++	++
1.052		+++	++
1.053		+++	++

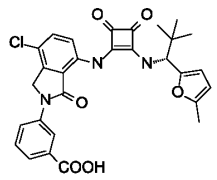
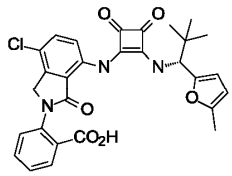
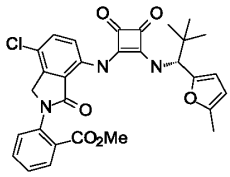
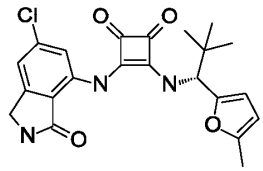
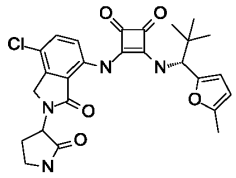
Фиг. 1K

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.054		+++	+
1.055		+++	++
1.056		+++	++
1.057		+	+++
1.058		+++	+

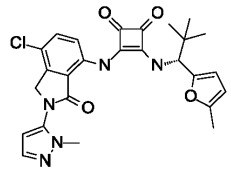
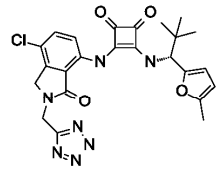
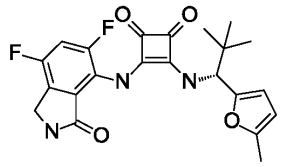
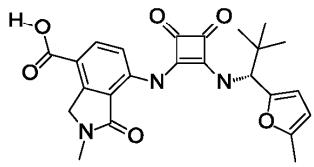
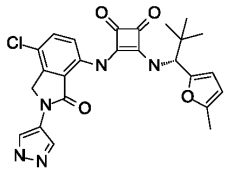
Фиг. 1L

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.059		+++	+
1.060		++	+
1.061		+++	+
1.062		+++	++
1.063		+++	+++

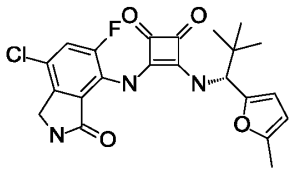
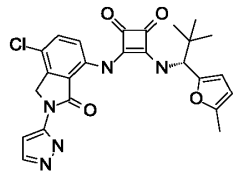
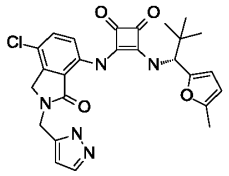
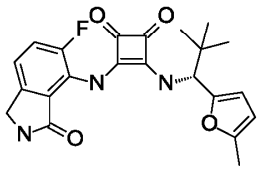
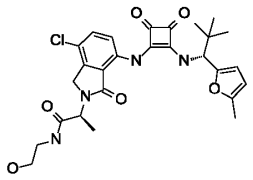
Фиг. 1M

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.064		+++	++
1.065		+++	++
1.066		+++	++
1.067		++	+++
1.068		+++	+++

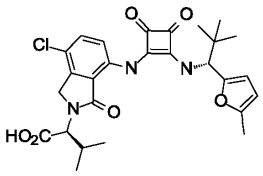
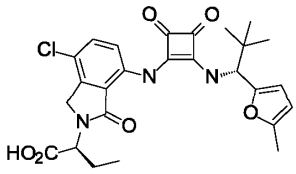
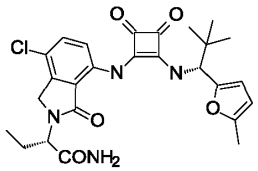
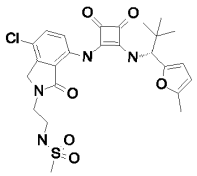
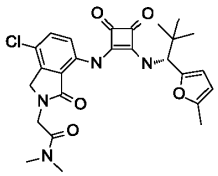
Фиг. 1N

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.069		++	+++
1.070		++	+
1.071		+++	+++
1.072		+	+
1.073		+++	+++

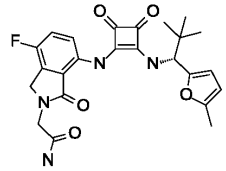
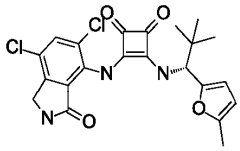
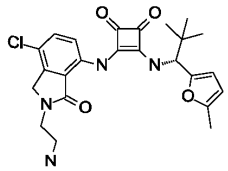
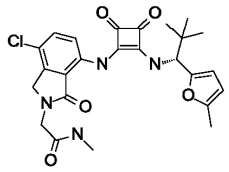
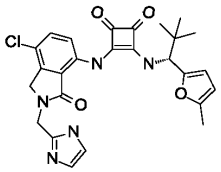
Фиг. 1O

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.074		+++	+++
1.075		+++	+++
1.076		+++	+++
1.077		+++	+++
1.078		++	+++

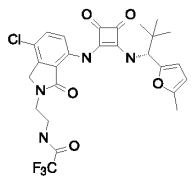
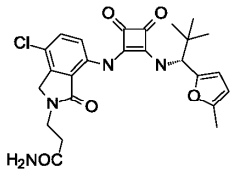
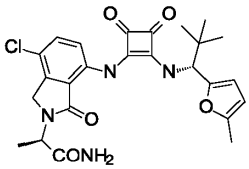
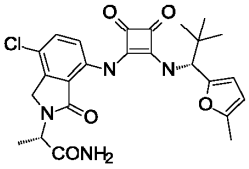
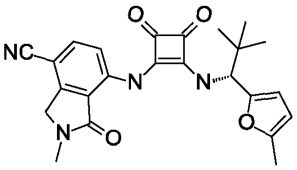
Фиг. 1P

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.079		+++	+++
1.080		+++	++
1.081		+++	+++
1.082		+++	+++
1.083		+++	+++

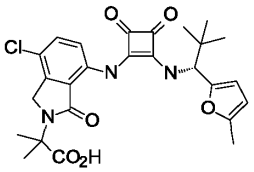
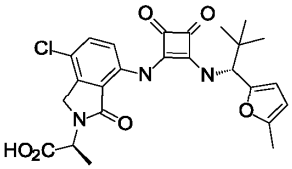
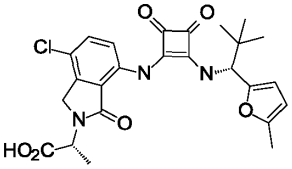
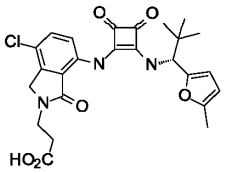
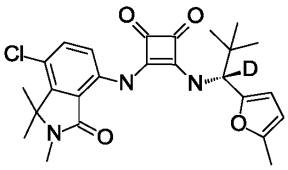
Фиг. 1Q

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.084		+++	+++
1.085		+++	+++
1.086		++	+++
1.087		+++	+++
1.088		+++	+++

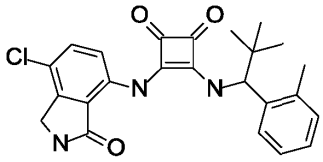
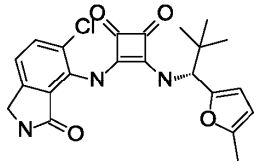
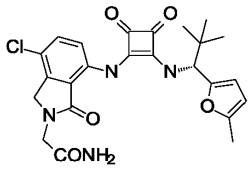
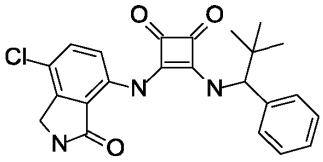
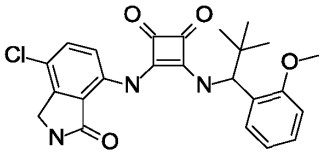
Фиг. 1R

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.089		++	+++
1.090		++	+++
1.091		++	+++
1.092		+++	+++
1.093		++	+

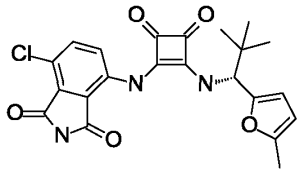
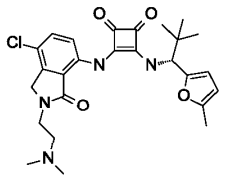
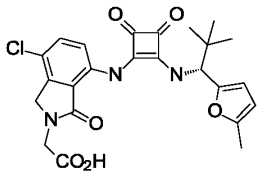
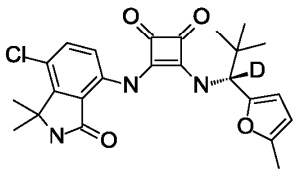
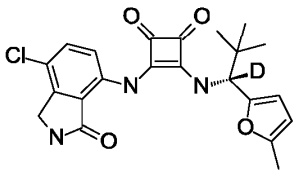
Фиг. 1S

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.094		++	++
1.095		+++	++
1.096		+++	++
1.097		+++	++
1.098		+++	+++

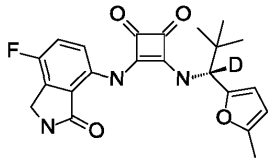
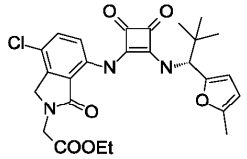
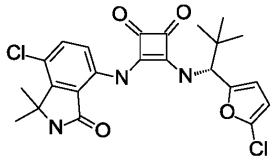
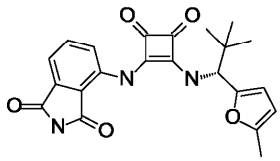
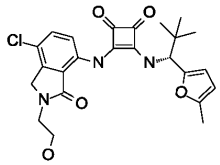
Фиг. 1T

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.099		++	+
1.100		+	+++
1.101		++	+++
1.102		++	+++
1.103		++	+

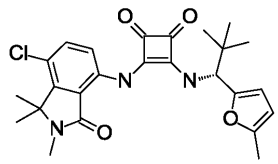
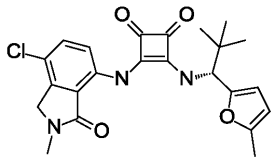
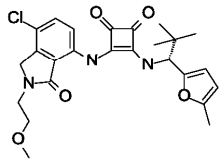
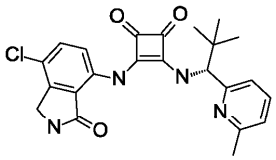
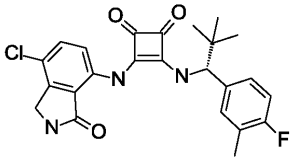
Фиг. 1U

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.104		+++	+++
1.105		++	++
1.106		+++	++
1.107		+++	+++
1.108		+++	+++

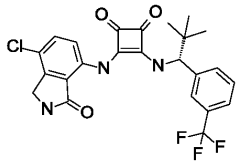
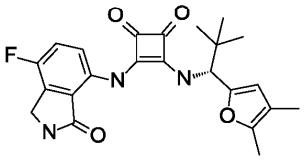
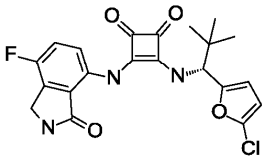
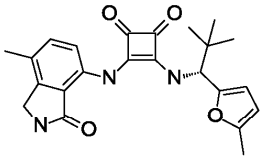
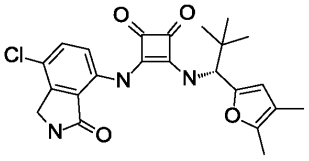
Фиг. 1V

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.109		+++	+++
1.110		++	+++
1.111		+++	+++
1.112		+++	+++
1.113		+++	+++

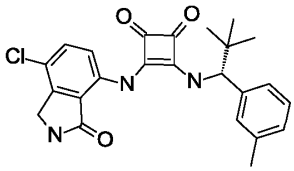
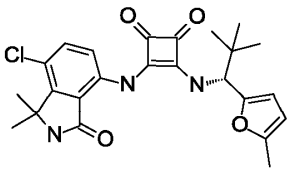
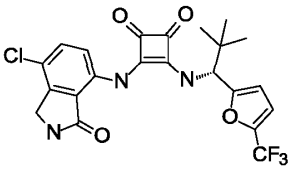
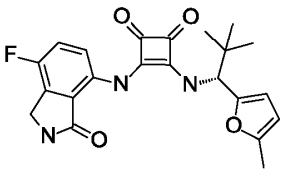
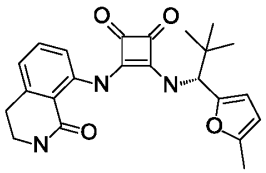
Фиг. 1W

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.114		+++	+++
1.115		+++	+++
1.116		+++	++
1.117		+++	+++
1.118		++	++

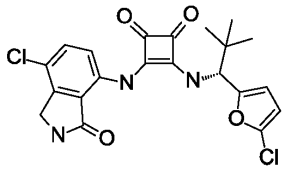
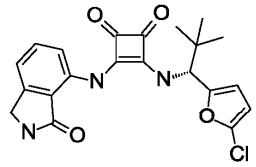
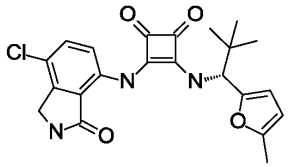
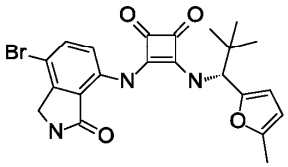
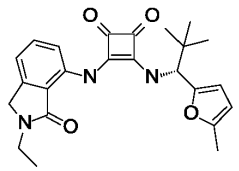
Фиг. 1X

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.119		++	+
1.120		+++	+++
1.121		+++	+++
1.122		+++	+++
1.123		+++	+++

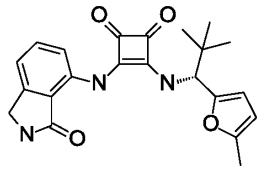
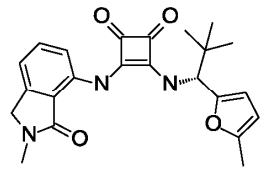
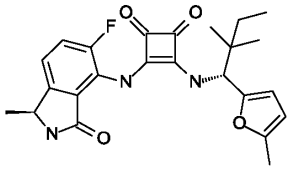
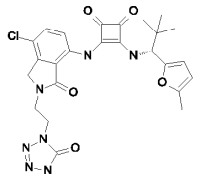
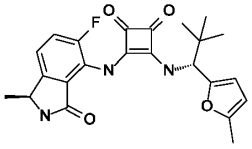
Фиг. 1Y

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.124		+++	+++
1.125		+++	+++
1.126		+++	++
1.127		+++	+++
1.128		+++	+++

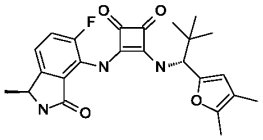
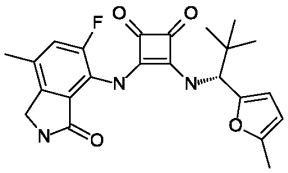
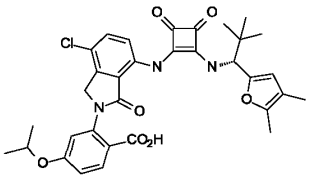
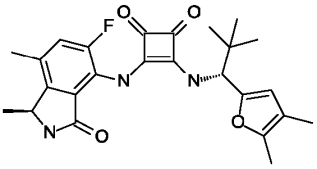
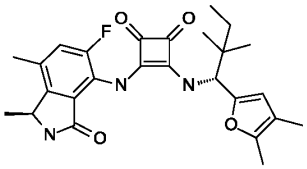
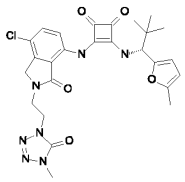
Фиг. 1Z

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.129		+++	+++
1.130		+++	+++
1.131		+++	+++
1.132		+++	+++
1.133		+++	+++

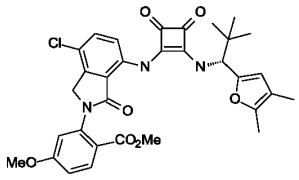
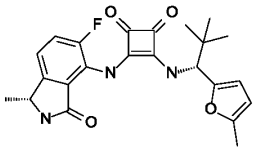
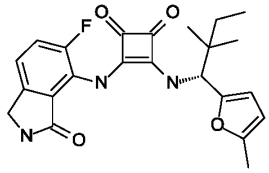
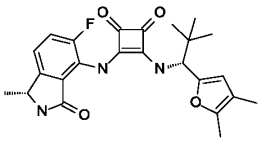
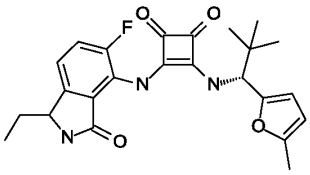
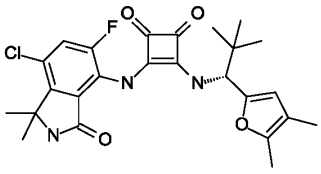
Фиг. 1AA

		CCR6 IC_{50}	CXCR2 IC_{50}
1.134		+++	+++
1.135		+++	+++
1.136		+++	+++
1.137		+++	
1.138	и энантиомер 	+++	+++

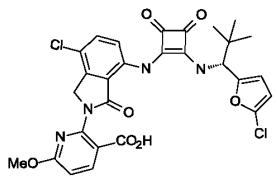
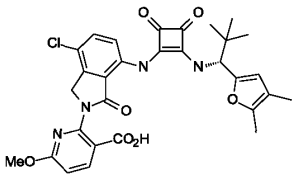
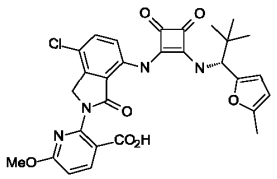
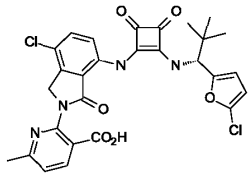
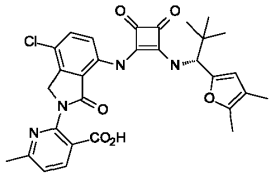
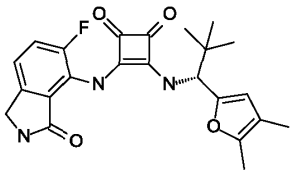
Фиг. 1AB

	и энантиомер		
1.139		+++	+++
1.140		+++	+++
1.141		+++	+
1.142		++	+++
1.143		+++	+++
1.144		+++	+++

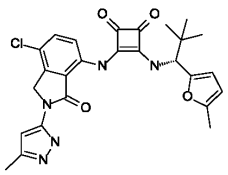
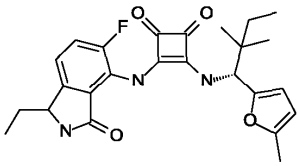
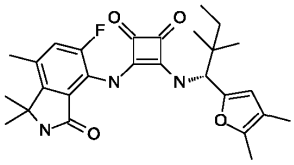
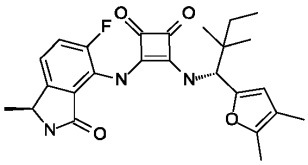
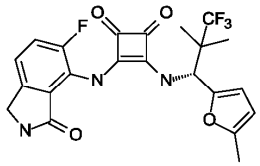
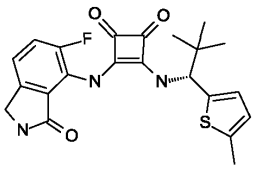
Фиг. 1AC

1.145		+++	+
	и энантиомер		
1.146		+++	+++
1.147		+++	+++
	и энантиомер		
1.148		+++	+++
1.149		+++	+++
1.150		+++	+++

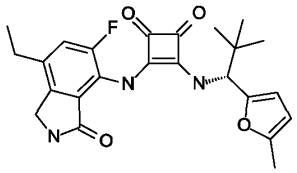
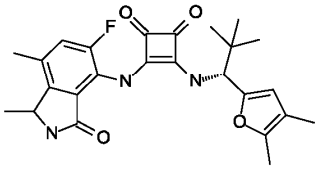
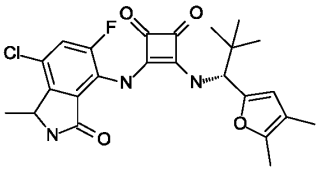
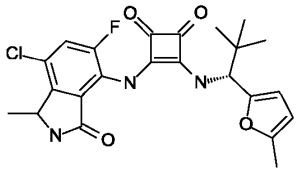
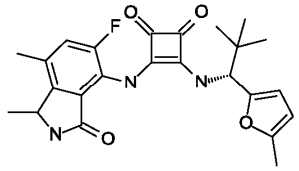
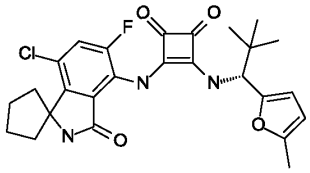
Фиг. 1AD

1.151		+++	++
1.152		+++	++
1.153		+++	++
1.154		+++	++
1.155		+++	++
1.156		+++	+++

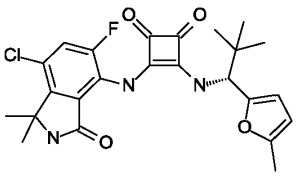
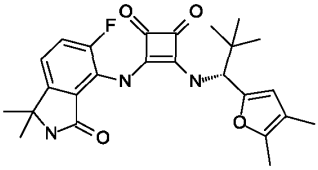
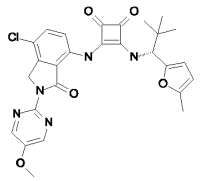
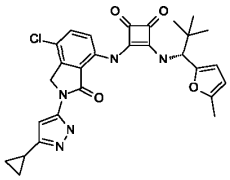
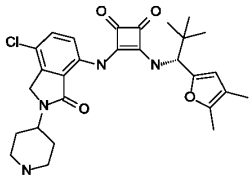
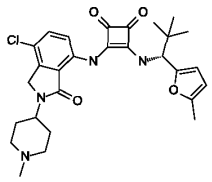
Фиг. 1AE

1.157		+++	+++
1.158		+++	+++
1.159		+++	+++
1.160		+++	+++
1.161		+++	+++
1.162		+++	+++

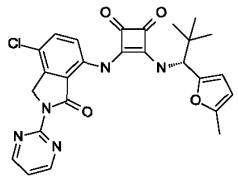
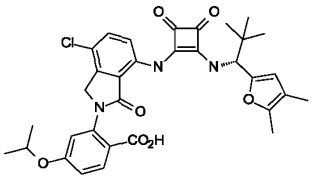
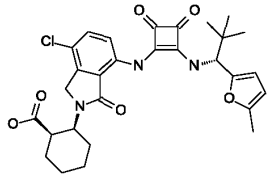
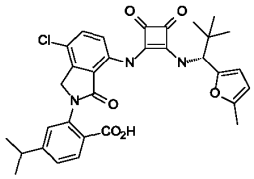
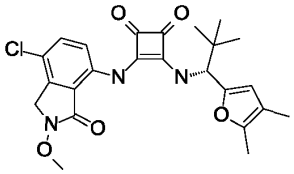
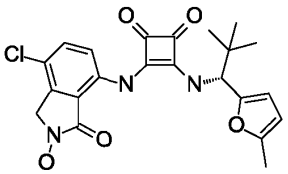
Фиг. 1AF

1.163		+++	+++
1.164		+++	+++
1.165		+++	+++
1.166		+++	+++
1.167		+++	+++
1.168		+++	+++

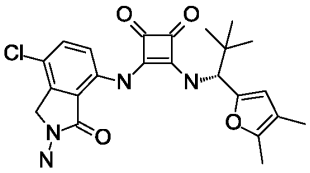
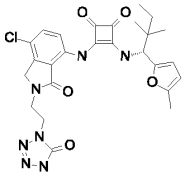
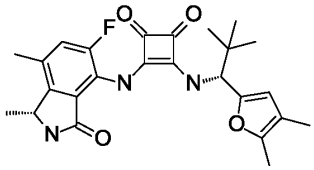
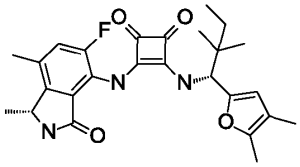
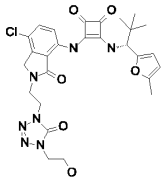
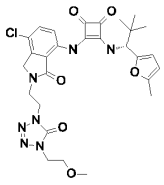
Фиг. 1AG

1.169		+++	+++
1.170		+++	+++
1.171		+++	++
1.172		+++	++
1.173		+++	++
1.174		+++	++

Фиг. 1АН

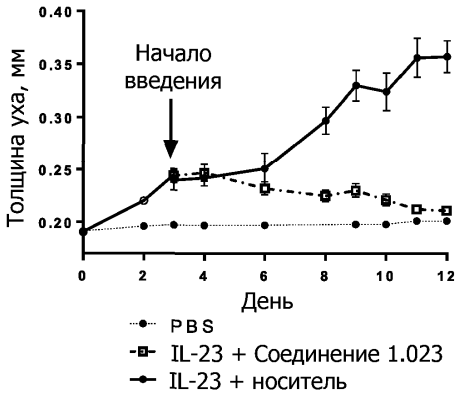
1.175		+++	+++
1.176		+++	+++
1.177		+++	+
1.178		+++	++
1.179		+++	+++
1.180		+++	+++

Фиг. 1AI

1.181		+++	++
1.182		+++	++
1.183		+++	+++
1.184		+++	++
1.185		+++	+++
1.186		+++	++

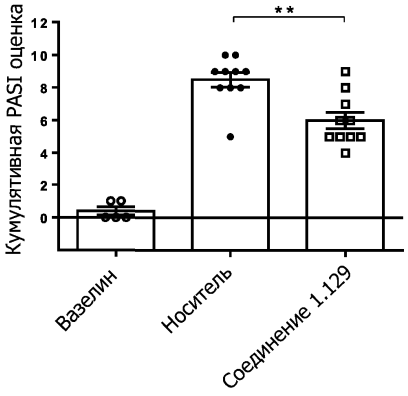
Фиг. 1AJ

Соединение 1.023 в тесте с IL-23-индуцируемым опуханием уха



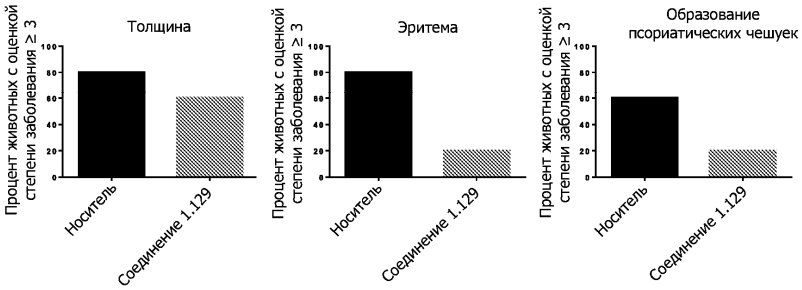
Фиг. 2

PASI оценка у мышей, которым вводили соединение 1.129 в модели псориаза, индуцированного имиквимодом



Фиг. 3

Оценки толщины, эритемы и образования псориатических чешуек ≥3 у мышей, которым вводили соединение 1.129, в сравнении с мышами, которым вводили только носитель, в модели псориаза, индуцированного имиквимодом



Фиг. 4