

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036160

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 475/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201591420

(22) Дата подачи заявки
2014.03.14

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 61/793,113; 14305361.9

(32) 2013.03.15; 2014.03.13

(33) US; EP

(43) 2016.02.29

(86) PCT/US2014/029270

(87) WO 2014/144737 2014.09.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖЕН КАР ЛЛС (BM);
САНОФИ (FR)

(72) Изобретатель:
Д'Агостино Лаура Акуллиан, Сжин
Роберт Тжин Тхам, Ниу Декианг,
Макдоналд Джозеф Джон, Чжу
Чжэньдон, Лю Хайбо, Маздиясни
Ормоз, Петтер Расселл К., Сингх
Джасвиндер, Барраг Матье, Гросс
Александр, Мунсон Марк, Харви
Даррен, Сколте Эндрю, Маниар
Сахин (US)

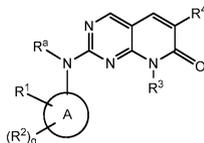
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-20050009849
US-A1-20100185419
US-A1-20040087600
US-A-5952342
US-A1-20120258967
US-A1-20100105667
US-A-5952333
US-A1-20110117073
US-A1-20100048552

ZHOU et al. A Structure-guided Approach to
Creating Covalent FGFR Inhibitors, Chem Biol, 2010,
Vol. 17, pg. 1-23; p. 1, abstract; pg. 7, para 1-2; pg.
8, para 3; pg. 14, Figure 1; pg. 15, Figure 2; pg. 21,
Table 1

US-A1-20110224432
WO-A1-2012138975

(57) В изобретении предложены соединения общей формулы I-h



I-h

подходящие для применения в качестве ингибиторов протеинкиназ, и их фармацевтически приемлемые композиции.

B1

036160

036160 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/793113, поданной 15 марта 2013 г., и заявки на европейский патент № EP14305361, поданной 13 марта 2014 г., содержание каждой из которых включено в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для применения в качестве ингибиторов протеинкиназ. В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций для лечения различных расстройств.

Уровень техники

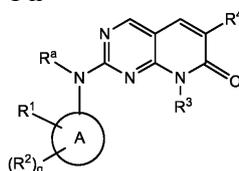
Поиску новых терапевтических агентов в последние годы значительно содействовало лучшее понимание структуры ферментов и других биомолекул, связанных с заболеваниями. Одним из классов ферментов, которые являются объектом обширных исследований, являются протеинкиназы.

Протеинкиназы представляют собой большое семейство структурно родственных ферментов, которые отвечают за управление различными процессами переноса сигналов в клетках. На основании сохранения структуры и каталитической функции полагают, что протеинкиназы произошли от общего предкового гена. Почти все киназы содержат схожий каталитический домен из 250-300 аминокислот. Киназы могут быть классифицированы на семейства по субстратам, которые они фосфорилируют (например, протеин-тирозин, протеин-серин/треонин, липиды и т.д.).

В целом, протеинкиназы опосредуют внутриклеточные сигнальные пути путем воздействия на перенос фосфорила от трифосфата нуклеозида к белковому акцептору, который задействован в сигнальном пути. Прохождение указанного фосфорилирования действует как молекулярный выключатель, который может модулировать или регулировать биологическую функцию белковой мишени. Указанное фосфорилирование в конечном счете запускается в ответ на ряд внеклеточных и иных стимулов. Примеры указанных стимулов включают стрессовые сигналы, полученные из окружающей среды, и химические стрессовые сигналы (например, осмотический шок, тепловой шок, ультрафиолетовое излучение, бактериальный эндотоксин и H_2O_2), цитокины (например, интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли α (ФНО- α)) и факторы роста (например, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и фактор роста фибробластов (FGF)). Внеклеточный стимул может оказывать влияние на один или более клеточных ответов, связанных с ростом, миграцией, дифференцировкой клеток, секрецией гормонов, активацией факторов транскрипции, сокращением мышц, метаболизмом глюкозы, контролем синтеза белков и регуляцией клеточного цикла. Многие заболевания связаны с патологическими клеточными реакциями, вызванными процессами, опосредованными протеинкиназами, как описано выше. Указанные заболевания включают, но не ограничиваются ими, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания костей, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера и гормональные заболевания. Соответственно, существует потребность в нахождении ингибиторов протеинкиназ, подходящих для применения в качестве терапевтических агентов.

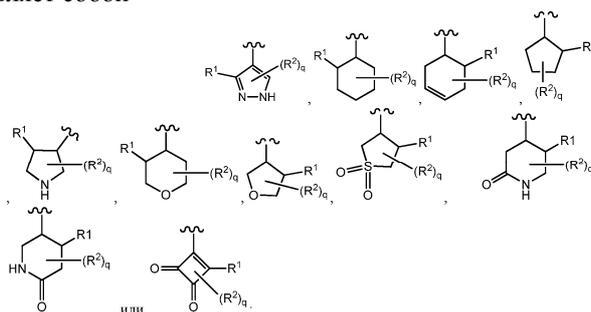
Краткое описание изобретения

Было установлено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве ингибиторов одной или более протеинкиназ. Такие соединения имеют общую формулу I-h

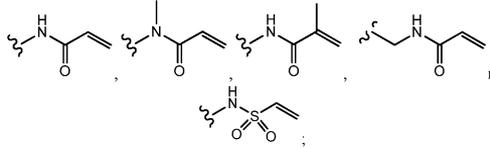


I-h

или их фармацевтически приемлемые соли,
где кольцо А представляет собой

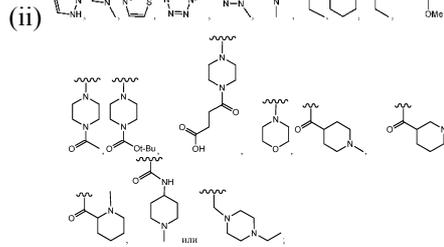
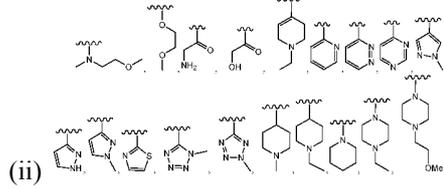


R^1 представляет собой



каждый R^2 независимо представляет собой:

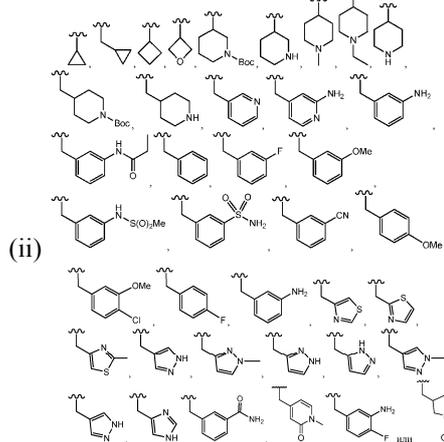
(i) C_{1-6} алкил, галоген, $-(C_{1-4})$ галогеналкил, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или $-N(R)_2$ или



где каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой:

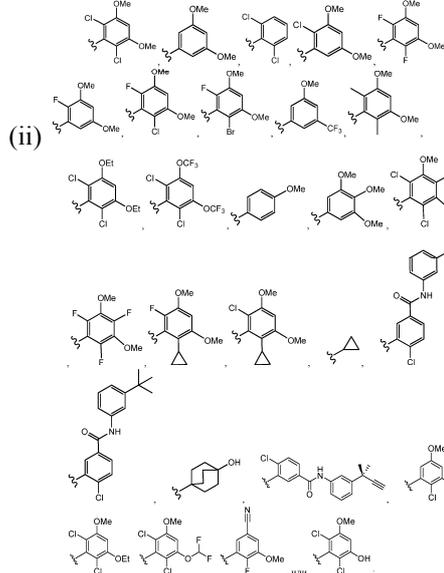
(i) водород, C_{2-6} алкенил или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, оксо, $-OR'$ или $-C(O)O(C_{1-6})$ алкила); или



каждый R' независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^4 выбран из:

(i) C_{1-6} алкила или



R^a представляет собой водород и q равно 0-2.

Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции подходят для применения для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний, связанных с патологическими клеточными реакциями, вызванными процессами, опосредованными протеинкиназами. Такие заболевания, расстройства или состояния включают заболевания, расстройства или состояния, опосредованные FGFR4.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - изменение массы FGFR4 под действием I-1.

Фиг. 2 - данные, показывающие, что соединение I-69 обладает долгосрочным действием (PDA) в отношении сигнальной системы pFGFR4 в клетках MDA-MB-453 в соответствии со скоростью повторного синтеза FGFR4.

Фиг. 3 - данные, показывающие, что соединение I-1 обладает PDA в отношении сигнальной системы pFGFR4 в клетках MDA-MB-453 в соответствии со скоростью повторного синтеза FGFR4, тогда как его нековалентный обратимый аналог I-234 не обладает PDA.

Фиг. 4 - аминокислотная последовательность FGFR4 (SEQ ID NO. 1).

Подробное описание некоторых вариантов реализации

1. Общее описание соединений согласно настоящему изобретению.

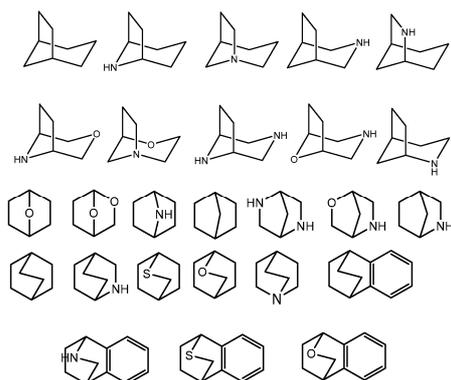
В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены необратимые ингибиторы FGFR4. В некоторых вариантах реализации такие соединения включают соединения формул, описанных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая из переменных является такой, как определено и описано в настоящей заявке.

2. Соединения и определения.

Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, описанные выше и дополнительно проиллюстрированные классами, подклассами и видами, представленными в настоящей заявке. Согласно настоящей заявке следует использовать следующие определения, если не указано иное. Для задач настоящего изобретения химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов в версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, содержания которых включены в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа", применяемый в настоящей заявке, означает линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или содержит одно или более ненасыщенных звеньев, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но не является ароматическим (и также в настоящей заявке называется "карбоциклом", "циклоалифатическим" или "циклоалкилом"), который имеет одно место присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах реализации "циклоалифатический" (или "карбоцикл" или "циклоалкил") относится к моноциклическому C₃-C₆-углеводороду, который является полностью насыщенным или содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но не является ароматическим, и имеет одно место присоединения к остальной части молекулы. Примерами алифатических групп являются линейные или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил. Термин "мостиковая бициклическая", применяемый в настоящей заявке, относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, содержащей по меньшей мере одну мостиковую связь. Согласно определению ИЮПАК "мостиковая связь" представляет собой неразветвленную цепь атомов, или атом или валентную связь, соединяющую две группы на концах мостиковой связи, где "группа на конце мостиковой связи" представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами скелетными атомами (за исключением атомов водорода). В некоторых вариантах реализации мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 кольцевых атомов и 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, указанные ниже, где каждая из групп присоединена к остальной части молекулы по любому замещаемому атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа возможно замещена одним или более заместителями, указанными для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно любой из замещаемых атомов азота

мостиковой бициклической группы является возможно замещенным. Примеры мостиковых бициклов включают



Термин "низший алкил" относится к C_{1-4} линейной или разветвленной алкильной группе. Примерами низших алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин "низший галогеналкил" относится к C_{1-4} линейной или разветвленной алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогенов.

Термин "гетероатом" означает один или более из кислорода, серы, азота или фосфора (включая любые окисленные формы азота, серы или фосфора; четвертичную форму любого азотистого основания или замещаемый азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

Термин "ненасыщенный", применяемый в настоящей заявке, означает, что фрагмент содержит одно или более ненасыщенных звеньев.

Термин "бивалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная, углеводородная цепь", применяемый в настоящей заявке, относится к бивалентной алкиленовой, алкениленовой и алкиниленовой цепям, которые являются линейными или разветвленными, как определено в настоящей заявке.

Термин "алкилен" относится к бивалентной алкильной группе. "Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т.е. $-(CH_2)_n-$, в которой n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменены на заместители. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Термин "алкенилен" относится к бивалентной алкенильной группе.

Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь и в которой один или более атомов водорода заменены на заместители. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Термин "циклопропиленил", применяемый в настоящей заявке, относится к бивалентной циклопропильной группе следующей структуры:



Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термин "арил", используемый отдельно или в качестве части большего фрагмента в "аралкиле", "аралкокси" или "арилоксиалкиле", относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим от пяти до четырнадцати кольцевых атомов, где по меньшей мере одно из колец в системе является ароматическим и где каждое из колец в системе содержит от трех до семи кольцевых атомов. Термин "арил" используют взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения "арил" относится к ароматической кольцевой системе. Примерами арильных групп являются фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., которые возможно содержат один или более заместителей. Также в объем термина "арил", применяемого в настоящей заявке, входят группы, в которых ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такие как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т.п.

Термины "гетероарил" и "гетероар-", используемые отдельно или в качестве частей большего фрагмента, например "гетероаралкил" или "гетероаралкокси", относятся к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14 π -электронов, распределенных в циклической системе; и содержащим, помимо атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Термин "гетероатом" относится к азоту, кислороду или сере и включает любые окисленные формы азота или серы и любые четвертичные формы азотистых оснований. Гетероарильные группы включают, без ограничений, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиазолил, триазолил, тет-

разолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-", применяемые в настоящей заявке, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, в которых радикал или место присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может являться моно- или бициклической. Термин "гетероарил" используют взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", любой из которых включает кольца, которые являются возможно замещенными. Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, где алкильный и гетероарильный фрагменты независимо являются возможно замещенными. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо", используются в настоящей заявке взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5-7-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому фрагменту, который является насыщенным или частично ненасыщенным и содержит, помимо атомов углерода, один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, определенных выше. В контексте кольцевых атомов гетероцикла термин "азот" включает замещенный азот. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы или азота, азот представляет собой N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или ⁺NR (как в N-замещенном пирролидиниле).

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому из гетероатомов или атомов углерода, которые обеспечивают получение стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может являться возможно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничений, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diazepинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используются в настоящей заявке взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, в которых радикал или место присоединения находится в гетероциклическом кольце. Гетероциклическая группа может являться моно- или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильный и гетероциклильный фрагменты независимо являются возможно замещенными.

Термин "частично ненасыщенный", применяемый в настоящей заявке, относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" охватывает кольца, имеющие несколько участков ненасыщенности, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, определенные в настоящей заявке.

Как описано в настоящей заявке, некоторые соединения согласно настоящему изобретению содержат "частично замещенные" фрагменты. В целом, термин "замещенный", независимо от наличия предшествующего термина "возможно", означает, что один или более атомы водорода указанного фрагмента заменены на подходящий заместитель. "Замещенный" применяют к одному или более атомам водорода, которые явно или неявно представлены в структуре (например, относится по меньшей мере к  и относится по меньшей мере к , , или .

Если не указано иное, "возможно замещенная" группа содержит подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если более одного положения в указанной структуре замещено более, чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители в каждом положении могут быть одинаковыми или различными. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, являются предпочтительными, поскольку приводят к получению стабильных или химически допустимым соединениям. Термин "стабильный", применяемый в настоящей заявке, относится к соединениям, которые по существу не изменяются под воздействием условий, требуемых для их получения, детектирования и, в некоторых вариантах реализации, их выделения, очистки и применения для одной или более целей, описанных в настоящей заявке. Подходящие одновалентные заместители для замещаемых атомов углерода "возможно замещенной" группы независимо представляют собой галоген; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который возможно замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который возможно замещен R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который возможно замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который возможно замещен R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$;

$-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}\text{линейный или разветвленный алкилен})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; или $-(\text{C}_{1-4}\text{линейный или разветвленный алкилен})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, где каждый из R° возможно замещен, как описано ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от вышеуказанного определения, два независимых R° совместно с промежуточным(и) атомом(ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые возможно замещены, как определено ниже.

Подходящие одновалентные заместители для R° (или кольца, образованного двумя независимыми R° совместно с промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{галоген } \text{R}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)$; $-\text{O}(\text{галоген } \text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{C}_{1-4}\text{линейный или разветвленный алкилен})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ или SSR^\bullet , где каждый из R^\bullet является незамещенным или, при наличии предшествующего термина "галоген", замещен только одним или более галогенами и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие бивалентные заместители для насыщенного атома углерода в R° включают $=\text{O}$ и $=\text{S}$.

Подходящие бивалентные заместители для насыщенного атома углерода "возможно замещенной" группы включают следующие: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^*_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ или $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$, где каждый из R^* независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие бивалентные заместители, которые связываются с соседними замещаемыми атомами углерода, "возможно замещенной" группы, включают: $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$, где каждый из R^* независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители для алифатической группы в R^* включают галоген, R^\bullet , $-(\text{галоген } \text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген } \text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый из R^\bullet является незамещенным или, при наличии предшествующего термина "галоген-", замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители для замещаемого атома азота "возможно замещенной" группы включают $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ или $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; где каждый из R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая возможно замещена, как определено ниже, незамещенный $-\text{OPh}$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от вышеуказанного определения, два независимых R^\dagger совместно с промежуточным(и) атомом(ами) образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители для алифатической группы в R^\dagger независимо представляют собой галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{галоген } \text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген } \text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый из R^\bullet является незамещенным или, при наличии предшествующего термина "галоген-", замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", применяемый в настоящей заявке, относится к солям, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для приведения в контакт с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. и демонстрируют разумное отношение польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в

данной области техники. Например, С.М. Берг (S.M. Berge) с соавторами детально описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в настоящую заявку посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминогруппы, образованные с участием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с участием органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с применением других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, n-толуолсульфонат, ундеcanoat, валерат и т.п.

Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкила})_4$. Типичные соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли, когда это целесообразно, включают нетоксичные соли на основе катионов аммония, четвертичного аммония и аминов, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат низшего алкила и арилсульфонат.

Если не указано иное, структуры, представленные в настоящей заявке, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структур; например, R- и S-конфигурации для каждого из асимметричных центров, Z- и E-изомеры, образованные двойными связями, и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, индивидуальные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси представленных соединений включены в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, представленные в настоящей заявке, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, в том числе с заменой водорода на дейтерий или тритий или заменой углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, включены в объем настоящего изобретения. Такие соединения подходят для применения, например, в качестве аналитических средств, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах реализации группа R^1 содержит один или более атомов дейтерия.

Термин "необратимый" или "необратимый ингибитор", применяемый в настоящей заявке, относится к ингибитору (т.е. соединению), который способен по существу необратимо ковалентно связываться с целевой протеинкиназой. Т.е. тогда, как обратимый ингибитор способен связываться (но, как правило, не способен образовывать ковалентную связь) с целевой протеинкиназой и, следовательно, может отделяться от целевой протеинкиназы, необратимый ингибитор остается по существу связан с целевой протеинкиназой после образования ковалентной связи. Необратимые ингибиторы обычно демонстрируют зависимость от времени, в результате чего степень ингибирования возрастает с увеличением времени, в течение которого ингибитор находится в контакте с ферментами. В некоторых вариантах реализации необратимый ингибитор остается по существу связан с киназой после образования ковалентной связи и остается связан в течение периода времени, который превышает время жизни белка.

Способы выявления действия соединения в качестве необратимого ингибитора известны специалистам в данной области техники. Указанные способы включают, но не ограничиваются ими, кинетический ферментный анализ профиля ингибирования соединения с использованием протеинкиназной мишени, применение масс-спектрометрии белковой мишени, модифицированной в присутствии соединения-ингибитора, эксперименты с использованием прерывистого воздействия, включающие так называемый "период вымывания", и применением меток, таких как радиомеченный ингибитор для подтверждения ковалентной модификации фермента, а также другие способы, известные специалистам в данной области техники.

Специалисты в данной области техники должны понимать, что определенные реакционноспособные функциональные группы могут действовать как "активные группы". Согласно настоящему описанию термин "активная группа" относится к функциональной группе, содержащейся в соединении согласно настоящему изобретению, где указанная функциональная группа способна образовывать ковалентную связь с остатком аминокислоты (такой как цистеин, лизин, гистидин, или с другими остатками, для кото-

рых возможна ковалентная модификация), присутствующим в связывающем кармане белковой мишени, и тем самым необратимым образом ингибировать белок. Следует понимать, что группа -L-Y такая, как определено и описано в настоящей заявке, обеспечивает указанные активные группы для ковалентного и необратимого ингибирования белка. В определенных случаях вместо активных групп применяют "предшественники активных концевых групп". Указанные предшественники активных групп превращаются в активную группу *in vivo* или *in vitro*.

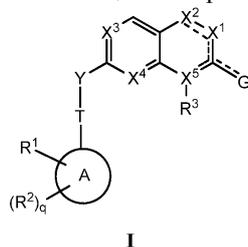
Термин "ингибитор", применяемый в настоящей заявке, обозначает соединение, которое связывается с и/или ингибирует целевую протеинкиназу с измеримой афинностью. В некоторых вариантах реализации ингибитор имеет IC_{50} и/или константу связывания меньше чем примерно 50 мкМ, меньше чем примерно 1 мкМ, меньше чем примерно 500 нМ, меньше чем примерно 100 нМ или меньше чем примерно 10 нМ. Термины "измеримая афинность" и "заметно ингибирует", применяемые в настоящей заявке, обозначают измеримое изменение активности FGFR4 между образцом, содержащим соединение согласно настоящему изобретению или композицию указанных соединений и FGFR4, и эквивалентным образцом, содержащим FGFR4 при отсутствии указанного соединения или композиции указанных соединений.

Настоящее изобретение предусматривает только комбинации заместителей и переменных, которые обеспечивают образование стабильных соединений. Термин "стабильный", применяемый в настоящей заявке, относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для проведения процесса получения, и которые сохраняют целостность в течение периода времени, достаточного для использования соединений в целях, описанных в настоящей заявке (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

Перечисление списка химических групп в любом из определений переменных, представленных в настоящей заявке, включает определения данных переменных как в виде индивидуальных групп, так и в виде комбинаций перечисленных групп. Перечисление вариантов реализации для переменных, представленных в настоящей заявке, включает данные варианты реализации, как в виде индивидуальных вариантов реализации, так и в виде комбинаций с любыми другими вариантами реализации или их фрагментами.

3. Описание примеров соединений.

В соответствии с одним из аспектов в настоящем изобретении предложено соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой $-NR^4$, N, $-CR^4R^4$ или $-CR^4$; X^2 представляет собой $-NR^5$, N, $-CR^5R^5$ или $-CR^5$; X^3 представляет собой N или CR^6 ; X^4 представляет собой N или CR^7 ; X^5 представляет собой N, C или CH; где по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 или X^5 представляет собой N;

G представляет собой H, O, OR или N(R)(R);

кольцо A представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца;

каждый из R независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

две группы R у одного атома азота совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 4-7-членное гетероарильное кольцо, содержащее 0-4 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^1 представляет собой активную группу; где R^1 присоединен к атому, смежному с атомом, присое-

диненному к Т; каждый из R^2 независимо представляет собой -R, галоген, -галогеналкил, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

R^3 представляет собой водород, C₂₋₆алкил, -W-Cy или C₁₋₆алкил, где C₁₋₆алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OR' или -C(O)O(C₁₋₆алкила);

W отсутствует или представляет собой бивалентную C₁₋₃алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более R'', и где одно метиленовое звено в W возможно заменено на -O-, -S- или -NR'-;

каждый из R' независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

каждый из R'' независимо представляет собой галоген или C₁₋₆алкил, где C₁₋₆алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо или -OR';

Sy представляет собой фенил, C₃₋₇циклоалкил или 3-7-членное моноциклическое или 5-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Sy возможно замещен 1-3 R^x;

каждый из R^x независимо представляет собой H, -CN, оксо, -NH₂, C₁₋₆алкил, галоген, -OR, -N(R')₂, -NHC(O)(C₁₋₆алкил), -C(O)N(R)₂, -C(O)O(C₁₋₆алкил), -NHSO₂(C₁₋₆алкил) или -SO₂N(R')₂;

или R³ отсутствует, если это запрещено валентностью;

каждый из R⁴ и R^{4'} независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической группы, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, которое возможно является мостиковым, 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, которое возможно является мостиковым;

каждый из R⁵ и R^{5'} независимо представляет собой -R, галоген, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂;

Y представляет собой O или NR^a;

R^a представляет собой водород или возможно замещенную C₁₋₆алифатическую группу;

T представляет собой ковалентную связь или бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁₋₆углеводородную цепь, в которой одно или более метиленовых звеньев возможно заменены на -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂- или -N(R)SO₂N(R)-;

q равняется 0-6 и

каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой -R, галоген, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂.

В некоторых вариантах реализации X¹ представляет собой -NR⁴. В некоторых вариантах реализации X¹ представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X¹ представляет собой -CR⁴R⁴. В некоторых вариантах реализации X¹ представляет собой -CR⁴.

В некоторых вариантах реализации X² представляет собой -NR⁵. В некоторых вариантах реализации X² представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X² представляет собой -CR⁵R⁵. В некоторых вариантах реализации X² представляет собой -CR⁵.

В некоторых вариантах реализации X³ представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X³ представляет собой CR⁶.

В некоторых вариантах реализации X⁴ представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X⁴ представляет собой CR⁷.

В некоторых вариантах реализации X⁵ представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X⁵ представляет собой C. В некоторых вариантах реализации X⁵ представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации G представляет собой H. В некоторых вариантах реализации G представляет собой O. В некоторых вариантах реализации G представляет собой OR. В некоторых вариантах реализации G представляет собой N(R)(R).

В некоторых вариантах реализации G представляет собой OMe. В некоторых вариантах реализации G представляет собой NH₂.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой O. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой NR^a.

Как определено выше, кольцо A представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца.

В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой возможно замещенную фенильную группу. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой возможно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой возможно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетеро-

рильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой возможно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой возможно замещенное 7-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо.

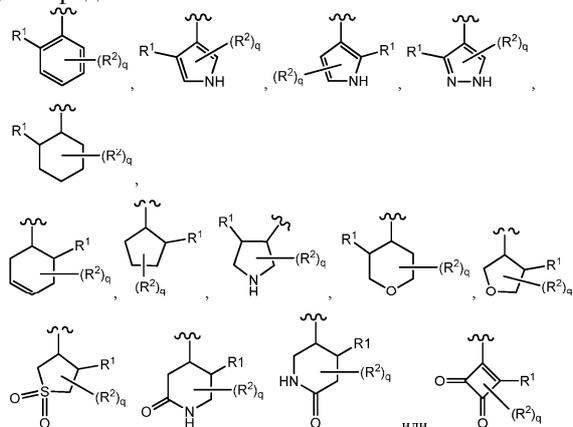
В различных вариантах реализации кольцо А представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклооктил, [3.3.0]бициклооктанил, [4.3.0]бициклононанил, [4.4.0]бициклодеканил, [2.2.2]бициклооктанил, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, тетрагидронафтил, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, NH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2Н,6Н-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1Н-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3Н-индолил, изоиндолинил, изоиндоленил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил или ксантенил.

В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой фенил, циклогексил, циклогексенил, циклопентил, циклобутил, циклопропил, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, пиррол, пирозол, пиперидин, пиперидион, пирролидин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, тетрагидротииофендиоксид или циклобутендион. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила, циклогексила, 7-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В различных вариантах реализации кольцо А представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила и циклогексила.

В некоторых вариантах реализации кольцо А замещено, как определено в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации кольцо А замещено одной, двумя или тремя группами R², каждая из которых выбрана независимо. Примеры заместителей для кольца А включают Br, I, Cl, F, Me, -CF₃, -OMe, -OR, -N(R)₂, пиразолил, тиазолил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

Примеры групп кольца А представлены ниже

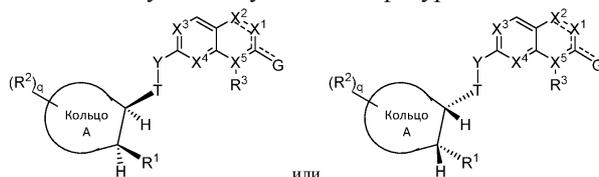


В некоторых вариантах реализации кольцо А содержит один или более хиральных центров, которые имеют конкретную конфигурацию.

В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, где замес-

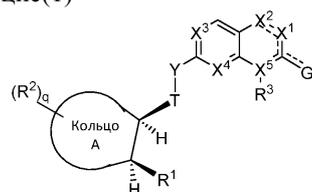
тители-Т-У- и R¹ кольца А находятся в "цис" конфигурации.

Специалисту в области химии понятно, что в контексте заместителей -Т-У- и R¹ кольца А "цис" обозначают соединение, имеющее одну из следующих конфигураций кольца А:



где каждый из кольца А, R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G, Y, Т и q является таким, как определено выше, и описан в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

В некоторых вариантах реализации кольцо соединения согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I-цис(1)



I-цис(1)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца А, R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G, Y, Т и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

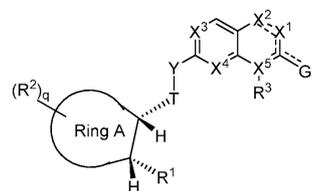
Например, в некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I-цис(1), где кольцо А представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I-цис(1), где кольцо А представляет собой 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I-цис(1), где кольцо А представляет собой возможно замещенное 7-10-членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I-цис(1), где кольцо А возможно замещено и выбрано из циклогексила, циклогексенила, циклопентила, циклобутила, циклопропила, пиперидина, пиперидинона, пирролидина, тетрагидропирана, тетрагидрофурана, тетрагидротиофендиоксида или циклобутендиона. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I-цис(1), где кольцо А представляет собой возможно замещенный тетрагидрофуран.

Примеры соединений формулы I-цис(1) включают, например, соединения I-82, I-92, I-114, I-241, I-186 и т.п.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I-цис(2), где кольцо А представляет собой любую из структур, описанных в настоящей заявке и способных иметь хиральные центры в местах, указанных в формуле I-цис(1).

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I-цис(2)

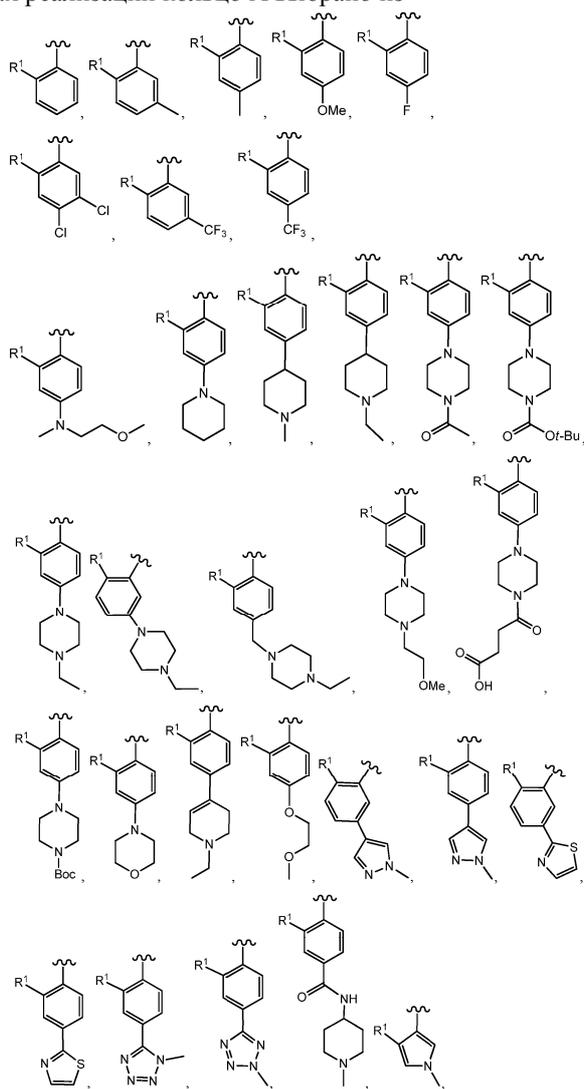


I-цис(2)

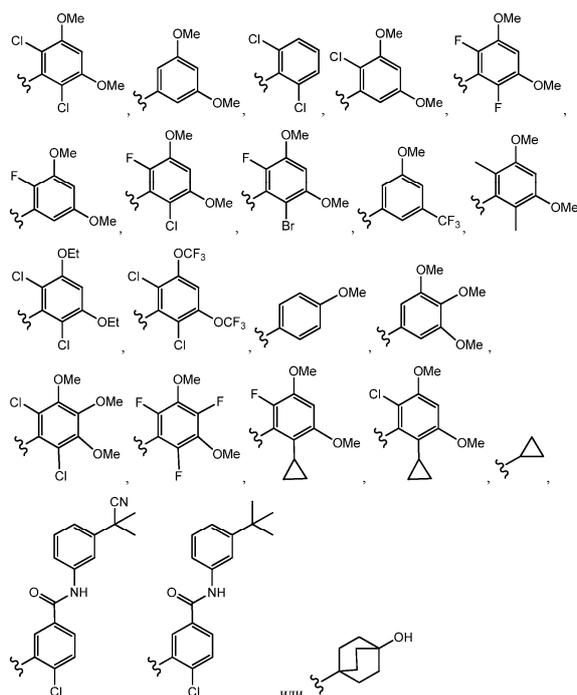
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца А, R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G, Y, Т и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

Например, в некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I-цис(2), где кольцо А представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I-цис(2), где кольцо А представляет собой 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азо-

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из



В некоторых вариантах реализации каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо представляет собой этил, фенил, циклогексил



В некоторых вариантах реализации каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой -R.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой H. В некоторых вариантах реализации оба из R^5 и $R^{5'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах реализации один из R^5 и $R^{5'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой H или -Me.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^5 и $R^{5'}$ независимо представляет собой галоген, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R или -N(R)₂.

В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой возможно замещенную C₁₋₆алифатическую группу.

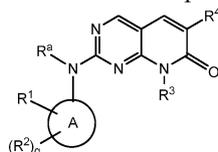
В другом варианте реализации T представляет собой ковалентную связь. В другом варианте реализации T представляет собой бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁₋₆ углеводородную цепь, в которой одно или более метиленовых звеньев возможно заменены на -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂- или -N(R)SO₂N(R)-.

В другом варианте реализации T представляет собой бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁₋₆ углеводородную цепь, в которой одно или более метиленовых звеньев возможно заменены на -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- или -N(R)SO₂N(R)-.

В другом варианте реализации T представляет собой ковалентную связь или бивалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁₋₆углеводородную цепь.

В некоторых вариантах реализации q равняется 0. В других вариантах реализации q равняется 1. В других вариантах реализации q равняется 2-6.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I-h



I-h;

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I-h, где кольцо A представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 4-7-членного насыщенного или частично не-

насыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 7-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенный моноциклический гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенный пиридинил.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенное 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой фенил, циклогексил, циклогексенил, циклопентил, циклобутил, циклопропил, пиридин, пиримидин, пирозин, пиридазин, пиррол, пиразол, пиперидин, пиперидион, пирролидин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, тетрагидротиофендиоксид или циклобутендион.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из тетрагидропирана, тетрагидрофурана и тетрагидротиофендиоксида. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенный тетрагидропиран. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой незамещенный тетрагидропиран. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенный тетрагидрофуран. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой незамещенный тетрагидрофуран. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой возможно замещенный тетрагидротиофендиоксид. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой незамещенный тетрагидротиофендиоксид.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А замещено, как определено в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А замещено одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо.

Примеры заместителей для кольца А включают Br, I, Cl, F, Me, $-CF_3$, $-OMe$, $-OR$, $-N(R)_2$, пиразолил, тиазолил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А замещено одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо.

Примеры заместителей для кольца А включают Br, I, Cl, F, Me, $-CF_3$, $-OMe$, $-OR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R'$, $=O$ или возможно замещенную группу, выбранную из циклоалкила, пиразолила, тиазолила, пиперидинила, пиперазинила, пиридинила, имидазолила или морфолинила.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо А замещено одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо.

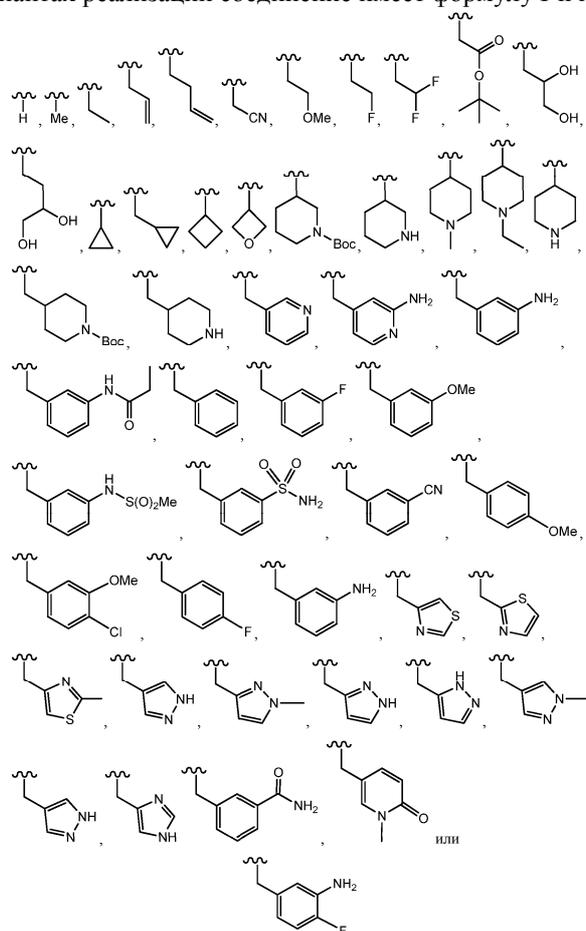
В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой тетрагидропиран, замещенный одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и кольцо А представляет собой тетрагидрофуран, замещенный одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо.

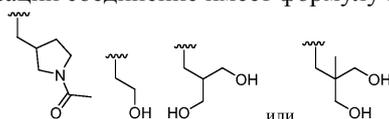
В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h, и кольцо А представляет собой тетрагидротиофендиоксид, замещенный одной, двумя или тремя группами R^2 , каждая из которых выбрана независимо.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и каждый из R^2 независимо представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, F, Cl, Br, I, CF_3 , пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидропиридинил, пиразолил, тиазолил или тетразолил.

С₁алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более Rⁿ, и Су представляет собой 3-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Су возможно замещен 1-3 R^x. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h, R³ представляет собой -W-Су, W представляет собой бивалентную С₁₋₃алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более Rⁿ, и Су представляет собой 3-5-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Су возможно замещен 1-3 R^x. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h, R³ представляет собой -W-Су, W представляет собой бивалентную С₁алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более Rⁿ, и Су представляет собой 5-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Су возможно замещен 1-3 R^x. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h, R³ представляет собой -W-Су, W представляет собой бивалентную С₁алкиленовую цепь, возможно замещенную одним или более Rⁿ и Су представляет собой 5-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы, где Су возможно замещен 1-3 R^x. В некоторых вариантах реализации R³ является таким, как описано выше, и R^x представляет собой -C(O)R'. В некоторых вариантах реализации R³ является таким, как описано выше, и R^x представляет собой -C(O)Me. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и R³ представляет собой



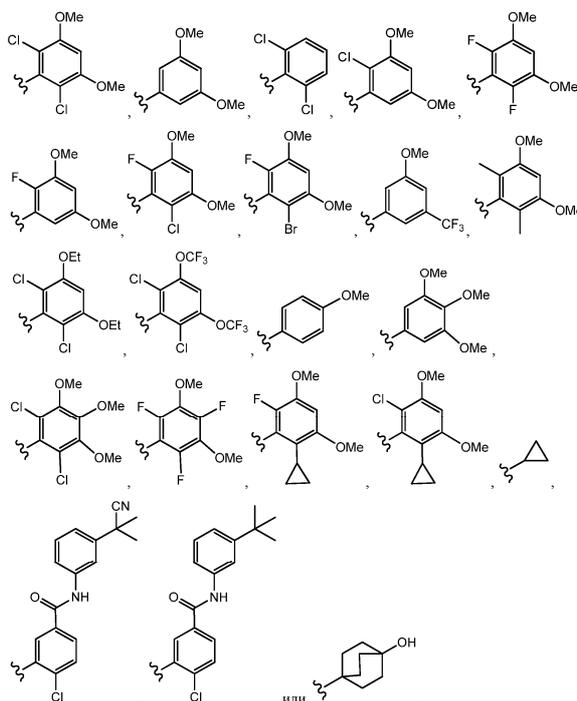
В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и R³ представляет собой



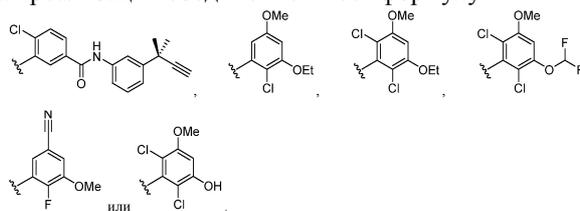
В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и R⁴ представляет собой возможно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и R⁴ представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 галогенами. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и R⁴ представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 алкоксигруппами. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и R⁴ представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 группами, независимо выбранными из галогена или алкоксигрупп. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и R⁴ представляет собой фенил, возможно замещенный 1-5 группами, независимо выбранными из хлор-, фтор-, метокси и этокси. В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и R⁴ представляет собой возможно замещенный фенил,

где возможно замещение является таким, как описано в настоящей заявке.

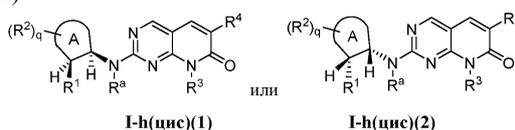
В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и R^4 представляет собой этил, фенил, циклогексил,



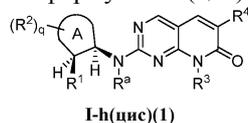
В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу I-h и R^4 представляет собой



В некоторых вариантах реализации соединения формулы I-h представляет собой соединение формулы I-h(цис)(1) или I-h(цис)(2)

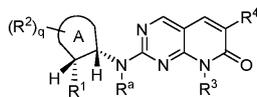


или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I-h представляет собой соединение формулы I-h(цис)(1)



или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I-h представляет собой соединение формулы I-h(цис)(2)

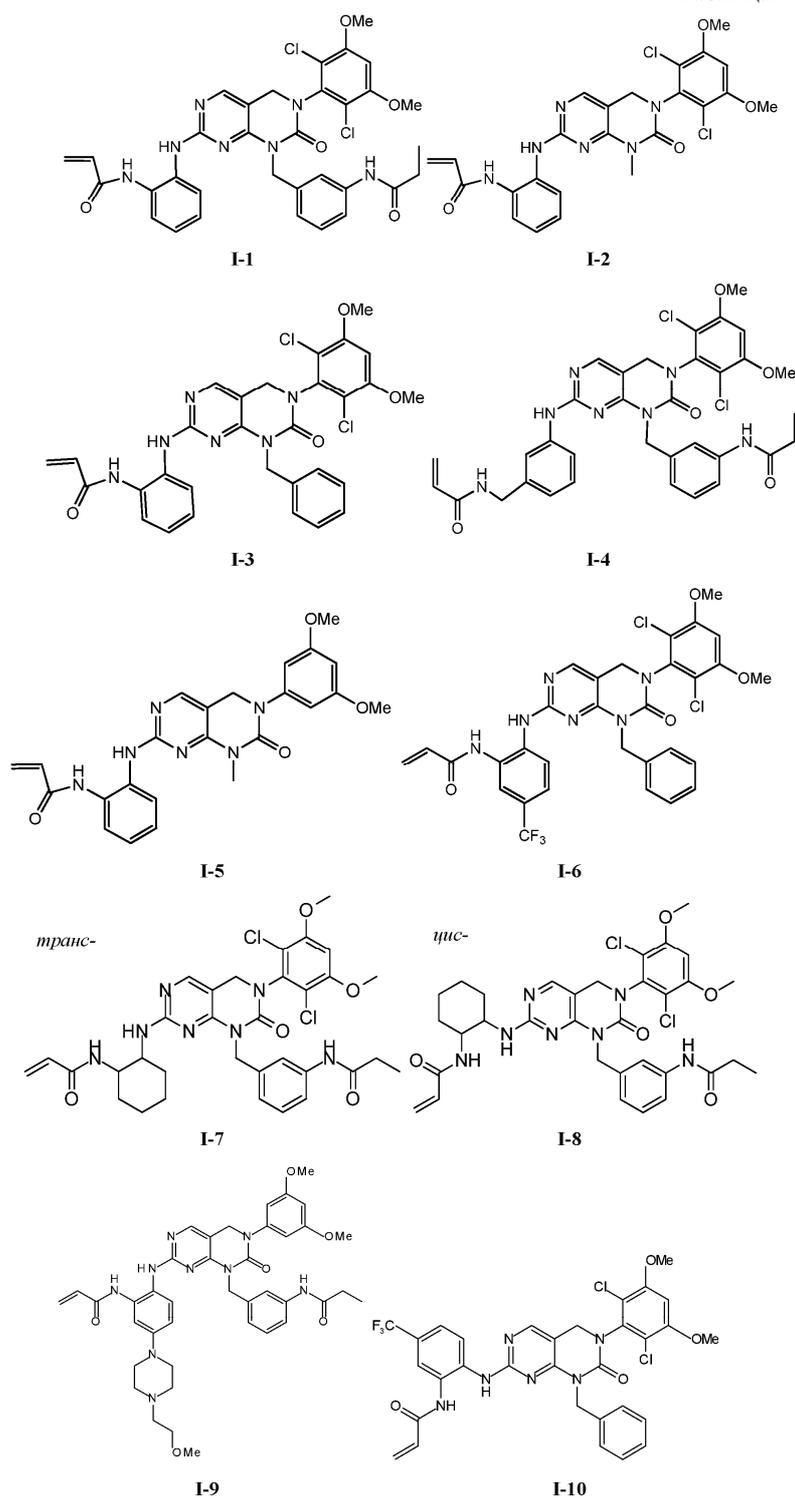


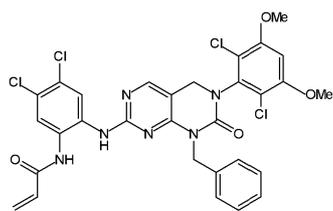
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из кольца A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, классах и подклассах, представленных в настоящей заявке, индивидуально или в комбинации.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное

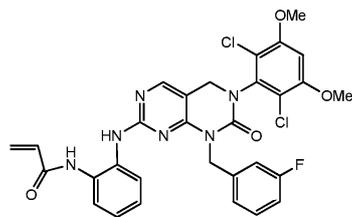
из табл. 1 или 2.

Таблица 1

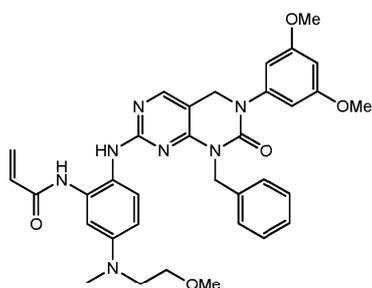




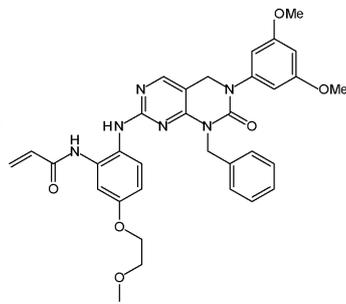
I-11



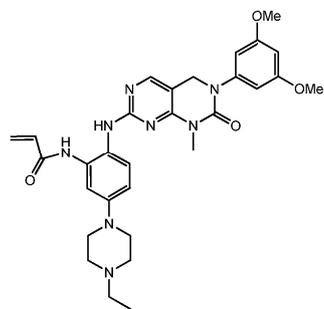
I-12



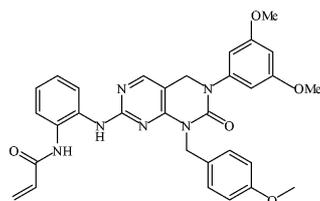
I-13



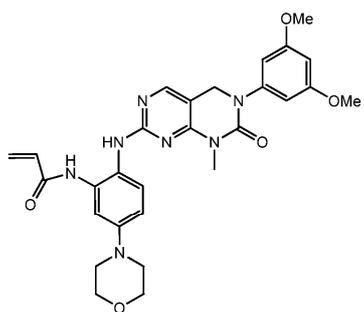
I-14



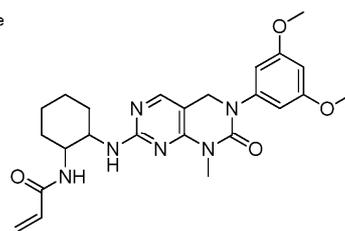
I-15



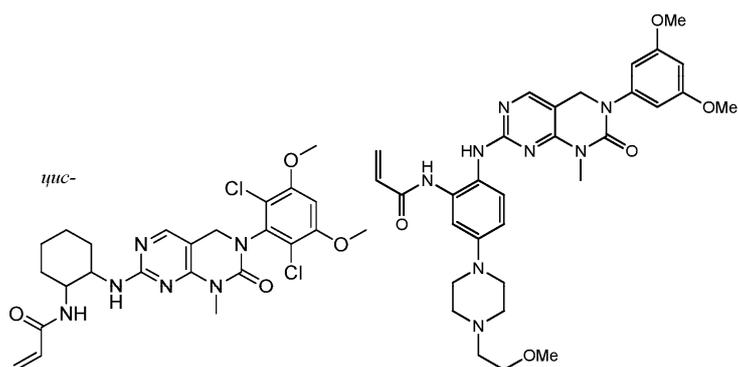
I-16



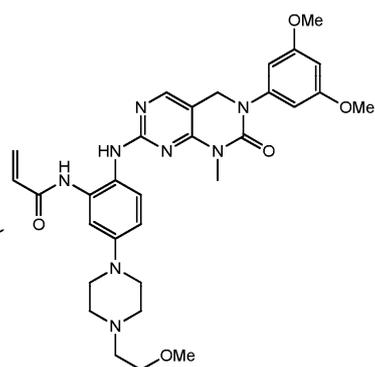
I-17



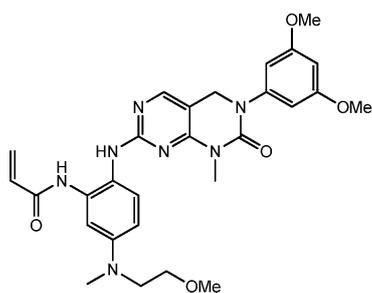
I-18



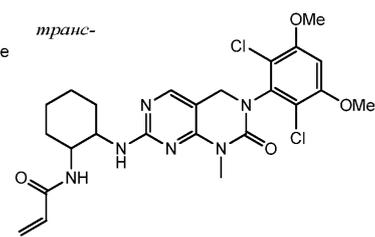
I-19



I-20

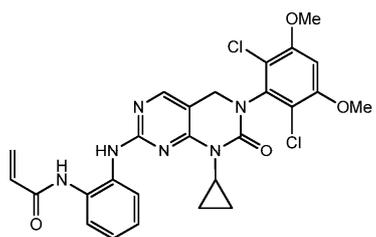


I-19

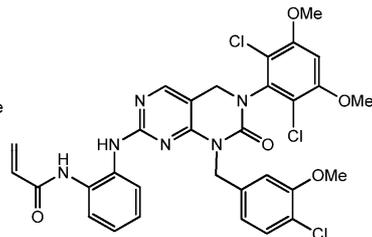


I-20

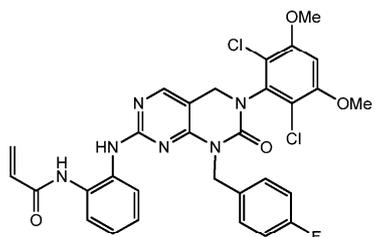
I-21



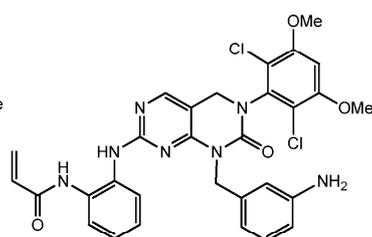
I-22



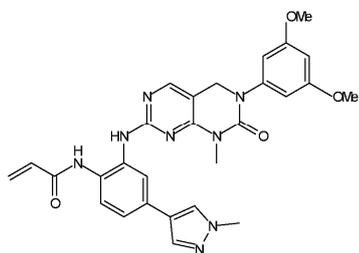
I-23



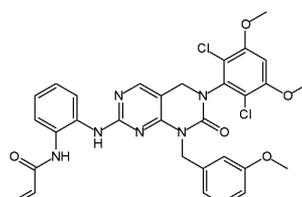
I-24



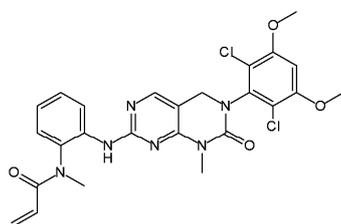
I-25



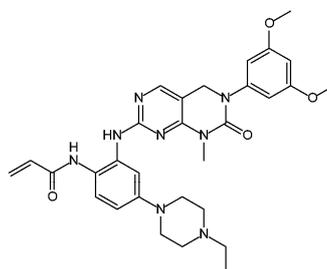
I-26



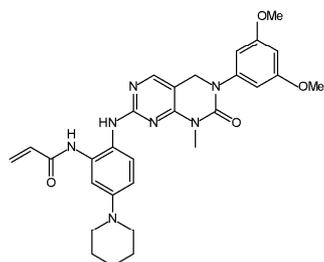
I-27



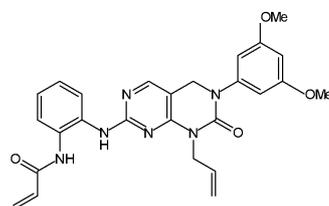
I-28



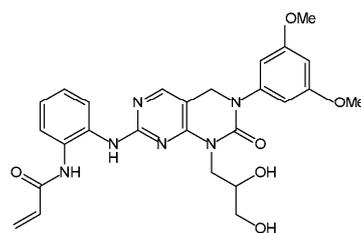
I-29



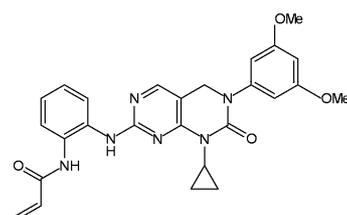
I-30



I-31

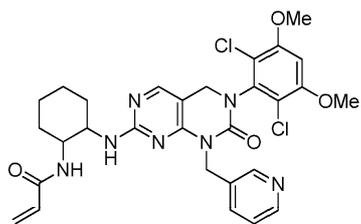


I-32

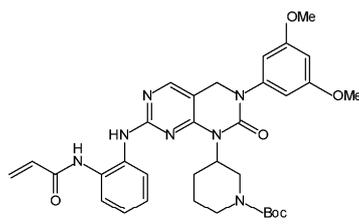


I-33

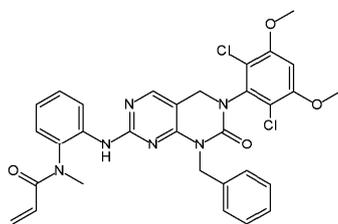
I-34



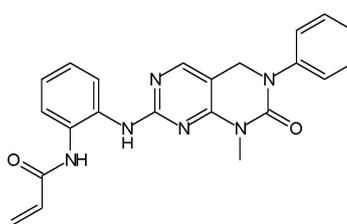
I-35



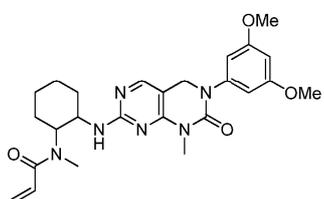
I-36



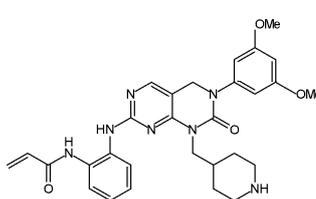
I-37



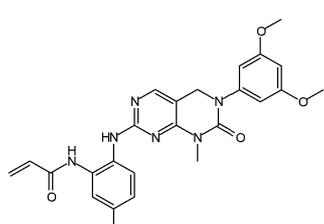
I-38



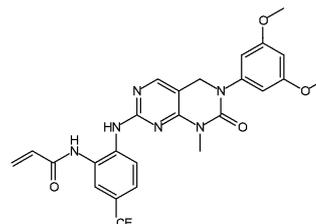
I-39



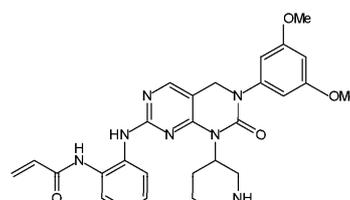
I-40



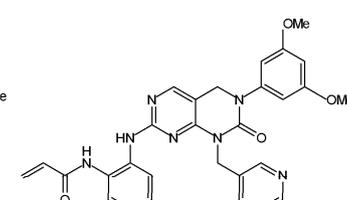
I-41



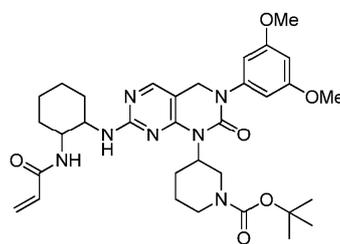
I-42



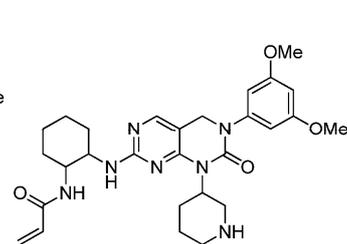
I-43



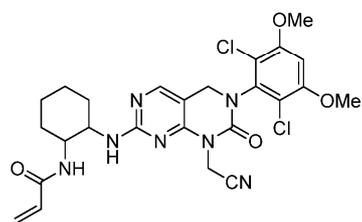
I-44



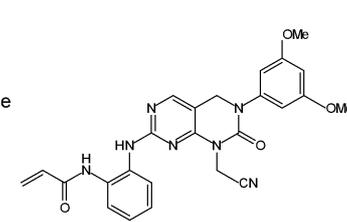
I-45



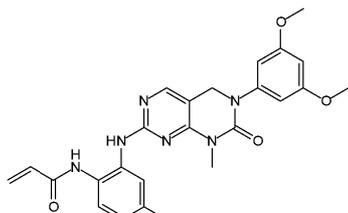
I-46



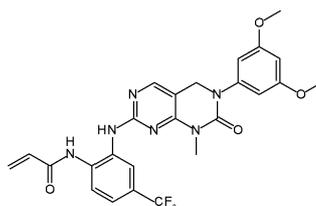
I-47



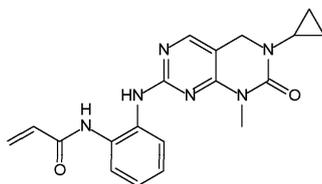
I-48



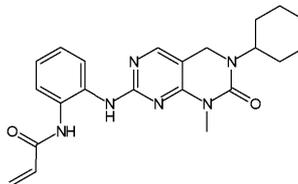
I-49



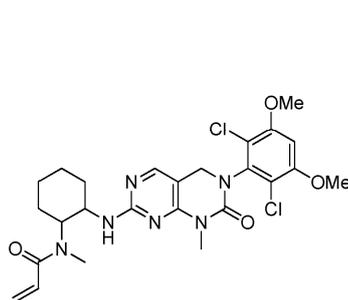
I-50



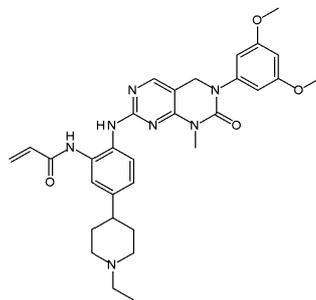
I-51



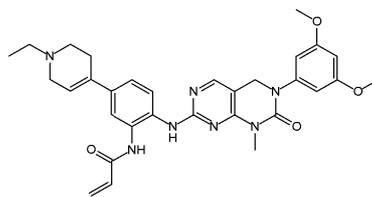
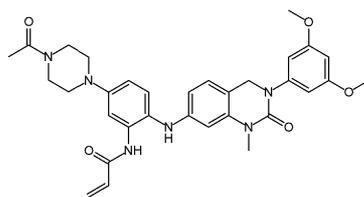
I-52



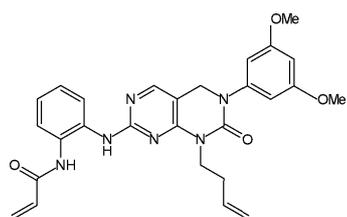
I-53



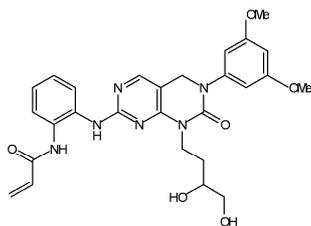
I-54



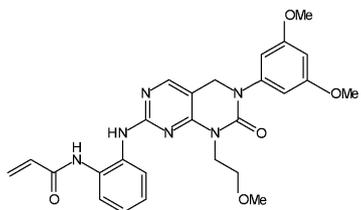
I-55



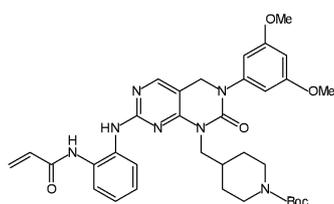
I-56



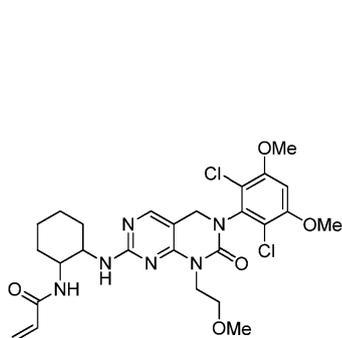
I-57



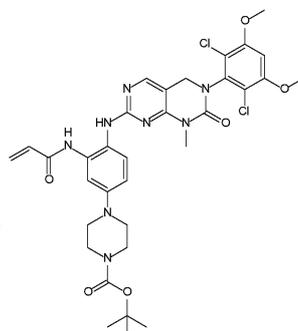
I-58



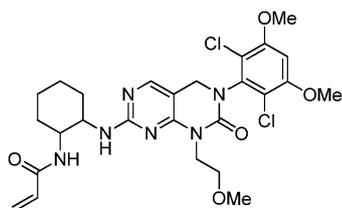
I-59



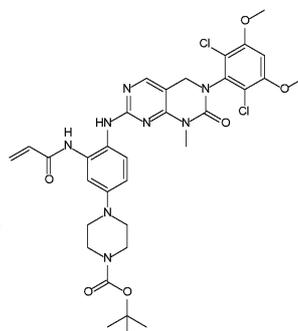
I-60

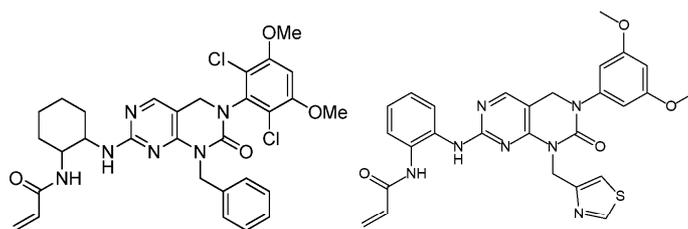


I-61



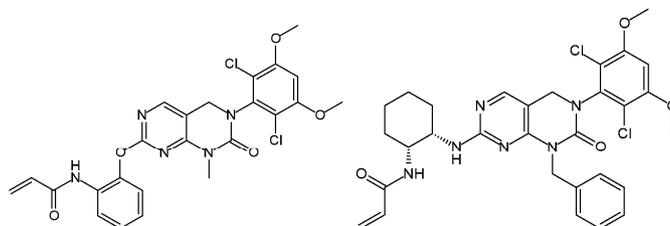
I-62





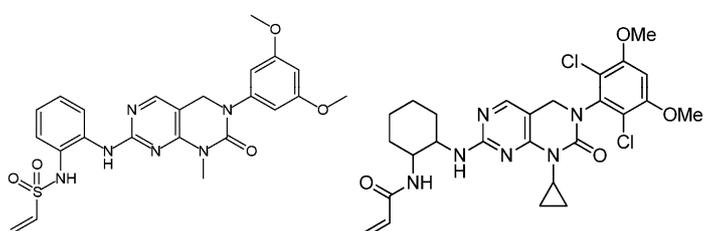
I-63

I-64



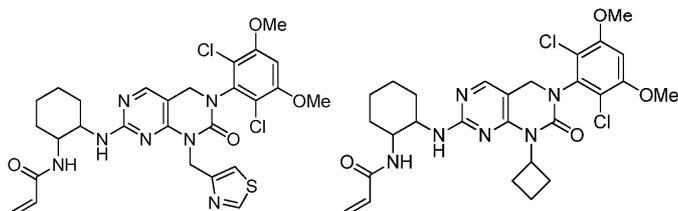
I-65

I-66

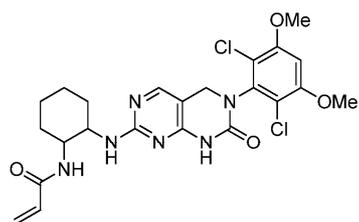


I-67

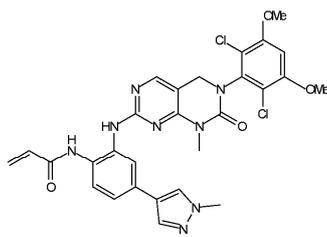
I-68



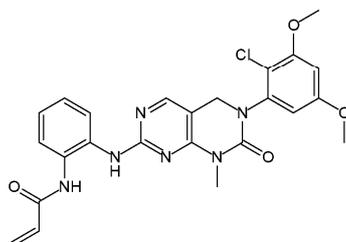
I-69



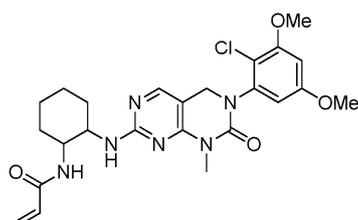
I-70



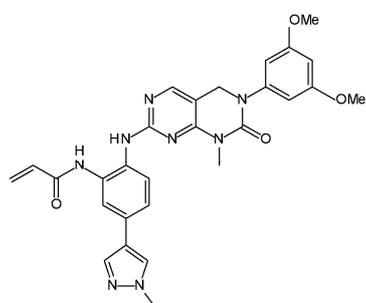
I-73



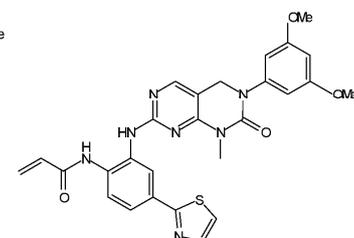
I-74



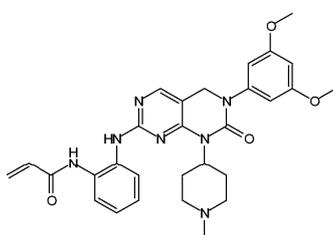
I-75



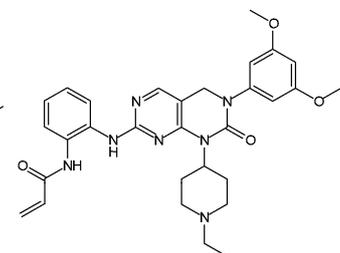
I-76



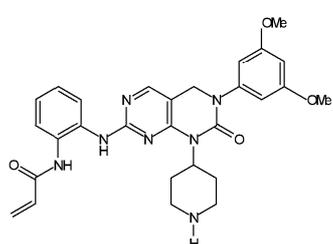
I-77



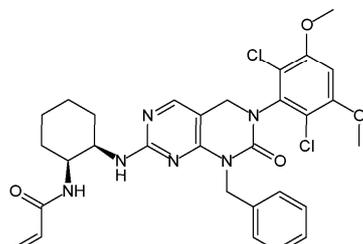
I-78



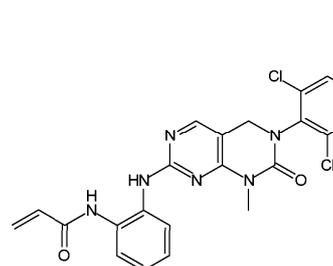
I-79



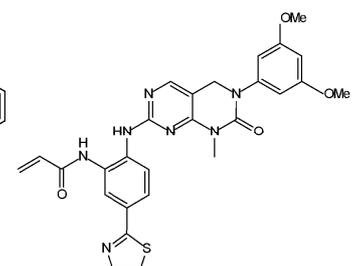
I-80



I-81

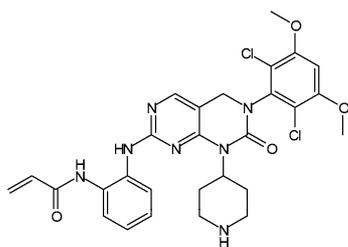


I-82

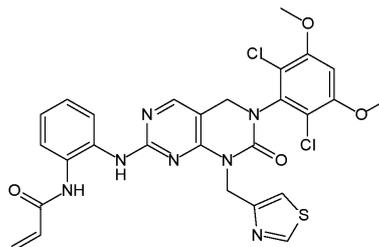


I-83

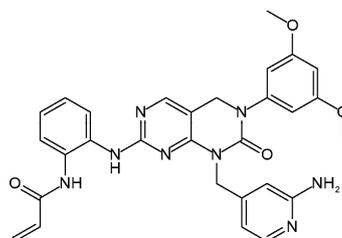
I-84



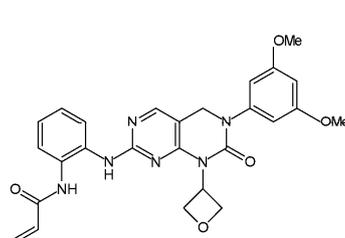
I-85



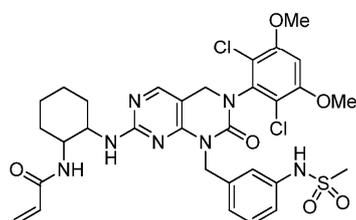
I-86



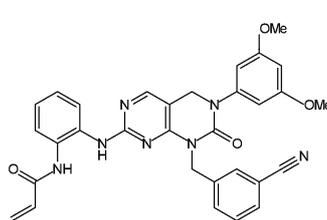
I-87



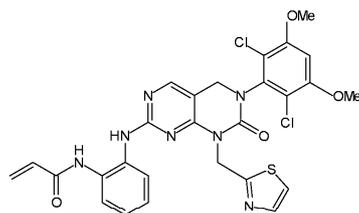
I-88



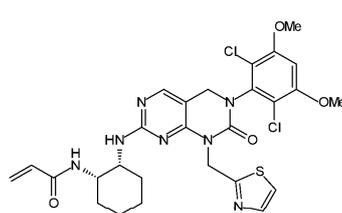
I-89



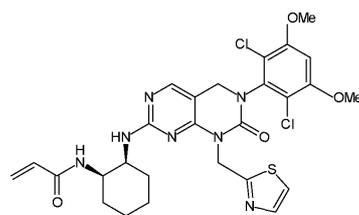
I-90



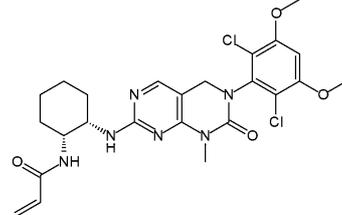
I-91



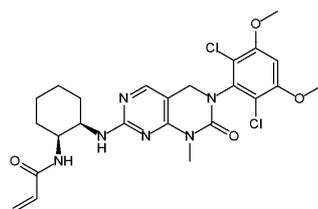
I-92



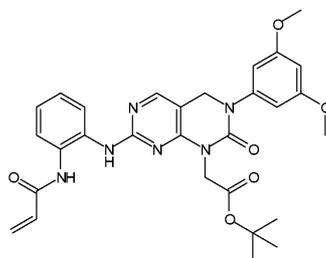
I-93



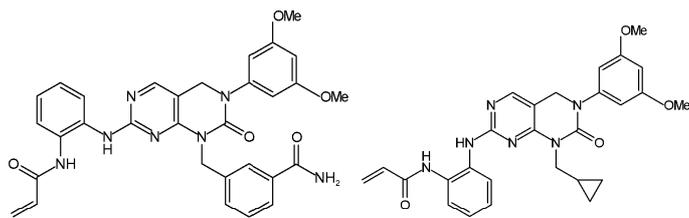
I-94



I-95

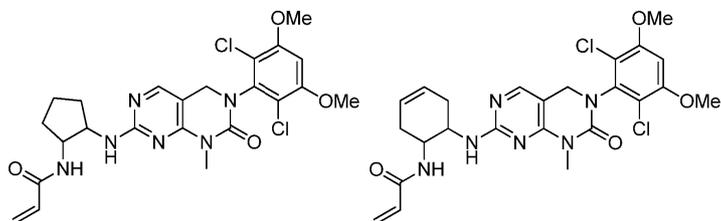


I-96



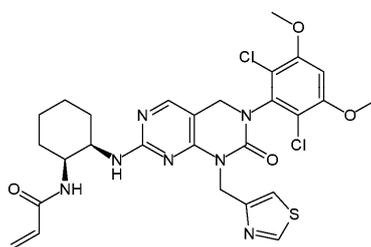
I-97

I-98

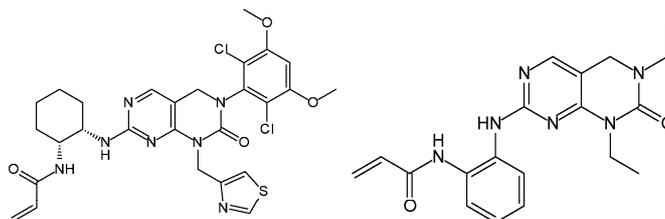


I-112

I-113

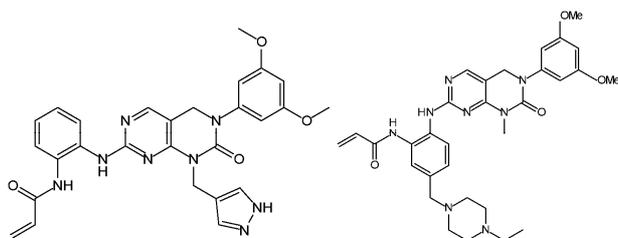


I-114



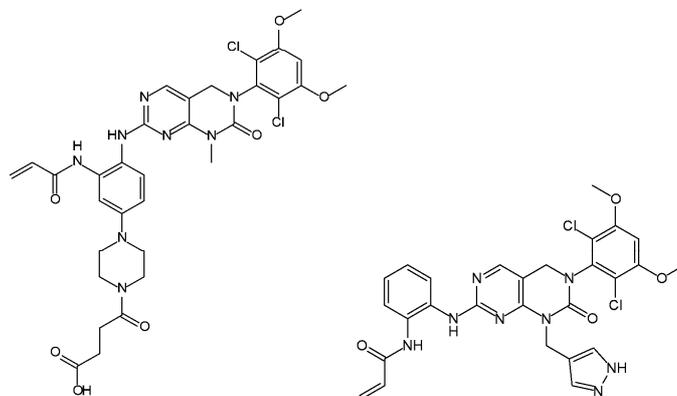
I-119

I-120



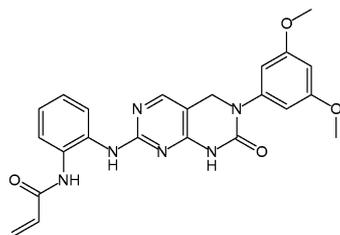
I-121

I-122

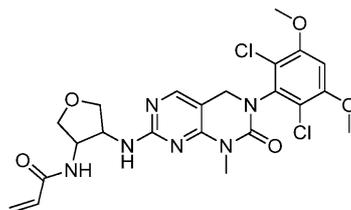


I-123

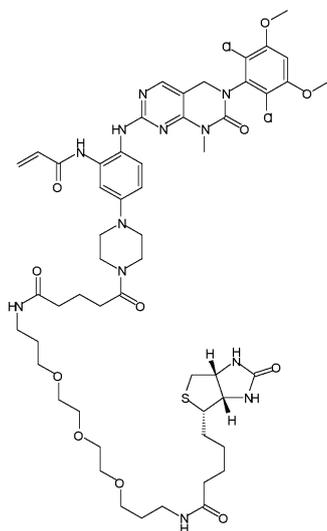
I-124



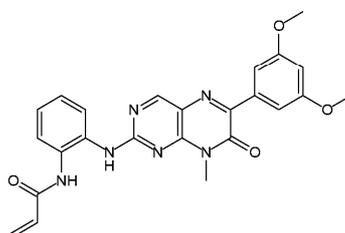
I-125



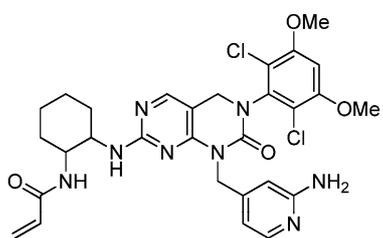
I-126



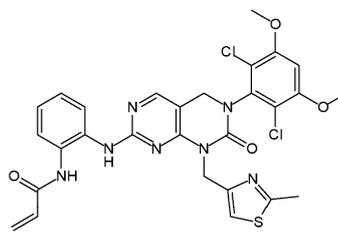
I-127



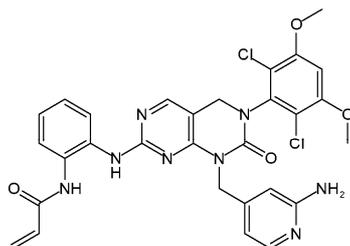
I-128



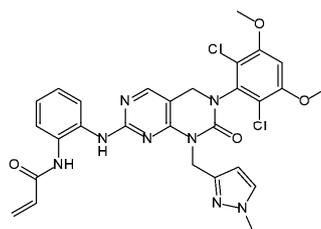
I-133



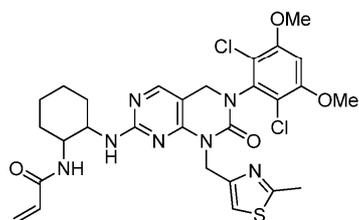
I-134



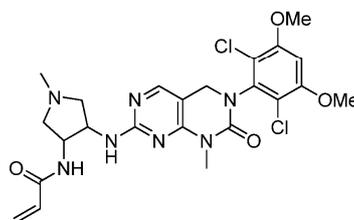
I-135



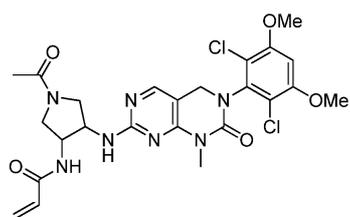
I-136



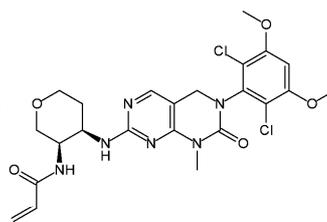
I-137



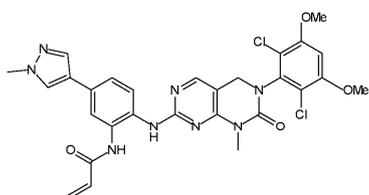
I-138



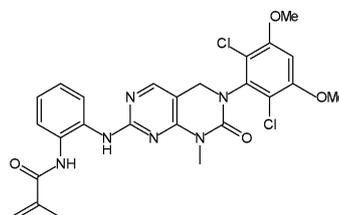
I-139



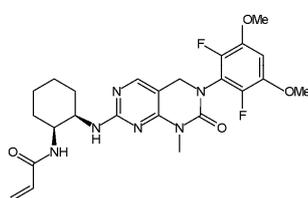
I-140



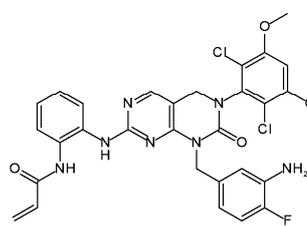
I-141



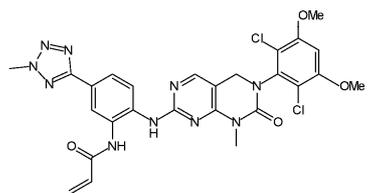
I-142



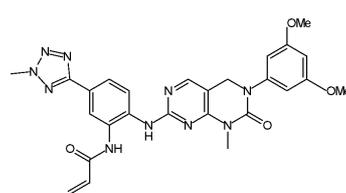
I-143



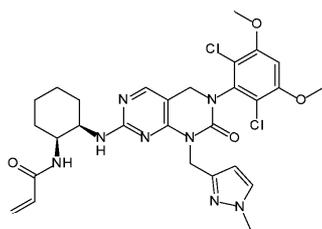
I-144



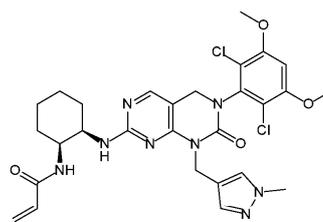
I-145



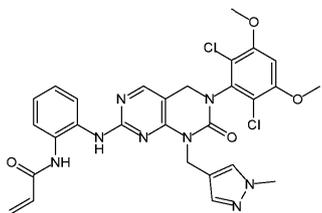
I-146



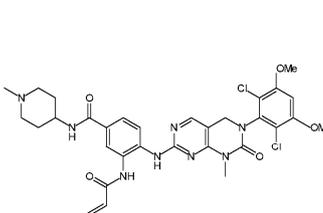
I-147



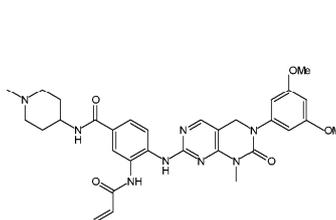
I-148



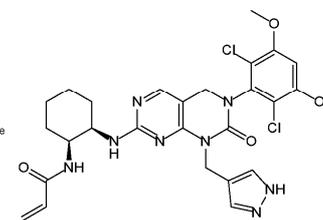
I-149



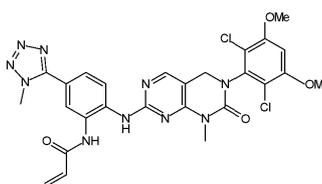
I-150



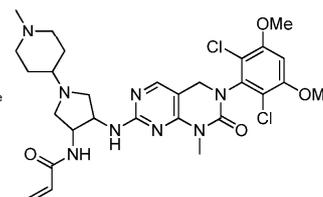
I-151



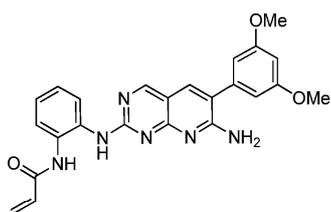
I-152



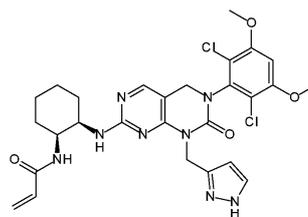
I-153



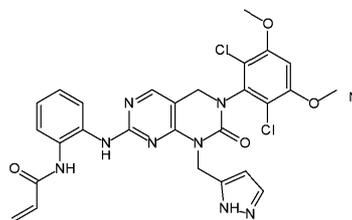
I-154



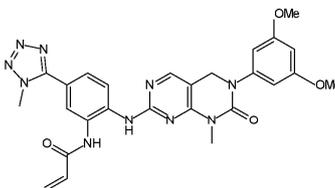
I-155



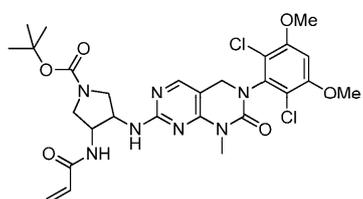
I-156



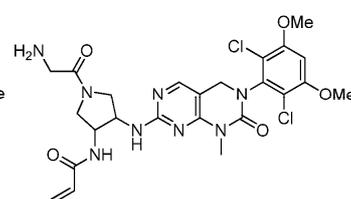
I-157



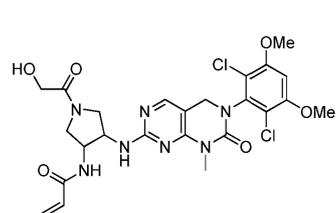
I-158



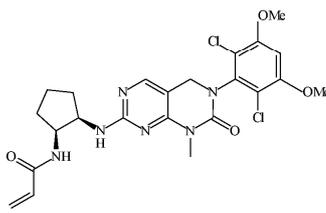
I-159



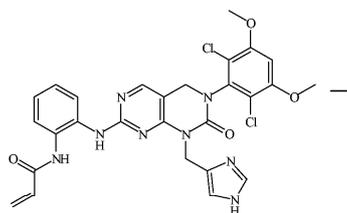
I-160



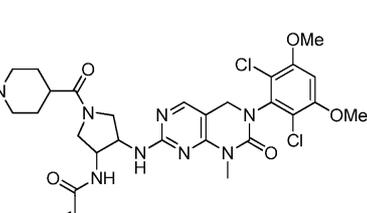
I-161



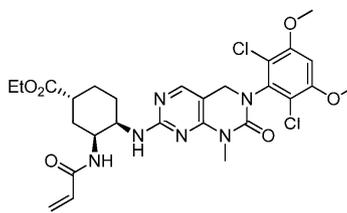
I-162



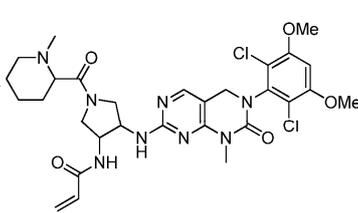
I-163



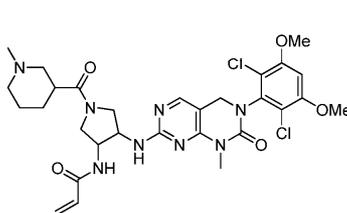
I-164



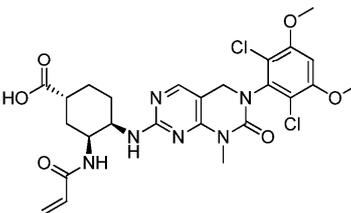
I-165



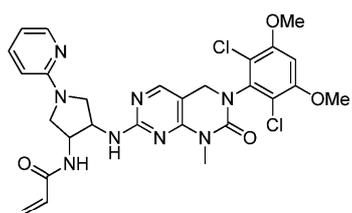
I-166



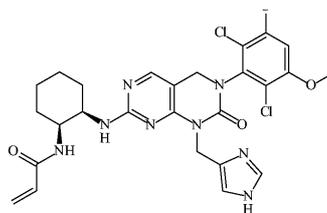
I-167



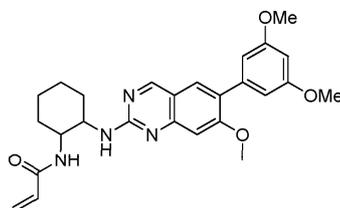
I-168



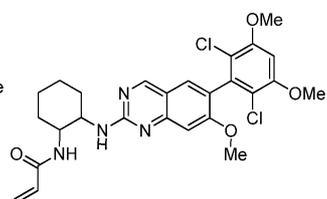
I-170



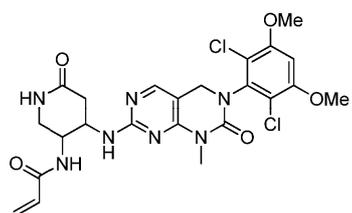
I-171



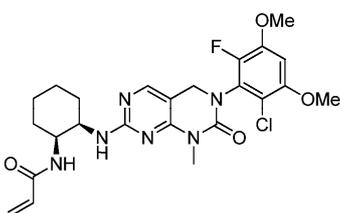
I-172



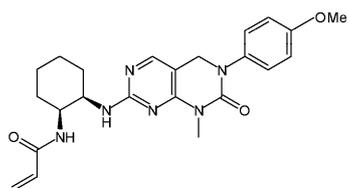
I-173



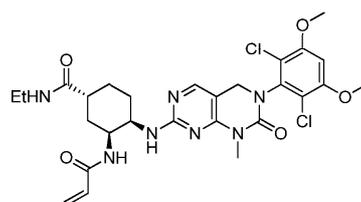
I-174



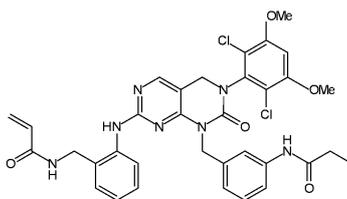
I-175



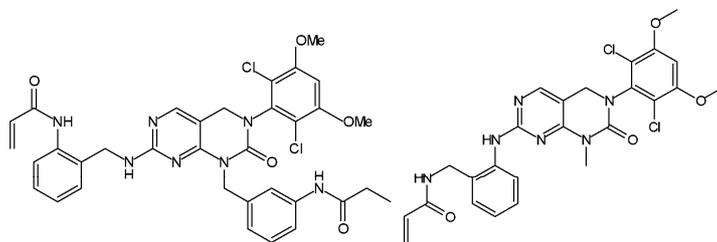
I-176



I-177

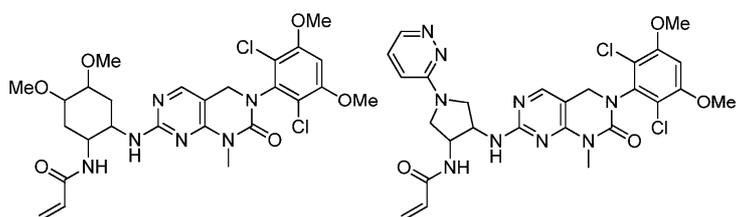


I-179



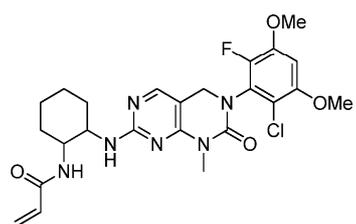
I-180

I-181

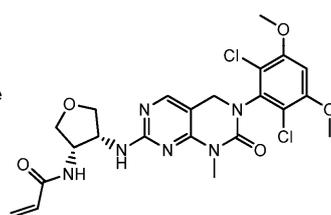


I-182

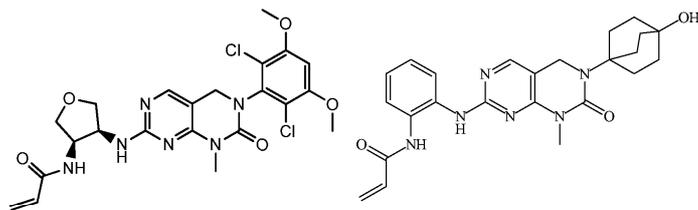
I-183



I-184

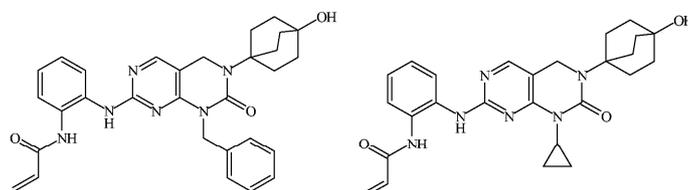


I-185



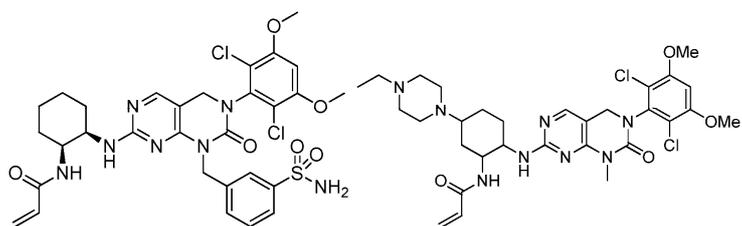
I-186

I-187



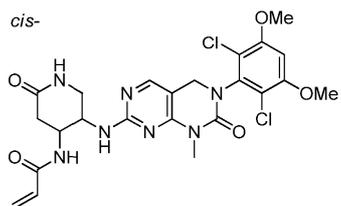
I-188

I-189

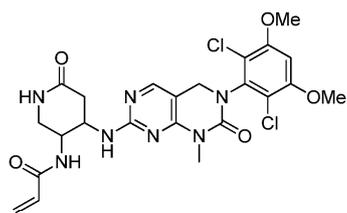


I-190

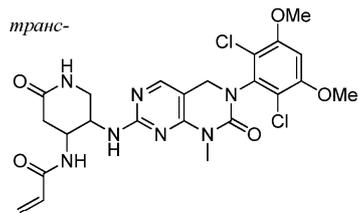
I-191



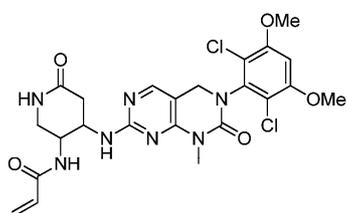
I-193



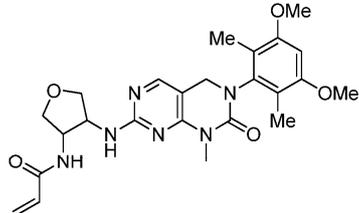
I-194



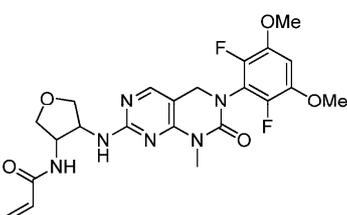
I-195



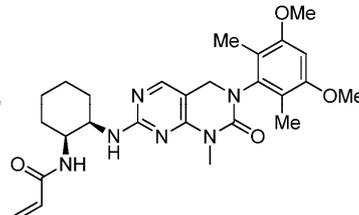
I-196



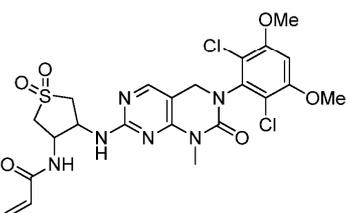
I-197



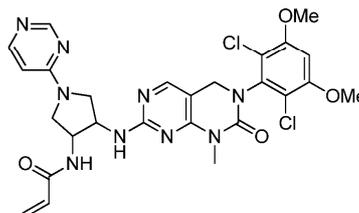
I-198



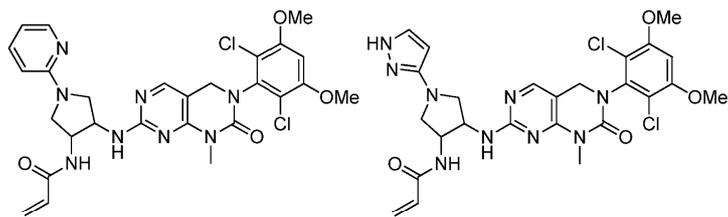
I-199



I-200

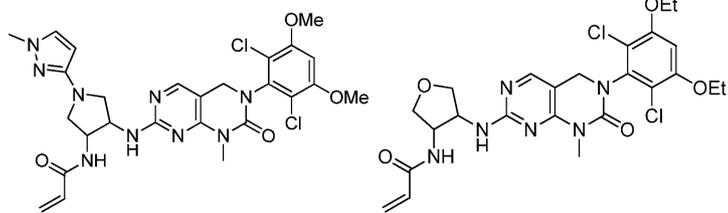


I-201



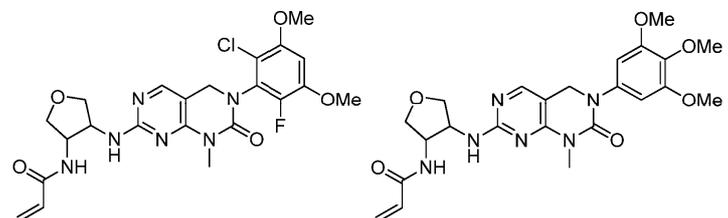
I-202

I-203



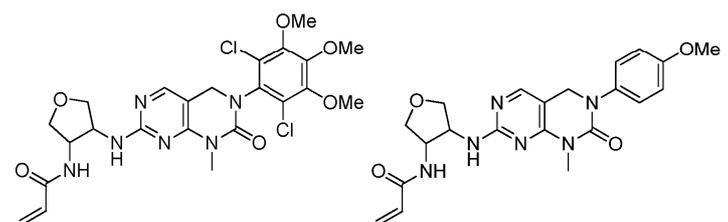
I-204

I-205



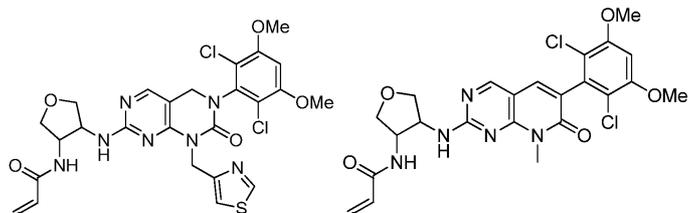
I-206

I-207



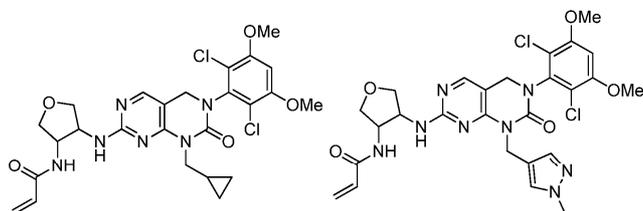
I-208

I-209



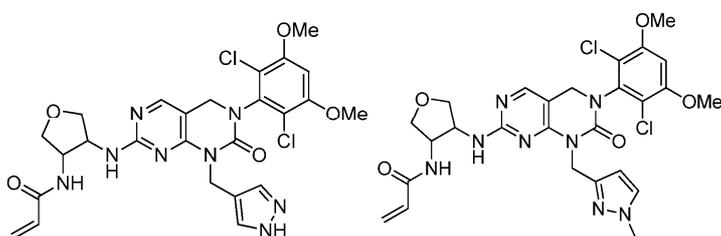
I-210

I-211



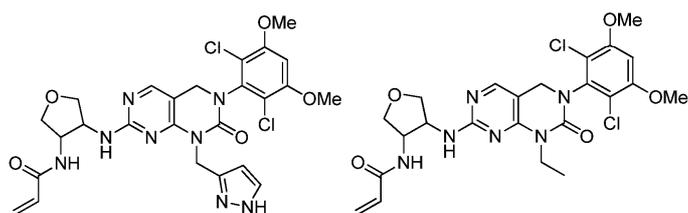
I-212

I-213



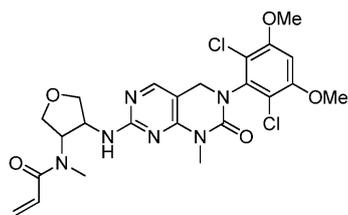
I-214

I-215

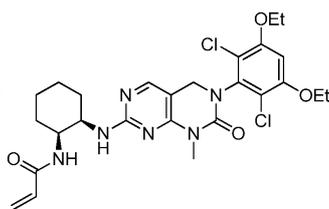


I-216

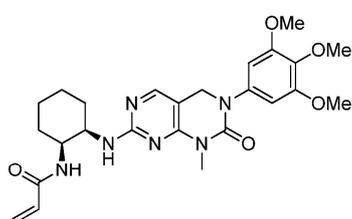
I-217



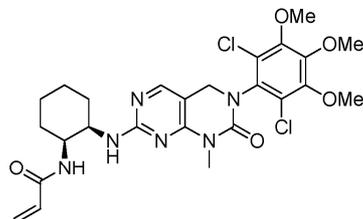
I-218



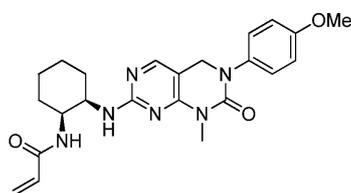
I-219



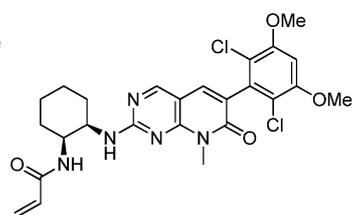
I-220



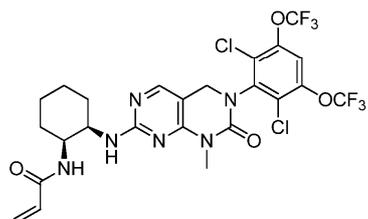
I-221



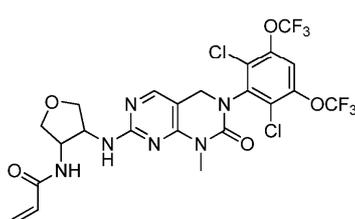
I-222



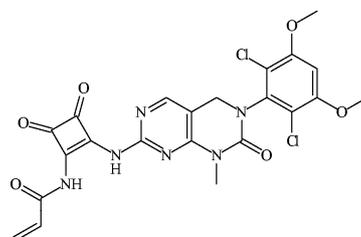
I-223



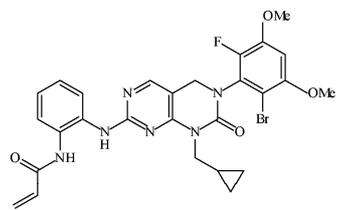
I-224



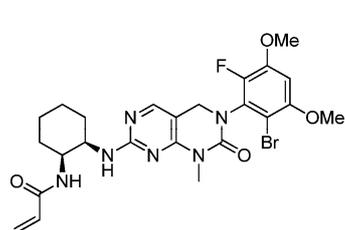
I-225



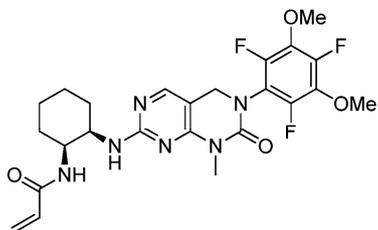
I-226



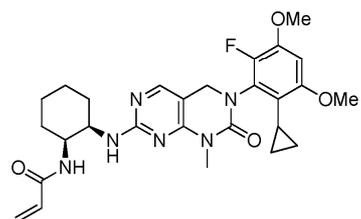
I-227



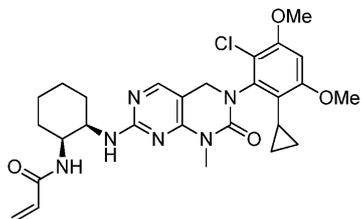
I-228



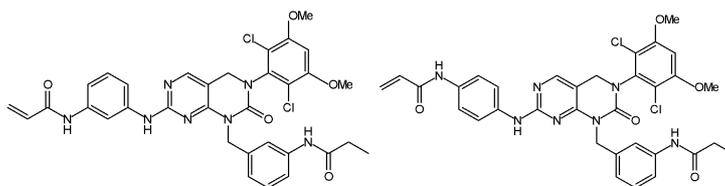
I-229



I-230

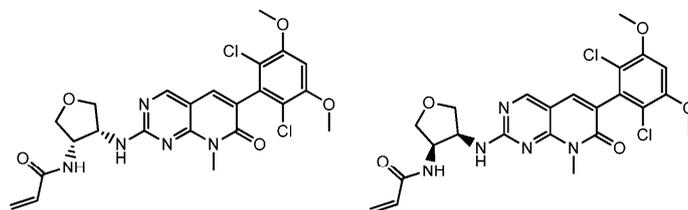


I-231



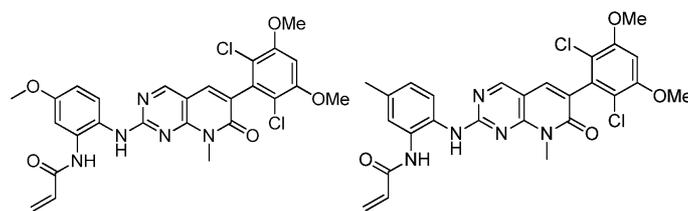
I-232

I-233



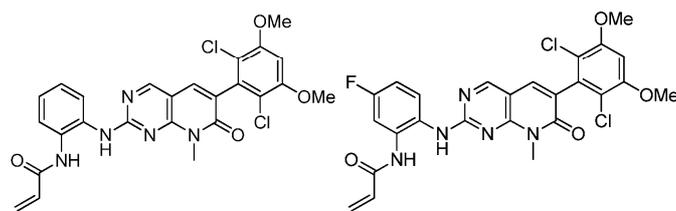
I-240

I-241



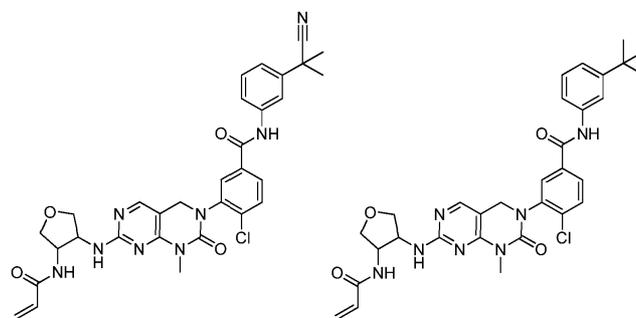
I-242

I-243



I-244

I-245

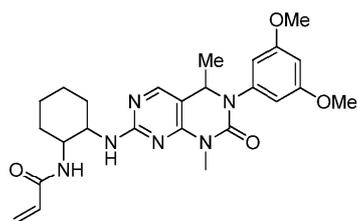


I-246

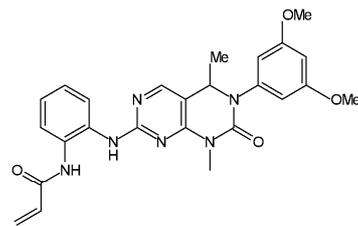
I-247

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из табл. 2.

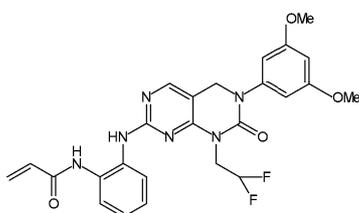
Таблица 2



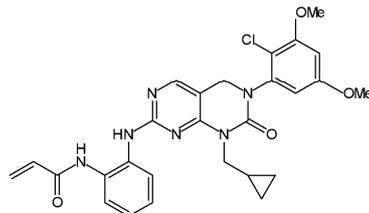
I-71



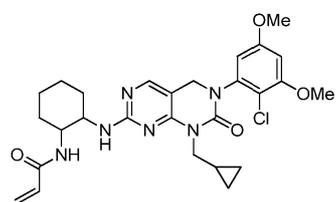
I-72



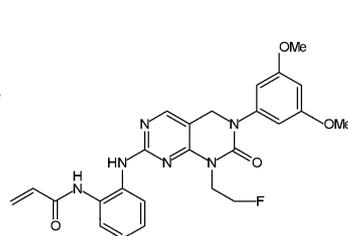
I-99



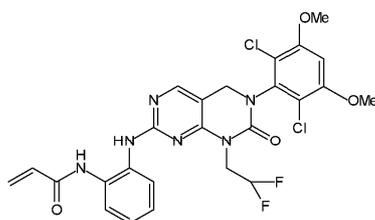
I-100



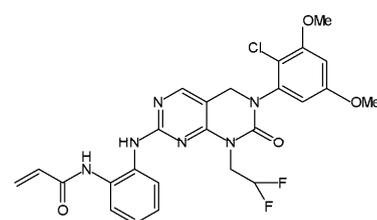
I-101



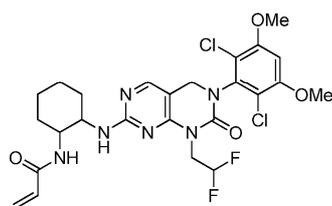
I-102



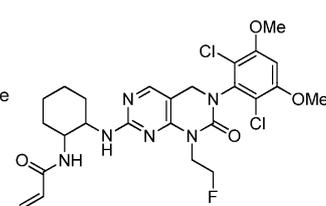
I-103



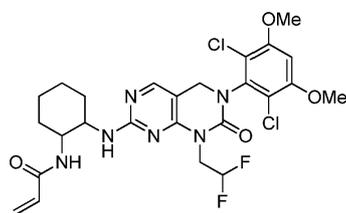
I-104



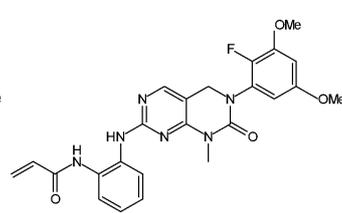
I-105



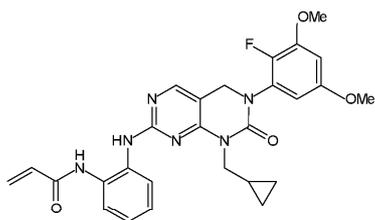
I-106



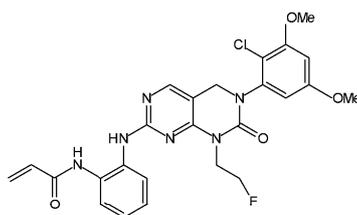
I-107



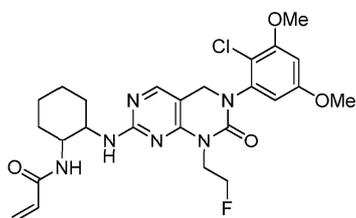
I-108



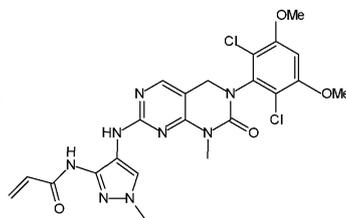
I-109



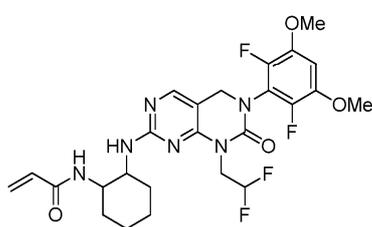
I-110



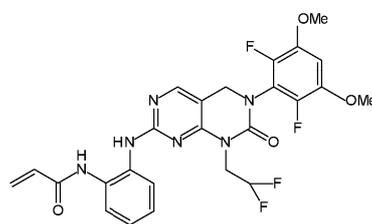
I-111



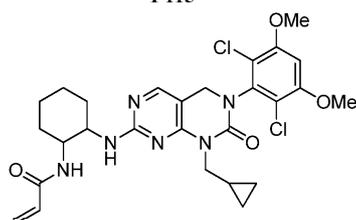
I-117



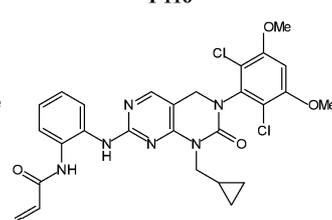
I-115



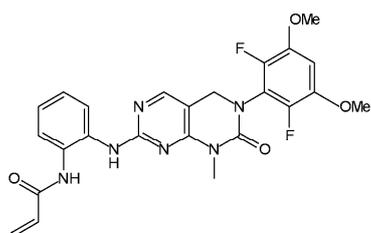
I-116



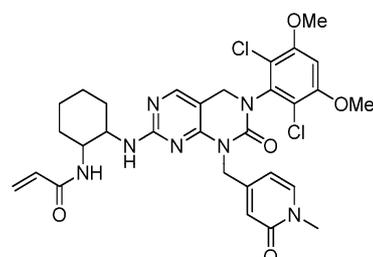
I-129



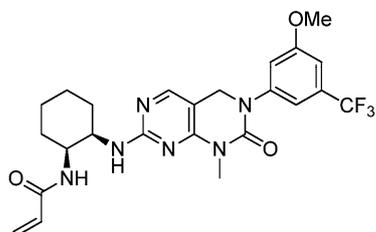
I-130



I-131

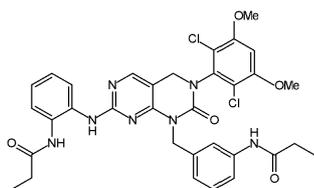


I-132 II

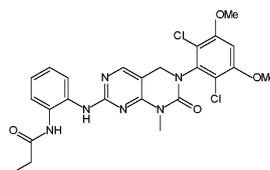


I-169

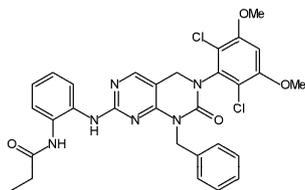
В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из



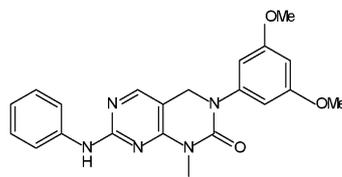
I-234



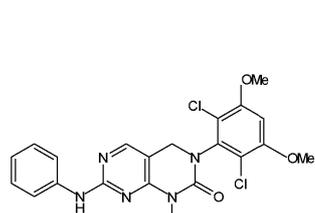
I-235



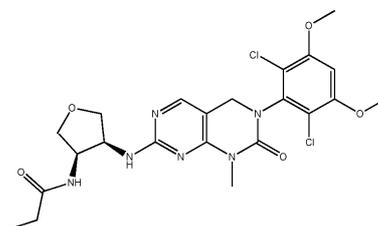
I-236



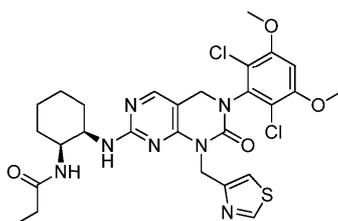
I-237



I-238



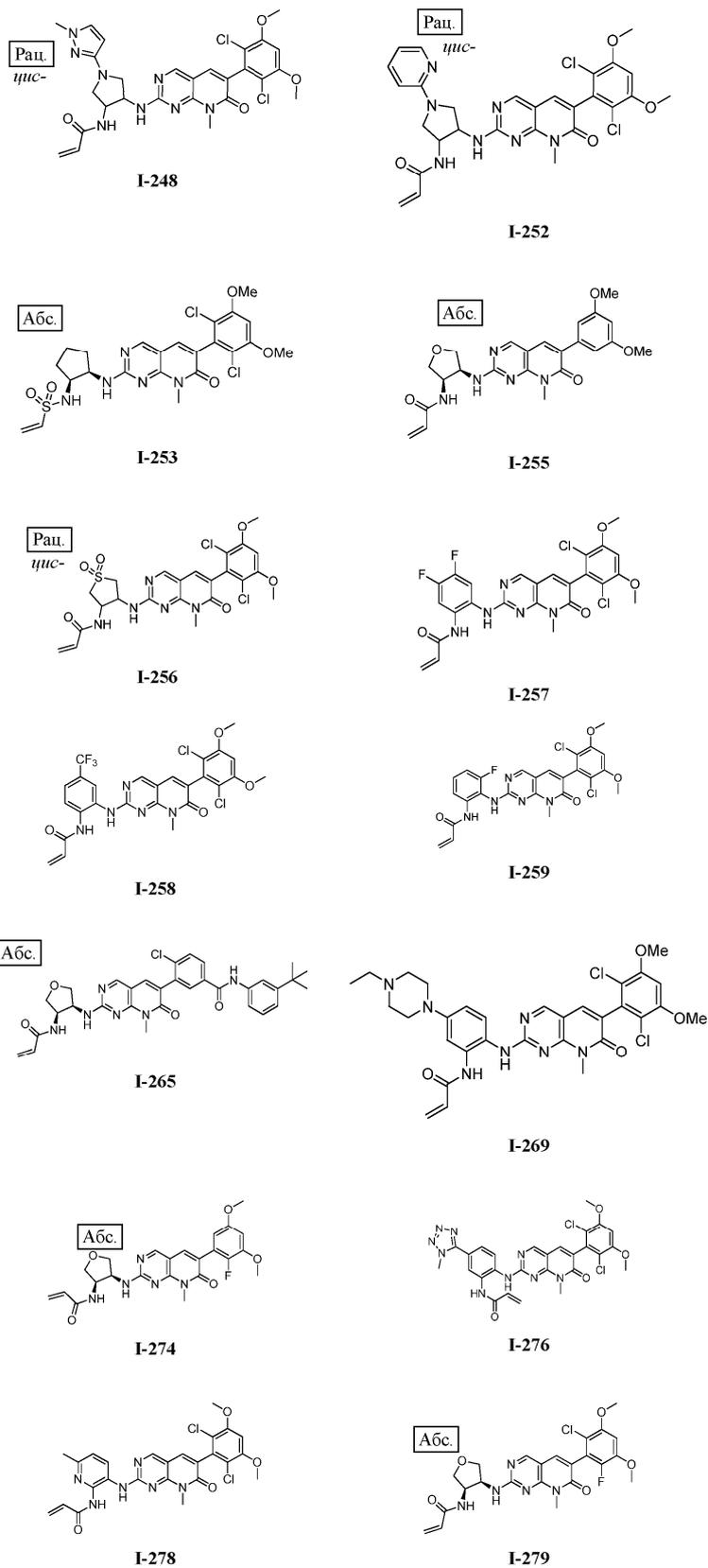
I-239

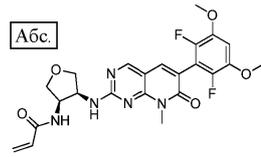


I-118.

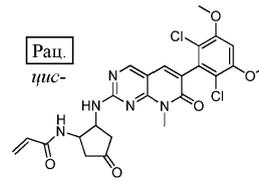
В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из табл. 3.

Таблица 3

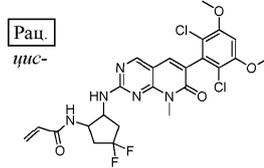




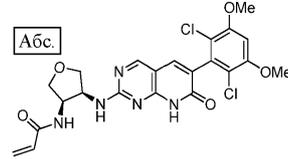
I-281



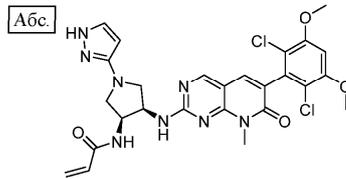
I-286



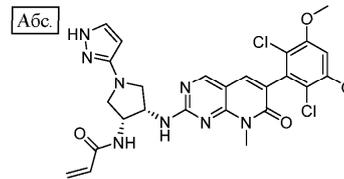
I-288



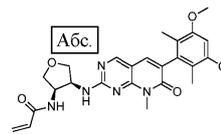
I-290



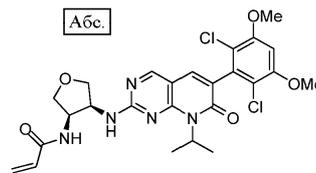
I-292



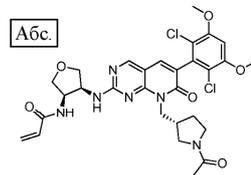
I-293



I-294



I-296



I-307

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из соединений, представленных выше, или их фармацевтически приемлемых солей.

Как определено выше, группа R¹ любой из формул, представленных в настоящей заявке, представляет собой -L-Y, где:

L представляет собой ковалентную связь или бивалентную C₁₋₈ насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, -NR-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR)-, -N=N- или -C(=N₂)-; Y представляет собой водород, C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN, или 3-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c; и

каждый из R^c независимо выбран из -Q-Z, оксо, NO₂, галогена, CN, подходящей уходящей группы или C₁₋₆алифатической группы, возможно замещенной оксо, галогеном, NO₂ или CN, где:

Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C₁₋₆ насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO- или -SO₂-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂- или -SO₂N(R)-; и

Z представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C₁₋₈ насыщенную или ненасыщенную, линейную или

разветвленную углеводородную цепь. В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-\text{CH}_2-$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ или $-\text{SO}_2\text{NH}-$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$, циклопропилен, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R})-$ или $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R})-$ или $-\text{C}(\text{O})-$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-\text{C}(\text{O})-$, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R})-$ или $-\text{C}(\text{O})-$.

Как описано выше, в некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь. Специалисту в данной области техники понятно, что такая двойная связь может находиться в основной углеводородной цепи или в "экзо" положении относительно основной цепи, образуя таким образом алкилиденную группу. Например, такая группа L, содержащая разветвленную цепь с алкилиденной группой, включает $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$. Таким образом, в некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну алкилиденильную двойную связь. Примеры групп L включают $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-\text{OC}(\text{O})-$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}$, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R})-$ или $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ или $\text{CH}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$, $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$ или $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})$ циклопропилен-; где R представляет собой H или возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ или $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ циклопропилен-. В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну тройную связь. В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой L содержит по меньшей мере одну тройную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{=S})-$, $-\text{C}(\text{=NR})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R})-$ или $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах реализации L содержит по меньшей мере одну тройную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ или $-\text{O}-$. Примеры групп L включают $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{изопропил})-$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{H}\equiv\text{H}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{C}-$ или $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{C}\equiv\text{C}-$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветв-

ленную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено в L заменено на циклопропилен, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L независимо заменены на $-C(O)-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$. Примеры групп L включают $-NHC(O)-$ циклопропилен- SO_2- и $-NHC(O)-$ циклопропилен-. Как определено выше, Y представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN, или 3-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , каждый из R^c независимо выбран из $-Q-Z$, оксо, NO_2 , галогена, CN, подходящей уходящей группы или C_{1-6} алифатической группы, где Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два дополнительных метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-S-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$; и Z представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой водород.

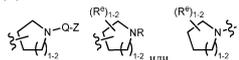
В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C_{2-6} алкенил, возможно замещенный оксо, галогеном, NO_2 или CN. В других вариантах реализации Y представляет собой C_{2-6} алкинил, возможно замещенный оксо, галогеном, NO_2 или CN. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C_{2-6} алкенил. В других вариантах реализации Y представляет собой C_{2-4} алкинил.

В других вариантах реализации Y представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный оксо, галогеном, NO_2 или CN. Такие группы Y включают $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CN$ и $-CH_2NO_2$.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 3-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Y замещен 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 3-4-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. Примерами таких колец являются эпоксидные и оксетановые кольца, где каждое из колец замещено 1-2 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

В других вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. Такие кольца включают пиперидин и пирролидин, где каждое из колец замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой

такая реализация Y представляет собой  где каждый из R, Q, Z и R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 3-6-членное карбоциклическое кольцо, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, где каждое из колец замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой , где R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой циклопропил, возможно замещенный галогеном, CN или NO_2 .

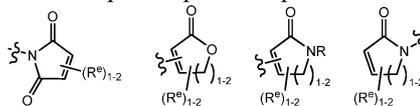
В некоторых вариантах реализации Y представляет собой частично ненасыщенное 3-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой частично ненасыщенное 3-6-членное карбоциклическое кольцо, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил или циклогексенил, где каждое из колец замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

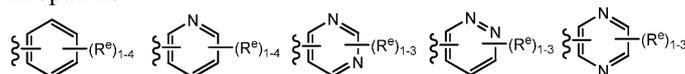
В некоторых вариантах реализации Y представляет собой частично ненасыщенное 4-6-членное ге-

тероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y выбран из



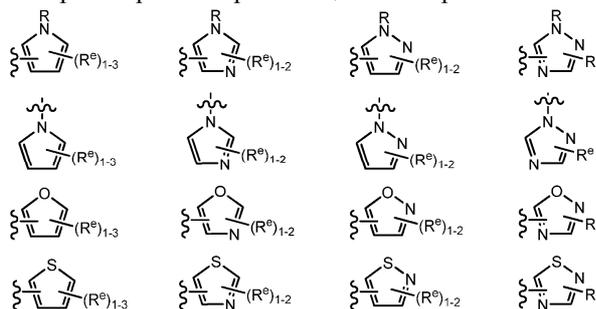
где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой фенил, пиридил или пиримидинил, где каждое из колец замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y выбран из



где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

В других вариантах реализации Y представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой 5-членное частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке. Примерами таких колец являются изоксазол, оксазол, тиазол, имидазол, пирролил, фуранил, тиенил, триазол, тиадiazол и оксадиазол, где каждое из колец замещено 1-3 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации Y выбран из



где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации Y представляет собой 8-10-членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. В соответствии с другим аспектом Y представляет собой 9-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке. Примеры таких бициклических колец включают 2,3-дигидробензо[d]изотиазол, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке.

Как определено выше, каждая из групп R^e независимо выбрана из $-Q-Z$, оксо, NO_2 , галогена, CN , подходящей уходящей группы или C_{1-6} алифатической группы, возможно замещенной оксо, галогеном, NO_2 или CN , где Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-S-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$; и Z представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN .

В некоторых вариантах реализации R^e представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN . В других вариантах реализации R^e представляет собой оксо, NO_2 , галоген или CN .

В некоторых вариантах реализации R^e представляет собой $-Q-Z$, где Q представляет собой ковалентную связь, и Z представляет собой водород (т.е. R^e представляет собой водород). В других вариантах реализации R^e представляет собой $-Q-Z$, где Q представляет собой бивалентную C_{1-6} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звеньев

ньев в Q возможно и независимо заменены на -NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO- или -SO₂-. В других вариантах реализации Q представляет собой бивалентную Cг-6 линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, где одно или два метиленовых звеньев в Q возможно и независимо заменены на -NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO- или -SO₂-. В некоторых вариантах реализации фрагмент Z группы R^c представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации -Q-Z представляет собой -NHC(O)CH=CH₂ или -C(O)CH=CH₂. В некоторых вариантах реализации каждый из R^c независимо выбран из оксо, NO₂, CN, фтор-, хлор-, -NHC(O)CH=CH₂, -C(O)CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -C≡CH, -C(O)OCH₂Cl, -C(O)OCH₂F, -C(O)OCH₂CN, -C(O)CH₂Cl, -C(O)CH₂F, -C(O)CH₂CN или -CH₂C(O)CH₃.

В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой подходящую уходящую группу, т.е. группу, которая подвергается нуклеофильному замещению. "Подходящая уходящая группа" представляет собой химическую группу, которая легко заменяется на целевой входящий химический фрагмент, такой как тиольный фрагмент цистеина. Подходящие уходящие группы хорошо известны в данной области техники, см., например, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 5th Ed., p. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Такие уходящие группы включают, но не ограничиваются ими, фрагменты галогенов, алкокси, сульфонилокси, возможно замещенного алкилсульфонилокси, возможно замещенного алкенилсульфонилокси, возможно замещенного арилсульфонилокси, ацила и диазония. Примеры подходящих уходящих групп включают хлор-, йод-, бром-, фтор-, ацетокси, метансульфонилокси (мезилокси), тозиллокси, трифлилокси, нитрофенилсульфонилокси (нозиллокси) и бромфенилсульфонилокси (брозиллокси).

В некоторых вариантах реализации используют следующие варианты реализации и комбинации -L-Y:

(a) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(b) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(c) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(d) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(e) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -OC(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(f) L представляет собой -NRC(O)CH=CH-, -NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NRC(O)CH=CHCH₂O-, -CH₂NRC(O)CH=CH-, -NRSO₂CH=CH-, -NRSO₂CH=CHCH₂-, -NRC(O)(C=N₂)-, -NRC(O)(C=N₂)C(O)-, -NRC(O)CH=CHCH₂O-, -NRC(O)C(=CH₂)CH₂-, -CH₂NRC(O)-, -CH₂CH₂NRC(O)- или -CH₂NRC(O)циклопропилен-; где R представляет собой H или возможно замещенную C₁₋₆алифатическую группу; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(g) L представляет собой -NHC(O)CH=CH-, -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-, -NHC(O)CH=CHCH₂O-, -CH₂NHC(O)CH=CH-, -NHSO₂CH=CH-, -NHSO₂CH=CHCH₂-, -NHC(O)(C=N₂)-, -NHC(O)(C=N₂)C(O)-, NHC(O)C(=CH₂)CH₂-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂CH₂NHC(O)- или CH₂NHC(O)циклопропилен-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(h) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну алкилиденильную двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено в L заменено на -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O-, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на циклопропилен, -O-, -N(R)- или -C(O)-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(i) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где L содержит по меньшей мере одну тройную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O-, и Y представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(j) L представляет собой -C≡C-, -C≡CCH₂N(изопропил)-, -NHC(O)C≡CCH₂CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡CCH₂O-, -CH₂C(O)C≡C-, -C(O)C≡C- или -CH₂OC(=O)C≡C-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(k) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено в L заменено на циклопропилен, и одно или два дополнительных метиленовых звеньев в L независимо заменены на -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -OC(O)- или -C(O)O-; и Y представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(l) L представляет собой ковалентную связь и Y выбран из:

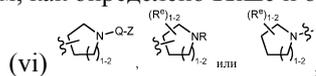
(i) C₁₋₆алкила, замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN;

(ii) C₂₋₆алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(iii) C₂₋₆алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^c, где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c, где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

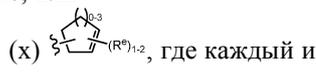


, где каждый из R, Q, Z и R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c, где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

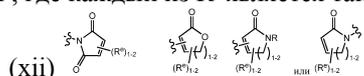
(viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c, где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c, где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



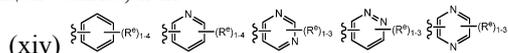
или

(xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c, где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



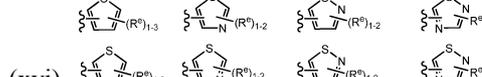
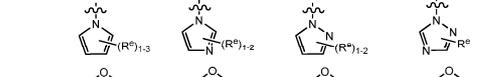
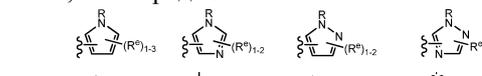
, где каждый из R и R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c, где каждая из групп R^c является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



, где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^c, где каждая из групп R^c является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



, где каждый из R и R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке;

(m) L представляет собой -C(O)- и Y выбран из:

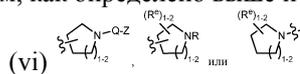
(i) C_{1-6} алкила, замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

(ii) C_{2-6} алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

(iii) C_{2-6} алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

(iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

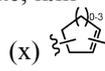


, где каждый из R, Q, Z и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

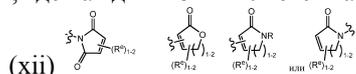
(viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



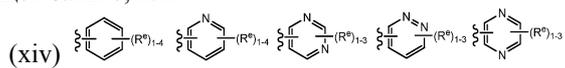
, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



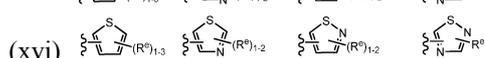
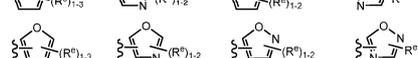
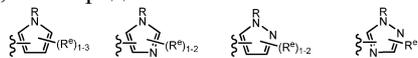
, где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e , где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



, где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке;

(n) L представляет собой -N(R)C(O)- и Y выбран из:

(i) C_{1-6} алкила, замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

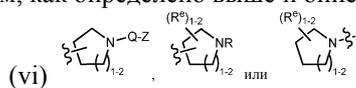
(ii) C_{2-6} алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

(iii) C_{2-6} алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

(iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный

из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

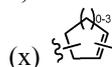


(vi) $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}$, $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ или $\text{C}_4\text{H}_7\text{S}$, где каждый из R, Q, Z и R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

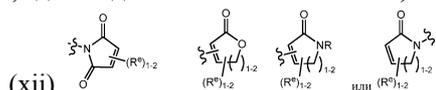
(viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



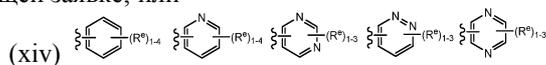
(x) $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$, $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$ или $\text{C}_4\text{H}_5\text{S}$, где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



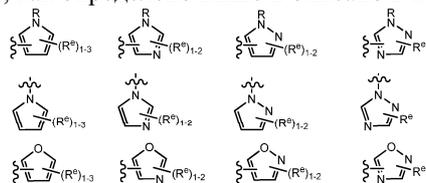
(xii) $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$, $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$ или $\text{C}_4\text{H}_5\text{S}$, где каждый из R и R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждая из групп R^c является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



(xiv) $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2$, $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3$ или $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_4$, где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^c , где каждая из групп R^c является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



(xvi) $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ или $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$, где каждый из R и R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке;

(o) L представляет собой бивалентную C_{1-8} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь и Y выбран из:

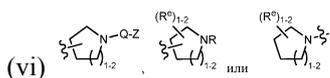
(i) C_{1-6} -алкила, замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN;

(ii) C_{2-6} -алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

(iii) C_{2-6} -алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

(iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

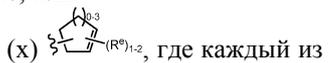


(vi) где каждый из R, Q, Z и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

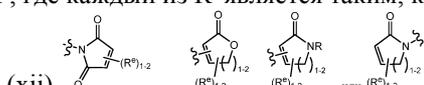
(viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



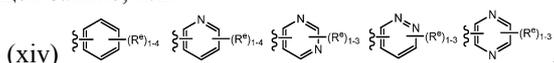
(x) где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



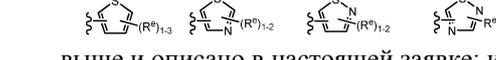
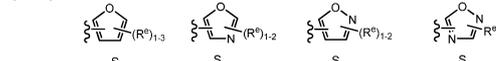
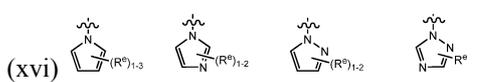
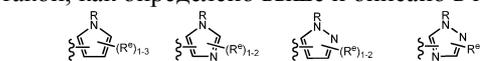
(xii) где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



(xiv) где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e, где каждая из групп R^e является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



где каждый из R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке;

(p) L представляет собой ковалентную связь, -CH₂-, -NH-, -C(O)-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -NHC(O)-, -NHC(O)CH₂OC(O)-, -CH₂NHC(O)-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂-, -NHC(O)CH₂OC(O)- или -SO₂NH- и Y выбран из:

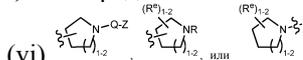
(i) C₁₋₆-алкила, замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(ii) C₂₋₆-алкенила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(iii) C₂₋₆-алкинила, возможно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



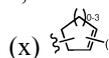
(vi) где каждый из R, Q, Z и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый из R^e является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероа-

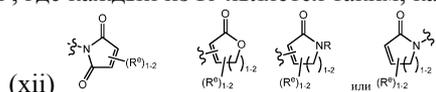
томов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



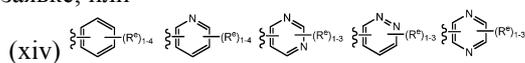
или

(xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждый из R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



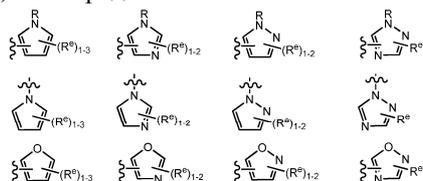
(xii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждая из групп R^c является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

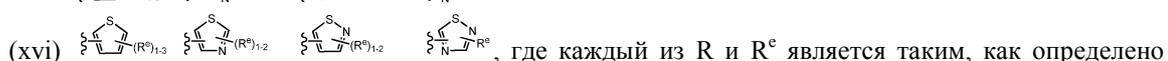
(xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атомов азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где каждая из групп R^c является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^c , где каждая из групп R^c является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^c , где каждая из групп R^c является такой, как определено выше и описано в настоящей заявке; или



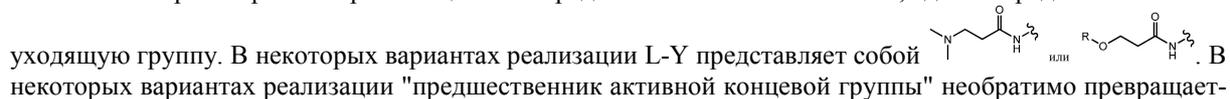
(xvi) , где каждый из R и R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке; или

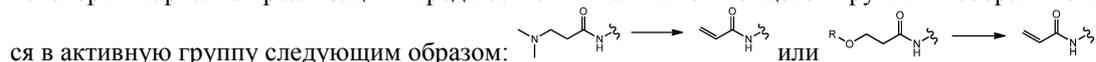
(xvii) 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c , где R^c является таким, как определено выше и описано в настоящей заявке;

(q) L представляет собой бивалентную C_{2-8} линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой два или три метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, циклопропилен, $-O-$, $-N(R)-$ или $-C(O)-$; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN;

(r) L-Y представляет собой "предшественника активной группы", который необратимо превращается в активную концевую группу *in vitro* или *in vivo*.

В некоторых вариантах реализации L-Y представляет собой , где LG представляет собой

уходящую группу. В некоторых вариантах реализации L-Y представляет собой . В некоторых вариантах реализации "предшественник активной концевой группы" необратимо превращается

в активную группу следующим образом: 

В некоторых вариантах реализации группа Y любой из формул, представленных в настоящей заявке, выбрана из групп, представленных в табл. 1-3, 7 или 8, где каждая из волнистых линий указывает на место присоединения к остальной части молекулы.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -L-Y, где

L представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-8} насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-N(R)SO_2-$, $-O-$, $-C(O)-$ или $-SO_2-$; и

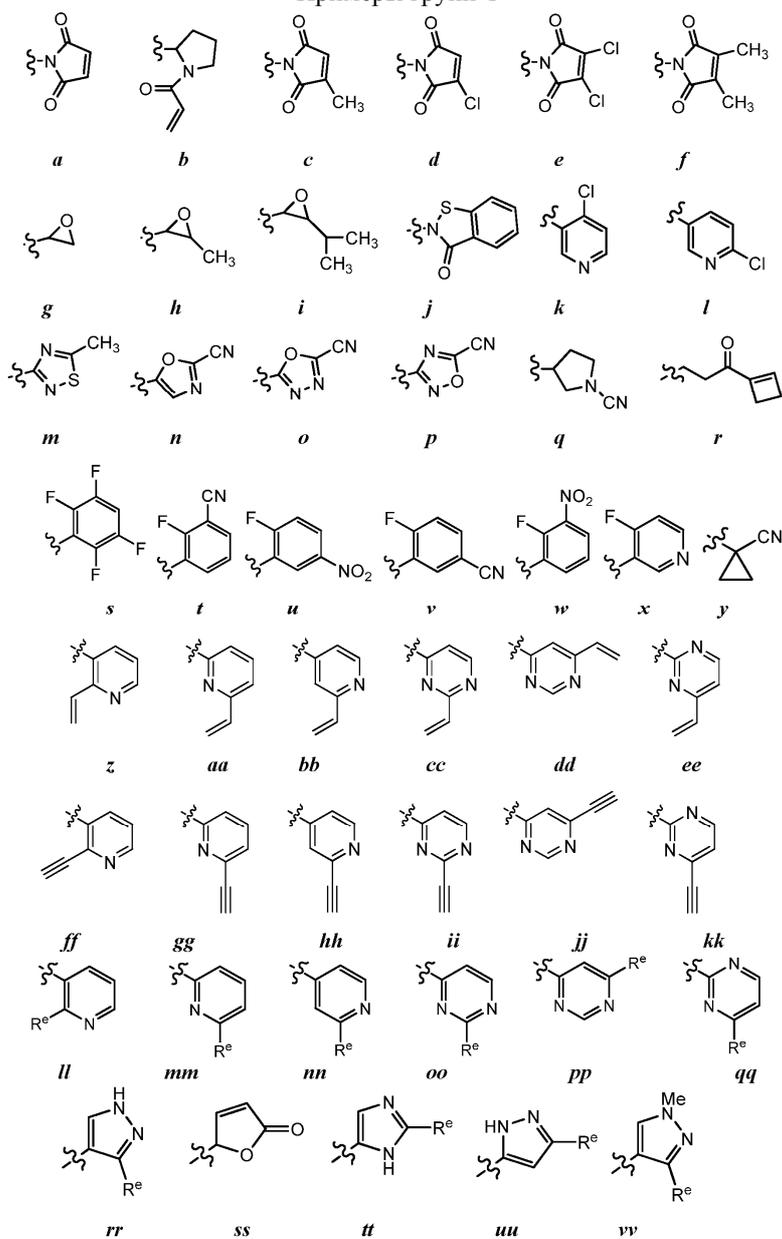
Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную оксо, галогеном, $N(R)_2$, NO_2 или CN.

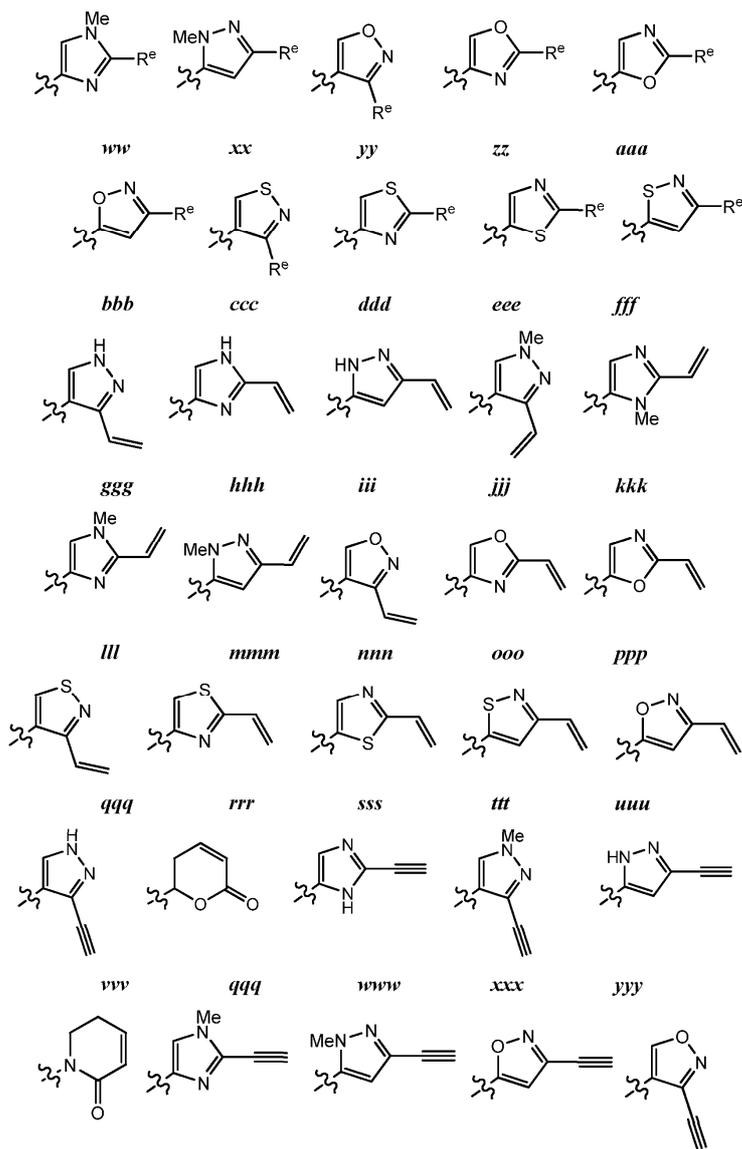
В некоторых вариантах реализации группа Y группы R^1 , -L-Y, выбрана из групп, представленных в табл. 4 ниже, где каждая из волнистых линий указывает на место присоединения к остальной части мо-

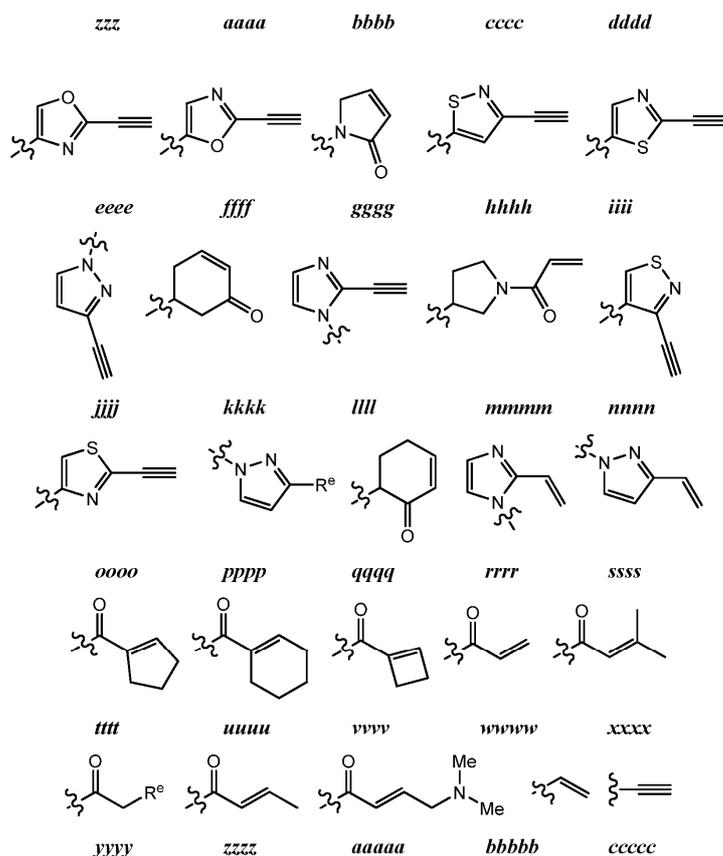
лекулы.

Таблица 4

Примеры групп Y





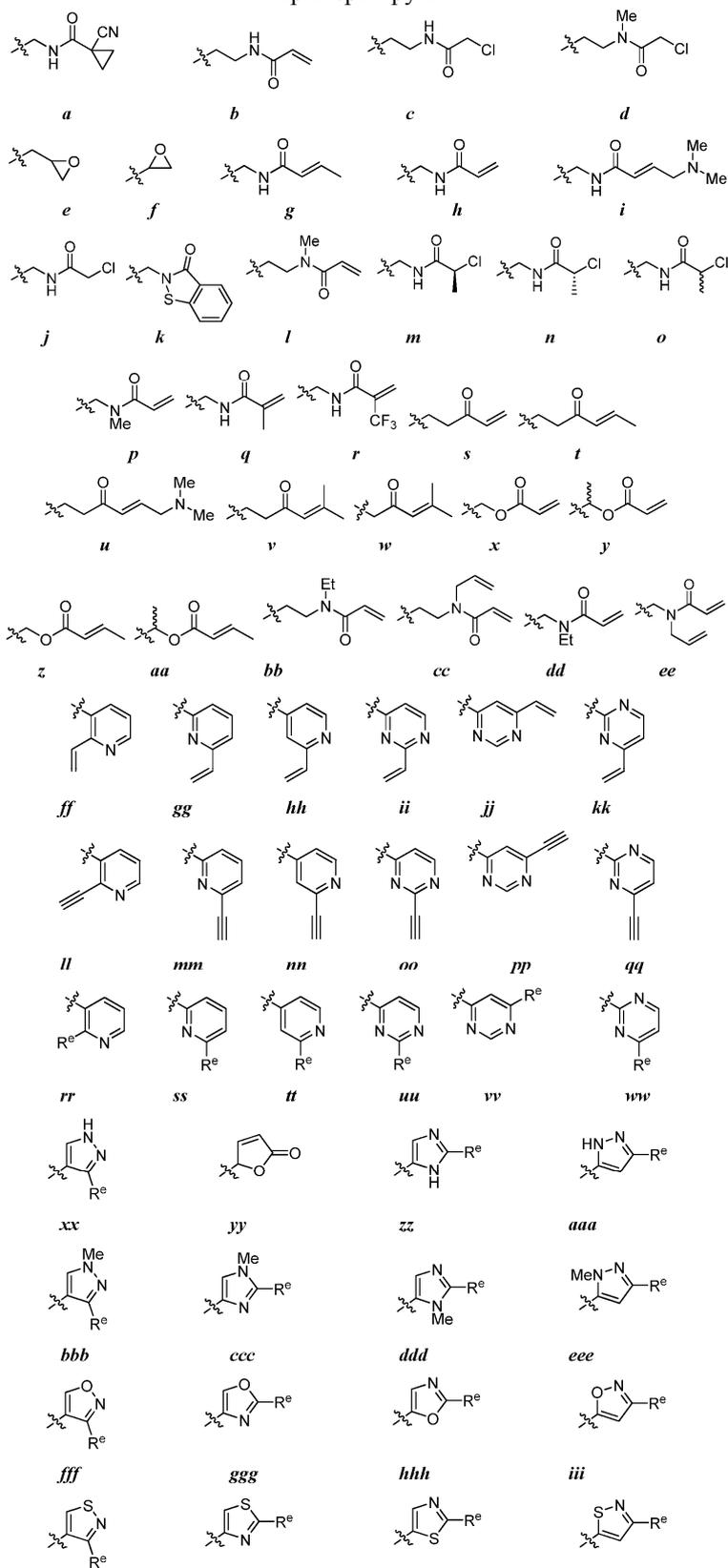


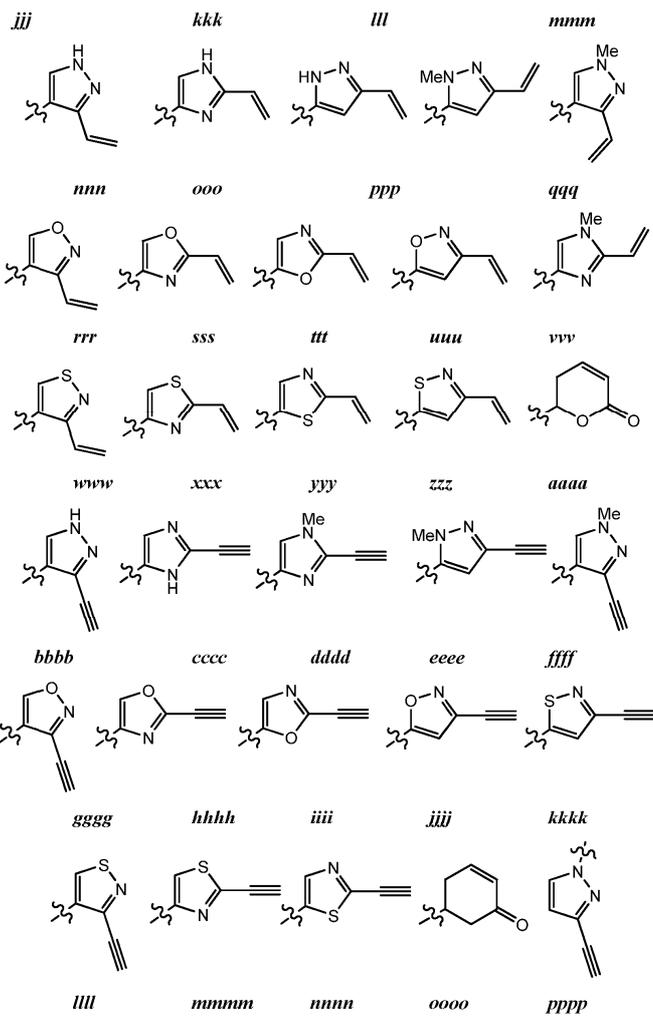
где каждый из R^e независимо представляет собой подходящую уходящую группу, NO_2 , CN или оксо.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$ (циклопропил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$ или $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$.

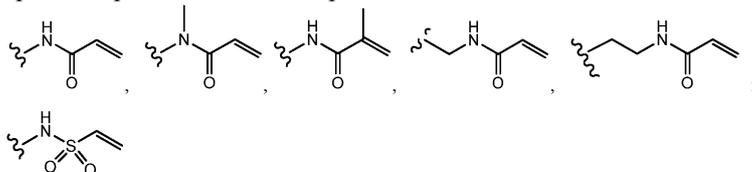
В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$ или $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NH}$ (изопропил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$ или $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{C}\equiv\text{CH}$. В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из групп, представленных в табл. 5 ниже, где каждая из волнистых линий указывает на место присоединения к остальной части молекулы.

Примеры групп R¹



В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из



В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из групп, представленных в табл. 1-3, 7 или 8.

Как определено выше, R^1 представляет собой активную группу. Не желая быть связанными любой конкретной теорией, полагают, что такие группы R^1 , т.е. активные группы, особенно подходят для ковалентного связывания с ключевым остатком цистеина в связывающем домене некоторых протеинкиназ. Протеинкиназы, содержащие остаток цистеина в связывающем домене, известны специалистам в данной области техники и включают FGFR4 или его мутант. На фиг. 4 представлена SEQ ID NO. 1, которая представляет собой аминокислотную последовательность FGFR4. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению содержат активную группу, отличающуюся тем, что соединения согласно настоящему изобретению направлены действовать на остаток цистеина 552 (который выделен рамкой на фиг. 4 и отображен ниже жирным шрифтом с подчеркиванием):

последовательность FGFR4, содержащая C552

LGVCTQEGPLYVIVECAAKGNLREFLRARRP

Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^1 отличается тем, что фрагмент -L-Y способен ковалентно связываться с остатком цистеина 552, таким образом необратимо ингибируя фермент. Остаток цистеина представляет собой Cys552 в FGFR4 или его мутанте, где нумерация остатка в соответствии с UniProt представляет собой P22455).

Специалисту в данной области техники понятно, что для такого ковалентного связывания подходят различные активные группы, определенные в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации R^1 отличается тем, что фрагмент -L-Y способен ковалентно связываться с остатком цистеина в FGFR4, таким образом необратимо ингибируя фермент. В некоторых вариантах реализации остаток цистеина представляет собой Cys 552.

Специалисту в данной области техники понятно, что для такого ковалентного связывания подходят различные активные группы, определенные в настоящей заявке. Такие группы R^1 включают, но не ограничиваются ими, группы, описанные в настоящей заявке и представленные выше.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено любое из соединений, представленных в любой из вышеприведенных таблиц, или его фармацевтически приемлемая соль.

Как описано в настоящей заявке, соединения согласно настоящему изобретению представляют собой необратимые ингибиторы FGFR4 или его мутанта. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен конъюгат формулы A:

Cys552-модификатор-фрагмент ингибитора

A

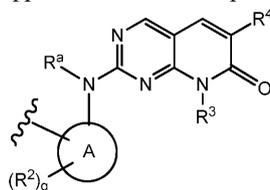
где Cys552 представляет собой Cys552 в FGFR4;

модификатор представляет собой бивалентную группу, образованную в результате ковалентного связывания активной группы с Cys552 FGFR4 киназы;

активная группа представляет собой функциональную группу, способную ковалентно связываться с Cys552; и

фрагмент ингибитора представляет собой фрагмент, который связывается в месте связывания FGFR4 киназы.

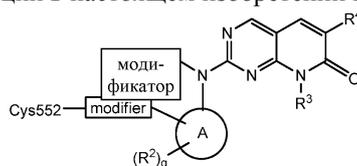
В некоторых вариантах реализации фрагмент ингибитора конъюгата A имеет формулу I-h-i



I-h-i

где волнистая линия указывает на место присоединения к Cys552 конъюгата A через модификатор и где каждый из кольца A, R², R³, R⁴, R^a и q формулы I-h-i является таким, как определено выше для формулы I-h и как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен конъюгат формулы



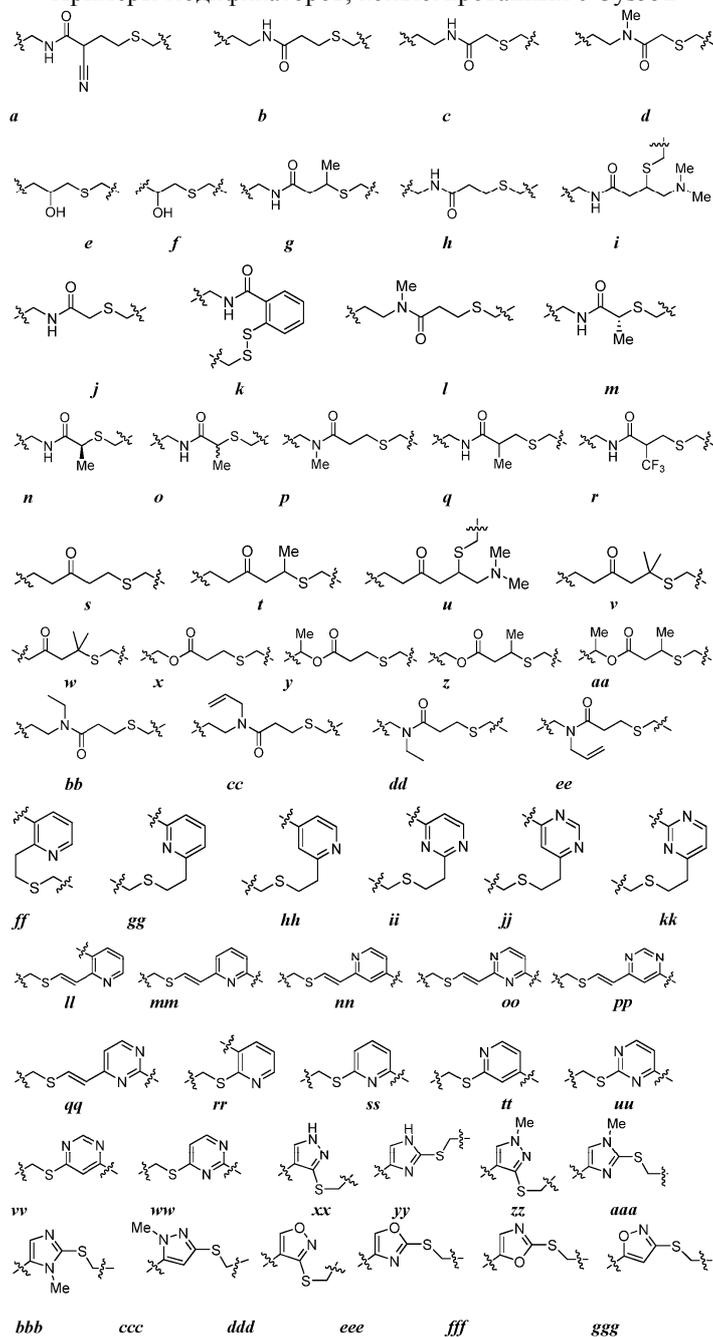
I-h-i-m

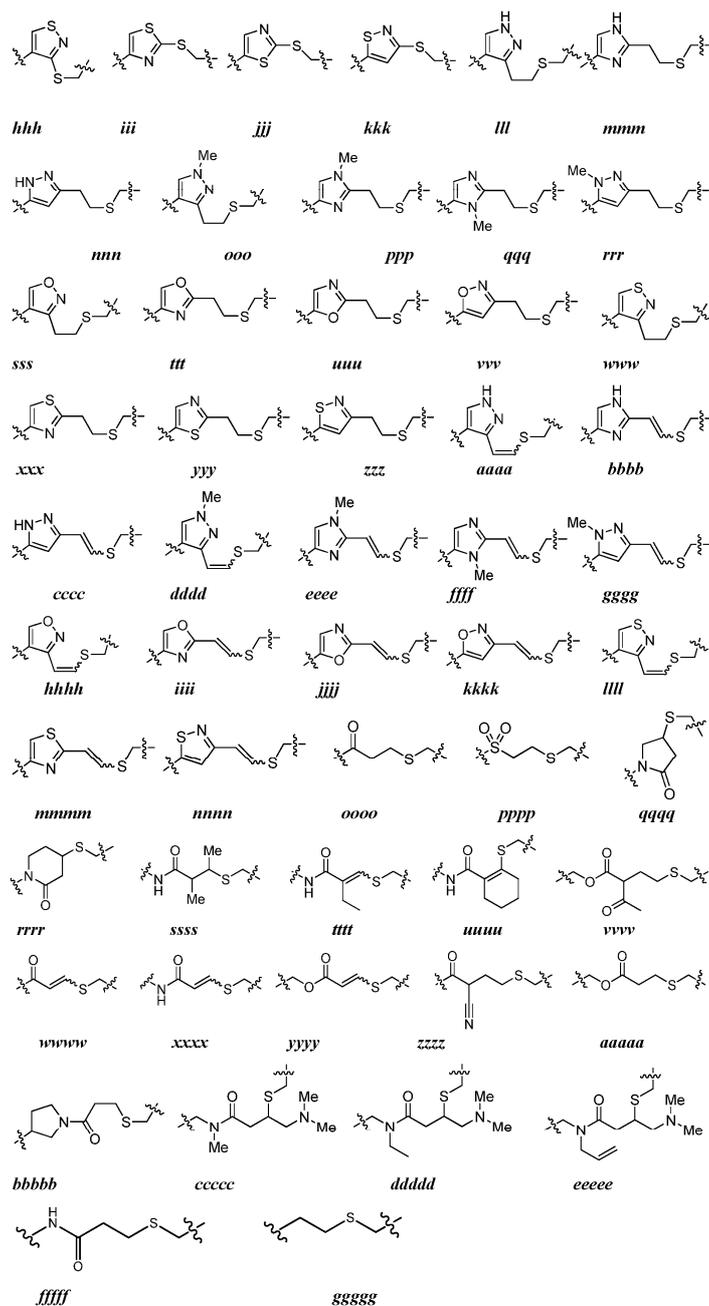
где каждый из Cys552, модификатора, кольца A, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R^a, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, T, Y, G и q в вышеприведенных формулах является таким, как определено и описано в вариантах реализации, представленных в настоящей заявке для формулы I-h.

В других вариантах реализации фрагмент модификатора любого из конъюгатов, описанных выше, выбран из фрагментов, представленных ниже в табл. 6. Примеры модификаторов также включают любые бивалентные группы, образованные в результате ковалентного связывания фрагмента активной группы из табл. 1-3, 5, 7 или 8 с цистеином 552 в FGFR4. Следует понимать, что приведенные ниже примеры модификаторов конъюгированы с сульфгидрильным фрагментом в Cys552.

Таблица 6

Примеры модификаторов, конъюгированных с Cys552





4. Применение, получение и введение.

Фармацевтически приемлемые композиции.

В соответствии с другим вариантом реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или вещество-носитель. Количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению является количеством, эффективным для измеримого ингибирования протеинкиназы, в частности FGFR4 или его мутанта, в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению является количеством, эффективным для измеримого ингибирования FGFR4 или его мутанта, в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композицию согласно настоящему изобретению готовят для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации позицию согласно настоящему изобретению готовят для перорального введения пациенту.

Термин "пациент", применяемый в настоящей заявке, означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или вещество-носитель" относится к нетоксичному носителю, адъюванту или веществу-носителю, который не устраняет фармакологическую активность соединения, с которым он входит в состав. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или вещества-носители, которые используют в композициях согласно настоящему изобретению,

включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный кислый фосфат натрия, кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

"Фармацевтически приемлемое производное" означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении реципиенту способно обеспечить получение, прямое или косвенное, соединения согласно настоящему изобретению или его ингибиторно активного метаболита или остатка.

Термин "ингибиторно активный метаболит или остаток", применяемый в настоящей заявке, означает, что метаболит или остаток также является ингибитором FGFR4 или его мутанта.

Композиции согласно настоящему изобретению вводят перорально, парентерально, ингаляционно, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или при помощи имплантированного депо. Термин "парентеральный", применяемый в настоящей заявке, включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, внутрисиновиальный, внутригрудный, интратекальный, внутрипеченочный, внутриочаговый и внутричерепной способы инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению включают водные или масляные суспензии. Указанные суспензии получают в соответствии со способами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные инъекционные препараты также могут представлять собой стерильные инъекционные растворы или суспензии в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например растворы в 1,3-бутандиоле. Приемлемые вещества-носители и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Для применения в препаратах для инъекций подходят жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, и их глицериды, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных формах. Указанные масляные растворы или суспензии также содержат длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или подобные диспергирующие агенты, обычно используемые при получении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Также для получения составов можно использовать другие широкоприменяемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span, и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно используют при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят перорально в любой лекарственной форме, подходящей для перорального введения. Примеры пероральных лекарственных форм представляют собой капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения используемые носители обычно включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Разбавители, подходящие для перорального введения в форме капсулы, включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Если для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также можно добавлять подсластители, ароматизаторы или красители.

Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят в форме суппозитория для ректального введения. Такие формы могут быть получены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре и жидкостью при ректальной температуре и, следовательно, плавится в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают кокосовое масло, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также вводят местно, особенно в случаях, когда место лечения включает области или органы, легкодоступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечника. Для каждой из таких областей или органов легко получают подходящие составы для местного применения.

Местное применение в случае нижнего отдела кишечника может быть легко осуществлено при помощи состава в форме ректального суппозитория (см. выше) или подходящего состава в форме клизмы. Также используют трансдермальные пластыри для местного применения.

Фармацевтически приемлемые композиции, используемые для местного применения, готовят в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном

или более носителях. Примеры носителей для местного введения соединений согласно настоящему изобретению представляют собой минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции можно готовить в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитан-моностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Фармацевтически приемлемые композиции, используемые для офтальмологического применения, можно готовить в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе со скорректированным значением pH или предпочтительно в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе со скорректированным значением pH, с применением или без применения консерванта, такого как хлорид бензалкония. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, используемые для офтальмологического применения, готовят в мази, такой вазелин. Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить при помощи назальной аэрозоли или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии со способами, хорошо известными в области получения фармацевтических составов, и получают в виде растворов в солевом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению готовят для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или отдельно. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

Количество соединений согласно настоящему изобретению, которые можно объединять с носителями для получения композиции в виде стандартной лекарственной формы, варьируется в зависимости от пациента, получающего лечение, конкретного способа введения. Предпочтительно предложенные композиции готовят таким образом, чтобы обеспечить возможность введения 0,01-100 мг/кг массы тела/день ингибитора пациенту, получающему указанные композиции.

Также следует понимать, что конкретные режимы дозирования и лечения для любого конкретного пациента, зависят от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подвергающегося лечению. Количество соединения согласно настоящему изобретению в композиции также зависит от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций.

Соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, как правило, подходят для ингибирования активности протеинкиназы одного или более ферментов. Резистентность к лекарственным средствам становится значительной проблемой для способов направленной терапии. Например, существуют сообщения о резистентности к лекарственным средствам Gleevec® и Iressa®, исследования для нескольких других ингибиторов киназ находятся на стадии разработки. Кроме того, существуют сообщения о резистентности в случае рецепторов cKit и PDGFR. Существуют сообщения о том, что необратимые ингибиторы могут быть эффективными в отношении резистентных форм протеинкиназ (Kwak, E.L., R. Sordella, et al. (2005) "Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib", PNAS 102(21): 7665-7670.) Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными ингибиторами резистентных форм протеинкиназ.

Примеры киназ, которые поддаются ингибированию под действием соединений и композиций, описанных в настоящей заявке, и в отношении которых можно применять способы, описанные в настоящей заявке, включают FGFR4 или его мутант. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение селективно ингибирует FGFR4 по сравнению с другими киназами FGFR.

Активность соединения, применяемого согласно настоящему изобретению, в качестве исследуемого соединения в отношении FGFR4 или его мутанта можно исследовать *in vitro*, *in vivo* или с использованием клеточных линий. Исследования *in vitro* включают исследования, в которых определяют ингибирование активности фосфорилирования и/или последующих функций сигнальной системы, или активности АТФазы активированного FGFR4 или его. В качестве альтернативы исследования *in vitro* позволяют проводить количественную оценку способности исследуемого соединения связывать FGFR4. Связывание ингибитора можно измерять путем введения ингибитора радиоактивной метки перед связыванием, выделения комплекса исследуемое соединение/FGFR4 и определения количества связанной радиоактивной метки. В качестве альтернативы связывание исследуемого соединения можно определять путем проведения параллельного эксперимента, в котором новые исследуемые соединения инкубируют с FGFR4, свя-

занным с известными радиолигандами. Подробное описание условий исследования соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве исследуемого соединения в отношении FGFR4 или его мутанта, приведены далее в примерах.

Протеинтирозинкиназы представляют собой класс ферментов, которые катализируют перенос фосфатной группы от АТФ или ГТФ к остатку тирозина, расположенному на белковом субстрате. Действие рецепторных тирозинкиназ направлено на передачу сигнала извне внутрь клетки путем активации вторичных мессенджеров посредством фосфорилирования. Указанные сигналы промотируют ряд клеточных процессов, включая пролиферацию, усвоение углеводов, синтез белков, ангиогенез, рост клеток и выживание клеток.

(a) Семейство FGFR.

Семейство рецепторов факторов роста фибробластов (FGF) с протеинтирозинкиназной активностью (РТК) регулирует широкий диапазон физиологических функций, включая митогенез, заживление ран, дифференцировку и ангиогенез и развитие клеток. Изменения локальной концентрации FGF, внеклеточных сигнальных молекул, которые действуют как аутокринные, а также как паракринные факторы, влияют на рост, а также на пролиферацию нормальных и злокачественных клеток. Аутокринная сигнальная система FGF может быть особенно важна при прогрессировании раковых заболеваний, зависящих от гормонов, в формы, не зависящие от гормонов (Powers, et al. (2000) *Endocr. Relat. Cancer*, 7, 165-197).

Повышенная экспрессия FGF и их рецепторов происходит в нескольких тканях и клеточных линиях, полагают, что повышенная экспрессия связана со злокачественным фенотипом.

Двумя прототипными членами являются кислотный фактор роста фибробластов (aFGF или FGF1) и основной фактор роста фибробластов (bFGF или FGF2), и к настоящему времени выявлены по меньшей мере двадцать различных членов семейства FGF. Клеточный ответ на FGF передается четырьмя типами трансмембранных рецепторов фактора роста фибробластов с протеинтирозинкиназной активностью с высокой аффинностью (FGFR), пронумерованных от 1 до 4 (от FGFR1 до FGFR4). После связывания с лигандом рецепторы димеризуются и обеспечивают ауто- или транс-фосфорилирование специфических цитоплазматических тирозиновых остатков для передачи внутриклеточного сигнала и в конечном итоге регулируют эффекторы ядерного фактора транскрипции.

Соединения, ингибирующие FGFR, подходят для обеспечения средств для предотвращения роста или иницирования апоптоза в опухолях, в частности, посредством подавления ангиогенеза. Таким образом, можно ожидать, что соединения подходят для лечения или предотвращения пролиферативных нарушений, таких как рак. В частности, опухоли с активирующими мутантами рецепторных тирозинкиназ или повышающей регуляцией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно восприимчивы к действию ингибиторов.

В различных исследованиях приведено описание того, что направленное действие на активность FGFR4 киназы или ее лиганда FGF 19 с использованием антитела-антагониста ингибировало пролиферацию и вызывало апоптоз в модельных клеточных линиях. Хо (Ho) с соавторами (2009) *Journal of Hepatology*, 50, показали, что у одной трети пациентов с обычным полиморфизмом гена FGFR4 происходила повышенная экспрессия мРНК, и указанные опухоли были связаны с повышенной секрецией маркера печеночноклеточной карциномы альфа-фетопротеина.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности FGFR4 или его мутанта у пациента или в биологическом образце, включающий стадию введения указанному пациенту или приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации активность FGFR4 или его мутанта ингибируется необратимо. В некоторых вариантах реализации активность FGFR4 или его мутанта ингибируется необратимо при помощи ковалентной модификации Cys 552 в FGFR4.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания, опосредованного FGFR4, у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения гепатоцеллюлярной карциномы у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения рабдомиосаркомы, рака пищевода, рака груди, рака головы или рака шеи у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

Термин "резистентность к лекарственному средству", применяемый в настоящей заявке, относится к потере чувствительности мишени к лечению лекарственным средством в результате мутаций в мишени.

Термин "резистентность", применяемый в настоящей заявке, относится к изменениям в последова-

тельности нуклеиновых кислот дикого типа, кодирующей белковую мишень, и/или в целевой последовательности белков, которые приводят к снижению или устранению ингибирующего действия ингибитора на белковую мишень. Термины "излечение", "лечить" и "лечение", применяемые в настоящей заявке, относятся к обратному развитию, облегчению, задержке проявления или ингибированию развития заболевания или расстройства или их одного или более симптомов, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации лечение назначают после возникновения одного или более симптомов. В других вариантах реализации лечение назначают при отсутствии симптомов. Например, лечение назначают пациенту с предрасположенностью к заболеванию до проявления симптомов (например, с учетом ранее проявившихся симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также продолжают после устранения симптомов, например, для предотвращения или задержки их повторного проявления. В соответствии со способом согласно настоящему изобретению соединения и композиции вводят с применением любого количества и любого конкретного способа введения, эффективных для лечения или снижения тяжести расстройств, представленных выше. Точное требуемое количество варьируется от пациента к пациенту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного агента, способа его введения и т.п. Для простоты введения и однородности дозировок соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно готовят в виде стандартной лекарственной формы. Выражение "стандартная лекарственная форма", применяемое в настоящей заявке, относится к физически дискретной форме агента, подходящей для пациента, получающего лечение. Тем не менее, следует понимать, что общая суточная доза соединений и композиций согласно настоящему изобретению определяется лечащим врачом с учетом результатов проведения медицинской оценки. Конкретная эффективная дозировка для любого конкретного пациента или организма зависит от множества факторов, включая расстройство, подвергающееся лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретное применяемое соединение; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или совместно с конкретным применяемым соединением, и другие факторы, хорошо известные в области медицины.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить людям или другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, интравлагинально, интраперитонеально, местно (в виде порошков, мазей или капель), трансбуккально, в виде перорального или назального спрея и т.п. в зависимости от тяжести инфекции, подвергающейся лечению. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят перорально или парентерально в дозировке от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 до примерно 25 мг/кг массы тела пациента в день, один или более раз в день, для получения требуемого терапевтического эффекта. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло ростков пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбита и жирных кислот и смеси указанных соединений. Кроме инертных разбавителей композиции для перорального введения также могут содержать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, получают в соответствии со способами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекций также представляют собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми веществами-носителями и растворителями являются вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в препаратах для инъекций применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Составы для инъекций можно стерилизовать, например, при помощи фильтрования через фильтр, удерживающий бактерии, или путем включения стерилизующих агентов в виде твердых стерильных композиций, которые перед применением можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций.

Для продления действия соединения согласно настоящему изобретению обычно желательно замедлить абсорбцию соединения, вводимого при помощи подкожной или внутримышечной инъекции. Это

достигается путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. При этом скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, зависит от размера и формы кристаллов. Альтернативно, замедление абсорбции парентерально вводимого соединения обеспечивают путем растворения или суспендирования соединения в масляном веществе-носителе. Депонированные формы для инъекций получают путем формирования матриц соединения, микроинкапсулированных в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения соединения можно контролировать в зависимости от соотношения соединения и полимера и природы конкретного применяемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Депонированные составы для инъекций также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно готовить путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как кокосовое масло, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми веществами при температуре окружающей среды и жидкостями при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, в) увлажнителями, такими как глицерин, г) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, е) замедлителями растворения, такими как парафин, ф) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, г) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолиновая глина и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и смесями указанных соединений. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

Твердые композиции подобного типа также применяют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п. Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, можно получать с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут содержать опалесцирующие агенты и могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в конкретной области кишечного тракта, возможно замедленным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также применяют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Активные соединения также могут находиться в форме микрокапсул с одним или более вспомогательными веществами, указанными выше. Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, можно получать с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Как и в обычной практике, такие лекарственные формы также содержат дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например смазывающие вещества для таблетирования и другие вещества, облегчающие таблетирование, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они могут содержать опалесцирующие агенты и могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в конкретной области кишечного тракта, возможно замедленным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, составы для ингаляций и пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами. Офтальмологические составы, ушные капли и глазные капли также входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, на-

стоящее изобретение охватывает применение трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом, заключающимся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы можно получать путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Также для увеличения потока соединения через кожу можно применять усилители абсорбции. Скорость можно контролировать путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле. В соответствии с одним из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности протеинкиназы в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение.

В соответствии с другим вариантом реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности FGFR4 или его мутанта в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу необратимого ингибирования FGFR4 или его мутанта в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение.

Термин "биологический образец", применяемый в настоящей заявке, включает, без ограничений, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, экскременты, семенную жидкость, слезы или другие биологические жидкости или их экстракты.

Ингибирование активности FGFR4 или его мутанта в биологическом образце подходит для применения для различных целей, известных специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, переливание крови, трансплантацию органов, хранение биологических образцов и биологические исследования.

Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу ингибирования активности протеинкиназы у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение.

В соответствии с другим вариантом реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности FGFR4 или его мутанта у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящее изобретение относится к способу необратимого ингибирования активности FGFR4 или его мутанта у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. В других вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, опосредованного FGFR4 или его мутантом, у пациента, нуждающегося в этом, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. Такие расстройства подробно описаны в настоящей заявке.

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые композиции могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемых медицинских устройств, таких как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Например, сосудистые стенты используют для предотвращения рестеноза (повторного сужения стенок сосудов после повреждения). Тем не менее, пациенты, использующие стенты или другие имплантируемые устройства, подвергаются риску образования сгустков крови или активации тромбоцитов. Указанные нежелательные эффекты можно предотвращать или смягчать путем предварительного нанесения на устройство покрытия, содержащего фармацевтически приемлемую композицию, содержащую ингибитор киназы. Имплантируемые устройства с покрытием, содержащим соединение согласно настоящему изобретению, представляют собой другой вариант реализации настоящего изобретения.

Примеры

Как показано в приведенных ниже примерах, в некоторых примерах вариантов реализации соединения получают в соответствии со следующими общими процедурами. Следует понимать, что хотя общие способы приведены для синтеза конкретных соединений согласно настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники, можно применять ко всем соединениям, а также подклассам и видам каждого из таких соединений, описанных в настоящей заявке.

Номера соединений, используемые в приведенных ниже примерах, соответствуют номерам соединений, представленным выше.

Если не указано иное, в приведенных ниже иллюстративных примерах реакции проводили при комнатной температуре или при температуре окружающей среды, в диапазоне 18-25°C. Органические растворы сушили над безводным сульфатом магния или сульфатом натрия и выпаривание растворителя проводили с применением роторного испарителя при пониженном давлении. В общем случае прохожде-

ние взаимодействия отслеживали путем ТСХ или ЖХМС, и времена реакций являлись типовыми. Выходы приведены исключительно в иллюстративных целях и не обязательно соответствуют выходам, которые могут быть получены тщательном улучшении способов. Данные ^1H -ЯМР указаны в дельта-значениях для основных диагностических протонов, приведенных в миллионных долях (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS) или остаточного растворителя. Спектры ^1H -ЯМР снимали при 400 МГц. Соотношения растворителей приведены в виде отношений объем:объем (об./об.). Данные масс-спектров (МС) снимали с применением ЖХМС систем, где ВЭЖХ компонент в основном представлял собой устройство Agilent или Shimadzu LCMS-2020, и получали с применением колонки Serach BR-C18 (4,6×50 мм, 3 мкм) или аналогичной колонки, элюируя при помощи кислотного элюента (например, с градиентом 0-95% смесью вода/ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты или трифторуксусной кислоты). Хроматограммы получали при помощи ионизации электрораспылением (ИЭР) с детектированием положительно или отрицательно заряженных ионов и/или в УФ-диапазоне. Во всех примерах в общем случае приведены данные ЖХМС для m/z , приведены только ионы, которые соответствуют исходной массе. Если не указано иное, значения в кавычках соответствуют $(\text{M}+\text{H})^+$ или $(\text{M}+1)^+$ в режиме детектирования положительных ионов. Препаративную ВЭЖХ проводили на колонке С18 с оксидом кремния с обращенной фазой с применением серии смесей с убывающей полярностью в качестве элюентов, например серии смесей с убывающей полярностью на основе воды и ацетонитрила, содержащих 1% трифторуксусной кислоты. Промежуточные и конечные соединения с преимущественным содержанием одного из энантиомеров обозначали "abc" и рацемические аналоги обозначали "rac". Продукты и промежуточные соединения с преимущественным содержанием одного из энантиомеров исследовали при помощи хиральной ВЭЖХ с применением колонки CHIRALPAK AD-H (6×150 мм, 5 мкм) column или аналогичной колонки, и они, как правило, имели значение энантиомерного отношения $\geq 95:5$. Если не указано иное, исходные вещества являлись коммерчески доступными или получали в соответствии с известными способами.

ТФК: трифторуксусная кислота,

ТГФ: тетрагидрофуран,

ДМФ: N,N-диметилформамид,

EtOAc: этилацетат,

ДХМ: дихлорметан,

ДМСО: диметилсульфоксид,

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин,

ТБАФ: тетра-н-бутиламмония фторид,

ДМАП: 4-диметиламинопиридин,

NMO: N-метилморфолин-N-оксид,

TBDPSCI: трет-бутил(хлор)дифенилсилан,

NMP: N-метил-2-пирролидон,

Ms: мезил, метансульфонил,

СФХ: сверхкритическая флюидная хроматография,

ег: энантиомерное отношение,

ч: час,

мин: минута,

вод.: водный,

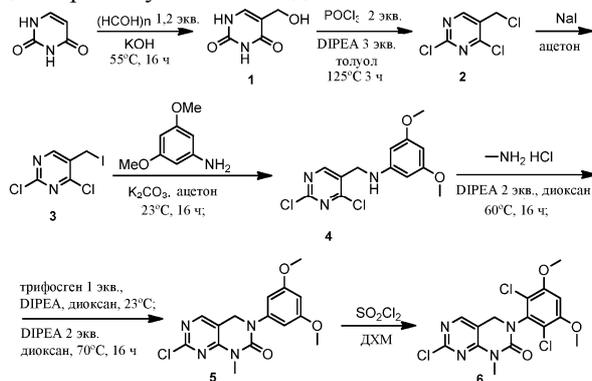
нас: насыщенный,

ФБС: фосфатно-буферный солевой раствор,

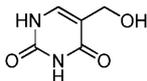
ДТТ: дитиотреитол,

АТФ: аденозинтрифосфат.

Пример 1. Синтез общего промежуточного соединения 6

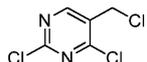


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



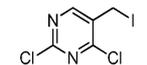
В 1-л трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, вносили урацил (45,0 г, 401 ммоль) и параформальдегид (14,5 г, 483 ммоль). Одной порцией добавляли раствор гидроксида калия (0,5 М, 600 мл, 0,30 моль). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Смесь охлаждали на водяной бане со льдом и pH доводили до 6 с применением 12н. раствора HCl. Полученный осадок собирали при помощи фильтрования и сушили с получением титульного соединения (46,0 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 4,12 (d, 2H), 4,78 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



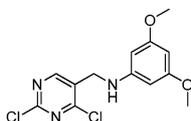
В 500-мл трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, вносили промежуточное соединение 1 (25,0 г, 176 ммоль), толуол (30 мл) и оксихлорид фосфора (125 мл). По каплям в течение 10 мин добавляли DIPEA (130 мл). Полученную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Раствор концентрировали и полученный остаток медленно погружали в охлажденный (0°C) 1,5 М раствор HCl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением титульного соединения (32,0 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,64 (s, 2H), 8,66 (s, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



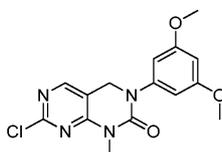
В 500-мл трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, вносили промежуточное соединение 2 (32,0 г, 111 ммоль), ацетон (150 мл), NaI (26,5 г, 177 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем грели при температуре обратной конденсации в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления полученного твердого вещества. Фильтрат концентрировали с получением 46,0 г титульного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,39 (s, 2H), 8,60 (s, 1H).

Стадия 4. Промежуточное соединение 4



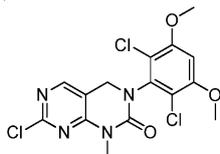
Смесь промежуточного соединения 3 (15,0 г, 47,9 ммоль), 3,5-диметоксианилина (8,80 г, 57,4 ммоль) и K₂CO₃ (14,4 г, 104 ммоль) в ацетоне (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор охлаждали на водяной бане со льдом и фильтровали для удаления полученного твердого вещества. Фильтрат концентрировали и остаток растирали с EtOH (100 мл), а затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Осадок собирали при помощи фильтрования и сушили с получением 9,40 г титульного соединения. MS m/z: 314,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,73 (s, 6H), 4,22 (шир, s, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,74 (d, 2H), 5,94 (t, 1H), 8,53 (s, 1H).

Стадия 5. Промежуточное соединение 5



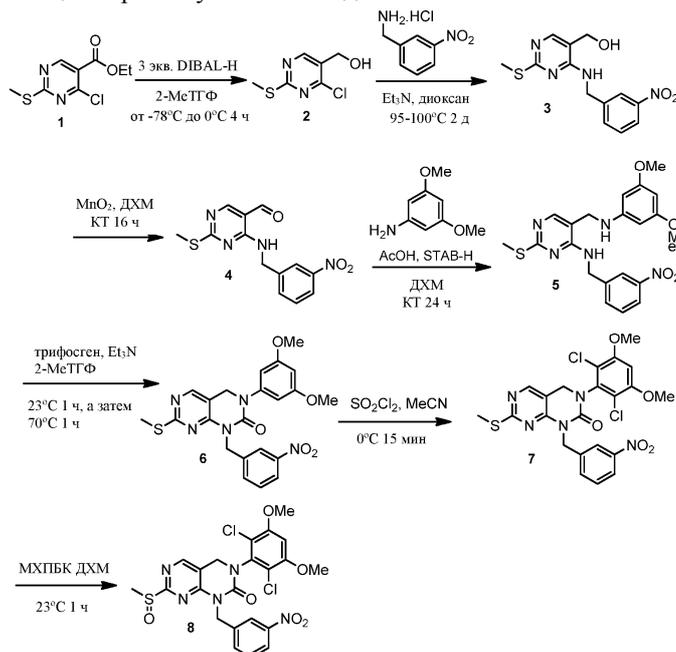
Раствор промежуточного соединения 4 (9,40 г, 29,9 ммоль), DIPEA (9,60 г, 74,3 ммоль) и MeNH₂HCl (2,40 г, 35,8 ммоль) в диоксане (150 мл) перемешивали в герметичной колбе при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли DIPEA (9,60 г, 74,3 ммоль), а затем медленно добавляли трифосген (9,30 г, 31,3 ммоль) в диоксане (60 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем нагревали до 70°C в течение 3 ч. Раствор концентрировали и добавляли воду, смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученное твердое вещество собирали при помощи фильтрования, а затем растворяли в смеси MeOH/H₂O (135 мл/15 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 10 мин, после чего раствор охлаждали на водяной бане со льдом и полученное твердое вещество собирали при помощи фильтрования, промывали холодной смесью MeOH/H₂O (об./об.: 18/2) и сушили с получением титульного соединения (5,80 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z: 335,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,46 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,74 (s, 2H), 6,41 (t, 1H), 6,46 (d, 2H), 8,12 (s, 1H).

Стадия 6. Общее промежуточное соединение 6

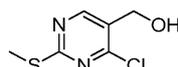


Раствор промежуточного соединения 5 (5,50 г, 16,4 ммоль) в ДХМ (150 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли SO₂Cl₂ (4,70 г, 34,8 ммоль) в ДХМ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего смесь погружали в насыщенный водный раствор NaHCO₃, органическую фазу отделяли, промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 6,00 г титульного соединения. МС m/z: 403,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,47 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,65 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Пример 2. Синтез общего промежуточного соединения 8

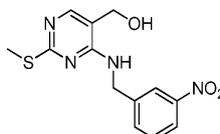


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



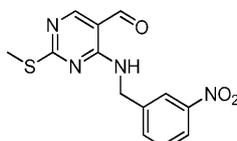
Промежуточное соединение 2 получали в соответствии со способом, описанным в литературе для промежуточного соединения 1 (EP2112150 A1, 2009).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



К суспензии промежуточного соединения 2 (2,10 г, 11,0 ммоль) в 140 мл 1,4-диоксана добавляли 3-нитробензиламин гидрохлорид (2,49 г, 13,2 ммоль) и триэтиламин (5,22 мл, 37,5 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C в течение 24 ч. Добавляли еще 3-нитробензиламин гидрохлорид (208 мг, 1,10 ммоль) и триэтиламин (3,08 мл, 22,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 50-100% смесями EtOAc в гептане). Полученный остаток затем растирали с EtOAc с получением 2,05 г титульного соединения. МС m/z: 307,0 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,18 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,59 (2H, m), 5,11 (1H, t), 4,66 (2H, d), 4,35 (2H, d), 2,28 (3H, s).

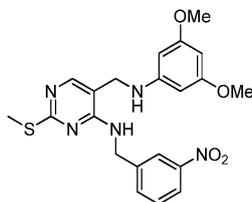
Стадия 3. Промежуточное соединение 4



К раствору промежуточного соединения 3 (2,10 г, 6,69 ммоль) в 140 мл ДХМ добавляли оксид марганца (8,02 г, 53,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакцион-

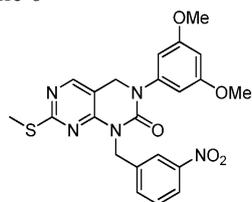
ную смесь фильтровали через целит и промывали ДХМ, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1,85 г титульного соединения, которое использовали непосредственно без очистки. МС m/z: 305,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,75 (1H, s), 9,08 (1H, шир s), 8,38 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,52 (1H, t), 4,87 (2H, d), 2,48 (3H, s).

Стадия 4. Промежуточное соединение 5



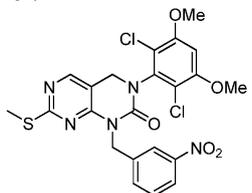
К раствору промежуточного соединения 4 (500 мг, 1,64 ммоль) в 9 мл ДХМ добавляли 3,5-диметоксианилин (229 мг, 1,49 ммоль) и уксусную кислоту (94,1 мкл, 1,64 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2×238 мг, 2,24 ммоль) 2 порциями с 15-мин интервалом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, добавляли еще триацетоксиборгидрид натрия (476 мг, 2,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 6 ч. Реакцию гасили 10 мл 1 М раствора NaOH, что приводило к бурному выделению газа, после чего смесь перемешивали в течение 15 мин. Водный слой экстрагировали ДХМ (×3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 50% смесью EtOAc в гептане), с получением 591 мг титульного соединения. МС m/z: 442,1 (M+H⁺).

Стадия 5. Промежуточное соединение 6



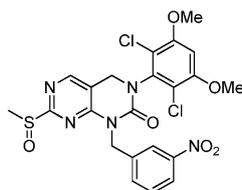
К раствору промежуточного соединения 5 (591 мг, 1,34 ммоль) в 6 мл 2-МеТГФ добавляли трифосген (437 мг, 1,47 ммоль), а затем медленно добавляли триэтиламин (578 мкл, 4,15 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем при 70°C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили 1:1 смесью насыщенного водного NaHCO₃ и H₂O (12 мл) и полученные твердые вещества удаляли при помощи фильтрования и промывали EtOAc. Слои фильтрата отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc, а затем ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем (элюируя с градиентом 50-70% смесями EtOAc в гептане). Полученный остаток затем растирали с Et₂O с получением 398 мг титульного соединения. МС m/z: 468,0 (ES⁺, M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,34 (1H, s), 8,11 (2H, m), 7,80 (1H, d), 7,47 (1H, t), 6,47 (2H, d), 6,40 (1H, t), 5,38 (2H, s), 4,73 (2H, s), 3,77 (6H, s), 2,52 (3H, s).

Стадия 6. Промежуточное соединение 7



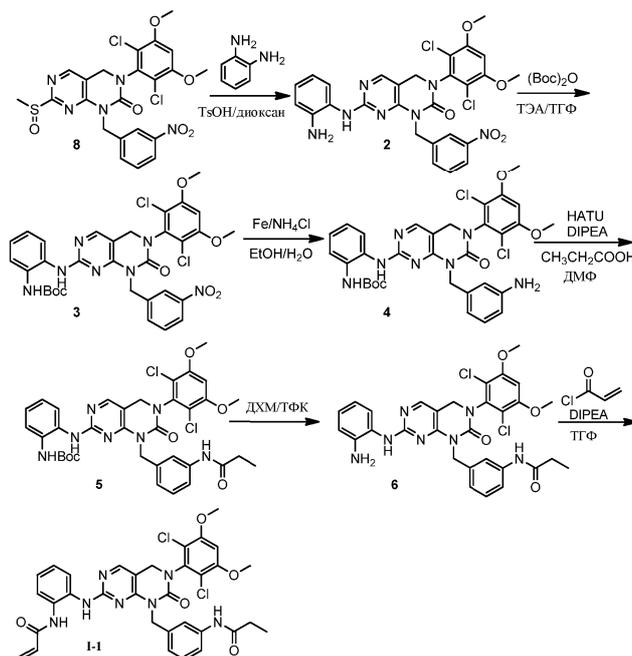
К охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 6 (396 мг, 0,847 ммоль) в 7 мл MeCN и 15 мл ДХМ добавляли сульфурилхлорид (137 мкл, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водную фазу экстрагировали ДХМ (×2). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 452 мг титульного продукта, который использовали непосредственно без очистки. МС m/z: 536,0 (H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (1H, s), 8,09 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,46 (1H, t), 6,61 (1H, s), 5,38 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,94 (6H, s), 2,49 (3H, s).

Стадия 7. Промежуточное соединение 8

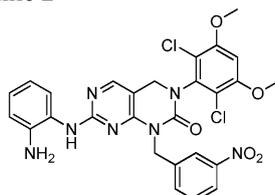


К раствору промежуточного соединения 7 (451 мг, 0,841 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли метаклорпербензойную кислоту (МХПБК) (228 мг, 0,925 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем реакцию гасили 6 мл насыщенным водным раствором NaHCO_3 и 4 мл 2 М тиосульфата натрия. Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем разбавляли H_2O и водную фазу экстрагировали ДХМ ($\times 3$). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 468 мг титульного продукта, который использовали непосредственно без очистки. МС m/z : 552,0 $\text{M}+\text{H}^+$.

Пример 3. Синтез I-1

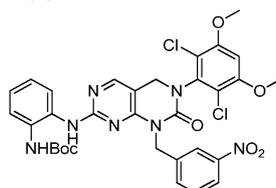


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



К раствору промежуточного соединения 8 из примера 2 (150 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли бензол-1,2-диамин (88,1 мг, 0,82 ммоль) и *n*-толуолсульфокислоту (23,4 мг, 0,14 ммоль). Смесь грели при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, полученную суспензию фильтровали с получением 145 мг титульного соединения. МС m/z : 596,3 $\text{M}+\text{H}^+$.

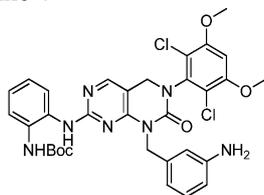
Стадия 2. Промежуточное соединение 3



К раствору промежуточного соединения 2 (145 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли триэтиламин (98,0 мг, 0,97 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (106 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл $\times 3$). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле

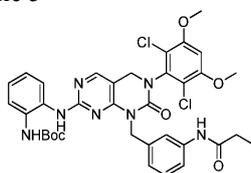
(65% смесью EtOAc/гексан) с получением 121 мг титульного соединения. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,44 (s, 9H), 3,97 (s, 6H), 4,62 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,96-7,11 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 8,04-8,07 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



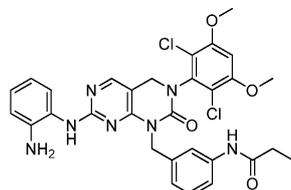
К раствору промежуточного соединения 3 (112 мг, 0,16 ммоль) в этаноле (8 мл) и воде (4 мл) добавляли железный порошок (54,0 мг, 0,96 ммоль) и NH_4Cl (52 мг, 0,96 ммоль). Смесью грели при температуре обратной конденсации в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат концентрировали. К полученному остатку добавляли воду и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 104,4 мг титульного соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. MS m/z: 666,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Промежуточное соединение 5



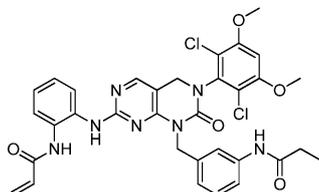
Смесью промежуточного соединения 4 (98,6 мг, 0,15 ммоль), пропионовой кислоты (16,4 мг, 0,22 ммоль) и NATU (113 мг, 0,30 ммоль) в ДМФ (6 мл) охлаждали до 0°C . Добавляли DIPEA (57,3 мг, 0,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (60 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH/ДХМ) с получением 74 мг титульного соединения. MS m/z: 722,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. Промежуточное соединение 6



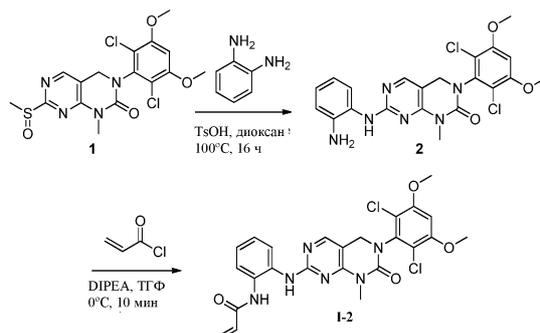
К раствору промежуточного соединения 5 (74,0 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли, к остатку добавляли воду и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 79 мг титульного соединения, которое использовали без очистки. MS m/z: 622,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. I-1

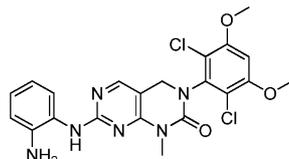


К охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 6 (79,0 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (33,0 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли акрилоилхлорид (13,8 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH/ДХМ) с получением 34,3 мг титульного соединения. MS m/z: 676,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,08 (t, 3H), 2,29 (q, 2H), 3,96 (s, 6H), 4,60 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,68-5,83 (m, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,40-6,56 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,95-7,09 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

Пример 4. Синтез I-2

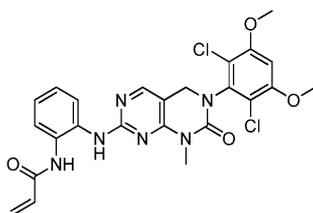


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



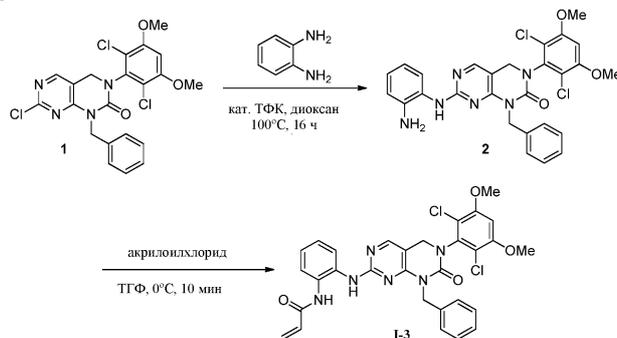
Смесь промежуточного соединения 1 (полученного, как описано в примере 2, с применением метиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 (106 мг, 0,25 ммоль)), бензол-1,2-диамина (80 мг, 0,74 ммоль), и *p*-TsOH (21,2 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) грели при температуре обратной конденсации в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH/ДХМ) с получением титульного соединения (69,3 мг). МС *m/z*: 475,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,23 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,57 (t, 1H), 6,70-6,79 (m, 1H), 6,83-6,94 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Стадия 2. I-2

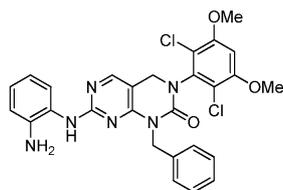


К охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 2 (69,1 мг, 0,15 ммоль) и DIPEA (37,4 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли акрилоилхлорид (15,8 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH/ДХМ) с получением I-2 (23,3 мг). МС *m/z*: 529,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,22 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 5,77 (dd, 2,0 Гц, 1H), 6,27 (dd, 2,0 Гц, 1H), 6,47-6,54 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,108-7,13 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

Пример 5. Синтез I-3

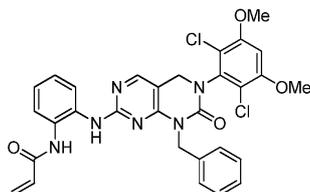


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



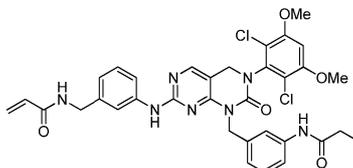
К смеси промежуточного соединения 1 (полученного, как описано в примере 1, с применением бензиламина вместо метиламина на стадии 4 (54,0 мг, 0,11 ммоль)), добавляли бензол-1,2-диамин (24,0 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и одну каплю ТФК. Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в герметичной колбе в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 100% EtOAc) с получением титульного соединения (34,5 мг). МС m/z : 551,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2. I-3



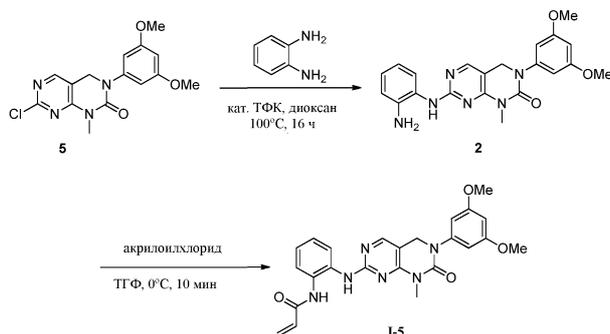
К охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 2 (14,0 мг, 0,025 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли акрилоилхлорид (1,9 мкл, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюируя с градиентом 0-90% смесями MeCN в воде). Объединенные фракции перемешивали с насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ и органические слои концентрировали с получением 10,6 мг титульного соединения. МС m/z : 605,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 6. Синтез I-4

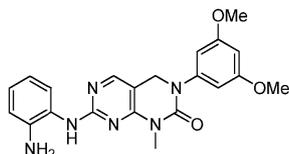


Титульное соединение получали, как описано в примере 3, с применением трет-бутил-3-аминобензилкарбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z : 690,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,07 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,32 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,00 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,26 (2H, m), 5,66 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,68 (2H, s), 4,33 (2H, s), 3,96 (6H, s), 2,34 (2H, q), 1,89 (3H, t).

Пример 7. Синтез I-5



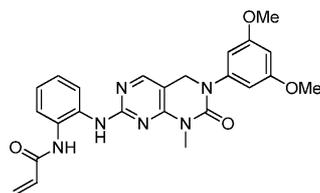
Стадия 1. Промежуточное соединение 2



К смеси промежуточного соединения 5 (30,1 мг, 0,09 ммоль) из примера 1 и бензол-1,2-диамина (19,5 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли одну каплю ТФК. Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в герметичной колбе в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насы-

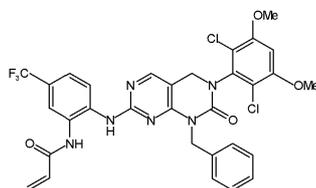
шенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 100% EtOAc) с получением титупного соединения (16,7 мг). MC m/z : 551,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2. I-5



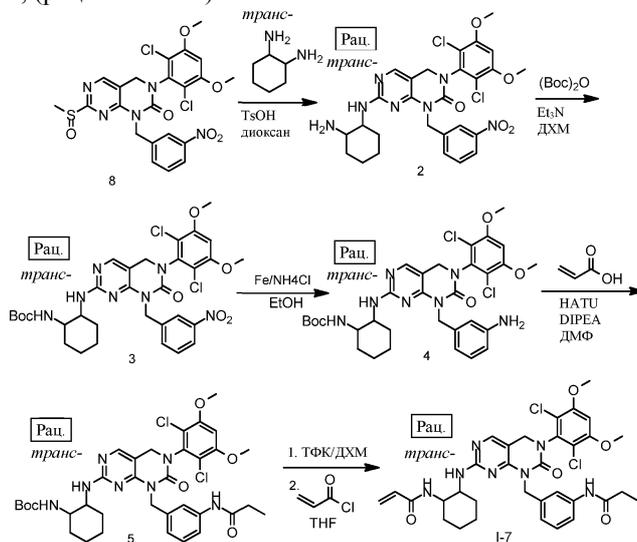
К охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 2 (14,0 мг, 0,034 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли акрилоилхлорид (2,8 мкл, 0,034 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюируя с градиентом 0-90% смесями MeCN в воде с добавлением 0,1% ТФК). Объединенные фракции концентрировали, перемешивали с насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ, органические слои концентрировали с получением 14,6 мг титупного соединения. MC m/z : 407,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 3,23 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 4,72 (s, 2H), 5,79 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,56-6,45 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,41 (шир, s, 1H), 9,88 (s, 1H).

Пример 8. Синтез I-6

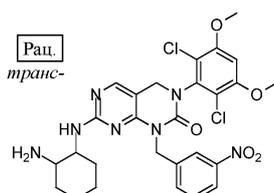


Соединение I-6 получали, как описано в примере 5, с применением трет-бутил(2-амино-4-(трифторметил)фенил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. MC m/z : 673,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 9. Синтез I-7, (рацемический)

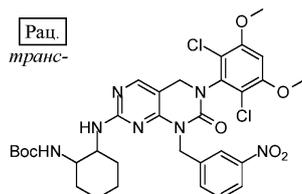


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



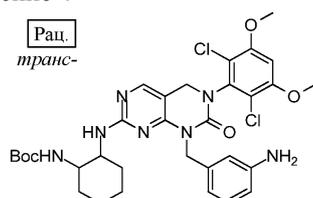
К раствору промежуточного соединения 8 из примера 2 (150 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли транс-циклогексан-1,2-диамин (62 мг, 0,54 ммоль) и каталитическое количество н-толуолсульфокислоты. Полученную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (6,6% смесь метанола в дихлорметане) с получением титупного соединения (150 мг). MC m/z : 602,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



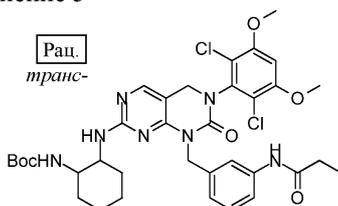
К раствору промежуточного соединения 2 (150 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли триэтиламин (50 мг, 0,49 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (65 мг, 0,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали 1н. раствором HCl и насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением титльного соединения (130 мг). МС m/z: 702,3 (M+H)⁺.

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



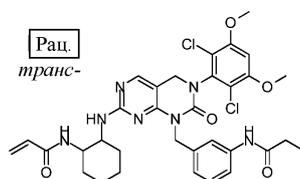
К суспензии промежуточного соединения 3 (130 мг, 0,180 ммоль) в этаноле (15 мл) и насыщенном водном растворе NH₄Cl (2 мл) добавляли порошок Fe (83,0 мг, 1,48 ммоль) и полученную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 2 ч, после чего разбавляли ДХМ (60 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением титльного продукта (120 мг).

Стадия 4. Промежуточное соединение 5



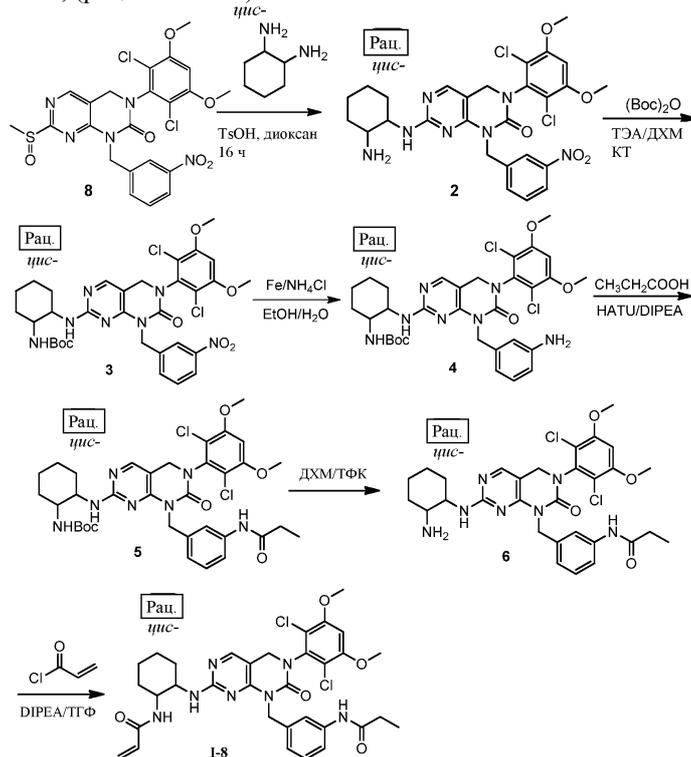
Промежуточное соединение 4 (110 мг, 0,16 ммоль), пропионовую кислоту (18,0 мг, 0,24 ммоль) и НАТУ (124 мг, 0,33 ммоль) растворяли в ДМФ (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C в атмосфере N₂ и медленно добавляли DIPEA (63 мг, 0,49 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (4% смесью MeOH в ДХМ) с получением титльного продукта (80 мг). МС m/z: 728,4 (M+H)⁺.

Стадия 5. 1-7

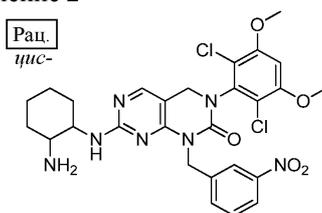


Промежуточное соединение 5 (80,0 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл), а затем добавляли ТФК (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего концентрировали. Остаток погружали в ДХМ и добавляли DIPEA до pH 7. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли акрилоилхлорид (15,0 мг, 0,17 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃, смесь экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи преп. ТСХ (4% смесью MeOH в ДХМ) с получением титльного соединения (20 мг, 26%, после двух стадий). МС m/z: 682,4 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,02-1,11 (t, 3H), 1,16-1,30 (m, 3H), 1,49-1,70 (m, 3H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,28 (q, 2H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,96 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,46-5,54 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,03-6,15 (m, 1H), 6,61- 6,70 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

Пример 10. Синтез I-8, (рацемический)

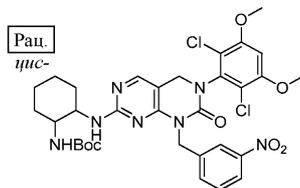


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



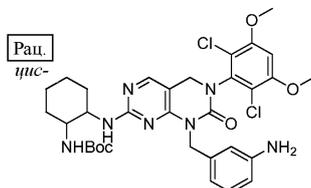
К раствору промежуточного соединения 8 из примера 2 (150 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли *цис*-циклогексан-1,2-диамин (93,0 мг, 0,82 ммоль) и пара-толуосульфоклоту (ПТСК) (23,4 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь грели при 100°C в течение 16 ч. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (164 мг), которое использовали без дополнительной очистки. МС m/z : 602,3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



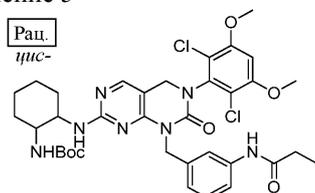
К раствору промежуточного соединения 2 (164 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли триэтиламин (82,6 мг, 0,82 ммоль) и ди-*tert*-бутидикарбонат (89,0 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (2% смесью MeOH/ДХМ) с получением титульного соединения (159 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,34 (s, 9H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,56-1,77 (m, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,48-3,64 (m, 1H), 3,75-3,91 (m, 1H), 3,97 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,31-6,47 (m, 1H), 6,54-6,64 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,07-8,18 (m, 2H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



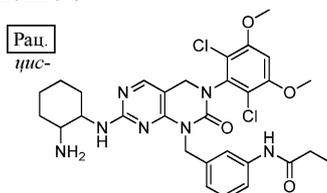
К раствору промежуточного соединения 3 (153 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (5 мл) добавляли порошок Fe (72,0 мг, 1,31 ммоль) и NH₄Cl (70,0 мг, 1,31 ммоль). Смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и водный раствор экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (96,7 мг), которое использовали без очистки. МС m/z: 672,4 (M+H)⁺.

Стадия 4. Промежуточное соединение 5



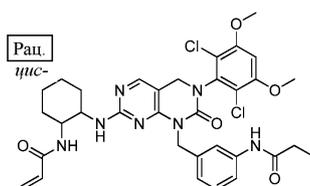
К раствору промежуточного соединения 4 (96,7 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляли пропионовую кислоту (16,0 мг, 0,22 ммоль) и NATU (109,5 мг, 0,29 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли DIPEA (55,7 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH/ДХМ) с получением титульного соединения (98,0 мг). МС m/z: 728,5 (M+H)⁺.

Стадия 5. Промежуточное соединение 6



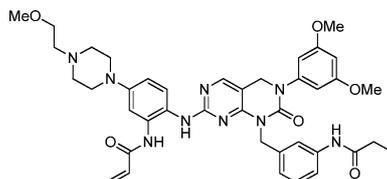
К раствору промежуточного соединения 5 (98,0 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и добавляли воду, полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (88,3 мг), которое использовали без дополнительной очистки. МС m/z: 628,4 (M+H)⁺.

Стадия 6. I-8



К охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 6 (88,3 мг, 0,14 ммоль) и DIPEA (36,1 мг, 0,28 ммоль) в 4 мл ТГФ добавляли акрилоилхлорид (15,3 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH/ДХМ) с получением титульного соединения (55,9 мг) МС m/z: 682,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,07 (t, 3H), 1,22-1,83 (m, 8H), 2,28 (q, 2H), 3,96 (s, 6H), 4,13 (br, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,04-5,14 (m, 2H), 5,55 (dd, 2,4 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H), 6,22-6,41 (m, 1H), 6,60 (шир, s, 1H), 6,91-7,05 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

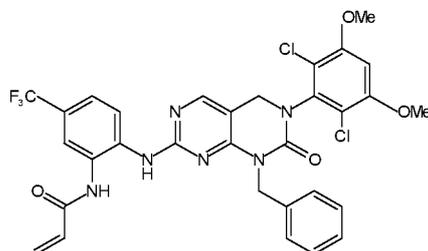
Пример 11. Синтез I-9



Титульное соединение получали, как описано в примере 17 (ниже), с применением 1-(2-метоксиэтил)пиперазина вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и с применением промежуточного со-

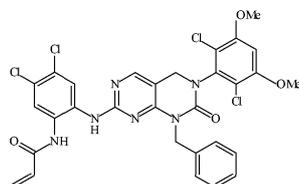
единения, полученного при помощи способа, описанного для промежуточного соединения 6 в примере 2, которое окисляли с применением МХПБК, как описано в примере 2. МС m/z: 750,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,97 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,33 (2H, m), 7,16 (1H, t), 6,87 (2H, m), 6,57 (2H, s), 6,45 (1H, dd), 6,39 (1H, m), 5,75 (1H, dd), 5,13 (2H, s), 4,75 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,76 (1H, m), 3,43 (3H, s), 2,36 (2H, q), 1,62 (3H, t).

Пример 12. Синтез I-10



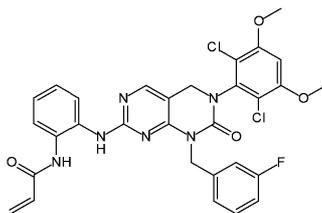
Соединение I-10 получали, как описано в примере 5, с применением трет-бутил(2-амино-5-(трифторметил)фенил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 673,1 (M+H⁺).

Пример 13. Синтез I-11



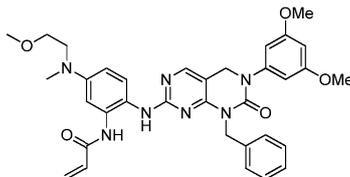
Соединение I-11 получали, как описано в примере 5, с применением 4,5-дихлорбензол-1,2-диамина вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 673,1 (M+H⁺).

Пример 14. Синтез I-12



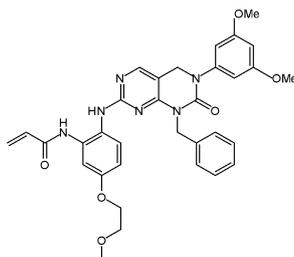
Соединение I-12 получали, как описано в примере 5, с применением (3-фторфенил)метанамина вместо метиламина на стадии 1. МС m/z: 623,3 (M+H⁺).

Пример 15. Синтез I-13



Титульное соединение получали, как описано в примере 17 (ниже), с применением 2-метокси-N-метилэтанамин вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и с применением производного промежуточного соединения 5 из примера 1 (полученного с применением бензиламина вместо метиламина на стадии 5) вместо промежуточного соединения 4 на стадии 4. МС m/z: 624,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,92 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,21 (6H, m), 6,78 (1H, dd), 6,55 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,41 (2H, m), 5,77 (1H, dd), 5,15 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,78 (6H, s), 3,60 (2H, t), 3,54 (2H, t), 3,06 (3H, t).

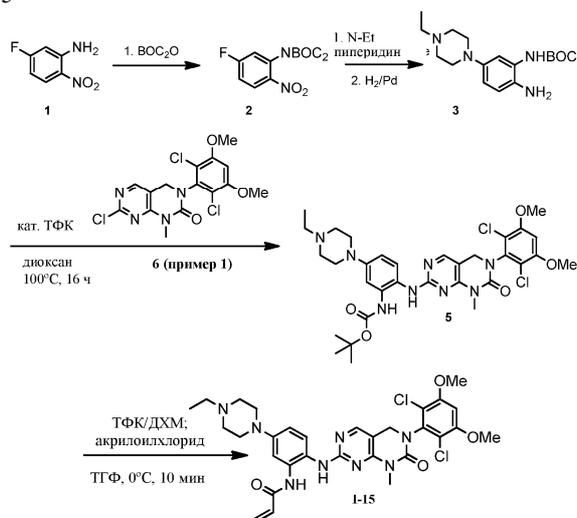
Пример 16. Синтез I-14



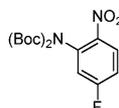
Соединение I-14 получали, как описано в примере 17, с применением 2-метокси-1-этанола вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и с применением производного промежуточного соединения 5 из примера 1 (полученного с применением бензиламина вместо метиламина на стадии 5) вместо промежуточного

соединения 4 на стадии 4. МС m/z: 611,3 (M+H⁺).

Пример 17. Синтез I-15

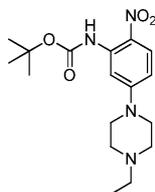


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



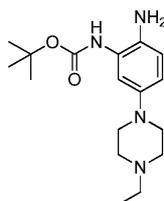
К раствору промежуточного соединения 1 (2,34 г, 15,0 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли (Boc)₂O (6,60 г, 30,3 ммоль) и ДМАП (600 мг, 4,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления ДМФ при пониженном давлении продукт выделяли при помощи хроматографии на силикагеле. МС m/z: 357,2 (M+H⁺).

Стадия 2



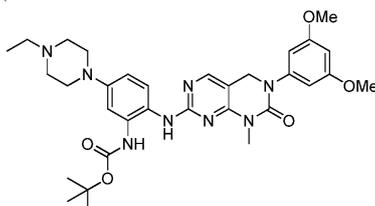
Промежуточное соединение 2 (300 мг, 0,84 ммоль) и N-этилпиперидин (0,30 мл, 2,19 ммоль) смешивали в ДМФ (3,0 мл). Смесь грели при 110°C в течение 3,0 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле с получением 330 мг титльного соединения. МС m/z: 351,3 (M+H⁺).

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



Продукт из стадии 2 растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли 10 мас.% Pd/C (100 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ из баллона в течение 4,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением 275 мг титльного соединения, которое использовали без очистки. МС m/z: 292,1 (M+H⁺).

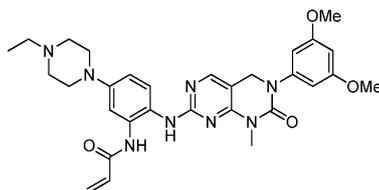
Стадия 4. Промежуточное соединение 5



Промежуточное соединение 3 (200 мг, 0,68 ммоль), промежуточное соединение 6 (из примера 1) (150 мг, 0,37 ммоль) и ТФК (5,0 мкл) вносили в 1,4-диоксан (2,0 мл) и реакционную смесь грели при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и

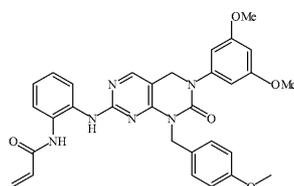
очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 110 мг титульного соединения. МС m/z : 619,8 ($M+H^+$).

Стадия 4. I-15



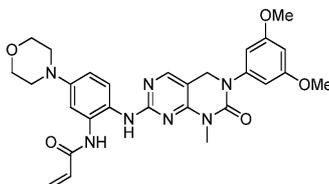
Промежуточное соединение 5 растворяли в 20% смеси ТФК/ДХМ при комнатной температуре и перемешивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, полученный остаток вносили в ДХМ и обрабатывали карбонатом на подложке оксида кремния и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, а затем растворяли в ТГФ (2,0 мл) и охлаждали до -10°C , а затем добавляли акрилоилхлорид (7,0 мкл, 0,086 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ. МС m/z : 573,2 ($M+H^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,67 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,48 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 6,40 (5H, m), 5,74 (1H, dd), 4,63 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,66 (4H, m), 3,41 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,14 (2H, m), 2,89 (2H, m), 1,39 (3H, t).

Пример 18. Синтез I-16



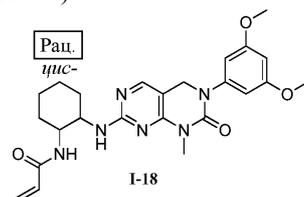
Соединение I-16 получали, как описано в примере 5, с применением (4-метоксифенил)метанамина вместо метиламина с получением исходного вещества. МС m/z : 635,4 ($M+H^+$).

Пример 19. Синтез I-17



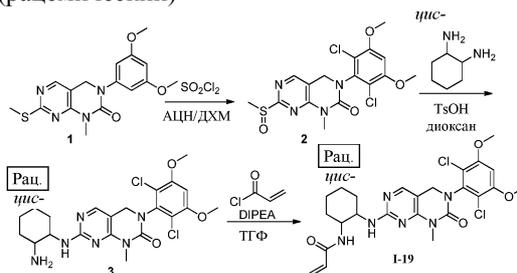
Титульное соединение получали, как описано в примере 17, с применением морфолина вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и промежуточного соединения 5 из примера 1 вместо промежуточного соединения 6 на стадии 4. МС m/z : 546,2 ($M+H^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,87 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,25 (1H, s), 6,98 (1H, dd), 6,54 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,35 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,84 (4H, t), 3,77 (6H, s), 3,38 (3H, s), 3,21 (4H, t).

Пример 20. Синтез I-18 (рацемический)

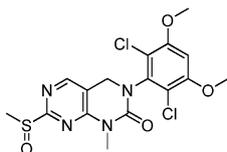


Соединение I-18 получали, как описано в примере 21, с применением МХПБК вместо SO_2Cl_2 на стадии 1 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z : 476,4 ($M+H^+$).

Пример 21. Синтез I-19, (рацемический)

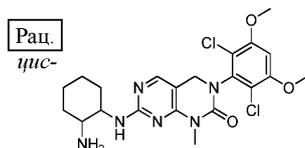


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



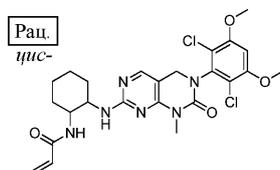
К ледяному раствору промежуточного соединения 1, полученного, как описано в примере 2, с применением метиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6 (250 мг, 0,72 ммоль) в MeCN (2 мл) и ДХМ (4 мл) добавляли сульфурилхлорид (0,12 мл, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водный слой экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (2% смесью MeOH/ДХМ) с получением 192 мг титульного соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,96 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,03 (s, 6H), 4,81 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



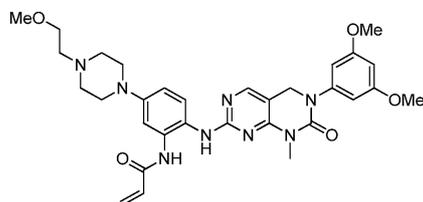
К раствору промежуточного соединения 2 (60,0 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли цис-циклогексан-1,2-диамин (47,7 мг, 0,42 ммоль) и ПТСК (12,0 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь грели при 105°C в течение ночи. Смесью охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (10% смесью MeOH/ДХМ) с получением 73,9 мг титульного соединения. MS m/z: 481,3 (M+1)⁺.

Стадия 3. I-19



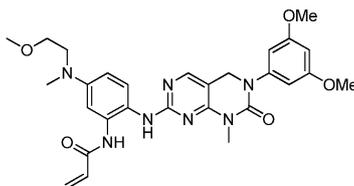
К ледяному раствору промежуточного соединения 3 (73,9 мг, 0,15 ммоль) и DIPEA (39,7 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли акрилоилхлорид (16,7 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH/ДХМ) с получением 40,7 мг титульного соединения. MS m/z: 535,3 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,35-1,84 (m, 8H), 3,96 (s, 6H), 4,11-4,29 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,50-5,75 (m, 1H), 5,99-6,25 (m, 1H), 6,23-6,47 (m, 1H), 6,52-6,86 (m, 1H), 6,97-7,18 (m, 1H), 7,66-7,90 (m, 1H), 7,96-8,14 (m, 1H).

Пример 22. Синтез I-20



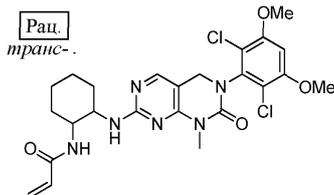
Титульное соединение получали, как описано в примере 17, с применением 1-(2-метоксиэтил)пиперазина вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и промежуточного соединения 5 (из примера 1) вместо промежуточного соединения 6 на стадии 4. MS m/z: 603,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,94 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 6,54 (2H, s), 6,44 (2H, m), 6,39 (1H, m), 5,80 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,79 (6H, s), 3,44 (5H, m), 3,31 (3H, s).

Пример 23. Синтез I-21



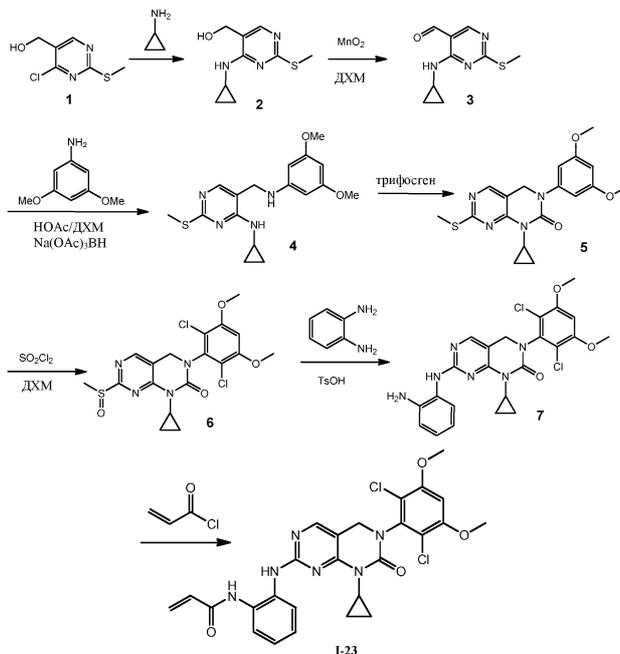
Титульное соединение получали, как описано в примере 17, с применением 2-метокси-N-метилэтанамин вместо N-этилпиперидина на стадии 2 и промежуточного соединения 5 (из примера 1) вместо промежуточного соединения 6 на стадии 4. МС m/z: 548,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,86 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,15 (1H, s), 6,85 (1H, dd), 6,53 (2H, m), 6,46 (1H, m), 6,35 (1H, m), 5,79 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,59 (2H, s), 3,38 (3H, s), 3,06 (3H, s).

Пример 24. Синтез I-22 (рацемический)

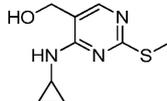


Соединение I-22 получали, как описано в примере 21, с применением транс-циклогексан-1,2-диамина вместо цис-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. МС m/z: 535,3 (M+H⁺).

Пример 25. Синтез I-23

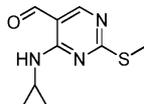


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



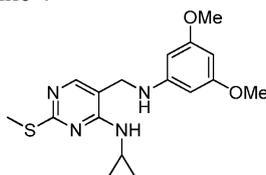
Раствор промежуточного соединения 1 (750 мг, 3,93 ммоль) в циклопропанамине (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего раствор концентрировали, растирали с EtOAc и фильтровали с получением 700 мг титульного соединения. МС m/z: 212,1 (M+H⁺).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



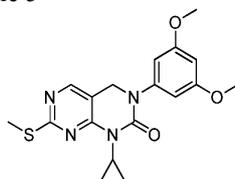
К раствору промежуточного соединения 2 (700 мг, 3,32 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли оксид марганца (2,30 г, 26,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали ДХМ, фильтрат концентрировали с получением 550 мг титульного соединения. МС m/z: 210,2 (M+H⁺).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



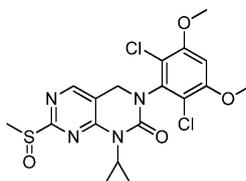
К раствору промежуточного соединения 3 (550 мг, 2,63 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 3,5-диметоксианилин (480 мг, 3,14 ммоль) и уксусную кислоту (0,13 г, 2,17 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем двумя порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,55 г $\times 2$, 5,19 ммоль) с интервалом 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, после чего реакцию гасили 1 М NaOH и смесь перемешивали в течение 15 мин. Водный слой экстрагировали ДХМ (50 мл $\times 3$) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (10% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 0,83 г титального соединения. МС m/z : 347,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия 4. Промежуточное соединение 5



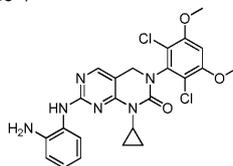
К раствору промежуточного соединения 4 (830 мг, 2,41 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трифосген (890 мг, 3,57 ммоль), а затем добавляли триэтиламин (1,20 г, 11,9 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем при температуре обратной конденсации в течение 3 ч. Реакцию гасили 1:1 смесью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и H_2O (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (60 мл $\times 3$). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт промывали гексаном с получением 500 мг титального соединения. МС m/z : 373,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 5. Промежуточное соединение 6



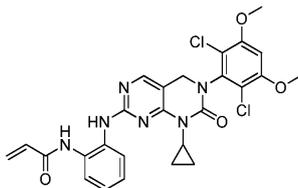
К ледяному раствору промежуточного соединения 5 (150 мг, 0,40 ммоль) в MeCN (6 мл) и ДХМ (12 мл) добавляли сульфурилхлорид (108 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и водную фазу экстрагировали ДХМ (50 мл $\times 3$). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (5% смесью MeOH в ДХМ) с получением 60 мг титального соединения. МС m/z : 457,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 0,62-0,70 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,60-4,69 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Стадия 6. Промежуточное соединение 7



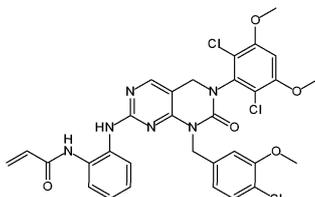
К раствору промежуточного соединения 6 (60 мг, 0,13 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли бензол-1,2-диамин (43 мг, 0,39 ммоль) и каталитическое количество ПТСК (2 мг). Полученную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc , промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (2% смесью MeOH в ДХМ) с получением 30 мг титального соединения. МС m/z : 501,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 0,62 (d, 2H), 0,95 (d, 2H), 2,60 (dd, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,39 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,47-6,63 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

Стадия 7. I-23



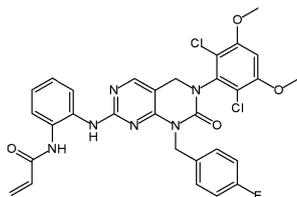
К раствору промежуточного соединения 7 (30 мг, 0,06 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DIPEA (15 мг, 0,12 ммоль) и смесь охлаждали до -78°C . К реакционной смеси добавляли акрилоилхлорид (6,5 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, после чего реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , смесь экстрагировали EtOAc и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи преп. ТСХ (3~4% смесью MeOH в ДХМ) с получением 20 мг тительного соединения. МС m/z : 555,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 0,55-0,67 (m, 2H), 0,96 (q, 2H), 2,61-2,64 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

Пример 26. Синтез I-24



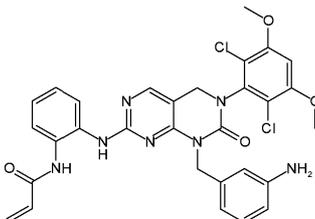
Соединение I-24 получали, как описано в примере 25, с применением (4-хлор-3-метоксифенил)метанамина вместо циклопропанамина на стадии 2. МС m/z : 669,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 27. Синтез I-25



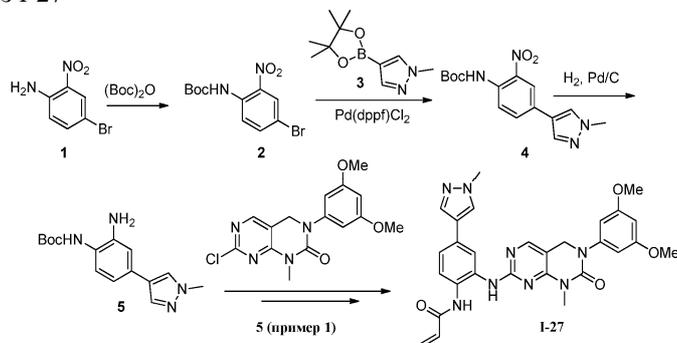
Соединение I-25 получали, как описано в примере 25, с применением (4-фторфенил)метанамина вместо циклопропанамина на стадии 2. МС m/z : 623,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 28. Синтез I-26

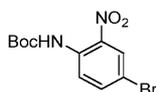


Соединение I-26 получали, как описано в различных стадиях примера 3, но в следующем порядке: стадии 1, 6, 3. МС m/z : 620,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 29. Синтез I-27

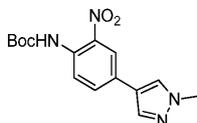


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



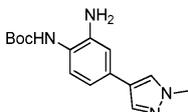
К раствору промежуточного соединения 1 (466 мг, 2,15 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) добавляли $(\text{Voc})_2\text{O}$ (515 мг, 2,36 ммоль) и ДМАП (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ДМФ удаляли при пониженном давлении и продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 480 мг титульного соединения. МС m/z : 317,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2. Промежуточное соединение 4



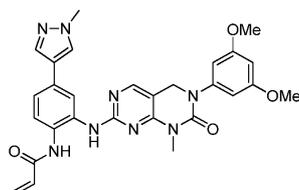
Промежуточное соединение 2 (90 мг, 0,28 ммоль), промежуточное соединение 3 (120 мг, 0,58 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (22,0 мг, 0,03 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (5 мл) и 2 М водном растворе Na_2CO_3 (1,2 мл). Смесь грели при 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле с получением 47 мг титульного соединения. МС m/z : 319,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



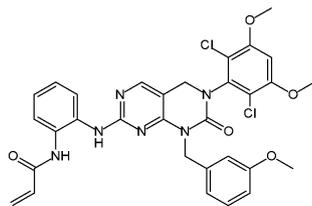
Промежуточное соединение 4 (47,0 мг, 0,15 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл), к которому добавляли 10 мас.% Pd/C (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 из баллона в течение 3,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (количественный выход), которое использовали непосредственно. МС m/z : 288,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I-27



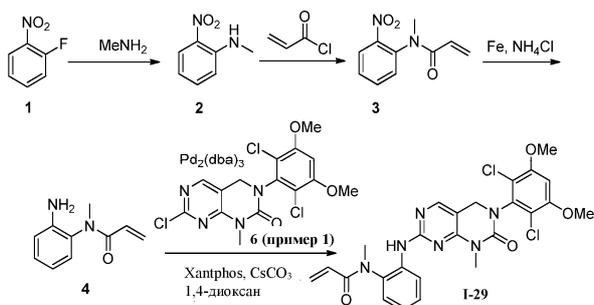
Титульное соединение получали, как описано в примере 5, с применением общего промежуточного соединения 5 из примера 1. МС m/z : 541,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,92 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,18 (2H, m), 6,92 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,53 (2H, m), 6,46 (1H, dd), 5,44 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 4,89 (6H, s), 4,64 (1H, m), 4,57 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,87 (2H, m), 3,29 (1H, m).

Пример 30. Синтез I-28



Соединение I-28 получали, как описано в примере 5. Исходное вещество получали с применением (3-метоксифенил)метанамина вместо метиламина. МС m/z : 654,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 31. Синтез I-29

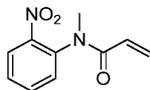


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



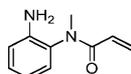
Раствор промежуточного соединения 1 (3,0 г, 21,3 ммоль) в метанаминах (этанольный раствор, 30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли водный раствор NaHCO_3 (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 3,53 г титульного соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,03 (d, 3H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,99 (шир, s, 1H), 8,17 (dd, 1H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



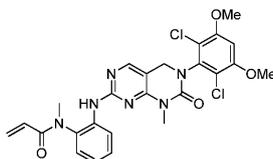
К раствору промежуточного соединения 3 (500 мг, 3,29 ммоль) и DIPEA (900 мг, 7,0 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли акрилоилхлорид (1,92 г, 21,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 , неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 6% смесью MeOH в ДХМ) с получением 583 мг титульного соединения. МС m/z : 207,2 ($\text{M}+1$)⁺. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,32 (s, 3H), 5,53 (d, 1H), 5,82-5,89 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,01 (d, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



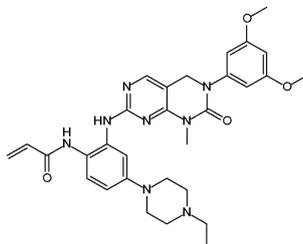
Смесь промежуточного соединения 3 (200 мг, 0,97 ммоль) и Fe (272 мг, 4,85 ммоль) в водном растворе NH_4Cl (3 мл) и EtOH (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Твердые вещества удаляли при помощи фильтрования и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3), органический слой промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением 105 мг титульного соединения. МС m/z : 177,2 ($\text{M}+1$)⁺. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,26 (s, 3H), 3,76 (br, 2H), 5,52 (dd, 1H), 6,07 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,26 (s, 1H).

Стадия 4. I-29



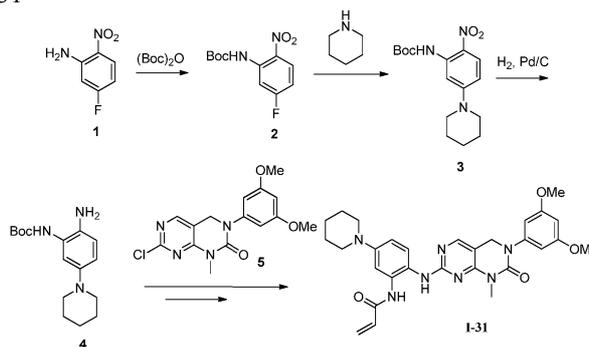
Смесь промежуточного соединения 6 из примера 1 (100 мг, 0,24 ммоль), промежуточного соединения 4 (44 мг, 0,24 ммоль), Cs_2CO_3 (162 мг, 0,48 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21,4 мг, 0,038 ммоль) и Xantphos (43,0 мг, 0,076 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N_2 в течение 5 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водой и органический слой промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 50% смесью EtOAc в гексане) с получением 29,8 мг титульного соединения. МС m/z : 543,3 ($\text{M}+1$)⁺. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 3,15 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 5,34-5,57 (m, 1H), 5,88-6,16 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

Пример 32. Синтез I-30

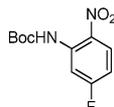


Соединение I-30 получали, как описано в примере 17, с применением промежуточного соединения 5 (из примера 1) вместо промежуточного соединения 6. МС m/z : 573,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 33. Синтез I-31

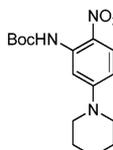


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



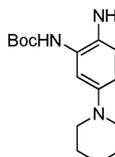
К раствору промежуточного соединения 1 (2,34 г, 15,0 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6,60 г, 30,3 ммоль) и ДМАП (600 мг, 4,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ДМФ удаляли при пониженном давлении и титульное соединение выделяли при помощи хроматографии на силикагеле. МС m/z : 257,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



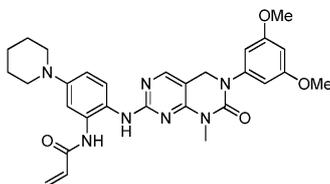
Промежуточное соединение 2 (660 мг, 2,57 ммоль) и пиперидин (0,65 мл, 6,60 ммоль) объединяли в ДМФ (6,0 мл). Реакционную смесь грели при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле с получением 660 мг титульного соединения. МС m/z : 322,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



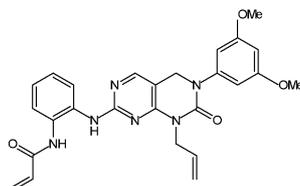
Промежуточное соединение 3 (660 мг, 2,06 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл), к которому добавляли 10 мас.% Pd/C (100 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 из баллона в течение 4,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (колич.) использовали без очистки непосредственно на следующей стадии. МС m/z : 292,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I-31



Титульное соединение получали из промежуточного соединения 4 и промежуточного соединения 5 (из примера 1) с применением способа, описанного в примере 5. МС m/z : 544,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,65 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,44 (1H, m), 6,41 (5H, m), 5,79 (1H, dd), 4,65 (2H, s), 3,77 (6H, s), 3,39 (4H, m), 3,34 (3H, s), 2,00 (4H, m), 1,67 (2H, m).

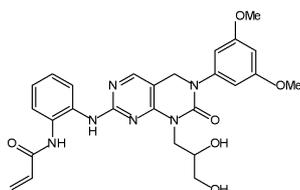
Пример 34. Синтез I-32



Соединение I-32 получали, как описано в примере 25, с применением аллиламина вместо циклопропанамина на стадии 1 и МХПБК вместо SO_2Cl_2 на стадии 5 (окисление МХПБК описано в примере 2,

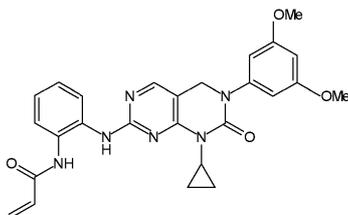
стадия 7). МС m/z: 487,1 (M+H⁺).

Пример 35. Синтез I-33



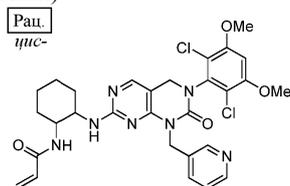
Соединение I-33 получали, как описано в примере 25, с применением 3-аминопропан-1,2-диола вместо циклопропанамина на стадии 1 и МХПБК вместо SO₂Cl₂ на стадии 5 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z: 521,2 (M+H⁺).

Пример 36. Синтез I-34



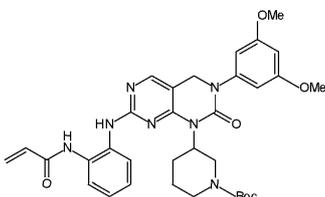
Соединение I-34 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением циклопропанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 487,3 (M+H⁺).

Пример 37. Синтез I-35 (рацемический)



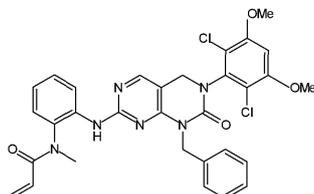
Соединение I-35 получали, как описано в примере 21. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением пиридин-3-илметанамина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2. МС m/z: 612,3 (M+H⁺).

Пример 38. Синтез I-36



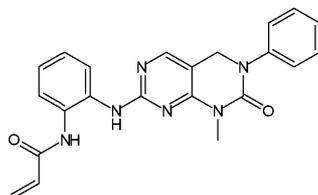
Соединение I-36 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. МС m/z: 630,3 (M+H⁺).

Пример 39. Синтез I-37



Соединение I-37 получали, как описано в примере 5, с применением трет-бутил(2-аминофенил)(метил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамин на стадии 1. Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z: 619,4 (M+H⁺).

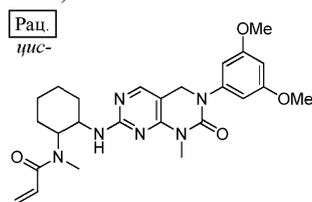
Пример 40. Синтез I-38



Соединение I-38 получали, как описано в примере 53, с применением анилина вместо циклопропа-

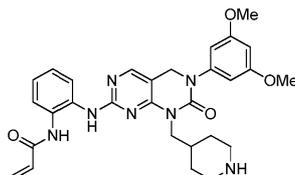
намина на стадии 1. МС m/z: 401,3 (M+H⁺).

Пример 41. Синтез I-39 (рацемический)



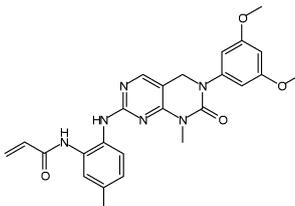
Соединение I-39 получали, как описано в примере 21, с применением МХПБК вместо SO₂Cl₂ на стадии 1 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7) и трет-бутил(цис-2-аминоциклогексил)(метил)карбамата вместо цис-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. Перед стадией 3 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z: 481,5 (M+H⁺).

Пример 42. Синтез I-40



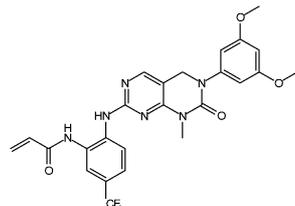
Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 544,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,02 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,36 (2H, m), 6,53 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,36 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,73 (2H, s), 3,82 (2H, d), 3,77 (6H, s), 3,30 (2H, s), 2,81 (2H, t), 1,92 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,30 (2H, q).

Пример 43. Синтез I-41



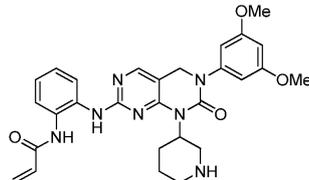
Соединение I-41 получали, как описано в примере 7, с применением трет-бутил(2-амино-5-метилфенил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 1. Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z: 475,4 (M+H⁺).

Пример 44. Синтез I-42



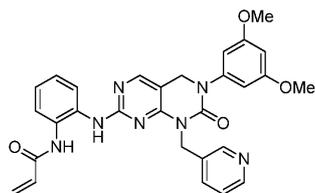
Соединение I-42 получали, как описано в примере 7, с применением трет-бутил(2-амино-5-трифторметилфенил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 1. Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z: 529,4 (M+H⁺).

Пример 45. Синтез I-43



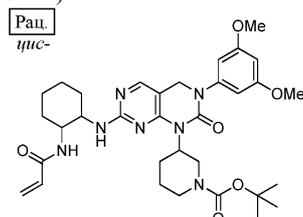
Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 530,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87 (1H, s), 7,68 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,32 (4H, m), 5,68 (1H, dd), 4,85 (1H, m), 4,52 (2H, s), 4,13 (1H, m), 3,70 (6H, s), 3,30 (3H, m), 2,39 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,88 (2H, m).

Пример 46. Синтез I-44



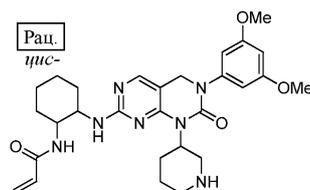
Титульное соединение получали, как описано в примере 5. Промежуточное соединение 1 получали, как описано в примере 1, с применением пиридин-3-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 538,3 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,62 (2H, m), 8,23 (1H, d), 8,05 (1H, s), 7,78 (1H, m), 7,65 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,31 (2H, m), 6,55 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,36 (2H, m), 5,77 (1H, dd), 5,22 (2H, dd), 4,75 (2H, s), 3,77 (6H, s).

Пример 47. Синтез I-45 (рацемический)



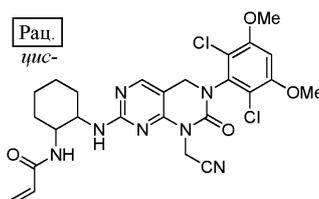
Соединение I-45 получали, как описано в примере 10. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. МС m/z : 636,3 ($M+H^+$).

Пример 48. I-46 (рацемический)



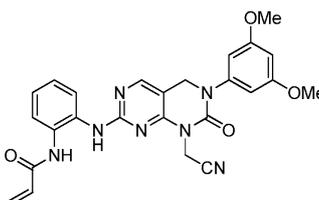
Титульное соединение получали, как описано в примере 21, с применением МХПБК вместо SO_2Cl_2 на стадии 1 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 536,3 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,98 (1H, s), 6,51 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,17 (2H, m), 5,62 (1H, dd), 5,03 (1H, m), 4,62 (2H, m), 4,28 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,77 (6H, s), 3,40 (2H, m), 2,94 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,77 (6H, m), 1,54 (2H, m).

Пример 49. I-47, (рацемический)



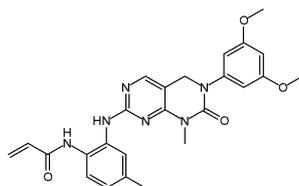
Титульное соединение получали, как описано в примере 21. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением 2-аминоацетонитрила вместо 3-нитробензиламина на стадии 2. МС m/z : 560,2 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,07 (1H, s), 6,92 (1H, s), 6,33 (1H, m), 6,18 (1H, dd), 5,63 (1H, dd), 5,01 (2H, s), 4,61 (2H, s), 4,48 (2H, m), 3,97 (6H, s), 1,79 (6H, m), 1,55 (2H, m).

Пример 50. I-48



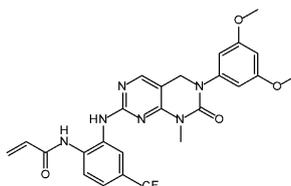
Титульное соединение получали, как описано в примере 4. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением 2-аминоацетонитрила вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6. МС m/z : 486,2 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,06 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,32 (2H, m), 6,56 (2H, s), 6,47 (3H, m), 5,79 (1H, dd), 4,7 (2H, s), 4,72 (2H, s), 3,77 (6H, s).

Пример 51. Синтез I-49



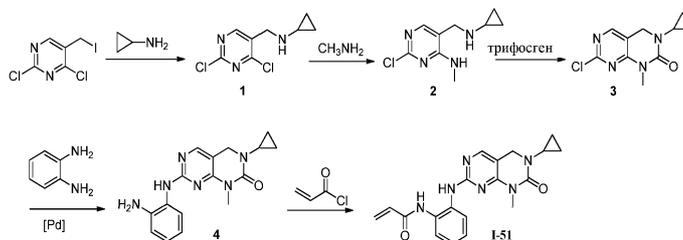
Соединение I-49 получали, как описано в примере 7, с применением трет-бутил(2-амино-5-метилфенил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 1. Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z: 475,4 (M+H⁺).

Пример 52. Синтез I-50

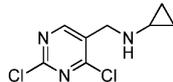


Соединение I-50 получали, как описано в примере 7, с применением трет-бутил(2-амино-5-трифторметилфенил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 1. Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z: 529,4 (M+H⁺).

Пример 53. I-51

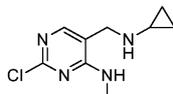


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



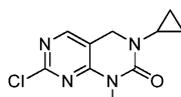
К раствору 2,4-дихлор-5-(йодметил)пиримидин (1,70 г, 5,88 ммоль) в MeCN (5 мл) и толуоле (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (1,5 мл, 5,88 ммоль), циклопропанамин (580 мг, 5,88 ммоль) в смеси MeCN (6 мл)/толуол (6 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 30% смесью EtOAc в гексане) с получением 540 мг титального соединения. МС m/z: 218,2 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,40-0,54 (m, 4H), 2,13-2,18 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 8,62 (s, 1H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



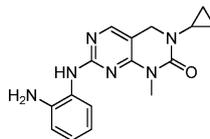
Раствор промежуточного соединения 1 (540 мг, 2,55 ммоль) в метанамине (этанольный раствор, 10 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водой и органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением 350 мг титального соединения. МС m/z: 213,3 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,29-0,33 (m, 2H), 0,45-0,50 (m, 2H), 2,08-2,13 (m, 1H), 2,98 (d, 3H), 3,74 (s, 2H), 7,17 (шир, 1H), 7,75 (s, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



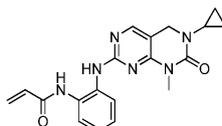
Смесь промежуточного соединения 2 (100 мг, 0,47 ммоль), трифосгена (83 мг, 0,28 ммоль), ТЭА (95 мг, 0,94 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2% смесью MeOH в ДХМ) с получением 60 мг титального соединения. МС m/z: 239,3 (M+1)⁺.

Стадия 4. Промежуточное соединение 4



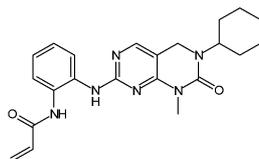
Смесь промежуточного соединения 3 (60 мг, 0,25 ммоль), бензол-1,2-диамина (32,7 мг, 0,30 ммоль), Cs₂CO₃ (164 мг, 0,50 ммоль), Pd₂(dba)₃ (21,7 мг, 0,038 ммоль) и Xantphos (43,7 мг, 0,076 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением 39 мг титльного соединения. МС m/z: 311,3 (M+1)⁺.

Стадия 5. I-51



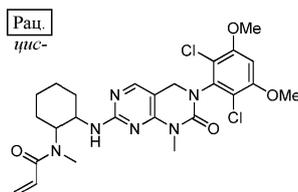
К раствору промежуточного соединения 4 (39 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (38,7 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C добавляли акрилоилхлорид (13,6 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением 9,3 мг титльного соединения. МС m/z: 365,4 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,63-0,71 (m, 2H), 0,88 (q, 2H), 2,62-2,69 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,71 (d, 1H), 6,21 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,28 (шир, s, 1H), 7,50 (шир, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,38 (шир, s, 1H).

Пример 54. Синтез I-52



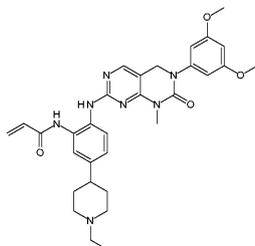
Соединение I-52 получали, как описано в примере 53, с применением циклогексанамина вместо циклопропанамина на стадии 1. МС m/z: 407,4 (M+H⁺).

Пример 55. Синтез I-53



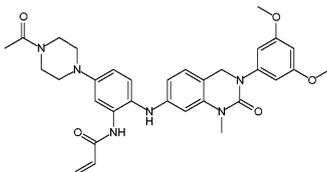
Соединение I-53 получали, как описано в примере 21, с применением трет-бутил(цис-2-аминоциклогексил)(метил)карбамата вместо цис-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. Перед стадией 3 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z: 549,5 (M+H⁺).

Пример 56. Синтез I-54



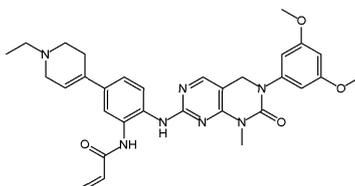
Соединение I-54 получали, как описано в примере 17, с применением трет-бутил(2-амино-5-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил)карбамата вместо промежуточного соединения 3. МС m/z: 572,6 (M+H⁺).

Пример 57. Синтез I-55



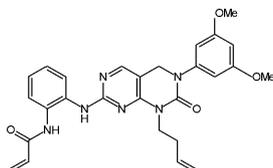
Соединение I-55 получали, как описано в примере 17, с применением трет-бутил(5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-аминофенил)карбамата вместо промежуточного соединения 3. МС m/z: 587,5 (M+H⁺).

Пример 58. Синтез I-56



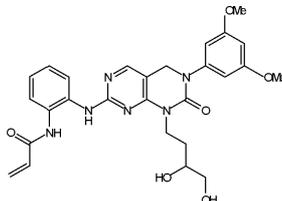
Соединение I-56 получали, как описано в примере 17, с применением трет-бутил(2-амино-5-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)карбамата вместо промежуточного соединения 3. МС m/z: 570,6 (M+H⁺).

Пример 59. Синтез I-57



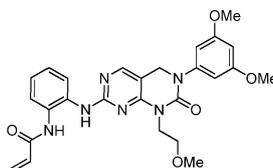
Соединение I-57 получали, как описано в примере 25, с применением бут-3-ен-1-амина вместо циклопропанамина на стадии 1 и МХПБК вместо SO₂Cl₂ на стадии 5 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z: 501,1 (M+H⁺).

Пример 60. Синтез I-58



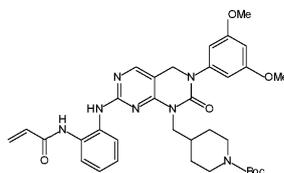
Соединение I-58 получали, как описано в примере 25, с применением 4-аминобутан-1,2-диола вместо циклопропанамина на стадии 1 и МХПБК вместо SO₂Cl₂ на стадии 5 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z: 535,1 (M+H⁺).

Пример 61. I-59



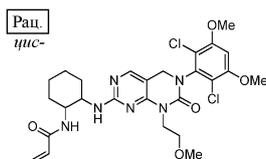
Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-метоксиэтанамина вместо метиламина на стадии 5 и при пропуске стадии 6. МС m/z: 505,3 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,97 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,34 (2H, m), 6,53 (2H, s), 6,46 (2H, m), 6,39 (1H, m), 5,80 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 4,20 (2H, t), 3,77 (6H, s), 3,57 (2H, t), 3,25 (3H, s).

Пример 62. Синтез I-60



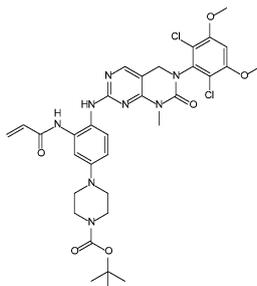
Соединение I-60 получали, как описано в примере 25, с применением трет-бутил-4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата вместо циклопропанамина на стадии 1 и МХПБК вместо SO₂Cl₂ на стадии 5 (окисление МХПБК описано в примере 2, стадия 7). МС m/z: 644,7 (M+H⁺).

Пример 63. I-61, (рацемический)



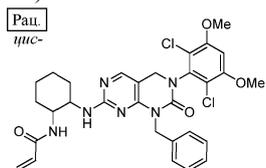
Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-метоксиэтанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 579,2 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,97 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,34 (1H, m), 6,17 (1H, dd), 5,63 (1H, d), 4,59 (2H, m), 4,48 (1H, шир s), 4,37 (1H, шир s), 4,29 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,48 (2H, s), 3,35 (3H, s), 1,76 (6H, m).

Пример 64. Синтез I-62



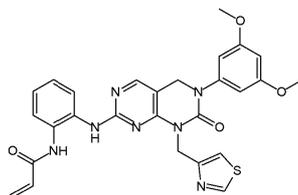
Соединение I-62 получали, как описано в примере 17, с применением трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата вместо N-этилпиперазина на стадии 2. МС m/z : 713,5 ($M+H^+$).

Пример 65. Синтез I-63 (рацемический)



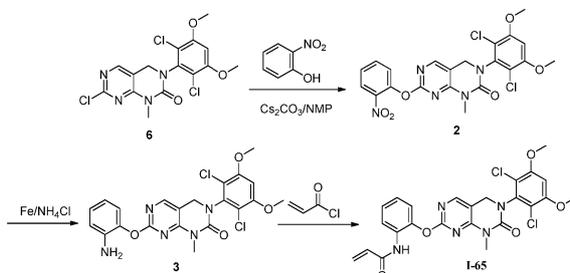
Соединение I-63 получали, как описано в примере 21. Промежуточное соединение 1 получали, как описано в примере 2, с применением бензиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2. МС m/z : 611,4 ($M+H^+$).

Пример 66. Синтез I-64

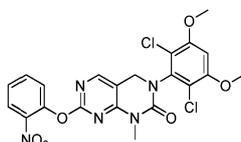


Соединение I-64 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-4-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 544,4 ($M+H^+$).

Пример 67. I-65



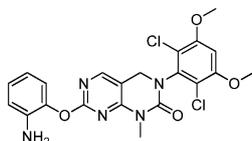
Стадия 1. Промежуточное соединение 2



Смесь промежуточного соединения 6 из примера 1 (100 мг, 0,25 ммоль), 2-нитрофенола (51,7 мг, 0,37 ммоль), Cs_2CO_3 (162 мг, 0,50 ммоль) в NMP (5 мл) грели при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали

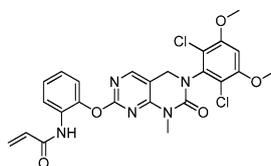
до комнатной температуры. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (35 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (4% смесью EtOAc/ДХМ) с получением 52,5 мг титльного соединения.

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



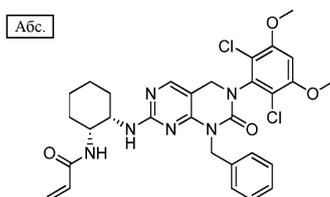
Смесь промежуточного соединения 2 (52,5 мг, 0,10 ммоль), Fe (34,5 мг, 0,62 ммоль), NH₄Cl (33,3 мг, 0,62 ммоль) в этаноле (4 мл) и H₂O (2 мл) нагревали до температуры обратной конденсации в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (35 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH/ДХМ) с получением 7,1 мг титльного соединения. MS m/z: 476,3 (M+1)⁺.

Стадия 3. I-65



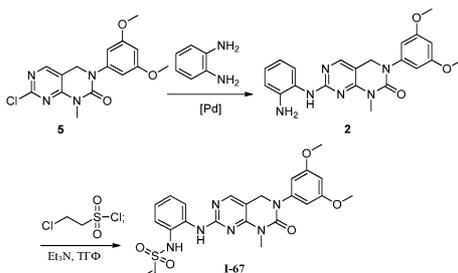
К охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 3 (7,10 мг, 0,02 ммоль) и DIPEA (3,9 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли акрилоилхлорид (1,6 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (4% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 3,0 мг титльного соединения. MS m/z: 530,4 (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,45 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,57 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,38 (d, 1H).

Пример 68. I-66

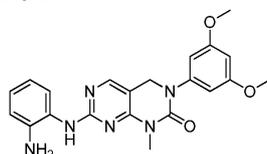


Титльное соединение (40 мг) получали, как описано в примере 84, с применением трет-бутил((1R,2S)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо трет-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 3. MS m/z: 611,1 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,96 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,28 (4H, m), 7,2 (1H, m), 7,0 (1H, s), 6,3 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,12 (1H, шир s), 4,5 (2H, s), 3,96 (6H, s), 1,2-1,8 (8H, m).

Пример 69. I-67

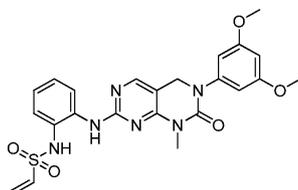


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



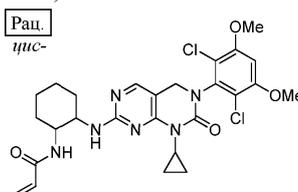
Смесь промежуточного соединения 5 из примера 1 (150 мг, 0,45 ммоль), бензол-1,2-диамина (48,5 мг, 0,45 ммоль), Cs_2CO_3 (292 мг, 0,90 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41,0 мг, 0,045 ммоль) и xantphos (51,8 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 88,5 мг титального соединения. МС m/z : 407,4 ($\text{M}+1$)⁺.

Стадия 2. I-67



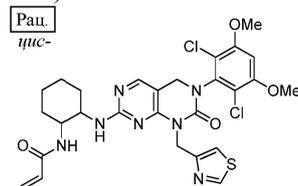
К охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 2 (88,2 мг, 0,22 ммоль) и Et_3N (87,8 мг, 0,87 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли 2-хлорэтансульфонилхлорид (35,4 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь грели при 40°C в течение 6 ч. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 8,8 мг титального соединения. МС m/z : 497,4 ($\text{M}+1$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,40 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,64 (s, 2H), 5,86 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,48 (d, 2H), 6,55 (dd, 9,6 Гц, 1H), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Пример 70. Синтез I-68 (рацемический)



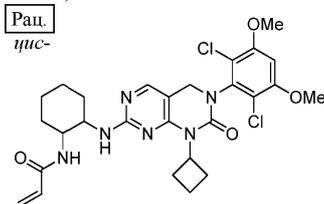
Соединение I-68 получали, как описано в примере 21, с применением промежуточного соединения 6 из примера 25 вместо промежуточного соединения 2. МС m/z : 561,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 71. Синтез I-69 (рацемический)



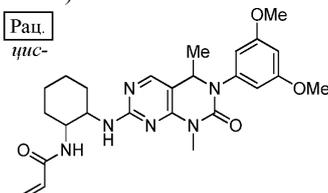
Соединение I-69 получали, как описано в примере 21, с применением промежуточного соединения 1 из примера 116 вместо промежуточного соединения 2. МС m/z : 618,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 72. Синтез I-70 (рацемический)



Соединение I-70 получали, как описано в примере 21. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением циклобутиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2. МС m/z : 575,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

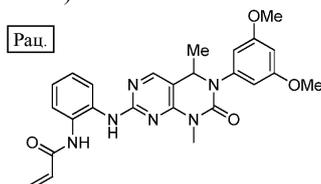
Пример 73. Синтез I-71 (рацемический)



Соединение I-71 получали, как описано в примере 10, с применением 7-хлор-3-(3,5-

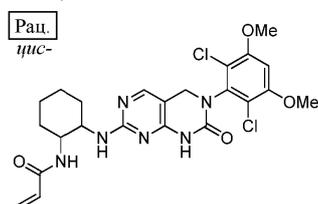
диметоксифенил)-1,4-диметил-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она вместо промежуточного соединения 8 на стадии 1 (полученного, как описано в примере 2, с применением 1-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)этанона вместо промежуточного соединения 2, метиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6) и при пропуске стадий 2-5. МС m/z: 481,5 (M+H⁺).

Пример 74. Синтез I-72 (рацемический)



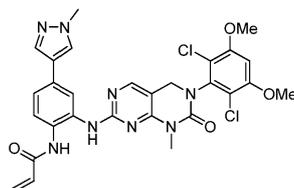
Соединение I-72 получали, как описано в примере 4, с применением 7-хлор-3-(3,5-диметоксифенил)-1,4-диметил-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-она вместо промежуточного соединения 1 на стадии 1 (полученного, как описано в примере 2, с применением 1-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)этанона вместо промежуточного соединения 2, метиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2 и при пропуске стадии 6). МС m/z: 475,5 (M+H⁺).

Пример 75. Синтез I-73 (рацемический)



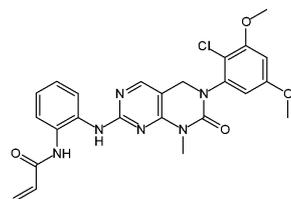
Соединение I-73 получали, как описано в примере 21. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением аммиака вместо 3-нитробензиламина на стадии 2. МС m/z: 521,2 (M+H⁺).

Пример 76. I-74



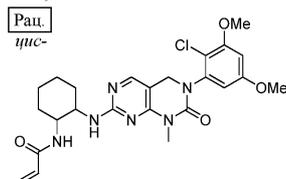
Титульное соединение получали, как описано в примере 29, с применением промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 609,0 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,01 (1H, s), 7,95 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 6,88 (1H, s), 6,47 (1H, dd), 6,38 (1H, dd), 5,80 (1H, dd), 4,60 (2H, s), 3,95 (6H, s), 3,91 (3H, s), 3,35 (3H, s).

Пример 77. Синтез I-75



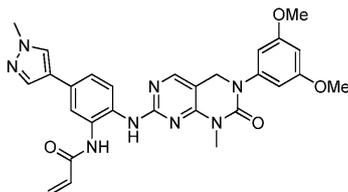
Соединение I-75 получали, как описано в примере 102, с применением метиламина вместо циклопропанамина на стадии 5. МС m/z: 495,3 (M+H⁺).

Пример 78. Синтез I-76 (рацемический)



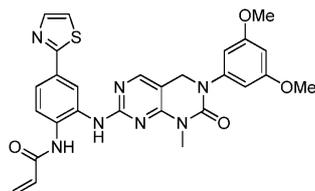
Соединение I-76 получали, как описано в примере 21. Исходное вещество получали, как описано в примере 2, с применением метиламина вместо 3-нитробензиламина на стадии 2, с применением 2-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 6. МС m/z: 501,3 (M+H⁺).

Пример 79. I-77



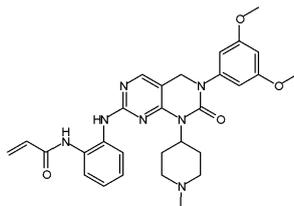
Титульное соединение получали, как описано в примере 29, с применением 5-бром-2-нитроанилина вместо промежуточного соединения 1 на стадии 1. МС m/z: 541,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,00 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,53 (1H, m), 6,54 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,41 (1H, m), 5,83 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,78 (6H, s), 3,36 (3H, s).

Пример 80. I-78



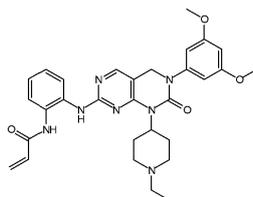
Титульное соединение получали, как описано в примере 29, с применением 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола вместо промежуточного соединения 3 на стадии 2. МС m/z: 544,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,94 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 6,54 (3H, m), 6,41 (1H, m), 6,27 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 4,69 (2H, s), 3,72 (6H, s), 3,26 (3H, s).

Пример 81. Синтез I-79



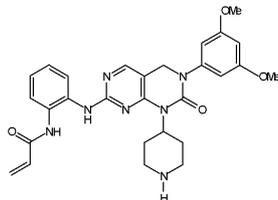
Соединение I-79 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 1-метилпиперидин-4-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 468,3 (M+H⁺).

Пример 82. Синтез I-80



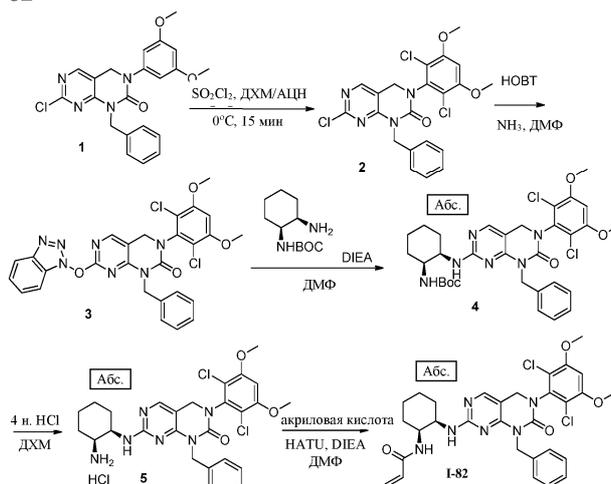
Соединение I-80 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 1-этилпиперидин-4-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 558,4 (M+H⁺).

Пример 83. Синтез I-81

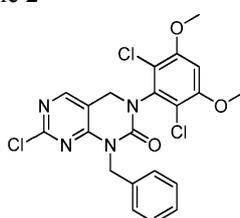


Соединение I-81 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 530,3 (M+H⁺).

Пример 84. Синтез I-82

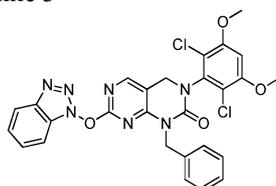


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



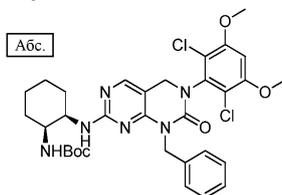
Титульное соединение получали, как описано в примере 1, с применением бензиламина вместо метиламина на стадии 5.

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



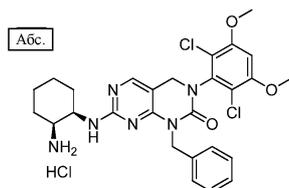
Титульное соединение получали, как описано в литературе (Chemistry & Biology 2010, 17, 285-295). Промежуточное соединение 2 (150 мг, 0,31 ммоль) и HOBT (78 мг, 0,51 ммоль) растворяли в 4 мл ДМФ и перемешивали в течение 90 мин. Добавляли раствор аммиака (3,8 мл, 0,5 н. раствор в диоксане, 1,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь распределяли между водой, соевым раствором и хлороформом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 300 мг титульного соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС m/z: 578,2 (M+H⁺).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



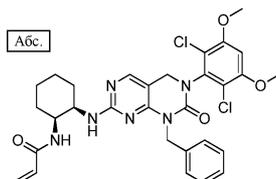
Раствор промежуточного соединения 3 (300 мг, 0,52 ммоль), трет-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата (214 мг, 1 ммоль) и DIPEA (170 мкл, 1,56 ммоль) в 4 мл ДМФ нагревали до 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между водой, соевым раствором и EtOAc. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-75% смесью EtOAc в гептане) с получением 57 мг титульного соединения. МС m/z: 657,2 (M+H⁺).

Стадия 4. Промежуточное соединение 5



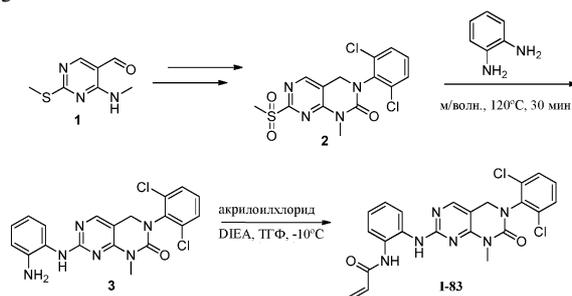
К раствору промежуточного соединения 4 (57 мг, 0,087 ммоль) в 5 мл ДХМ добавляли 500 мкл HCl (4н. раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 77 мг титльного соединения. МС m/z: 557,2 (M+H⁺).

Стадия 5. I-82

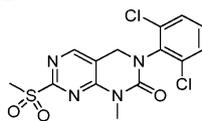


К раствору промежуточного соединения 5 (77 мг, 0,13 ммоль) и акриловой кислоты (9 мкл, 0,13 ммоль) в 500 мкл ДМФ добавляли DIPEA (114 мкл, 0,65 ммоль) и HATU (49 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем очищали при помощи флэш-хроматографии (элюируя с градиентом 0-70% смесями ацетона в гептане) с получением 16 мг титльного соединения. МС m/z: 611,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,96 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,28 (4H, m), 7,2 (1H, m), 7,0 (1H, s), 6,31 (1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,12 (2H, шир s), 4,5 (2H, s), 3,96 (6H, s), 1,2-1,8 (8H, m).

Пример 85. Синтез I-83

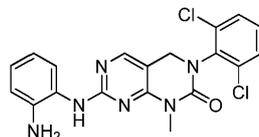


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



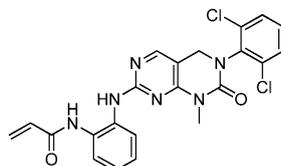
Титльное соединение получали из промежуточного соединения 1 в соответствии со способом, описанным в литературе (WO 01/29042; PCT/EP00/10088).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



Промежуточное соединение 2 (53 мг, 0,14 ммоль) и фенилендиамин (74 мг, 0,69 ммоль) аккуратно грели в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-80% смесями EtOAc в гептане) с получением 30 мг титльного соединения. МС m/z: 415,1 (M+H⁺).

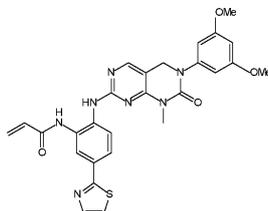
Стадия 3. I-83



К охлажденному (-10°C) раствору промежуточного соединения 3 (30 мг, 0,072 ммоль) в 500 мкл THF добавляли акрилоилхлорид (6,1 мкл, 0,076 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в

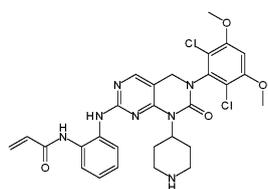
течение 5 мин, а затем обрабатывали DIPEA (14 мкл, 0,079 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь распределяли между водой и соевым раствором, органический слой отделяли и очищали с применением флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-100% смесью EtOAc в гексане) с получением 25 мг титального соединения. МС m/z: 469,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,68 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,58 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,2 (1H, t), 7,12 (1H, t), 6,5 (1H, dd), 6,3 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 4,57 (2H, s), 3,25 (3H, s).

Пример 86. Синтез I-84



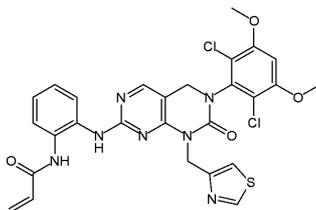
Соединение I-84 получали, как описано в примере 31, с применением 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола вместо промежуточного соединения 3 на стадии 2. МС m/z: 544,4 (M+H⁺).

Пример 87. Синтез I-85



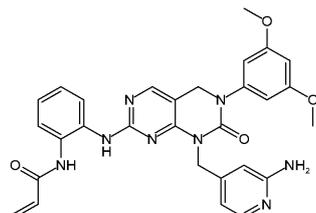
Соединение I-85 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 598,2 (M+H⁺).

Пример 88. Синтез I-86



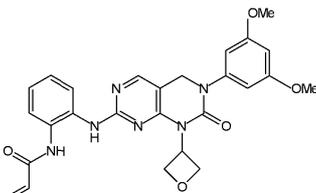
Соединение I-86 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-4-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 612,3 (M+H⁺).

Пример 89. Синтез I-87



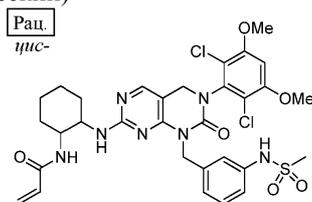
Соединение I-87 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-(аминометил)пиридин-2-амин вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 553,4 (M+H⁺).

Пример 90. Синтез I-88



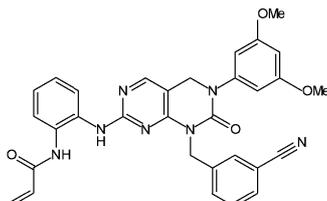
Соединение I-88 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением оксетан-3-амин вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 503,4 (M+H⁺).

Пример 91. Синтез I-89 (рацемический)



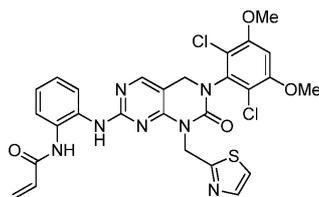
Соединение I-89 получали, как описано в примере 21. N-(3-((7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)метил)фенил)метансульфон-амид использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением N-(3-(аминометил)фенил)метансульфонамида вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 704,3 (M+H⁺).

Пример 92. Синтез I-90



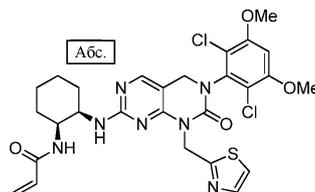
Соединение I-90 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3-(аминометил)бензонитрила вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 562,5 (M+H⁺).

Пример 93. I-91



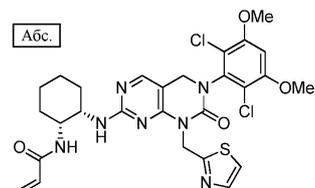
Титульное соединение получали, как описано в примере 5. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-2-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 612,0 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,07 (1H, s), 7,11 (1H, d), 7,51 (3H, m), 7,23 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,45 (1H, dd), 6,34 (1H, dd), 5,79 (1H, dd), 5,50 (2H, s), 4,67 (2H, s), 3,96 (6H, s).

Пример 94. I-92



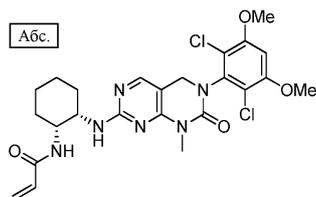
Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-2-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 618,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,00 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,52 (1H, d), 6,92 (1H, s), 6,32 (1H, dd), 6,16 (1H, d), 5,62 (1H, dd), 5,56 (2H, шир.), 4,65 (2H, s), 3,97 (6H, s), 1,69 (6H, шир.), 1,51 (2H, шир).

Пример 95. Синтез I-93



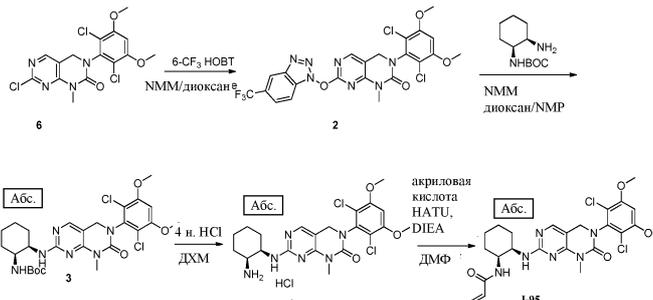
Соединение I-93 получали, как описано в примере 116, с применением ((1R,2S)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо ((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 2. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-2-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 618,1 (M+H⁺).

Пример 96. Синтез I-94

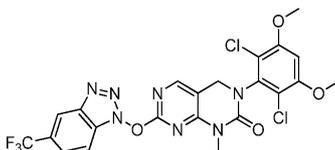


Соединение I-94 получали, как описано в примере 116, с применением ((1R,2S)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо ((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 2. Исходное вещество представляло собой промежуточное соединение 6 из примера 1. МС m/z: 535,1 (M+H⁺).

Пример 97. Синтез I-95

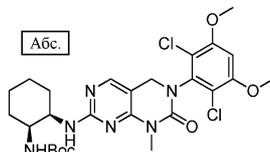


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



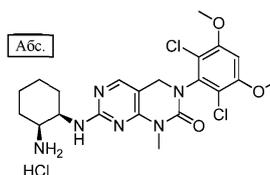
Титульное соединение (645 мг, МС m/z: 570,0 (M+H⁺)) получали из промежуточного соединения 6 (пример 1), как описано в примере 84, с применением 6-CF₃-НОВТ вместо НОВТ на стадии 2.

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



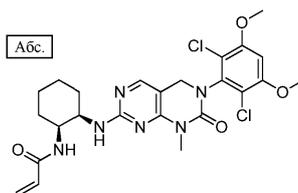
Титульное соединение (440 мг, МС m/z: 581,2 (M+H⁺)) получали из промежуточного соединения 2, как описано в примере 84, стадия 3.

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



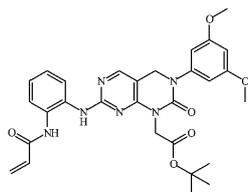
К раствору промежуточного соединения 3 (440 мг, 0,76 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли 10 мл HCl (4n. раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4. I-95



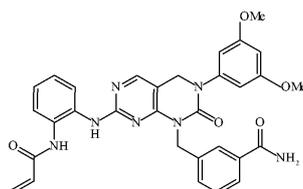
Титульное соединение (190 мг) получали, как описано в примере 84, стадия 5. МС m/z: 535,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,96 (1H, s), 7,77 (1H, d), 6,98 (1H, s), 6,7 (1H, шир s), 6,32 (1H, шир s), 6,04 (1H, d), 5,55 (1H, dd), 4,44 (2H, s), 4,14 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,22 (3H, s), 1,37-1,76 (8H, m).

Пример 98. Синтез I-96



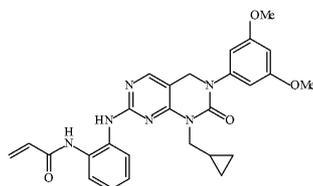
Соединение I-96 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением трет-бутил-2-аминоацетата вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 561,5 ($M+H^+$).

Пример 99. Синтез I-97



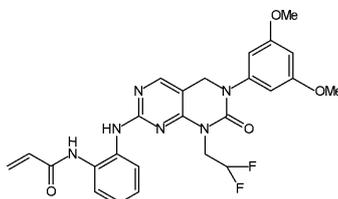
Соединение I-97 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3-(аминометил)бензамида вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 580,4 ($M+H^+$).

Пример 100. Синтез I-98



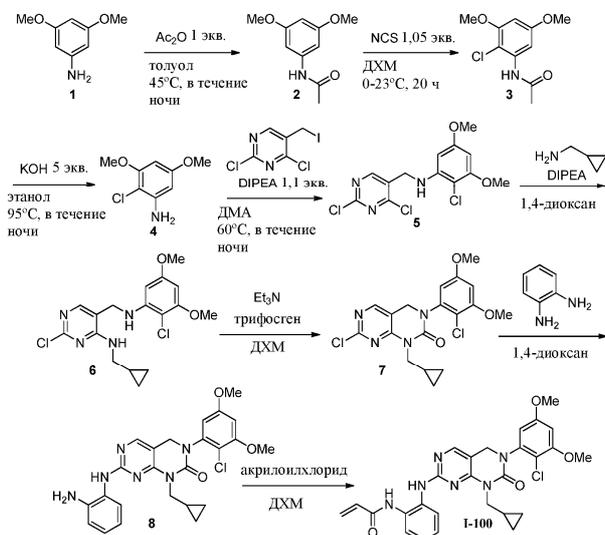
Соединение I-98 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 501,5 ($M+H^+$).

Пример 101. Синтез I-99

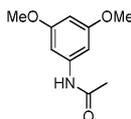


Соединение I-99 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,2-дифторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 511,6 ($M+H^+$).

Пример 102. I-100

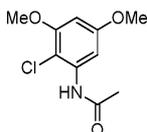


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



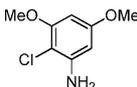
В 125-мл герметичную колбу вносили 3,5-диметоксианилин (2,00 г, 13,1 ммоль) в толуоле (50 мл, 469 ммоль). Медленно добавляли уксусный ангидрид (1,36 мл, 14,4 ммоль) и получали осадок. Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 30 мин, а затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день реакционную смесь разбавляли гексаном и фильтровали, дополнительно промывали гексаном и сушили в вакууме с получением 2,5 г титульного соединения. МС m/z: 196,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



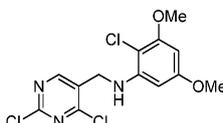
В 250-мл круглодонную колбу вносили N-(3,5-диметоксифенил)ацетамид (3,20 г, 16,4 ммоль) в ДХМ (75 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли N-хлорсукцинимид (2,30 г, 17,2 ммоль) в 25 мл ДХМ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и вносили в 1-1 смесь гексан-EtOAc. Полученный осадок фильтровали, фильтрат концентрировали и вносили в 1:1 смесь гексан-EtOAc, твердое вещество фильтровали с получением второй порции твердого вещества. Собранные осадки объединяли и очищали с применением силикагеля (элюируя 25% смесью EtOAc в гексане) с получением 1,50 г титульного соединения. МС m/z: 230,2 (M+H)⁺.

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



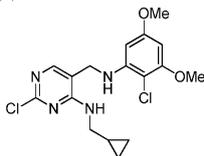
В 125-мл герметичную колбу вносили промежуточное соединение 3 (1,90 г, 8,27 ммоль) в EtOAc (50 мл, 856 ммоль), а затем гидроксид калия (2,32 г, 41,4 ммоль) в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали и концентрировали. Полученную маслянистую жидкость распределяли между водой и EtOAc, органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1,00 г титульного соединения. МС m/z: 188,1 (M+H)⁺.

Стадия 4. Синтез промежуточного соединения 5



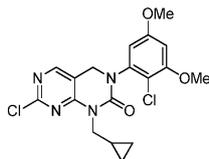
В герметичную емкость вносили промежуточное соединение 4 (1,50 г, 8,00 ммоль) в ДМА (5 мл, 53,3 ммоль), а затем DIPEA (820 мкл, 8,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и добавляли 2,4-дихлор-5-(йодметил)пиримидин из примера 1 (2,31 г, 8,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 7,5 ч, а затем в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и несколько раз подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Добавляли EtOAc и органический слой промывали солевым раствором (3×). Органические слои сушили с сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (элюируя 5-25% смесями EtOAc в гептане) с получением 1,75 г титульного соединения. МС m/z: 348,2 (M+H)⁺.

Стадия 5. Синтез промежуточного соединения 6



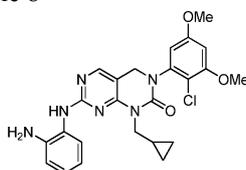
Промежуточное соединение 5 (1,50 г, 4,30 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл). Добавляли циклопропилметанамин (612 мг, 8,61 ммоль) и DIPEA (1,54 мл, 8,61 ммоль). Раствор перемешивали при 35°C в течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл), органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя ДХМ) с получением 1,17 г титульного соединения. МС m/z: 383,4 (M+H)⁺.

Стадия 6. Промежуточное соединение 7



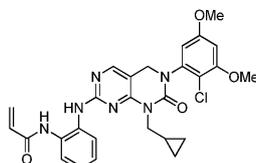
Промежуточное соединение 6 (1,16 г, 3,03 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл). Одной порцией добавляли трифосген (873 мг, 3,33 ммоль). Желтый раствор становился частично непрозрачным, а затем снова становился прозрачным. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли триэтиламин (2,11 мл, 15,13 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Наблюдали образование промежуточного хлороформата ($[M+H]^+ = 445$ m/z). Суспензию переносили в емкость высокого давления и дополнительно перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Смесь охлаждали и органическую фазу промывали водой (20 мл) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-5% смеси EtOAc в ДХМ) с получением 1,04 г титульного соединения. МС m/z: 409,4 (M+H)⁺.

Стадия 7. Промежуточное соединение 8



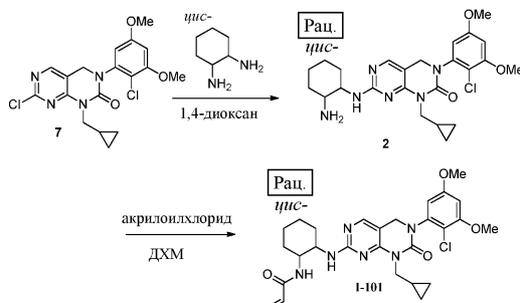
Промежуточное соединение 7 растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и добавляли бензол-1,2-диамин (52,85 мг, 489 мкмоль) и ТФК (244 мкмоль). Раствор перемешивали при 95°C в течение 20 ч. Раствор разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (5 мл) и солевым раствором (5 мл), а затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле 5% смесью MeOH в ДХМ с получением 100 мг титульного соединения. МС m/z: 481,5 (M+H)⁺.

Стадия 8. I-100

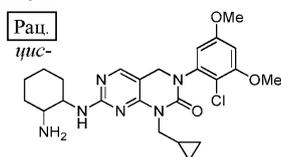


Промежуточное соединение 8 (98,0 мг, 204 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Добавляли Et₃N (56,8 мкл, 408 мкмоль), а затем акрилоилхлорид (19,9 мкл, 245 мкмоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавляли MeOH и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии (предварительно элюируя MeOH, а затем 1н. раствором NH₃ в метаноле). В результате проведения хроматографии на силикагеле (20-30% смесью EtOAc в ДХМ) получали 21,0 мг титульного соединения. МС m/z: 535,6 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,12 (td, 1H), 6,76 (dd, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,14-3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (m, 5H), 1,17 (m, 1H), 1,01-0,69 (m, 1H), 0,48-0,10 (m, 4H).

Пример 103. I-101

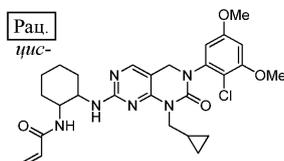


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



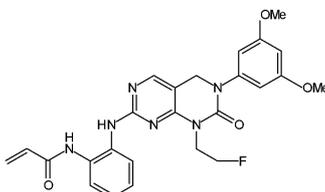
Промежуточное соединение 7 из примера 102 (100 мг, 244 мкмоль) объединяли с *цис*-циклогексан-1,2-диамином (69,75 мг, 610,85 мкмоль) и растворяли в 1,4-диоксане (3 мл). Раствор перемешивали при 95°C в течение 20 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (3% смесь 1н. раствора NH₃ в MeOH в ДХМ) с получением 90 мг титульного соединения. МС m/z: 487,5 (M+H)⁺.

Стадия 2. I-101



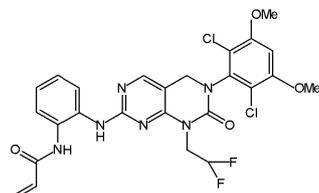
Промежуточное соединение 2 (90 мг, 185 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Добавляли триэтиламин (51,5 мкл, 370 мкмоль), а затем акрилоилхлорид (18,0 мкл, 222 мкмоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего реакцию гасили MeOH и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, а затем с применением силикагеля с получением титульного соединения. МС m/z: 541,6 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆): δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,60 (шир, s, 1H), 6,34 (dd, 2H), 6,04 (dd, 1H), 5,56 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,22 (шир, s, 1H), 4,05 (шир, s, 1H), 3,90-3,80 (3, 7H), 1,84-1,03 (m, 10H), 0,92-0,73 (m, 1H), 0,61-0,3 (m, 4H).

Пример 104. Синтез I-102



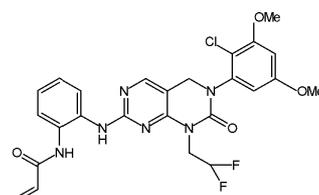
Соединение I-102 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-фторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 493,6 (M+H)⁺.

Пример 105. Синтез I-103



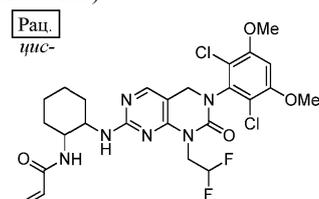
Соединение I-103 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,2-дифторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 579,5 (M+H)⁺.

Пример 106. Синтез I-104



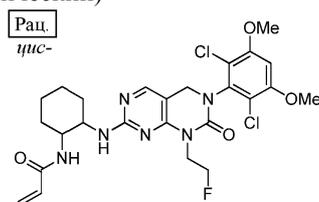
Соединение I-104 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,2-дифторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5 и 2-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 545,5 (M+H)⁺.

Пример 107. Синтез I-105 (рацемический)



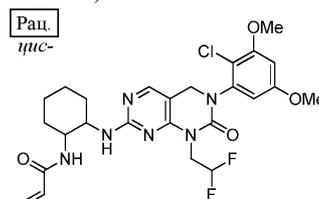
Соединение I-105 получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,2-дифторэтил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением 2,2-дифторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 585,5 (M+H)⁺.

Пример 108. Синтез I-106 (рацемический)



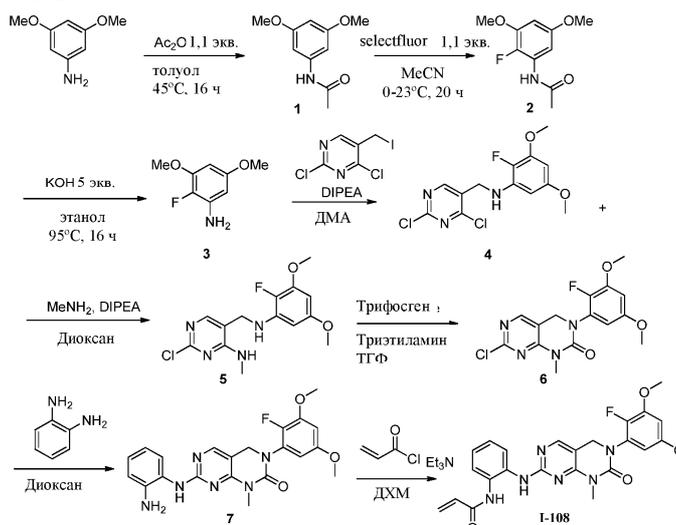
Соединение I-106 получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторэтил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением 2-фторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 567,5 ($M+H^+$).

Пример 109. Синтез I-107 (рацемический)

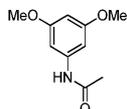


Соединение I-107 получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-(2,2-дифторэтил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением 2,2-дифторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5 и 2-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z : 551,6 ($M+H^+$).

Пример 110. Синтез I-108

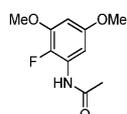


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



В 125-мл герметичную колбу вносили 3,5-диметоксианилин (2,00 г, 13,1 ммоль) в толуоле (50 мл). Добавляли уксусный ангидрид (1,36 мл, 14,4 ммоль) и начал образовываться осадок. Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли гексаном и фильтровали. Твердое вещество дополнительно промывали гексаном и фильтрат сушили в вакууме с получением 2,50 г тительного соединения. МС m/z : 196,2 ($M+H^+$).

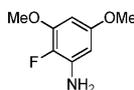
Стадия 2. Промежуточное соединение 2



В 125-мл круглодонную колбу вносили selectfluor (5,99 г, 16,9 ммоль) и MeCN (40 мл) и смесь охлаждали до 0°C. При 0°C добавляли промежуточное соединение 1 (3,00 г, 15,4 ммоль) в 10 мл MeCN, реакционную смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную

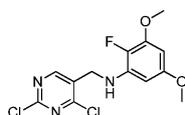
смесь концентрировали и добавляли EtOAc и H₂O, органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали, фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с применением силикагеля (элюируя смесью ДХМ-EtOAc). В результате второй очистки (с элюированием 4% смесью MeOH в ДХМ) получали 800 мг титального соединения. ЖХ. МС m/z: 214,2 (M+H)⁺.

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



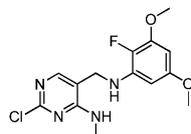
В 125-мл круглодонную колбу вносили промежуточное соединение 2 (700 мг, 3,28 ммоль) в EtOH (9,6 мл) и гидроксид калия (918 мг, 16,4 ммоль) в 4 мл H₂O, реакционную смесь герметизировали и грели в течение 20 ч при 90°C. Реакционную смесь концентрировали и добавляли H₂O и EtOAc, органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество очищали с применением силикагеля (элюируя 40% смесью EtOAc в гексане) с получением 450 мг титального соединения. ЖХ. МС m/z: 172,1 (M+H)⁺.

Стадия 4. Промежуточное соединение 4



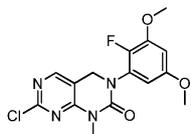
В герметичную емкость вносили промежуточное соединение 3 (2,38 г, 13,9 ммоль), ДМА (20 мл) и DIPEA (27,8 ммоль, 2,59 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, после чего добавляли 2,4-дихлор-5-(йодметил)пиримидин (4,02 г, 13,9 ммоль). Реакционную смесь грели при 50°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры, а затем распределяли между насыщенным водным раствором NH₄Cl (40 мл) и EtOAc (40 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу дополнительно экстрагировали с применением EtOAc (40 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали. В результате очистки при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (с элюированием 30% смесью EtOAc в гексане) получали 4,07 г титального соединения. МС m/z: 332,2 (M+H)⁺.

Стадия 5. Промежуточное соединение 5



К раствору промежуточного соединения 4 (1,00 г, 3,00 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли DIPEA (0,70 мл, 7,53 ммоль) и 2 М раствор метиламина в ТГФ (4,52 мл, 9,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч. Добавляли еще метиламина (9,03 ммоль, 4,52 мл) и реакционную смесь дополнительно перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 50% смесью EtOAc в гептане) с получением 570 мг титального соединения. МС m/z: 327,3 (M+H)⁺.

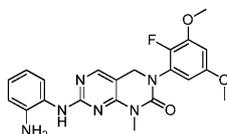
Стадия 6. Промежуточное соединение 6



К раствору промежуточного соединения 5 (570 мг, 1,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли трифосген (1,92 ммоль, 569 мг). Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего добавляли Et₃N (0,74 мл, 5,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. К реакционной смеси медленно добавляли H₂O (5 мл), а затем насыщенный водный раствор NaH₂CO₃ (20 мл) до достижения pH 10.

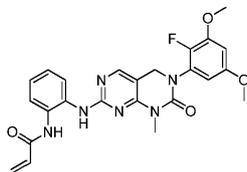
Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с Et₂O и твердое вещество фильтровали с получением 490 мг титального соединения. Фильтрат концентрировали с получением еще 100 мг титального соединения, которое очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 10% смесью EtOAc в ДХМ) с получением дополнительных 20 мг титального соединения. МС m/z: 353,3 (M+H)⁺.

Стадия 7. Промежуточное соединение 7



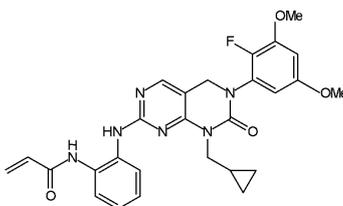
К раствору промежуточного соединения 6 (250 мг, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,2-фенилдиамин (230 мг, 2,3 ммоль), а затем 2 капли ТФК. Реакционную смесь грели при 95°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и распределяли между насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 20% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 163 мг титульного соединения. МС m/z: 425,5 (M+H)⁺.

Стадия 8. I-108



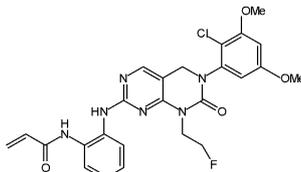
К раствору промежуточного соединения 7 (163 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли Et₃N (0,05 мл, 0,38 ммоль). Смесью охлаждали до 0°C и по каплям добавляли акрилоилхлорид (34,8 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали, остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 60% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 32 мг титульного соединения. МС m/z: 479,5 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDC13): δ 3,4 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,6 (s, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,2 (m, 1H), 6,4 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

Пример 111. Синтез I-109



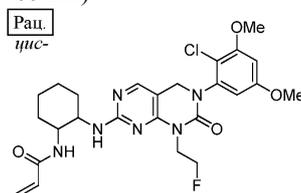
Соединение I-109 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5 и 2-фтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 519,6 (M+H)⁺.

Пример 112. Синтез I-110



Соединение I-110 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-фторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5 и 2-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 527,5 (M+H)⁺.

Пример 113. Синтез I-111 (рацемический)

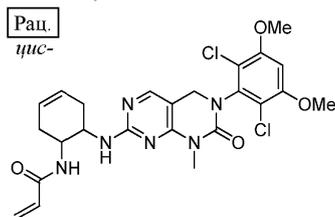


Соединение I-111 получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-3-(2-хлор-3,5-диметоксифенил)-1-(2-фторэтил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением 2-фторпропан-1-амина вместо метиламина на стадии 5 и 2-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z: 533,5 (M+H)⁺.

Пример 114. Синтез I-112 (рацемический).

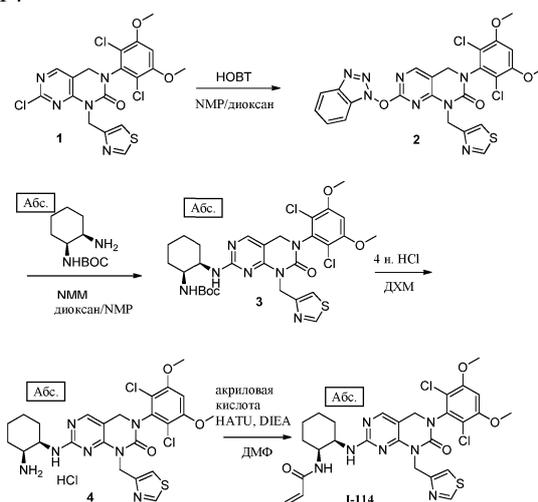
Соединение I-112 получали, как описано в примере 21, с применением *цис*-циклопентан-1,2-диамина вместо *цис*-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. МС m/z: 521,3 (M+H)⁺.

Пример 115. Синтез I-113 (рацемический)

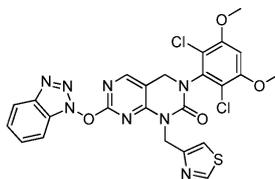


Соединение I-113 получали, как описано в примере 21, с применением цис-циклогекс-4-ен-1,2-диамина вместо цис-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. МС m/z: 533,4 (M+H⁺).

Пример 116. Синтез I-114

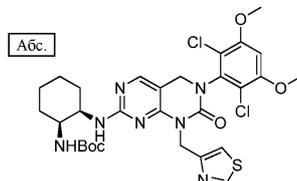


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



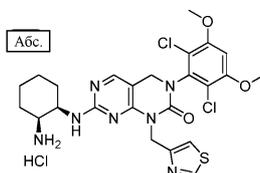
Титульное соединение получали из промежуточного соединения 1 в соответствии с модифицированным способом, описанным в литературе (WO 2009; PCT/US2009/002401). Промежуточное соединение 1 получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-4-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. Промежуточное соединение 1 (540 мг, 1,11 ммоль), HOBT (340 мг, 2,23 ммоль) и NMP (735 мкл, 6,68 ммоль) вносили в 12 мл диоксана; нагревали до 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду для образования осадка, полученное твердое вещество удаляли при помощи фильтрования и фильтрат концентрировали с получением 672 мг титульного соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС m/z: 585,0 (M+H⁺).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



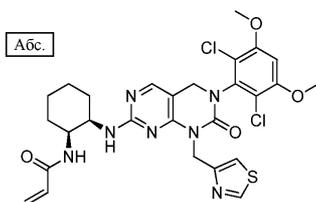
Раствор промежуточного соединения 2 (672 мг, 1,15 ммоль), трет-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата (492 мг, 2,3 ммоль) и NMP (400 мкл, 3,67 ммоль) в смеси 12 мл ДМФ/1,2 мл NMP нагревали до 100°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-100% смесями EtOAc в гептане) с получением 650 мг титульного соединения. МС m/z: 664,1 (M+H⁺).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



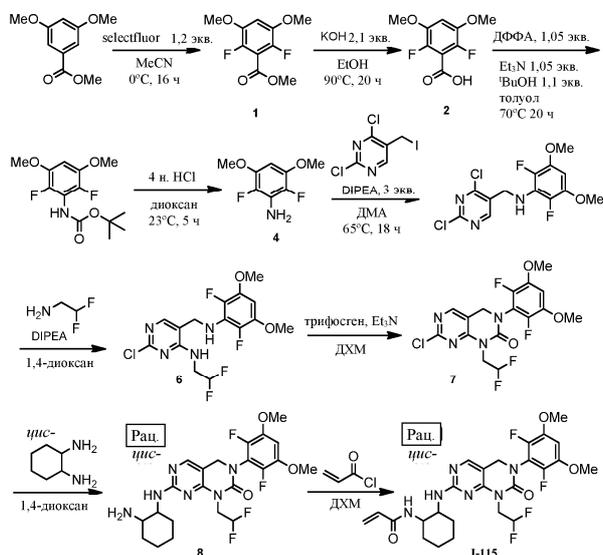
К раствору промежуточного соединения 3 (650 мг, 0,98 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли 10 мл HCl (4н. раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением титульного соединения. MS m/z: 564,0 (M+H⁺).

Стадия 4. I-114

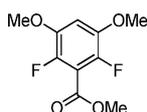


Раствор промежуточного соединения 4 (552 мг, 0,98 ммоль) в 3 мл ДМФ охлаждали на бане ледяная вода/метанол и добавляли акриловую кислоту (62 мкл, 0,98 ммоль). К смеси добавляли DIPEA (1 мл, 5,9 ммоль), а затем HATU (345 мг, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и очищали при помощи флэш-хроматографии (элюируя с градиентом 0-100% смеси ацетона в гептане) с получением 515 мг титульного соединения. MS m/z: 618,0 (M+H⁺).

Пример 117. Синтез I-115

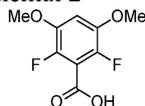


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



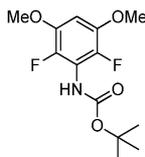
В 1000-мл круглодонную колбу вносили selectfluor (13,5 г, 38,2 ммоль) и MeCN (400 мл). Суспензию охлаждали до 0°C и в течение 10 мин медленно добавляли метил-3,5-диметоксибензоат (5,00 г, 25,5 ммоль) в минимальном количестве MeCN. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуры в течение 2 дней, после чего добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия, реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и MeCN удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду и EtOAc и органический слой промывали водным насыщенным раствором NaCl (3×). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали, получив 1,0 г титульного соединения. MS m/z: 233,3 (M+H⁺).

Стадия 2. Синтез промежуточного соединения 2



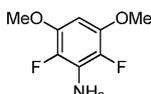
В 125-мл герметичную колбу вносили метильное промежуточное соединение 1 (1,00 г, 4,31 ммоль) и KOH (507 мг, 9,04 ммоль) в EtOH (25 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 ч, а затем охлаждали и концентрировали. Добавляли воду и полученный раствор обрабатывали 1н. раствором HCl до достижения pH < 3. Образовывался белый осадок, который отфильтровывали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в EtOAc и сушили над MgSO₄, органический фильтрат концентрировали с получением 600 мг титульного соединения. MS m/z: 219,2 (M+H⁺).

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



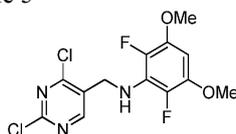
В 125-мл круглодонную колбу вносили промежуточное соединение 2 (0,62 г, 2,84 ммоль), дифенилфосфоразидат (647 мкл, 2,98 ммоль), Et₃N (416 мкл, 2,98 ммоль) и 2-метилпропан-2-ол (299 мкл, 3,13 ммоль) в толуоле (5 мл), реакционную смесь герметизировали и нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и удаляли толуол при пониженном давлении. Добавляли EtOAc и органическую фазу последовательно промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (2×) и насыщенным водным раствором NaCl (2×). Органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали, полученный остаток очищали с применением силикагеля (элюируя 100% ДХМ) с получением 500 мг титульного соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,81 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 3,32 (s, 6H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 4. Промежуточное соединение 4



В 125-мл круглодонную колбу вносили промежуточное соединение 3 (500 мг, 1,73 ммоль) и 4н. раствор HCl в диоксане (8,64 мл, 34,6 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего смесь концентрировали с получением HCl соли титульного соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,17 (s, 2H), 3,77 (s, 6H).

Стадия 5. Промежуточное соединение 5



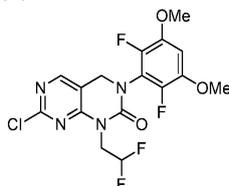
В 125-мл колбу вносили промежуточное соединение 4 (360 мг, 1,60 ммоль), 2,4-дихлор-5-(йодметил)пиримидин (461 мг, 1,60 ммоль) и DIPEA (848 мкл, 4,79 ммоль) в ДМА (4 мл). Колбу герметизировали и реакционную смесь нагревали до 65°C при перемешивании в течение 4 ч, после чего смесь охлаждали, концентрировали и несколько раз совместно выпаривали с толуолом. Полученную маслянистую жидкость растворяли в EtOAc и твердое вещество удаляли при помощи фильтрации. Фильтрат концентрировали, растворяли в ДХМ и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя смесью EtOAc/гексан) с получением 350 мг титульного соединения. MS m/z: 350,3 (M+H⁺).

Стадия 6. Промежуточное соединение 6



Промежуточное соединение 5 (128 мг, 365,56 мкмоль) и 2,2-дифторэтанамин (59,3 мг, 731 мкмоль) растворяли в 1,4-диоксане. Добавляли DIPEA (131 мкл, 731 мкмоль) и раствор перемешивали при 45°C в течение 5 ч, а затем при 40°C в течение 2 д. Раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (30% смесью EtOAc в гексане) с получением 105 мг титульного соединения. MS m/z: 395,4 (M+H⁺).

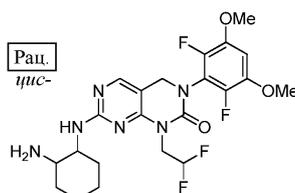
Стадия 7. Промежуточное соединение 7



Промежуточное соединение 6 (103 мг, 261 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли трифосген (85,2 мг, 287 мкмоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли Et₃N (182 мкл, 1,30 ммоль) и раствор дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Результаты ЖХМС демонстрировали отсутствие промежуточного соединения 6 и образование промежуточного хлорангида карбаминовой кислоты. Реакционную смесь грели при 50°C в течение 72 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (2 мл), а затем насыщенный водный бикарбонат натрия (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем экстрагировали ДХМ, органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

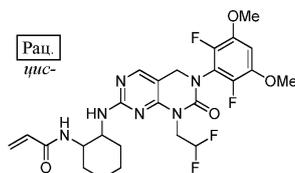
нии. Полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя ДХМ) с получением 80 мг титульного соединения. МС m/z: 421,4 (M+H⁺).

Стадия 8. Промежуточное соединение 8



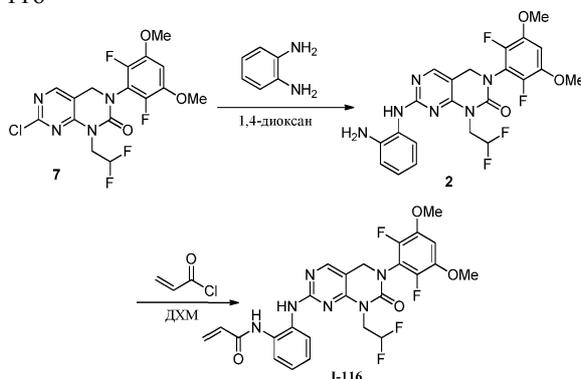
Промежуточное соединение 7 (32,0 мг, 76,1 мкмоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,5 мл) и добавляли *cis*-циклогексан-1,2-диамин (21,7 мг, 190 мкмоль). Раствор перемешивали в герметичной колбе при 90°C в течение 18 ч, после чего смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 10% смесью MeOH в ДХМ) с получением 33 мг титульного соединения. МС m/z: 499,6 (M+H⁺).

Стадия 9. I-115

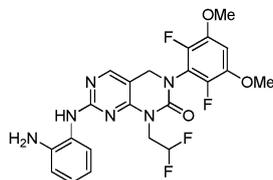


Промежуточное соединение 8 (30 мг, 60,2 мкмоль) растворяли в ДХМ. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли Et₃N (16,8 мкл, 120 мкмоль), а затем акрилоилхлорид (4,87 мкл, 60,2 мкмоль). Суспензию перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Добавляли метанол и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя 60% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 20 мг титульного соединения. МС m/z: 553,6 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,01 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,00-6,60 (m, 1H), 6,48-6,11 (m, 2H), 6,03 (dd, 1H), 5,54 (dd, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,09 (s, 6H), 1,86-1,24 (m, 8H).

Пример 118. Синтез I-116

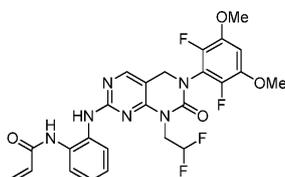


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



Промежуточное соединение 7 из примера 117 растворяли в 1,4-диоксане (0,5 мл) и добавляли бензол-1,2-диамин (16,5 мг, 152 мкмоль) и 2 капли ТФК. Емкость герметизировали и раствор перемешивали при 90°C в течение 18 ч, после чего реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (60% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 21,0 мг титульного соединения. МС m/z: 493,5 (M+H⁺).

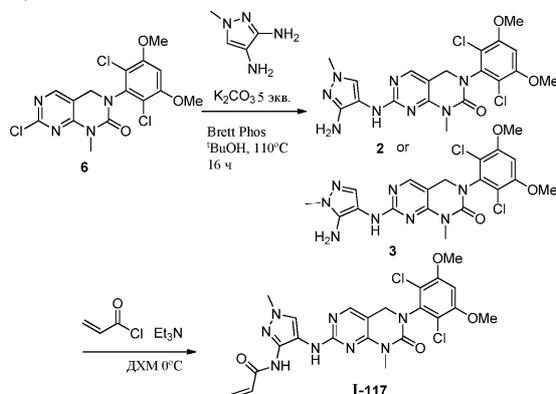
Стадия 2. I-116



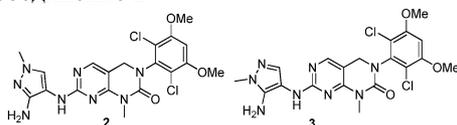
Промежуточное соединение 2 (20,0 мг, 40,6 мкмоль) растворяли в ДХМ и раствор охлаждали до

0°C. Добавляли Et₃N (11,3 мл, 81,2 мкмоль), а затем акрилоилхлорид (3,21 мл, 40,6 мкмоль). Суспензию перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, после чего добавляли метанол и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (30% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 11,0 мг титульного соединения. МС m/z: 547,6 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,65-7,53 (m, 1H), 7,25-7,01 (m, 3H), 6,51 (dd, 1H), 6,40-6,04 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,90 (s, 6H).

Пример 119. Синтез I-117

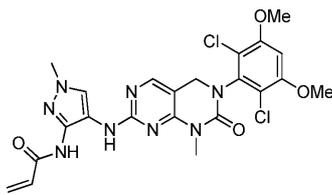


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



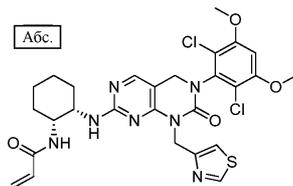
В 10-мл колбу вносили промежуточное соединение 6 из примера 1 (140 мг, 347 мкмоль), карбонат калия (240 мг, 1,73 ммоль), Brett Phos (16,2 мг, 17,3 мкмоль), 1-метил-1H-пирозол-3,4-диаминдигидрохлорид (64,2 мг, 347 мкмоль) в трет-бутанол (6 мл, 62,7 ммоль), реакцию герметизировали и продували азотом. Смесью нагревали до 110°C в течение 8 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Полученного осадок собирали при помощи фильтрования. Фильтрат экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Объединенные твердые вещества очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (смесью MeOH/ДХМ) с получением 48,0 мг титульного соединения. МС m/z: 479,4 (M+H)⁺. Данные ¹H-ЯМР соответствовали отдельному изомеру, хотя вкуче с данными ²D-ЯМР не позволяли идентифицировать конкретный образующийся изомер. Региохимию промежуточного соединения 2 определяли на основе предположительного снижения электрофильности N-метилпирозоламина и вещество использовали на следующей стадии.

Стадия 2. I-117



Промежуточное соединение 2 (48,0 мг, 100 мкмоль) растворяли в ДХМ (1 мл). Суспензию охлаждали до 0°C. Добавляли Et₃N (27,9 мл, 200 мкмоль), а затем акрилоилхлорид (7,92 мл, 100 мкмоль). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 90 мин. Добавляли метанол и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (30% смесью ДХМ в EtOAc) с получением 30,0 мг титульного соединения. МС m/z: 533,5 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,74 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,82 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,81 (s, 3H).

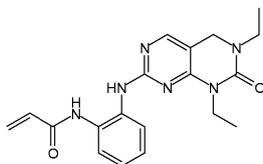
Пример 120. I-119



Титульное соединение получали, как описано в примере 116, с применением трет-бутил((1R,2S)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо трет-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 2. МС m/z: 618,0 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,01 (1H, d), 8,0 (1H, s), 7,69 (1H, d), 6,99 (1H, s), 6,3

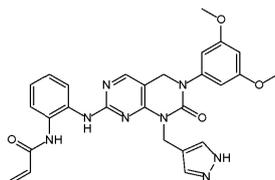
(1H, dd), 6,05 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 5,26 (2H, bs), 4,52 (2H, s), 3,96 (6H, s), 3,3 (4H, m), 2,16 (4H, m), 1,9 (4H, m).

Пример 121. Синтез I-120



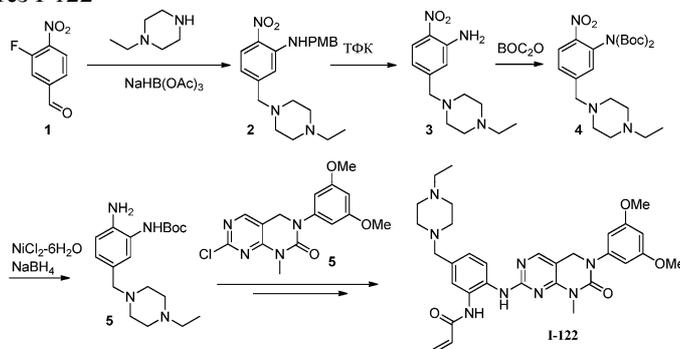
Соединение I-120 получали, как описано в примере 53, с применением этиламина вместо циклопропанамина на стадии 1 и вместо метиламина на стадии 2. МС m/z: 367,3 (M+H⁺).

Пример 122. Синтез I-121

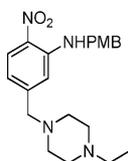


Соединение I-121 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (1H-пиразол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 527,5 (M+H⁺).

Пример 123. Синтез I-122

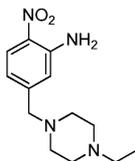


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



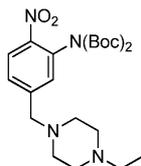
Промежуточное соединение 1 (57,0 мг, 0,034 ммоль) и пара-метоксибензиламин (PMB-NH₂) (0,13 мл, 1,01 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) грели при 110°C в течение 4 ч. ДМФ удаляли в вакууме и полученный остаток растворяли в ДХМ (5 мл), а затем добавляли АсОН (0,1 мл) и N-этилпиперазин (0,10 мл, 7,90 ммоль). Через 1 ч добавляли NaBH(OAc)₃ (100 мг, 0,47 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли EtOAc и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате флэш-хроматографии на силикагеле получали 80 мг титльного соединения. МС m/z: 385,2 (M+H⁺).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



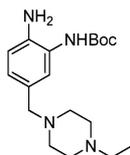
Промежуточное соединение 2 (80,0 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали 20% (об./об.) смесью ТФК в ДХМ при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток обрабатывали карбонатом на подложке оксида кремния, фильтровали и концентрировали с получением количественного выхода титльного соединения, которое использовали без дополнительной очистки. МС m/z: 265,2 (M+H⁺).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



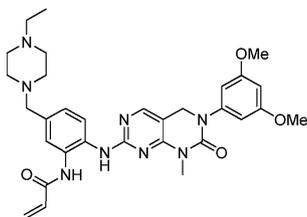
К раствору промежуточного соединения 3 (56,0 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (4,0 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (100 мг, 0,46 ммоль) и ДМАП (10,0 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ДМФ удаляли при пониженном давлении и продукт выделяли при помощи хроматографии на силикагеле (98,0 мг). МС m/z : 465,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 4. Промежуточное соединение 5



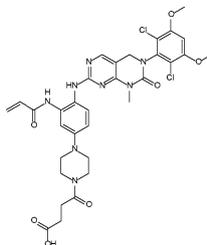
К раствору промежуточного соединения 4 (98,0 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и NaBH_4 . Через 30 мин реакцию гасили добавлением воды, смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением 62,0 мг титульного соединения, которое использовали без дополнительной очистки. МС m/z : 335,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 5. I-122



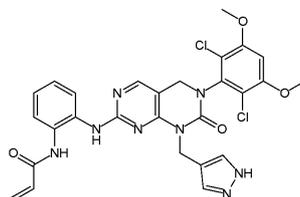
Титульное соединение получали, как описано в примере 5, с применением промежуточного соединения 5 из примера 1. МС m/z : 587,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,00 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 6,53 (2H, s), 6,45 (2H, m), 5,81 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 3,78 (6H, s), 3,77 (2H, s), 3,35 (3H, s), 3,35 (4H, d), 3,30 (4H, d), 3,19 (2H, q), 1,32 (3H, t).

Пример 124. Синтез I-123



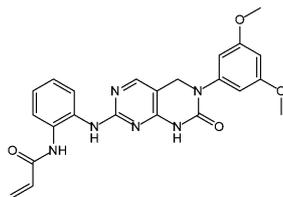
Соединение I-123 получали, как описано в примере 128, с применением янтарной кислоты вместо N-биотинил-NH-(ПЭГ)₂-COOH на стадии 2. МС m/z : 713,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 125. Синтез I-124



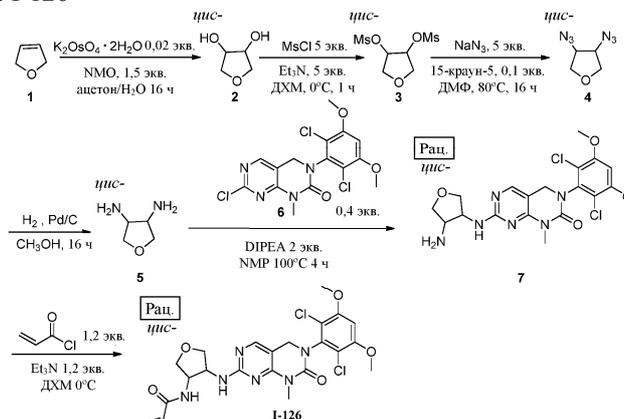
Соединение I-124 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением трет-бутил-4-(аминометил)-1H-пиразол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие Boc-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 595,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 126. Синтез I-125

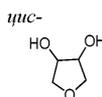


Соединение I-125 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением аммиака вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 447,4 (M+H⁺).

Пример 127. Синтез I-126

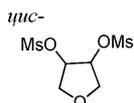


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



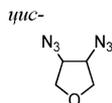
К раствору промежуточного соединения 1 (2,00 г, 28,53 ммоль) в 50 мл смеси ацетон/Н₂О (4:1) добавляли NMO (10 г, 50% водный раствор, 42,7 ммоль) и K₂OsO₄·2H₂O (210 мг, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли Na₂SO₄ (8,0 г) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток вносили в EtOAc. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат выпаривали досуха с получением 2,50 г титульного соединения.

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



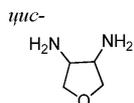
К ледяному раствору промежуточного соединения 2 (2,50 г, 24,0 ммоль) и Et₃N (12,2 г, 121 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли метансульфонилхлорид (13,8 г, 121 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор Na₂CO₃ и реакцию распределяли между ДХМ и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенное твердое вещество перекристаллизовывали с применением этанола с получением 4,83 г титульного соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,15 (s, 6H), 3,98-4,02 (m, 2H), 4,14-4,19 (m, 2H), 5,18-5,21 (m, 2H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



К раствору промежуточного соединения 3 (4,83 г, 18,6 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли 15-краун-5 (0,40 г, 1,82 ммоль) и NaN₃ (6,03 г, 92,8 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 2,60 г титульного соединения.

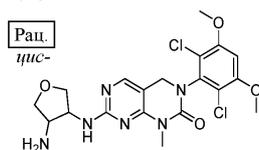
Стадия 4. Промежуточное соединение 5



К раствору промежуточного соединения 4 (2,60 г, 16,9 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (10%, мас./мас., 0,78 г) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 1,45 г титульного соедине-

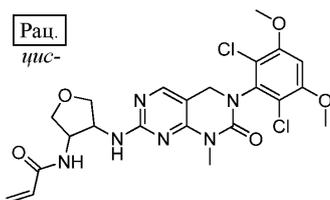
ния, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5. Промежуточное соединение 6



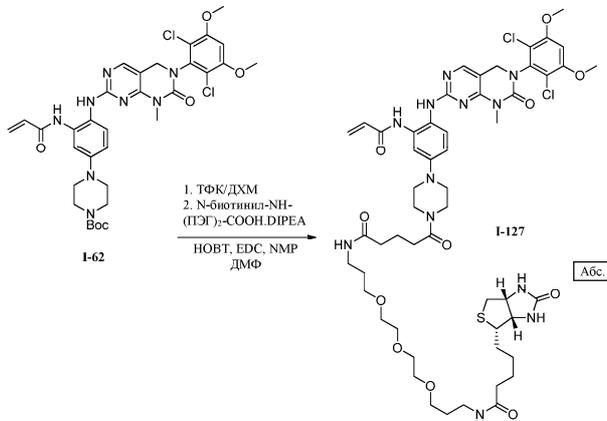
К раствору промежуточного соединения 5 (0,90 г, 8,81 ммоль) и промежуточного соединения 6 из примера 1 (1,42 г, 0,40 экв.) в NMP (10 мл) добавляли DIPEA (2,30 г, 17,8 ммоль). Реакционную смесь грели при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои сушили (безводным Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. В результате очистки при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH в ДХМ) получали 162 мг титульного соединения. MS m/z: 469,4 (M+H)⁺.

Стадия 9. I-126



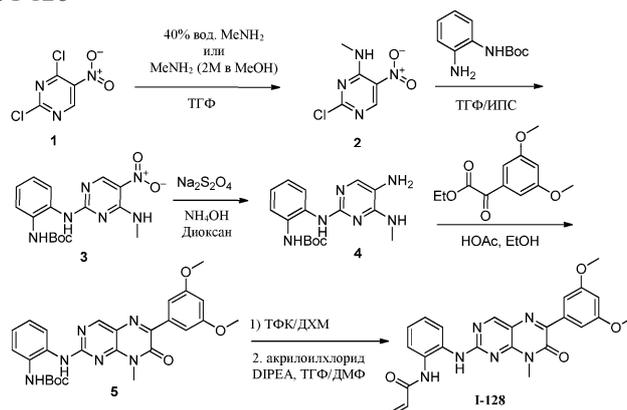
К ледяному раствору промежуточного соединения 6 (162 мг, 0,35 ммоль) и Et₃N (37,5 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли акрилоилхлорид (41,9 мг, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и полученную смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили и концентрировали, остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (3% смесью MeOH в ДХМ) с получением 112 мг титульного соединения. MS m/z: 523,4 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,39 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 2H), 6,02-6,07 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (шир, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Пример 128. Синтез I-127

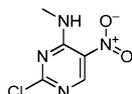


К раствору I-62 (30,0 мг, 0,042 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли 200 мкл ТФК и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное твердое вещество растворяли в 300 мкл ДМФ. К указанному раствору добавляли N-биотинил-NH-(ПЭГ)₂-COOH, DIPEA (35 мг, 0,049 ммоль), HOBT (7 мг, 0,046 ммоль), EDC (9 мг, 0,046 ммоль) и NMM (30 мкл, 0,28 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (элюируя с градиентом 10-90% смесью MeCN в H₂O с 0,1% водным ТФК) с получением 22 мг титульного соединения. MS m/z: 1155,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,73 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,77 (2H, m), 7,47 (1H, d), 7,3 (1H, s), 7,0 (1H, s), 6,86 (1H, dd), 6,5 (1H, dd), 6,45 (1H, шир, s), 6,25 (1H, dd), 5,77 (1H, dd), 4,51 (2H, s), 4,3 (1H, m), 4,1-3,0 (31H, m), 2,8 (1H, dd), 2,34 (3H, m), 2,08 (5H, tt), 1,73 (3H, m), 1,6 (6H, m), 1,5-1,2 (8H, m).

Пример 129. Синтез I-128

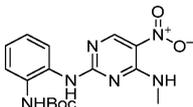


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



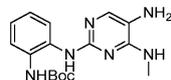
Титульное соединение получали из промежуточного соединения 1 в соответствии со способом, описанным в литературе (WO 01/19825; PCT/US00/17037; WO 2008/051820; PCT/US2007/081899).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



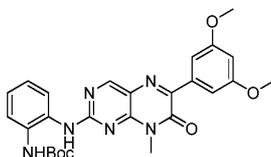
Раствор промежуточного соединения 2 (200 мг, 1,04 ммоль) и моно-BOC-фенилендиамина (450 мг, 2,07 ммоль) в 9 мл 1:2 смеси ТГФ/ИПС нагревали до 100°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакцию смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-50% смесями EtOAc в гептане) с получением 150 мг титульного соединения. МС m/z: 361,1 (M+H⁺).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



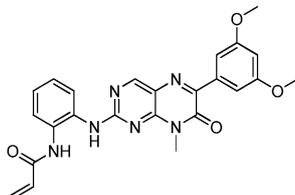
К раствору промежуточного соединения 3 (250 мг, 0,69 ммоль) в 6 мл диоксана добавляли раствор гидросульфита натрия (1,5 г, 8,68 ммоль в 12 мл воды) и 500 мкл концентрированного гидроксида аммония. Образовывалось твердое вещество, которое обрабатывали ультразвуком до получения раствора. Раствор концентрировали и распределяли между солевым раствором и EtOAc; органический слой сушили с Na₂SO₄ и фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 260 мг титульного соединения. МС m/z: 331,1 (M+H⁺).

Стадия 4. Промежуточное соединение 5



Раствор промежуточного соединения 4 (260 мг, 0,79 ммоль) и этил-2-(3,5-диметоксифенил)-2-оксоацетата (220 мг, 0,94 ммоль) в 10 мл EtOH, содержащий 400 мкл уксусной кислоты; кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Образовывалось твердое вещество, которое фильтровали с получением 150 мг титульного соединения. МС m/z: 505,2 (M+H⁺).

Стадия 6. I-128



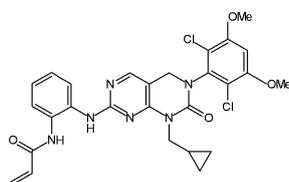
К раствору промежуточного соединения 5 (150 мг, 0,3 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли 2 мл ТФК и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при

пониженном давлении и распределяли между холодным (0°C) насыщенным раствором NaHCO_3 и EtOAc . Полученное твердое вещество фильтровали с получением 122 мг свободного промежуточного амина. МС m/z : 405,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). Затем твердое вещество суспендировали в 5 мл ТГФ и 500 мкл ДМФ и раствор охлаждали на бане ледяная вода/метанол. Добавляли акрилоилхлорид (20 мкл, 0,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 5 мин, после чего смесь обрабатывали DIPEA (50 мкл, 0,276 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли и неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (элюируя с градиентом 0-75% смесями EtOAc в гептане). Затем титульное соединение очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (элюируя с градиентом 10-90% смесями ацетонитрила в H_2O с 0,1% водным ТФК) с получением 10 мг титульного соединения. МС m/z : 459,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,87 (1H, s), 9,43 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,649 (1H, d), 7,408 (2H, d), 7,25 (2H, m), 6,64 (1H, dd), 6,5 (1H, dd), 6,3 (1H, dd), 5,78 (1H, dd), 3,8 (6H, s), 3,50 (3H, s).

Пример 130. Синтез I-129 (рацемический).

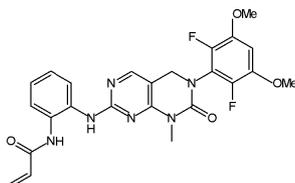
Соединение I-129 получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-1-(циклопропилметил)-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 575,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 131. Синтез I-130



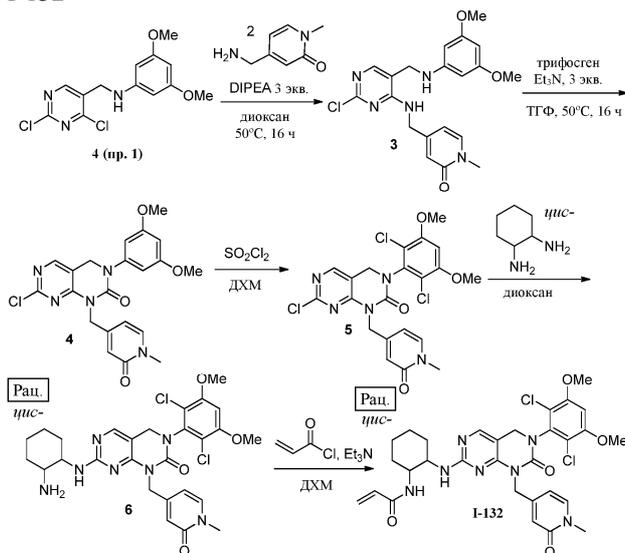
Соединение I-130 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 569,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 132. Синтез I-131

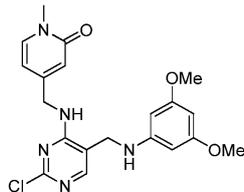


Соединение I-131 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4. МС m/z : 497,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 133. Синтез I-132

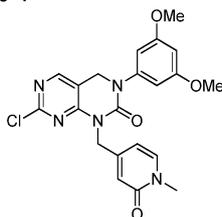


Стадия 1. Промежуточное соединение 3



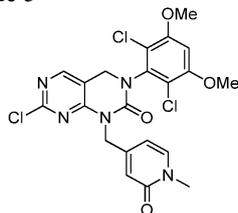
Промежуточное соединение 4 из примера 1 (380 мг, 1,21 ммоль), промежуточное соединение 2 (полученное, как описано в патенте США № US 7713994) (251 мг, 1,81 ммоль) и DIPEA (642 мкл, 3,63 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную емкость герметизировали и нагревали до 50°C в течение 16 ч, после чего смесь концентрировали и полученный остаток вносили в ДХМ. Твердые вещества фильтровали и фильтрат очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 1-5% смесями MeOH в EtOAc) с получением 160 мг титульного соединения с 20% содержанием региоизомера, которое использовали без дополнительной очистки. МС m/z: 416,4 (M+H⁺).

Стадия 4. Промежуточное соединение 4



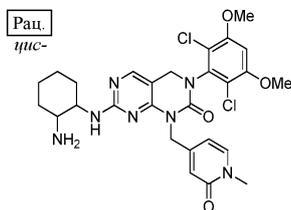
Промежуточное соединение 3 (160 мг, 385 мкмоль) и трифосген (120 мг, 404 мкмоль) объединяли в ТГФ (5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли Et₃N (154 мкл, 1,15 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя смесью MeOH/ДХМ) с получением 60 мг титульного соединения МС m/z: 442,4 (M+H⁺).

Стадия 5. Промежуточное соединение 5



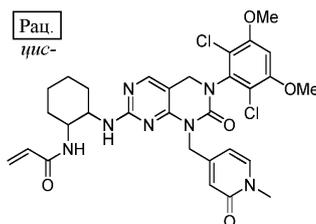
Промежуточное соединение 4 (56 мг, 127 мкмоль) растворяли в MeCN (0,3 мл) и ДХМ (0,3 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли сульфурилдихлорид (20,6 мкл, 254 мкмоль). Смесью перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли воду, а затем насыщенный водный бикарбонат натрия и смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 30% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 16 мг титульного соединения. МС m/z: 510 (M+H⁺).

Стадия 6. Промежуточное соединение 6



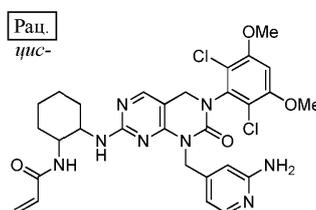
Промежуточное соединение 5 (16,0 мг, 31,3 мкмоль) суспендировали в 1,4-диоксане (0,5 мл) и добавляли (цис)-циклогексан-1,2-диамин (7,15 мг, 62,3 мкмоль) и Et₃N (13,1 мкл, 94,0 мкмоль). Полученную суспензию перемешивали при 95°C в течение 6 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 15% смесью MeOH в ДХМ) с получением 15,0 мг титульного соединения.

Стадия 7. I-132



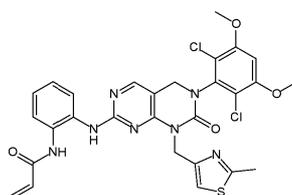
Промежуточное соединение 6 (15,0 мг, 25,5 мкмоль) суспендировали в ДХМ (0,25 мл) и добавляли Et_3N (7,11 мкл, 51,0 мкмоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли акрилоилхлорид (1,60 мкл, 25,5 мкмоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем добавляли MeOH (3 мл). Раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (10% смесью MeOH в ДХМ) с получением 5 мг титульного соединения. МС m/z : 642,6 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,01 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,40-6,23 (m, 1H), 6,17-5,98 (m, 3H), 5,54 (dt, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 5H), 4,01 (m, 1H), 3,36 (s, 6H), 1,87-1,11 (m, 8H).

Пример 134. Синтез I-133



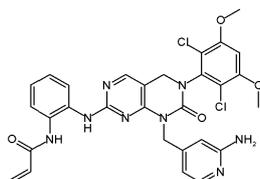
Соединение I-133 получали, как описано в примере 21. 1-((2-Аминопиридин-4-ил)метил)-7-хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением 4-(аминометил)пиридин-2-амин вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 627,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 135. Синтез I-134



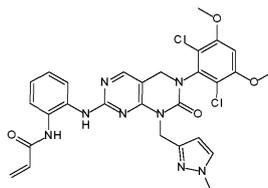
Соединение I-134 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (2-метилтиазол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 626,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 136. Синтез I-135



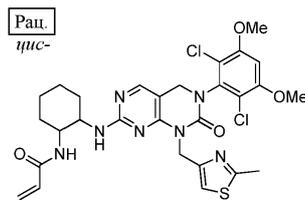
Соединение I-135 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-(аминометил)пиридин-2-амин вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 621,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 137. Синтез I-136



Соединение I-136 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 609,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 138. Синтез I-137

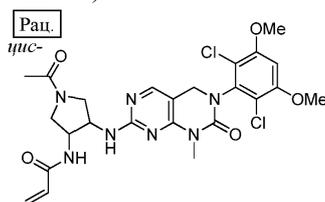


Соединение I-137 получали, как описано в примере 21. 7-Хлор-3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-((2-метилтиазол-4-ил)метил)-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-2(1H)-он использовали вместо промежуточного соединения 2 и получали, как описано в примере 1, с применением (2-метилтиазол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 632,5 (M+H⁺).

Пример 139. Синтез I-138 (рацемический).

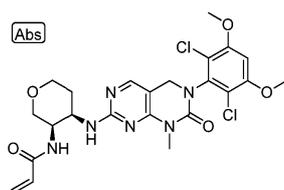
Соединение I-138 получали, как описано в примере 21, с применением цис-1-метилпирролидин-3,4-диамина вместо цис-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. МС m/z: 536,4 (M+H⁺).

Пример 140. Синтез I-139 (рацемический)



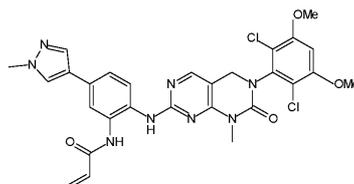
Соединение I-139 получали, как описано в примере 21, с применением цис-1-(3,4-диаминопирролидин-1-ил)этанона вместо цис-циклогексан-1,2-диамина на стадии 2. МС m/z: 564,5 (M+H⁺).

Пример 141. Синтез I-140



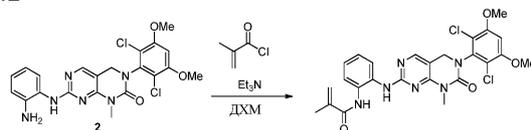
Титульное соединение (2 мг) получали, как описано в примере 84, с применением трет-бутил((3R,4R)-4-аминотетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата вместо ((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 3 и начиная с промежуточного соединения 6 из примера 1 (полученного с применением бензиламина вместо метиламина на стадии 5). МС m/z: 537,2 (M+H⁺).

Пример 142. Синтез I-141

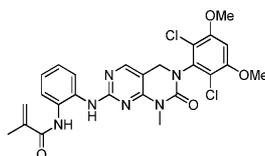


Соединение I-141 получали, как описано в примере 29, с применением 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо промежуточного соединения 3 на стадии 2 и общего промежуточного соединения 6 из примера 1 на стадии 4. МС m/z: 609,4 (M+H⁺).

Пример 143. Синтез I-142



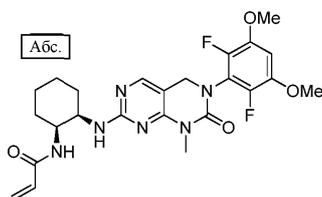
Стадия 1. I-142



Промежуточное соединение 2 из примера 4 (43,0 мг, 90,5 мкмоль) суспендировали в ДХМ (1 мл) и добавляли Et₃N (37,8 мкл, 272 мкмоль). Суспензию охлаждали до 0°C и добавляли метакрилоилхлорид (9,81 мкл, 99,5 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин, при 0°C добавляли метанол и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очища-

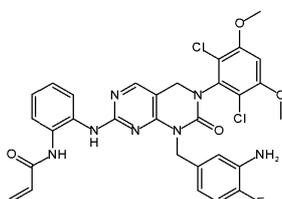
ли при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (5% смесью EtOAc в ДХМ) с получением 3,4 мг титульного соединения. МС m/z: 543,5 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,49 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,17 (ddd, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,52 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Пример 144. I-143



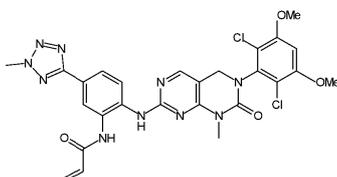
Титульное соединение получали, как описано в примере 84, начиная со стадии 2. Промежуточное соединение 2 получали, как описано в примере 117 для промежуточного соединения 7, с применением метиламина вместо 2,2-дифторэтанамина на стадии 6. МС m/z: 503,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,94 (1H, s), 6,96 (1H, t), 6,29 (1H, шир.), 6,19 (1H, dd), 5,64 (1H, dd), 4,65 (2H, s), 4,44 (2H, шир.), 3,92 (6H, s), 3,42 (3H, s), 1,78 (6H, шир.), 1,56 (2H, шир.).

Пример 145. Синтез I-144



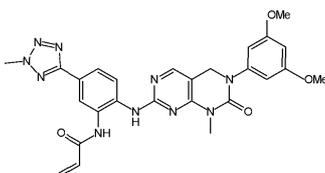
Соединение I-144 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением трет-бутил(5-(аминометил)-2-фторфенил)карбамата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 638,5 (M+H⁺).

Пример 146. Синтез I-145



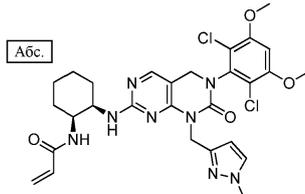
Соединение I-145 получали, как описано в примере 17, с применением 4-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-2-нитроанилина (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(18), 4997-5001; 2008) вместо промежуточного соединения 1 и при пропуске стадии 2. МС m/z: 611,4 (M+H⁺).

Пример 147. Синтез I-146



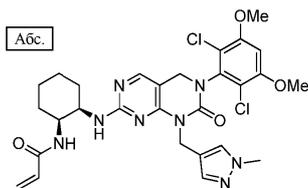
Соединение I-146 получали, как описано в примере 17, с применением 4-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-2-нитроанилина (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(18)) вместо промежуточного соединения 1, с применением промежуточного соединения 5 из примера 1 и при пропуске стадии 2. МС m/z: 543,5 (M+H⁺).

Пример 148. Синтез I-147



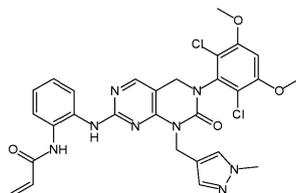
Соединение I-147 получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 615,5 (M+H⁺).

Пример 149. Синтез I-148



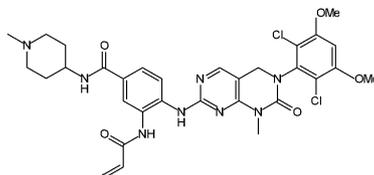
Соединение I-148 получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 605,6 ($M+H^+$).

Пример 150. Синтез I-149



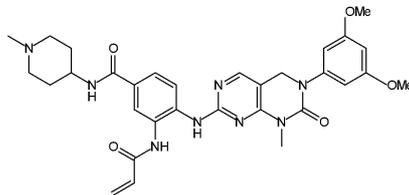
Соединение I-149 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 522,6 ($M+H^+$).

Пример 151. Синтез I-150



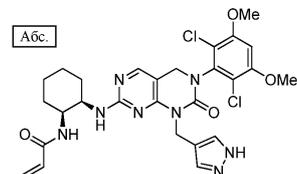
Соединение I-150 получали, как описано в примере 7. трет-Бутил(2-амино-5-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)фенил)карбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 669,5 ($M+H^+$).

Пример 152. Синтез I-151



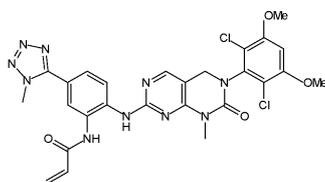
Соединение I-151 получали, как описано в примере 7. трет-Бутил(2-амино-5-((1-метилпиперидин-3-ил)карбамоил)фенил)карбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z : 601,5 ($M+H^+$).

Пример 153. Синтез I-152



Соединение I-152 получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением трет-бутил-4-(аминометил)-1H-пиразол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 601,4 ($M+H^+$).

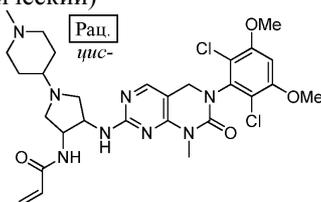
Пример 154. Синтез I-153



Соединение I-154 получали, как описано в примере 17, с применением 4-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-нитроанилина (полученного, как описано в международной заявке РСТ 2007066201, опубликованной 14 июня 2007 г.) вместо промежуточного соединения 1 и при пропуске стадии 2. МС m/z : 611,4

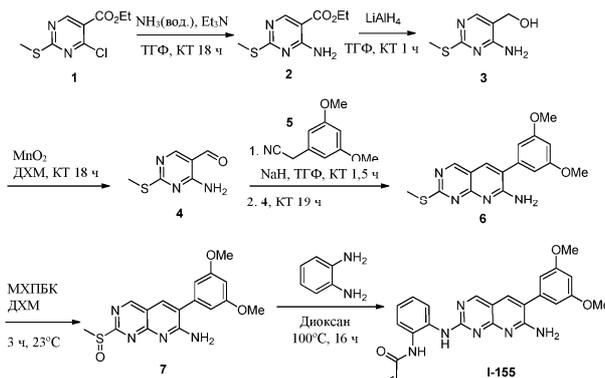
(M+H⁺).

Пример 155. Синтез I-154 (рацемический)

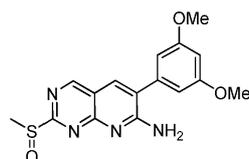


Соединение I-155 получали, как описано в примере 7. цис-1-{1-Метилпиперидин-4-ил}пирролидин-3,4-диамин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 547,1 (M+H⁺).

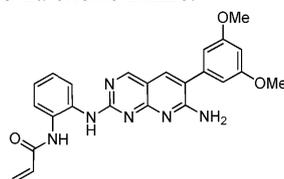
Пример 156. I-155



Промежуточное соединение 7



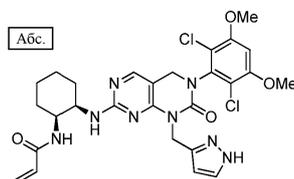
Титульное соединение получали в соответствии со способом, описанным в литературе (J. Med. Chem. 2005, 48, 4628-4653) и как описано на схеме выше.



I-155

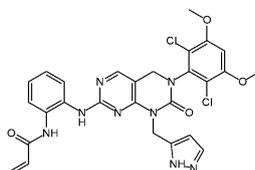
Титульное соединение получали из промежуточного соединения 7, как описано в примере 7, стадия 2. МС m/z: 443,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,92 (1H, шир, s), 9,51 (1H, шир, s), 8,99 (1H, s), 8,15 (2H, шир, s), 7,76-7,67 (2H, m), 7,26-7,26 (2H, m), 6,64-6,62 (4H, m), 6,62 (1H, dd), 6,28 (1H, dd), 5,78 (1H, dd).

Пример 157. Синтез I-156



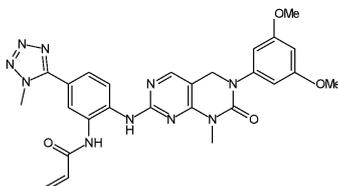
Соединение I-156 получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением трет-бутил-3-(аминометил)-1H-пирозол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 601,4 (M+H⁺).

Пример 158. Синтез I-157



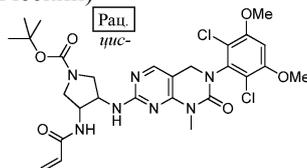
Соединение I-157 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением трет-бутил 5-(аминометил)-1H-пиразол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 595,4 ($M+H^+$).

Пример 159. Синтез I-158



Соединение I-158 получали, как описано в примере 17, с применением 4-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-нитроанилина (полученного, как описано в международной заявке РСТ 2007066201, опубликованной 14 июня 2007 г.) вместо промежуточного соединения 1, промежуточного соединения 5 из примера 1 вместо промежуточного соединения 6 и при пропуске стадии 2. МС m/z : 543,5 ($M+H^+$).

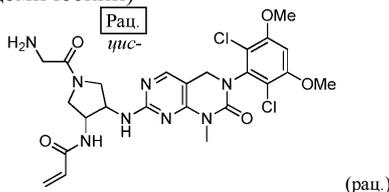
Пример 160. Синтез I-159 (рацемический)



Соединение I-159 получали, как описано в примере 7. цис-трет-Бутил-3,4-диаминопирролидин-1-карбоксилат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1.

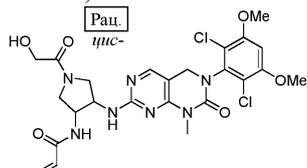
Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 622,5 ($M+H^+$).

Пример 161. Синтез I-160 (рацемический)



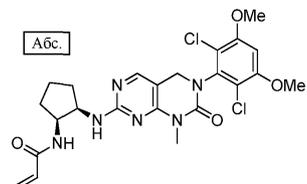
Соединение I-160 получали, как описано в примере 7. трет-Бутил(2-((цис)-3,4-диаминопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 579,5 ($M+H^+$).

Пример 162. Синтез I-161 (рацемический)



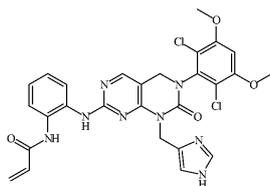
Соединение I-161 получали, как описано в примере 7. 1-((цис)-3,4-Диаминопирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтанол использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 580,4 ($M+H^+$).

Пример 163. Синтез I-162



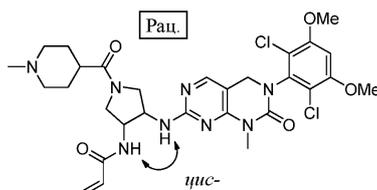
Соединение I-162 получали, как описано в примере 116, с применением трет-бутил((1S,2R)-2-аминоциклопентил)карбамата вместо трет-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата на стадии 2 и начиная с промежуточного соединения 6 из примера 1. МС m/z : 521,1 ($M+H^+$).

Пример 164. Синтез I-163



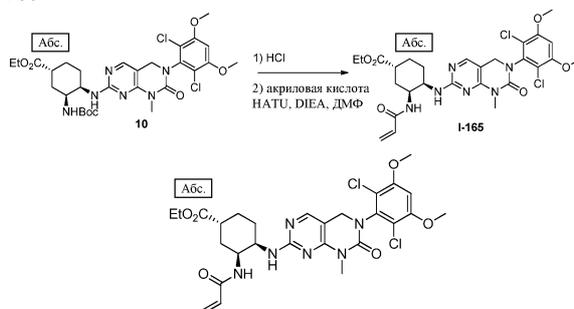
Соединение I-163 получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением трет-бутил-5-(аминометил)-1H-имидазол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z : 595,4 ($M+H^+$).

Пример 165. Синтез I-164



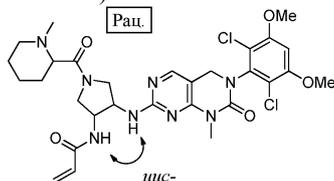
Соединение I-164 получали, как описано в примере 7. ((цис)-3,4-Диаминопирролидин-1-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанол использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 647,5 ($M+H^+$).

Пример 166. Синтез I-165



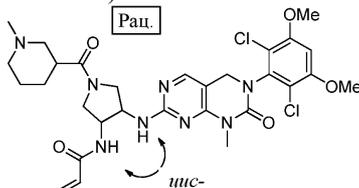
К раствору промежуточного соединения 10 из примера 178 (86,0 мг, 0,13 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли 200 мкл HCl (4н. раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли амина. МС m/z : 553,2 ($M+H^+$). Раствор соли и акриловой кислоты (10 мкл, 0,13 ммоль) в 500 мкл ДМФ охлаждали на бане ледяная вода/метанол. К смеси добавляли DIEA (130 мкл, 0,74 ммоль), а затем HATU (55 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин и очищали при помощи флэш-хроматографии (элюируя с градиентом 0-70% смесями ацетона в гептане) с получением 36 мг титльного соединения. МС m/z : 607,1 ($M+H^+$).

Пример 167. Синтез I-166 (рацемический)



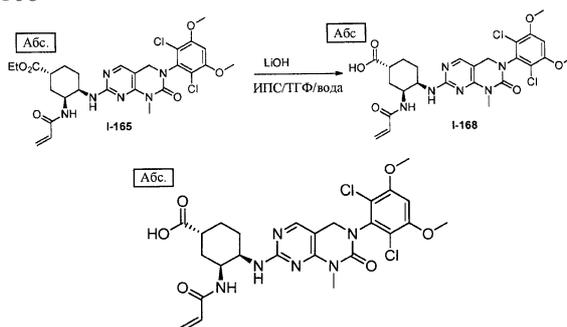
Соединение I-166 получали, как описано в примере 7. ((цис)-3,4-Диаминопирролидин-1-ил)(1-метилпиперидин-2-ил)метанол использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 647,5 ($M+H^+$).

Пример 168. Синтез I-167 (рацемический)



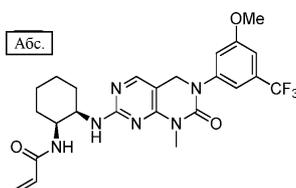
Соединение I-167 получали, как описано в примере 7. ((цис)-3,4-Диаминопирролидин-1-ил)(1-метилпиперидин-3-ил)метанол использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 647,5 ($M+H^+$).

Пример 169. Синтез I-168



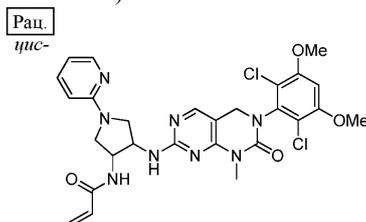
К раствору I-165 из примера 166 (34,0 мг, 0,06 ммоль) в 500 мкл каждого из ИПС, ТФГ и воды добавляли моногидрат LiOH (7,50 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали 2 каплями 3н. раствора HCl с получением осадка. Осадок фильтровали и сушили с получением 14,0 мг титульного соединения. МС m/z: 579,2 (M+H⁺).

Пример 170. Синтез I-169



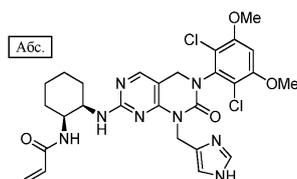
Соединение I-169 получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3-метокси-5-(трифторметил)анилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 505,5 (M+H⁺).

Пример 171. Синтез I-170 (рацемический)



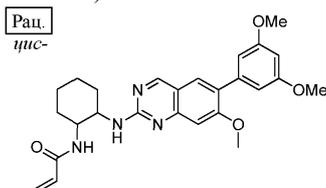
Соединение I-170 получали, как описано в примере 7. (цис)-1-(Пиридин-2-ил)пирролидин-3,4-диамин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 559,4 (M+H⁺).

Пример 172. Синтез I-171



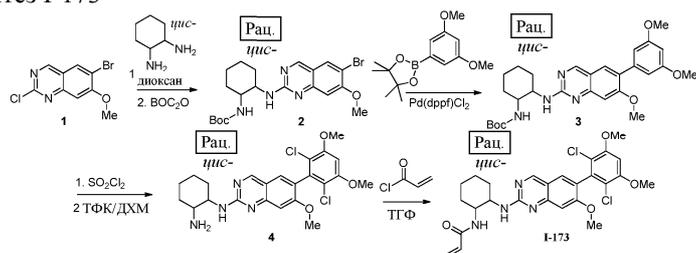
Соединение I-171 получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением трет-бутил-5-(аминометил)-1H-имидазол-1-карбоксилата вместо метиламина на стадии 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 601,4 (M+H⁺).

Пример 173. Синтез I-172 (рацемический)

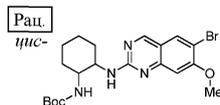


Соединение I-172 получали, как описано в примере 174, при пропуске стадии 4. МС m/z: 463,2 (M+H⁺).

Пример 174. Синтез I-173

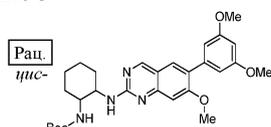


Стадии 1-2. Промежуточное соединение 2



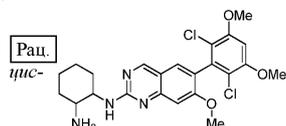
Смесь промежуточного соединения 1 (WO 2009153313) (102 мг, 0,37 ммоль) и *цис*-1,2-диаминоциклогексана (0,20 мл, 1,67 ммоль) в диоксане (2,0 мл) грели при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха, растворяли в ДХМ (20 мл) и обрабатывали (Boc)₂O (1,20 г) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение ночи. Затем неочищенную реакционную смесь концентрировали и подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% смесями EtOAc/гексан) с получением 50 мг титульного соединения. МС: 452,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



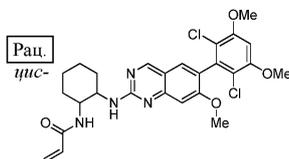
Промежуточное соединение 2 (50,0 мг, 0,110 ммоль), 2-(3,5-диметоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (60,0 мг, 0,22 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (10,0 мг, 0,014 ммоль) объединяли в диоксане (3 мл) и 2,0 М водном растворе Na₂CO₃ (0,7 мл). Смесь грели при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле с получением 48 мг титульного соединения. МС m/z: 509,4 (M+H⁺).

Стадии 4 и 5. Промежуточное соединение 4



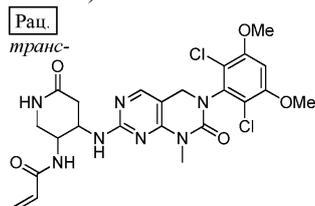
Промежуточное соединение 3 (40,0 мг, 0,079 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и MeCN (2 мл). При 0°C добавляли SO₂Cl₂ (13 мкл, 0,16 ммоль) и реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 2,5 ч. После удаления растворителей неочищенную смесь обрабатывали 20% смесью ТФК/ДХМ (4,0 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. После выпаривания всех легколетучих соединений остаток носили в ДХМ и обрабатывали карбонатом на подложке оксида кремния с получением основания со свободной аминогруппой. После фильтрования и концентрирования получали количественный выход продукта, который использовали на следующей стадии без очистки. МС m/z: 477,4 (M+H⁺).

Стадия 6. I-173



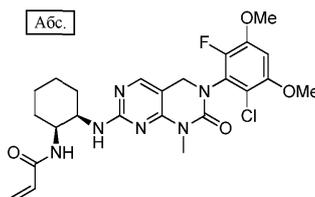
Промежуточное соединение 4 (40 мг, 0,088 ммоль) растворяли в ТГФ (3,0 мл) и охлаждали до -10°C. Добавляли акрилоилхлорид (7,2 мкл, 0,088 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали, полученный остаток растворяли в ДМСО и очищали при помощи преп. ВЭЖХ. МС m/z: 531,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 9,25 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,77 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,36 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 5,62 (1H, dd), 4,56 (2H, m), 3,97 (6H, s), 3,95 (3H, s), 1,86 (6H, m), 1,60 (2H, m).

Пример 175. Синтез I-174 (рацемический)



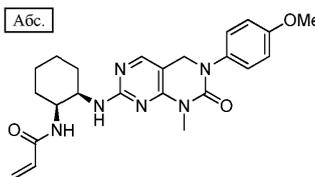
Соединение I-174 получали, как описано в примере 7. трет-Бутил((транс)-4-амино-6-оксопиперидин-3-ил)карбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. Конечное снятие ВОС-защиты проводили, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 550,4 (M+H⁺).

Пример 176. Синтез I-175



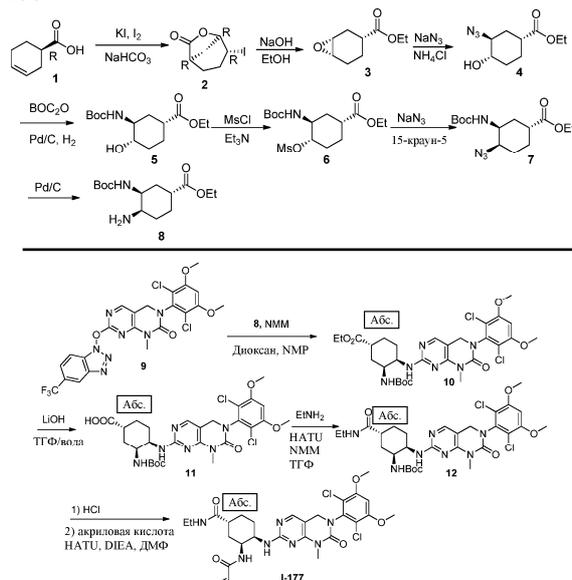
Титульное соединение получали, как описано в примере 102, где промежуточную циклическую хлорпиримидинмочевину (эквивалент промежуточного соединения 7 из примера 102) получали, как описано в примере 102, с применением 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксианилина вместо промежуточного соединения 4, метиламина вместо циклопропилметанамина на стадии 5 и трет-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо 1,2-бензолдиамина на стадии 7. МС m/z: 519,4 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 7,81 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,23 (ddd, 1H), 6,03 (ddd, 1H), 5,59 (ddd, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,92 (d, 6H), 3,38 (s, 3H), 2,00-1,00 (m, 9H).

Пример 177. Синтез I-176



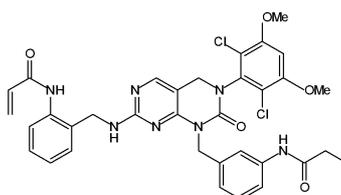
Соединение I-176 получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-метоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 437,4 (M+H⁺).

Пример 178. Синтез I-177



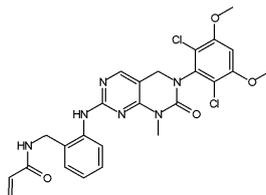
m/z: 690,2 (M+H⁺).

Пример 181. Синтез I-180



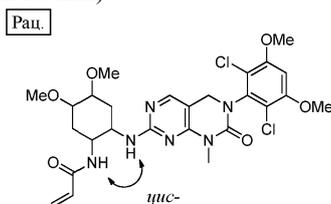
Титульное соединение получали, как описано в примере 3. трет-Бутил-3-аминобензилкарбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (как описано в примере 3, стадия 5). МС m/z: 690,1 (M+H⁺).

Пример 182. Синтез I-181



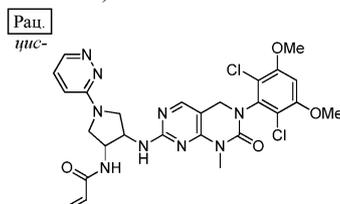
Титульное соединение получали, как описано в примере 7. трет-Бутил-3-аминобензилкарбамат использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. Перед стадией 2 проводили стадию снятия ВОС-защиты (снятие ВОС-защиты описано в примере 3, стадия 5). МС m/z: 543,3 (M+H⁺).

Пример 183. Синтез I-182 (рацемический)



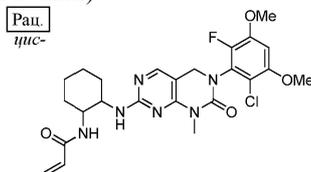
Титульное соединение получали, как описано в примере 7. 4,5-Диметоксициклогексан-цис-1,2-диамин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 595,5 (M+H⁺).

Пример 184. Синтез I-183 (рацемический)



Титульное соединение получали, как описано в примере 7. цис-(Пиридазин-3-ил)пирролидин-3,4-диамин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 600,4 (M+H⁺).

Пример 185. Синтез I-184 (рацемический)

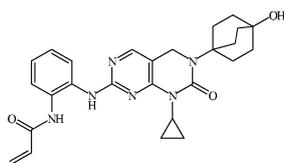


Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 519,4 (M+H⁺).

Пример 186. Хиральное разделение I-185 и I-186

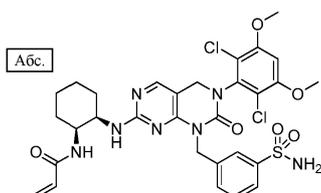
стадии 4, бензиламина вместо метиламина на стадии 5 и при пропуске стадии 7.

Соединение I-189



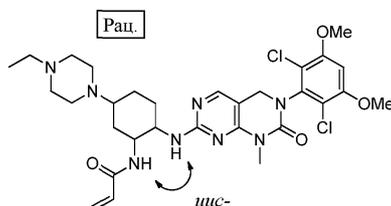
Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ола вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4, циклопропанамин вместо метиламина на стадии 5 и при пропуске стадии 7.

Соединение I-190



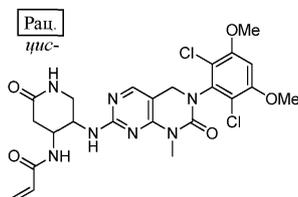
Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3-(аминометил)бензолсульфонамида вместо метиламина на стадии 5.

Соединение I-191



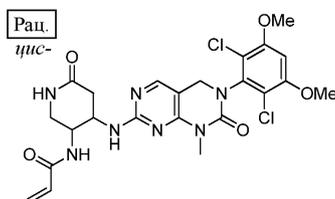
Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением трет-бутил трет-бутил(2-амино-5-(4-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)карбамата вместо бензол-1,2-диамин на стадии 1, промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5 и при проведении стадии конечного снятия ВОС-защиты, как описано в примере 3, стадия 5.

Соединение I-193



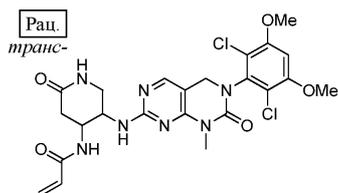
Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением трет-бутил((цис)-5-амино-2-оксопиперидин-4-ил)карбамата вместо бензол-1,2-диамин на стадии 1, промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5 и при проведении стадии конечного снятия ВОС-защиты, как описано в примере 3, стадия 5.

Соединение I-194



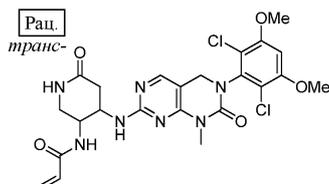
Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением трет-бутил((цис)-4-амино-6-оксопиперидин-3-ил)карбамата вместо бензол-1,2-диамин на стадии 1, промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5 и при проведении стадии конечного снятия ВОС-защиты, как описано в примере 3, стадия 5.

Соединение I-195



Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением трет-бутил((транс)-5-амино-2-оксопиперидин-4-ил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1, промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5 и при проведении стадии конечного снятия ВОС-защиты, как описано в примере 3, стадия 5.

Пример 188. Синтез I-196

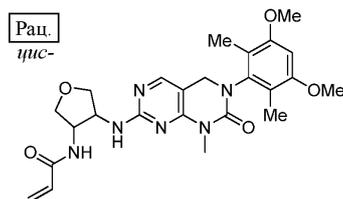


Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением трет-бутил((транс)-4-амино-6-оксопиперидин-3-ил)карбамата вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1, промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5 и при проведении стадии конечного снятия ВОС-защиты, как описано в примере 3, стадия 5. МС m/z: 550,4 (M+H⁺).

Пример 189. Синтез.

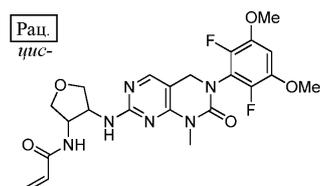
С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или диастереомерных смесей, индивидуальные изомеры могут быть получены в оптически чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи хиральной хроматографии.

Соединение I-197



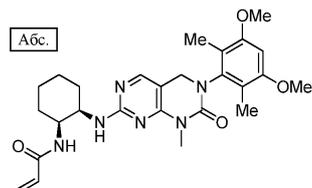
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 3,5-диметокси-2,6-диметиланилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

Соединение I-198



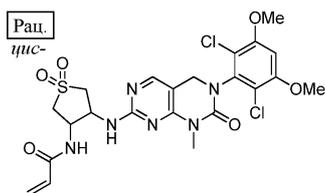
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 491,5 (M+H⁺).

Соединение I-199



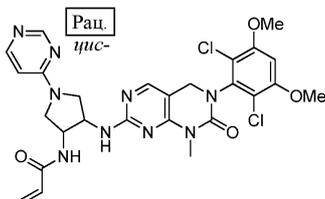
Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,6-диметил-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

Соединение I-200



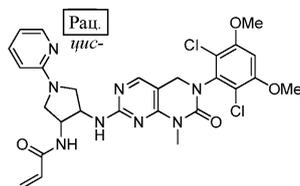
Титульное соединение получали, как описано в примере 127, с применением 2,5-дигидротиофена вместо промежуточного соединения 2 и окисление серы проводили, как описано в литературе (ЖС, 2010, 75, 4629-4631). МС m/z: 571,4 (M+H⁺).

Соединение I-201



Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением (цис)-1-(пиримидин-4-ил)пирролидин-3,4-диамина вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 600,5 (M+H⁺).

Пример 190. Синтез I-202

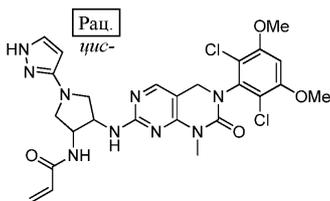


Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением (цис)-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-3,4-диамина вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 599,4 (M+H⁺).

Пример 191. Синтез.

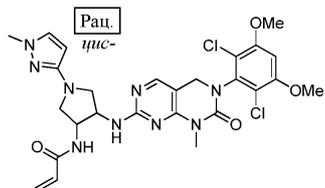
С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или диастереомерных смесей, индивидуальные изомеры могут быть получены в оптически чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи хиральной хроматографии.

Соединение I-203



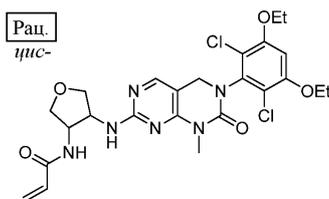
Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением (цис)-1-(1H-пиразол-3-ил)пирролидин-3,4-диамина вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5.

Пример 192. Синтез I-204



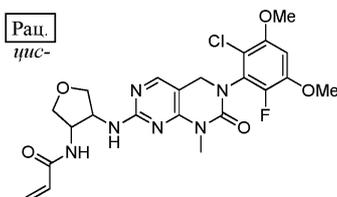
Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением (цис)-1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-3,4-диамина вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5. МС m/z: 602,5 (M+H⁺).

Пример 193. Синтез I-205



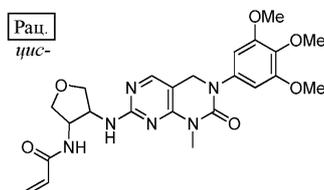
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 3,5-диэтоксанилина вместо 3,5-диметоксанилина на стадии 4. МС m/z: 551,5 (M+H⁺).

Пример 194. Синтез I-206



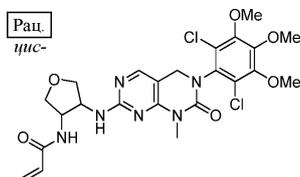
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 2-хлор-6-фтор-3,5-диметоксанилина вместо 3,5-диметоксанилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 507,4 (M+H⁺).

Пример 195. Синтез I-207



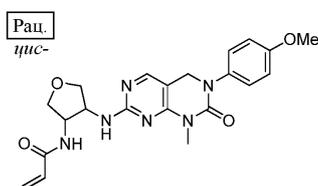
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 3,4,5-триметоксанилина вместо 3,5-диметоксанилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 485,5 (M+H⁺).

Пример 196. Синтез I-208



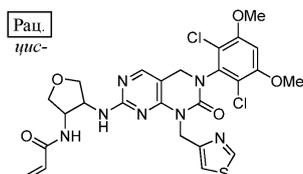
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 3,4,5-триметоксанилина вместо 3,5-диметоксанилина на стадии 4. МС m/z: 553,4 (M+H⁺).

Пример 197. Синтез I-209



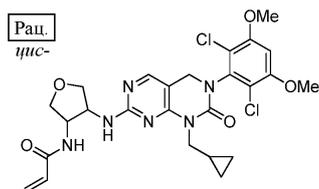
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 4-метоксанилина вместо 3,5-диметоксанилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 425,4 (M+H⁺).

Пример 198. Синтез I-210



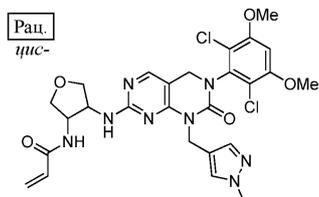
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением тиазол-4-илметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z: 606,4 (M+H⁺).

Пример 199. Синтез I-212



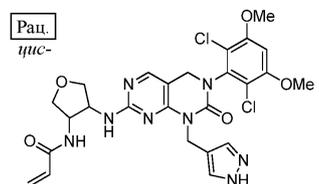
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 563,4 ($M+H^+$).

Пример 200. Синтез I-213



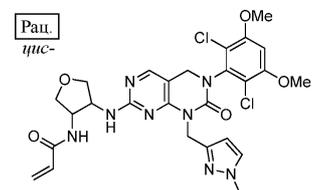
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 603,5 ($M+H^+$).

Пример 201. Синтез I-214



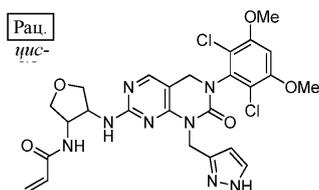
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением (1H-пиразол-4-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 589,5 ($M+H^+$).

Пример 202. Синтез I-215



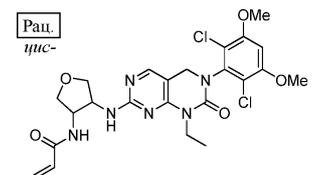
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 603,5 ($M+H^+$).

Пример 203. Синтез I-216



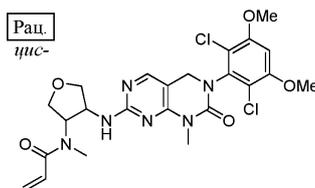
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением (1H-пиразол-3-ил)метанамина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 589,5 ($M+H^+$).

Пример 204. Синтез I-217



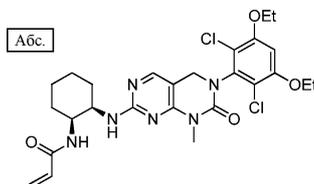
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением этиламина вместо метиламина на стадии 5. МС m/z : 537,4 ($M+H^+$).

Пример 205. Синтез I-218



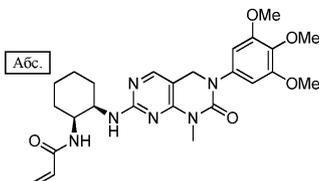
Титульное соединение получали, как описано в примере 127, с проведением стадии метилирования (как описано в примере 31, стадия 1) перед стадией 5. МС m/z : 537,5 ($M+H^+$).

Пример 206. Синтез I-219



Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3,5-диэтоксанилина вместо 3,5-диметоксанилина на стадии 4. МС m/z : 563,5 ($M+H^+$).

Пример 207. Синтез I-220

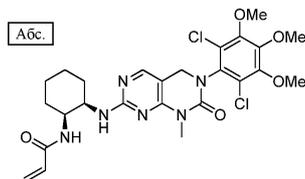


Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3,4,5-триметоксанилина вместо 3,5-диметоксанилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z : 497,5 ($M+H^+$).

Пример 208. Синтез.

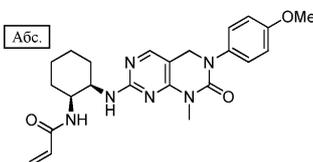
С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или диастереомерных смесей, индивидуальные изомеры могут быть получены в оптически чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи хиральной хроматографии.

Соединение I-221



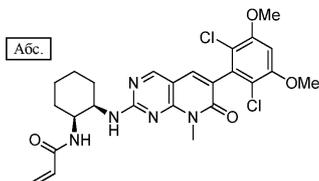
Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3,4,5-триметоксанилина вместо 3,5-диметоксанилина на стадии 4. МС m/z : 565,5 ($M+H^+$).

Пример 209. Синтез I-222



Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 4-метоксанилина вместо 3,5-диметоксанилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z : 437,5 ($M+H^+$).

Пример 210. Синтез I-223



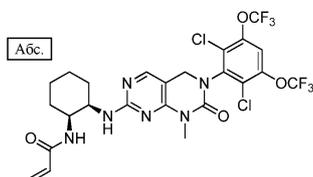
Титульное соединение получали, как описано в примере 224, с применением трет-бутил((1S,2R)-2-аминоциклогексил)карбамата вместо цис-тетрагидрофуран-3,4-диамина на стадии 1. МС m/z : 532,5

(M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,50-1,78 (m, 8H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,30 (шир, 1H), 4,53 (шир, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

Пример 211. Синтез.

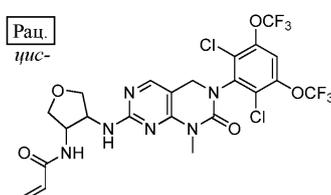
С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или диастереомерных смесей, индивидуальные изомеры могут быть получены в оптически чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи хиральной хроматографии.

Соединение I-224



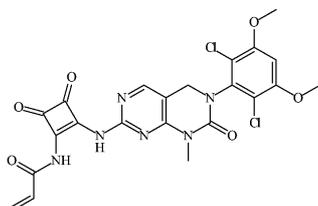
Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 3,5-бис-(трифторметокси)анилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4.

Соединение I-225



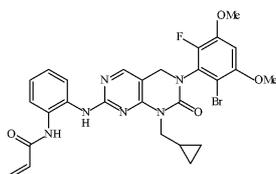
Титульное соединение получали, как описано в примере 127. Производное циклической хлормочевины получали, как описано в примере 1, с применением 3,5-бис-(трифторметокси)анилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4.

Соединение I-226



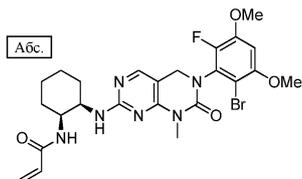
Титульное соединение получали, как описано в примере 7, с применением 3,4-диаминоциклобут-3-ен-1,2-диона вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1 и промежуточного соединения 6 из примера 1 вместо промежуточного соединения 5.

Соединение I-227



Титульное соединение получали, как описано в примере 7. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-бром-6-фтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4, циклопропилметанамина вместо метиламина на стадии 5 и при пропуске стадии 7.

Пример 212. Синтез I-228



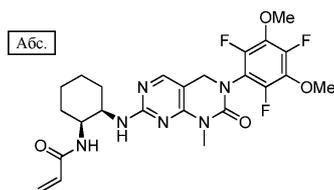
Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-бром-6-фтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7. МС m/z: 563,4 (M+H⁺).

Пример 213. Синтез.

С применением способов, описанных в настоящей заявке, могут быть получены следующие соединения. Для соединений, получаемых в виде рацемических или диастереомерных смесей, индивидуальные

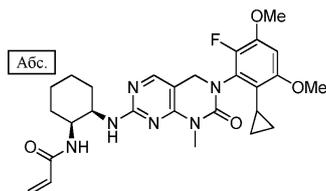
изомеры могут быть получены в оптически чистой форме при использовании хиральных исходных веществ или при помощи хиральной хроматографии.

Соединение I-229



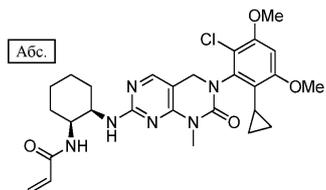
Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2,4,6-трифтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

Соединение 363. I-230



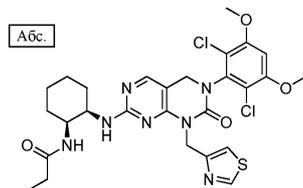
Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-циклопропил-6-фтор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

Соединение I-231



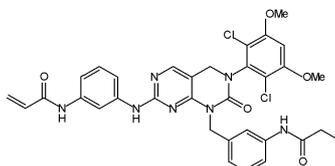
Титульное соединение получали, как описано в примере 116. Исходное вещество получали, как описано в примере 1, с применением 2-циклопропил-6-хлор-3,5-диметоксианилина вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4 и при пропуске стадии 7.

Пример 214. Синтез I-118



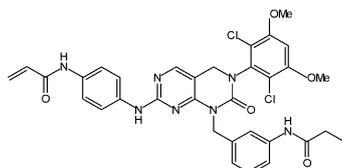
Соединение I-118 получали, как описано в примере 116, с применением пропионовой кислоты вместо акриловой кислоты на стадии 4. МС m/z: 602,2 (M+H⁺).

Пример 215. Синтез I-232



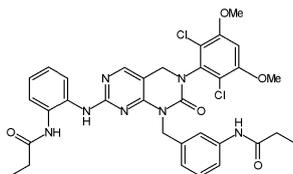
Соединение I-232 получали, как описано в примере 3. трет-Бутил(3-аминофенил)карбамата использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 676,4 (M+H⁺).

Пример 216. Синтез I-233



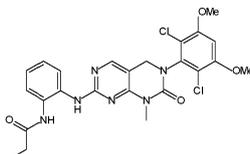
Соединение I-233 получали, как описано в примере 3. трет-Бутил(4-аминофенил)карбамата использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z: 676,3 (M+H⁺).

Пример 217. Синтез I-234



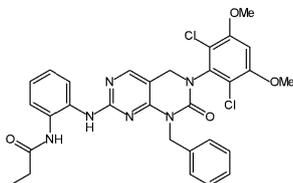
Соединение I-234 получали, как описано в примере 3. Хлористый пропионил использовали вместо акрилоилхлорида на стадии 6. МС m/z : 678,2 ($M+H^+$).

Пример 218. Синтез I-235



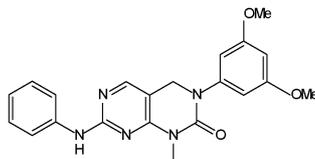
Соединение I-235 получали, как описано в примере 7. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. Хлористый пропионил использовали вместо акрилоилхлорида на стадии 2. МС m/z : 531,0 ($M+H^+$).

Пример 219. Синтез I-236



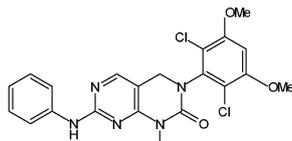
Соединение I-236 получали, как описано в примере 5. Хлористый пропионил использовали вместо акрилоилхлорида на стадии 2. МС m/z : 607,1 ($M+H^+$).

Пример 220. Синтез I-237



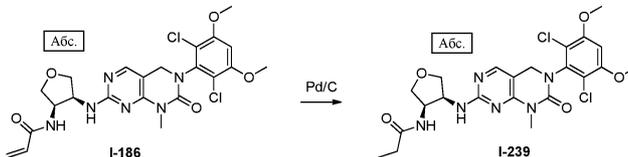
Соединение I-237 получали, как описано в примере 7. Анилин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. МС m/z : 392,3 ($M+H^+$).

Пример 221. Синтез I-238



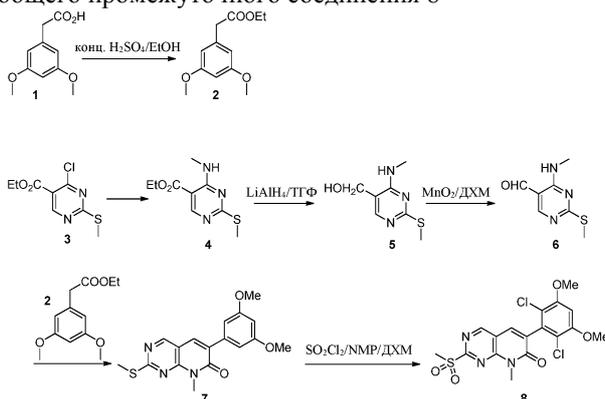
Соединение I-238 получали, как описано в примере 7. Анилин использовали вместо бензол-1,2-диамина на стадии 1. Промежуточное соединение 6 из примера 1 использовали вместо промежуточного соединения 5. МС m/z : 460,1 ($M+H^+$).

Пример 222. Синтез I-239

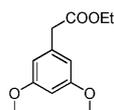


К раствору промежуточного соединения I-186 (3,80 мг, 0,007 ммоль) в 500 мкл ТГФ добавляли каталитическое количество 10% Pd/C. При помощи баллона создавали давление H_2 1 атм и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3,7 мг титульного соединения. МС m/z : 525,2 ($M+H^+$).

Пример 223. Синтез общего промежуточного соединения 8

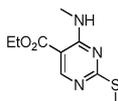


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



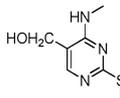
К смеси промежуточного соединения 1 (1,35 г, 6,88 ммоль) в EtOH добавляли конц. H₂SO₄ (4 капли). Реакционную смесь грели при 85°C в течение 16 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (25 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением титульного соединения (2,85 г, 100%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Промежуточное соединение 4



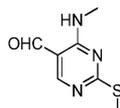
Раствор метиламина в EtOH (33%, 17,5 мл, 140 ммоль) при 0°C медленно добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (10,0 г, 43,1 ммоль) в 120 мл дихлорметана. Раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли воду (150 мл) и полученную смесь разделяли, органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения (9,77 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Промежуточное соединение 5



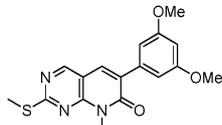
К смеси ЛАН (2,45 г, 64,6 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 4 (9,77 г, 43,0 ммоль) в безводном ТГФ (45 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. По каплям осторожно добавляли воду (18 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли водный раствор NaOH (15%, 8,5 мл), а затем добавляли воду (26 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего реакционную смесь фильтровали и промывали ТГФ (100 мл × 2). Объединенные фильтраты и смывы концентрировали и полученный остаток суспендировали в смеси этилацетат/гексан (об./об.: 2:1, 200 мл). Твердые вещества собирали при помощи фильтрования с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (4,23 г, 53%).

Стадия 4. Промежуточное соединение 6



Соединение 5 (4,23 г, 23,2 ммоль) вносили в дихлорметан (1 л) и при перемешивании обрабатывали диоксидом марганца (18,0 г, 207 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 24 ч, а затем фильтровали через целит и промывали дихлорметаном (100 мл), объединенные органические слои концентрировали с получением титульного соединения (3,00 г, 75%).

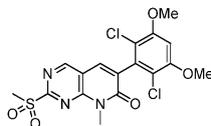
Стадия 5. Промежуточное соединение 7



Смесь промежуточного соединения 2 (1,29 г, 5,75 ммоль), промежуточного соединения 6 (1,00 г,

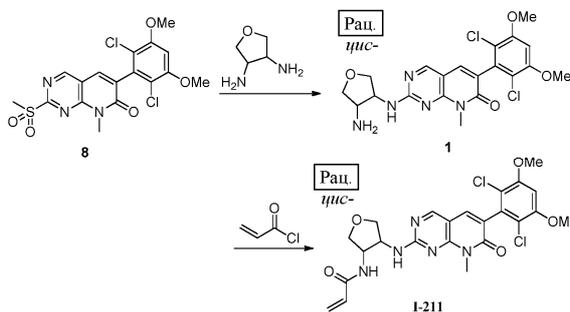
5,46 ммоль) и K_2CO_3 (1,50 г, 10,9 ммоль) в ДМФ (100 мл) нагревали до 110°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, погружали в воду и фильтровали, твердые вещества сушили с получением титульного соединения (1,20 г, 63%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6. Промежуточное соединение 8

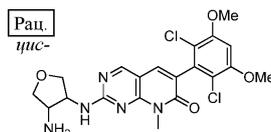


К раствору промежуточного соединения 7 (1,33 г, 3,88 ммоль) в ДХМ (15 мл) и NMP (5 мл) при 0°C по каплям добавляли SO_2Cl_2 (2,10 г, 15,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (25 мл \times 4), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Органические слои концентрировали с получением титульного соединения (1,50 г, 87%) в виде белого твердого вещества. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали с применением этилацетата или очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (1,20 г, 70%).

Пример 224. Синтез I-211

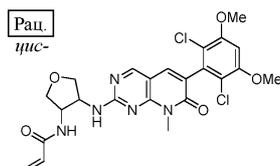


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



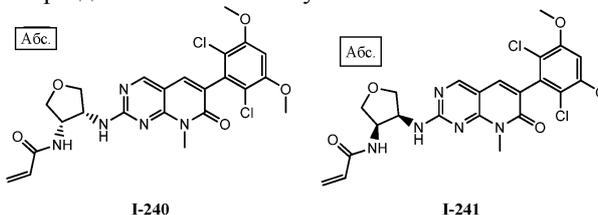
Смесь общего промежуточного соединения 8 из примера 223 (300 мг, 0,68 ммоль), цистетрагидрофуран-3,4-диамина (204 мг, 2,0 ммоль) и DIPEA (387 мг, 3,0 ммоль) в NMP (5 мл) нагревали до 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 , полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (137 мг, 44%). МС m/z : 466,3 ($M+H^+$).

Стадия 2. I-211



К раствору промежуточного соединения 1 (3,50 г, 7,5 ммоль) и DIPEA (1,94 г, 15 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (680 мг, 7,50 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего распределяли между ДХМ и H_2O . Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 , неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (2,90 г, 74%). МС m/z : 520,4 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 Гц, $CDCl_3$): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Пример 225. Хиральное разделение I-211 с получением I-240 и I-241



В результате разделения I-211 при помощи хиральной СФХ (ChiralCel OD-3, 150 \times 4,6 мм, 5 мкм, 2,4

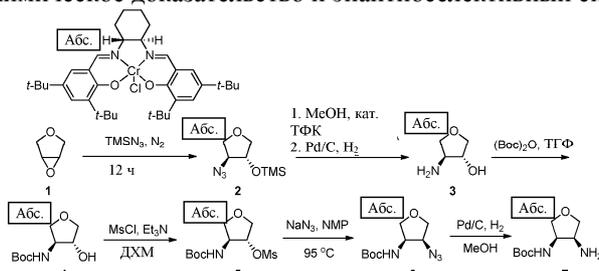
мл/мин, 40% MeOH с 0,05% DEA в CO₂) получали два энантиомера с Rt=3,46 и 4,89 мин, которые обозначали абсолютными конфигурациями I-240 и I-241, соответственно (>98% ee). Абсолютные конфигурации определяли по аналогии с I-94 и I-95 на основе активности в отношении ферментов и клеток.

I-241: МС m/z: 520,4 (M+H⁺), [α]_D=+75 (C=4,00 мг/мл, CH₂Cl₂, 23°C), ¹H-ЯМР (400 Гц, CDCl₃): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

I-240: МС m/z: 520,4 (M+H⁺), [α]_D=-65 (C=4,00 мг/мл, CH₂Cl₂, 23°C), ¹H-ЯМР (400 Гц, CDCl₃): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Абсолютную конфигурацию I-241 подтверждали при помощи энантиоселективного синтеза в соответствии с нижеприведенной схемой. N-((3R,4S)-4-Аминотетрагидрофуран-3-ил)акриламид получали при помощи способа, описанного в литературе (JACS, 1995, 117, 5897-5898), и как описано в примере 226, и использовали вместо цис-тетрагидрофуран-3,4-диамин в примере 224.

Пример 226. Стереохимическое доказательство и энантиоселективный синтез I-241



Стадия 1. Промежуточное соединение 2, ((3R,4S)-4-азидотетрагидрофуран-3-илокси)триметилсилан.

В колбу, снабженную механической мешалкой, вносили катализатор (R,R)-Salen (600 мг, 0,02 экв., Sigma Aldrich, каталог 531944, CAS # 164931-83-3) и колбу продували N₂. При комнатной температуре последовательно добавляли циклопентенонксид (4,30 г, 50,0 ммоль) и TMSN₃ (6,00 г, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч, в течение которых избыток TMSN₃ удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 30% смесью EtOAc/гексан) с получением титульного соединения в виде желтой маслянистой жидкости (7,80 г, 78%, 91% ee, JACS, 1995, 117, 5897-5898). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 0,00 (s, 9H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3, (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол.

К раствору ((3R,4S)-4-азидотетрагидрофуран-3-илокси)триметилсилана (7,80 г, 38,8 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли ТФК (10,0 мг, 0,002 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный раствор обрабатывали Pd/C (1,90 г, 25 мас.%) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 40 ч. Реакционный раствор фильтровали через целит и слой фильтра промывали MeOH. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения (3,10 г). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 3,38-3,40 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,75 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4, трет-бутил(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-илкарбамат.

К раствору (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ола (1,00 г, 9,71 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли (Boc)₂O (2,70 г, 1,30 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водой, органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (элюируя 5% смесью EtOAc/гексан) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (1,20 г, 61%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1,45 (s, 9H), 3,11 (s, 1H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,68-3,71 (1H), 3,95 (s, шир, 1H), 4,04-4,11 (m, 2H), 4,28-4,30 (m, 1H), 4,74 (s, шир, 1H).

Стадия 4. Промежуточное соединение 5, (3R,4S)-4-(трет-бутоксикарбониламино)тетрагидрофуран-3-илметансульфонат.

К раствору трет-бутил(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-илкарбамата (1,20 г, 5,91 ммоль) и ТЭА (0,89 г, 1,50 экв.) в ДХМ (40 мл) при 0°C порциями добавляли метансульфонилхлорид (0,88 г, 1,30 экв.) в атмосфере азота. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Полученный раствор промывали водой, 1н. раствором HCl и насыщенным водным бикарбонатом натрия, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения (1,60 г, 96%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1,45 (s, 9H), 3,21 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,05-4,07 (m, 1H), 4,17-4,19 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 5,05 (d, 1H).

Стадия 5. Промежуточное соединение 6, трет-бутил(3R,4S)-4-азидотетрагидрофуран-3-илкарбамат.

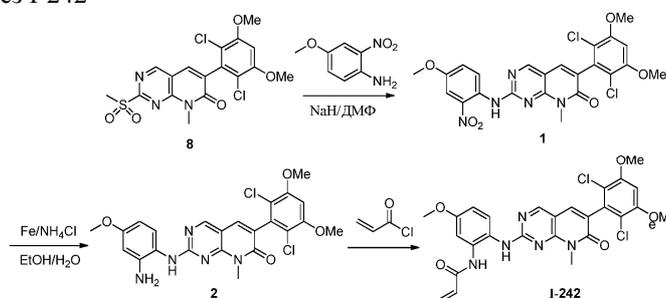
К раствору (3R,4S)-4-(трет-бутоксикарбониламино)тетрагидрофуран-3-илметансульфоната (1,60 г, 5,70 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли NaN₃ (0,92 г, 2,50 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 5 ч. Реакцию гасили водой и полученный раствор экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения (620 мг, 48%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1,47 (s, 9H), 3,45 (t, 1H), 3,87-3,89 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 2H), 4,21 (s, шир, 1H), 4,36-4,44 (m, 1H), 4,85 (s, шир, 1H).

Стадия 6. Промежуточное соединение 7, трет-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамат.

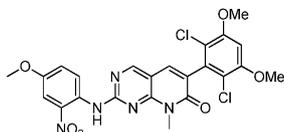
К раствору трет-бутил(3R,4S)-4-азидотетрагидрофуран-3-илкарбамата (620 мг, 2,72 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли Pd/C (10%, 170 мг). Смесь гидрировали (3 атм.) при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи, после чего реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения (350 мг, 63%, 91% ee). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1,26 (s, шир, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,68 (s, шир, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,57-3,59 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 5,24 (s, шир, 1H).

Промежуточное соединение 7 использовали для получения I-241 при помощи сочетания с промежуточным соединением 8 из примера 224, а затем снятия Вос-защиты и образования акриламида с применением способа, описанного в примере 224. I-241: МС m/z: 520,4 (M+H⁺), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 3,68-3,85 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,87 (шир, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Пример 227. Синтез I-242

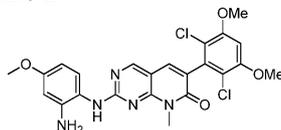


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



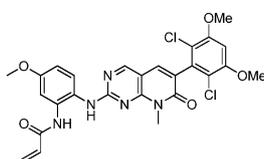
К раствору 4-метокси-2-нитроанилина (170 мг, 1,02 ммоль) в безводном NMP (5 мл) добавляли NaN (60%, 42,0 мг, 1,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, после чего смесь грели при 100°C в течение 0,5 ч, а затем добавляли общее промежуточное соединение 8 из примера 223 (300 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли и промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄, неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (200 мг, 55%). МС m/z: 532,4 (M+H⁺).

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



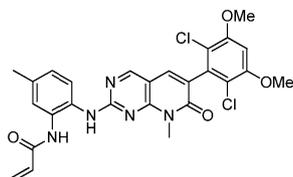
Смесь промежуточного соединения 1 (200 мг, 0,38 ммоль), Fe (130 мг, 2,26 ммоль) и NH₄Cl (130 мг, 2,43 ммоль) в EtOH (10 мл) с H₂O (6 мл) нагревали до температуры обратной конденсации в течение 1 ч. Полученное твердое вещество удаляли при помощи фильтрования и фильтрат экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄, неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (180 мг, 95%). МС m/z: 502,4 (M+H⁺).

Стадия 3. I-242



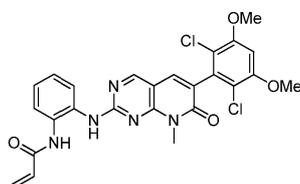
К раствору промежуточного соединения 2 (180 мг, 0,36 ммоль) и DIPEA (70 мг, 0,54 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (40 мг, 0,43 ммоль) в безводном ДХМ (1 мл). Через 10 мин. реакционную смесь распределяли между ДХМ и H₂O и органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Полученное твердое вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (60,0 мг, 30%). МС m/z: 556,4 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 Гц, ДМСO-d₆): δ 3,48 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,96 (q, 6H), 5,74 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,53 (q, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,40 (шир, 1H), 7,58 (шир, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,68 (шир, 1H).

Пример 228. Синтез I-243



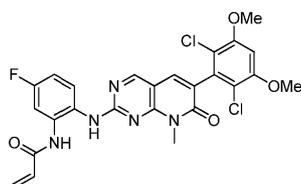
Титульное соединение получали, как описано в примере 227, с применением 4-метил-2-нитроанилина вместо 4-метокси-2-нитроанилина на стадии 1. МС m/z: 540,5 (M+H⁺).

Пример 229. Синтез I-244



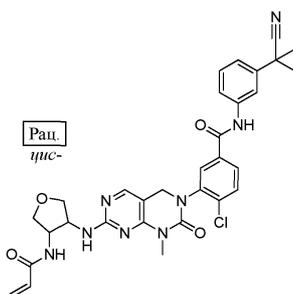
Титульное соединение получали, как описано в примере 227, с применением 2-нитроанилина вместо 4-метокси-2-нитроанилина на стадии 1. МС m/z: 526,4 (M+H⁺).

Пример 230. Синтез I-245



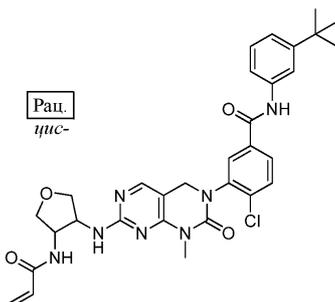
Титульное соединение получали, как описано в примере 227, с применением 4-фтор-2-нитроанилина вместо 4-метокси-2-нитроанилина на стадии 1. МС m/z: 544,4 (M+H⁺).

Пример 231. Синтез I-246



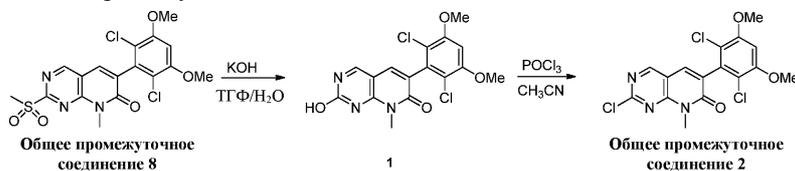
Титульное соединение получали, как описано в примере 127, с применением 4-хлор-3-(7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-3(4H)-ил)-N-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)бензамида вместо промежуточного соединения 6 на стадии 5 (которое получали, как описано в примере 1, с применением 3-амино-4-хлор-N-(3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)бензамида вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4). МС m/z: 615,6 (M+H⁺).

Пример 232. Синтез I-247



Титульное соединение получали, как описано в примере 127, с применением N-(3-(трет-бутил)фенил)-4-хлор-3-(7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-3(4H)-ил)бензамида вместо промежуточного соединения 6 на стадии 5 (которое получали, как описано в примере 1, с применением 3-амино-N-(3-(трет-бутил)фенил)-4-хлорбензамида вместо 3,5-диметоксианилина на стадии 4). МС m/z: 604,6 (M+H⁺).

Пример 233. Общее промежуточное соединение 2



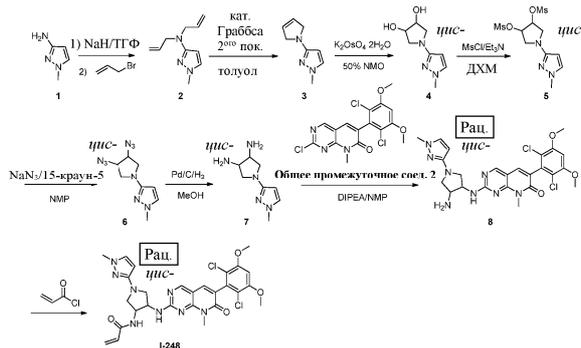
Стадия 1. Промежуточное соединение 1.

КОН (1,30 г, 23,6 ммоль) при 0°C порциями добавляли к смеси общего промежуточного соединения 8 из примера 223 (3,50 г, 7,88 ммоль) в ТГФ/Н₂O (50/50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего смесь концентрировали и pH доводили до 2. Полученный осадок собирали при помощи фильтрования и сушили с получением титульного соединения (2,50 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 382,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,46 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,99 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

Стадия 2. Общее промежуточное соединение 2.

POCl₃ (10,0 мл) добавляли к смеси промежуточного соединения 1 (2,50 г, 6,56 ммоль) в CH₃CN (80 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч, после чего смесь концентрировали и вносили в воду. Осадок фильтровали и сушили (Na₂SO₄) с получением титульного соединения (2,50 г, 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 400,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,65 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 7,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

Пример 234. I-248

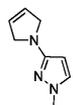


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



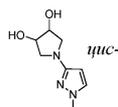
К раствору 1-метил-1H-пиразол-3-амина (2,0 г, 20,6 ммоль), 3-бромпроп-1-ена (5,25 г, 43,4 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) при комнатной температуре порциями добавляли NaH (60%, 1,73 г, 43,3 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию осторожно гасили путем добавления воды по каплям при охлаждении. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 50% смесью EtOAc в гексане, с получением титульного соединения (2,07 г, 54%) в виде желтой маслянистой жидкости.

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



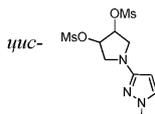
К раствору промежуточного соединения 2 (1,00 г, 5,65 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (50 мг, 43,3 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч в атмосфере азота, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 50% смесью EtOAc в гексане, с получением титульного соединения (130 мг, 15%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС: 150,2 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,61-3,64 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 5,26-5,29 (m, 2H), 5,46 (d, 1H), 7,15(d, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 4



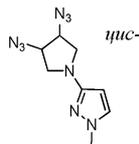
К раствору промежуточного соединения 3 (130 мг, 0,87 ммоль) и $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (38,0 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 50% NMO (306 мг, 1,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли Na_2SO_3 (200 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ, с получением титульного соединения (90 мг, 60%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС: 184,2 $[M+1]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,27-3,30 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,47-3,51 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 7,09 (d, 1H).

Стадия 4. Промежуточное соединение 5



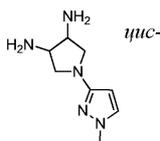
К раствору промежуточного соединения 4 (456 мг, 2,49 ммоль) и Et_3N (754 мг, 7,47 ммоль) в ДХМ (20 мл) при $0^\circ C$ по каплям добавляли MsCl (115 мг, 7,43 ммоль). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 30 мин. Реакцию гасили H_2O (25 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением титульного соединения (103 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: 340,2 $[M+1]^+$.

Стадия 5. Промежуточное соединение 6



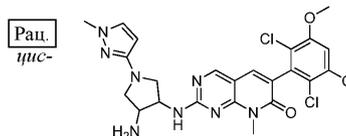
Промежуточное соединение 5 (103 мг, 3,03 ммоль), NaN_3 (601 мг, 9,25 ммоль) и 15-краун-5 (102 мг, 0,46 ммоль) объединяли в NMP (4 мл) и полученную смесь перемешивали при $85^\circ C$ в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением титульного соединения (905 мг) в виде светло-желтой маслянистой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: 234,2 $[M+1]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,38-3,42 (m, 2H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,13-4,17 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

Стадия 6. Промежуточное соединение 7



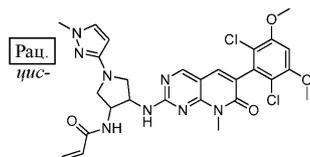
К раствору промежуточного соединения 6 (905 мг, 3,88 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг). Полученную суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Суспензию фильтровали через слой целита и промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением титульного соединения (682 мг, 97%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. МС: 182,2 $[M+1]$

Стадия 7. Промежуточное соединение 8



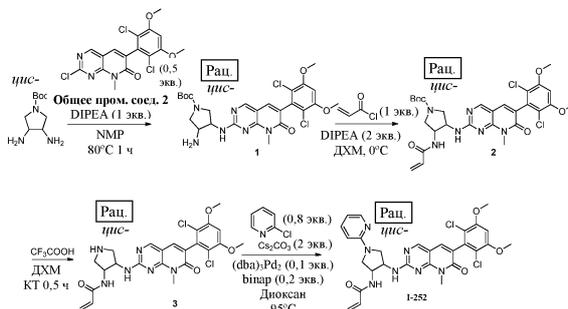
Смесь промежуточного соединения 7 (100 мг, 0,55 ммоль), общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (148 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (142 мг, 1,10 ммоль) в NMP (10 мл) дегазировали и продували N_2 . Полученную реакционную смесь грели при $100^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погружали в ледяную воду. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ, с получением титульного соединения (170 мг, 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 545,6 $[M+1]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,27-3,35 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,73 (шир, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 4,67-4,68 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Стадия 8. I-248

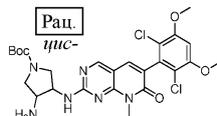


К раствору промежуточного соединения 8 (190 мг, 0,35 ммоль) и DIPEA (90,0 мг, 0,70 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C по каплям добавляли акрилоилхлорид (31,6 мг, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали ДХМ (50 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ, с получением титульного соединения (90,0 мг, 43%) в виде беловатого твердого вещества. МС: 599,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,38-3,46 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 7H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,91-4,93 (m, 2H), 5,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,03-6,10 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,35 (шир, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Пример 235. I-252

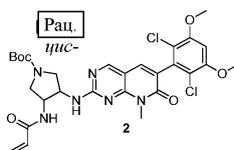


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



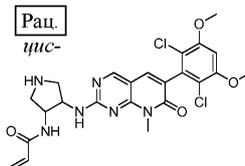
Смесь общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (200 мг, 0,45 ммоль), цис-трет-бутил-3,4-диаминопирролидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,90 ммоль) и DIPEA (116 мг, 0,90 ммоль) в NMP (4 мл) грели при 80°C в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением титульного соединения (270 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



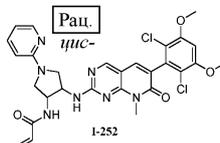
Акрилоилирование проводили в соответствии с вышеприведенной схемой и, как описано выше, с получением титульного соединения.

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



Снятие Вос-защиты проводили в соответствии с вышеприведенной схемой и, как описано выше, с получением титульного соединения.

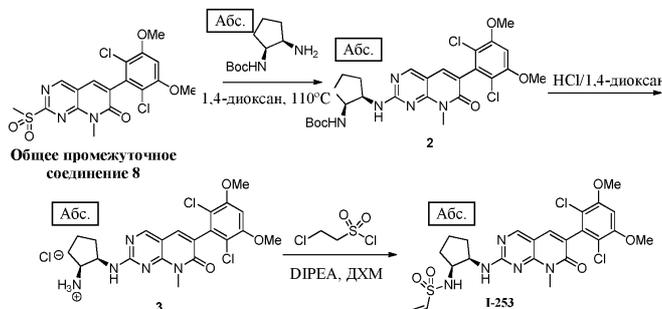
Стадия 3. Промежуточное соединение 4



К раствору промежуточного соединения 3 (207 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли 2-

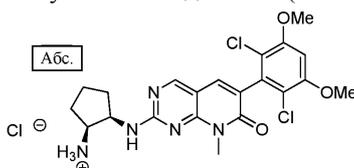
хлорпиридин (37,0 мг, 0,36 ммоль), BINAP (46,0 мг, 0,08 ммоль), Pd(dba)₃ (37,0 мг, 0,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (260 мг, 0,80 ммоль) и смесь перемешивали при 95°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между ДХМ и водой. Органическую фазу отделяли, промывали нас. раствором NaHCO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (35,0 мг, 15%). ЖХМС: 596,1 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,53 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,96-4,07 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,66 (d, 1H), 6,06 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,61-6,67 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

Пример 236. I-253



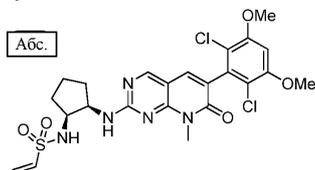
Стадия 1. Промежуточное соединение 2.

Общее промежуточное соединение 8 из примера 223 (96,0 мг, 0,22 ммоль) и трет-бутил((1S,2R)-2-аминоциклопентил)карбамат (200 мг, 1,00 ммоль) грели в 1,4-диоксане (2,0 мл) при 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-100% смесями EtOAc/гексан) с получением титульного соединения (120 мг, 97%). ЖХМС m/z: 564,2 [M+H]⁺.



Стадия 2. Промежуточное соединение 3.

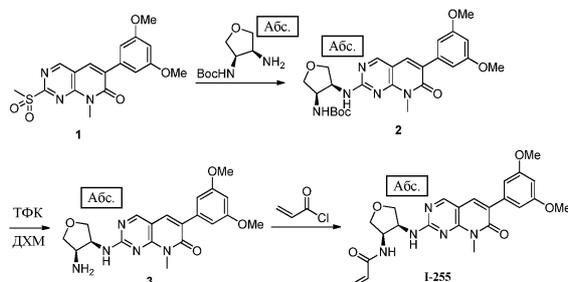
Промежуточное соединение 2 (120 мг) при комнатной температуре вносили в 4,0 М раствор HCl в диоксане и смесь перемешивали в течение 2 ч, после чего реакционную смесь выпаривали досуха и полученный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



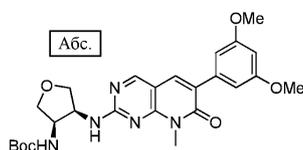
Стадия 3. I-253.

К раствору промежуточного соединения 3 (23,0 мг, 0,046 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли DIPEA (100 мкл) и 3-хлорпропан-1-сульфонилхлорид (8 мкл, 0,066 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением титульного соединения, ЖХМС: 554,2 [M+H]⁺.

Пример 237. I-255

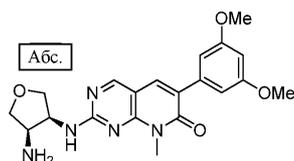


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



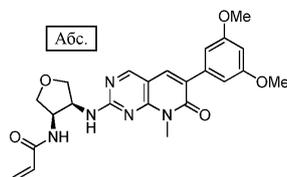
Промежуточное соединение 1 получали, как описано в примере 223, с применением 3 экв. SO_2Cl_2 на стадии 6. Промежуточное соединение 1 (139 мг, 0,37 ммоль), трет-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамат, который получали, как описано в примере 226, (112 мг, 0,55 ммоль) и DIPEA (95,0 мг, 0,74 ммоль) вносили в NMP (6 мл) и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10% смесью MeOH в ДХМ) с получением титального соединения (90,0 мг, 49%). ЖХМС: 498,6 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1,38 (s, 9H), 2,00-2,04 (m, 1H), 2,36-2,40 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,83 (s, 6H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4,51 (шир, 1H), 4,76-4,81 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



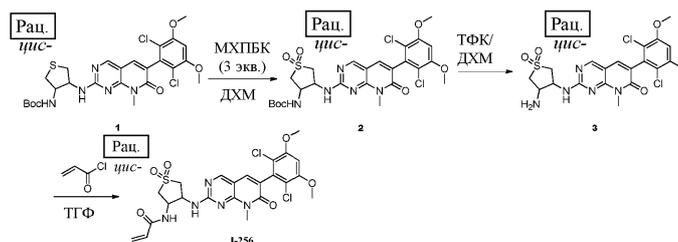
К раствору промежуточного соединения 2 (70,0 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением титального соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 398,4 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 3. I-255

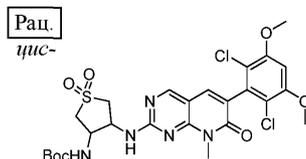


К раствору промежуточного соединения 2 и DIPEA (39,0 мг, 0,30 ммоль) в сухом ДХМ (6 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (14,0 мг, 0,15 ммоль) в сухом ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего смесь распределяли между ДХМ и H_2O . Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титального соединения (50,0 мг, 74%). ЖХМС: 452,4 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 3,72 (s, 3H), 3,75-3,79 (m, 8H), 4,18-4,21 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 4,83-4,88 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H), 5,86 (шир, 1H), 5,98-6,05 (m, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Пример 238. I-256

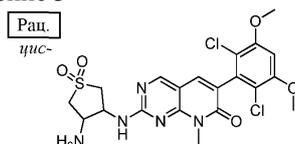


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



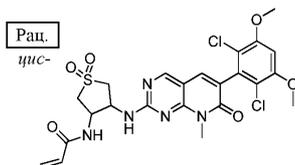
К раствору промежуточного соединения 1 (120 мг, 0,207 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли МХПБК (89,0 мг, 0,517 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч, после чего смесь концентрировали и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титального соединения (40,0 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 614,5 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



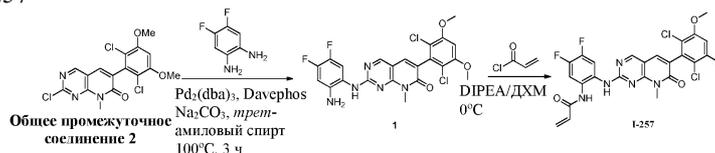
К раствору промежуточного соединения 2 (40,0 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 25°C добавляли ТФК (4 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали с получением титульного соединения в виде желтой маслянистой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. I-256

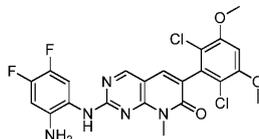


К раствору промежуточного соединения 3 (33,5 мг, 0,065 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -20°C добавляли акрилоилхлорид (6,48 мг, 0,072 ммоль). Смесь перемешивали при -20°C в течение 30 мин, после чего реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (13,5 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 568,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,42-3,59 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,00-5,09 (m, 3H), 5,60-5,62 (m, 1H), 6,09-6,23 (m, 3H), 6,97(s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

Пример 239. I-257

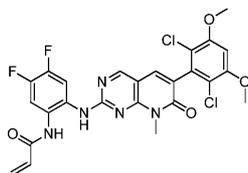


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



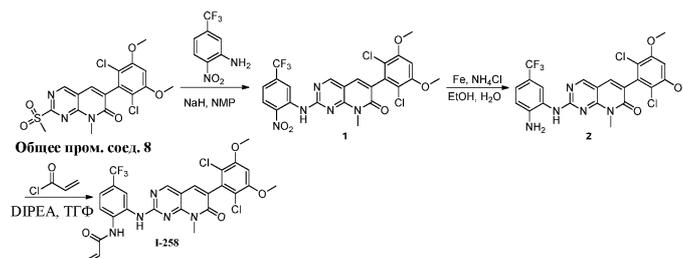
Смесь общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (100 мг, 0,28 ммоль), 4,5-дифторбензол-1,2-диамина (48,0 мг, 0,34 ммоль), Pd₂(dba)₃ (50,0 мг, 0,05 ммоль), Davephos (43,0 мг, 0,11 ммоль) и Na₂CO₃ (206 мг, 1,95 ммоль) в трет-амиловом спирте (4 мл) грели при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (25 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 1-2% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (25 мг, 18%). ЖХМС: 508,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,88 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,84 (s, 3H).

Стадия 2. I-257

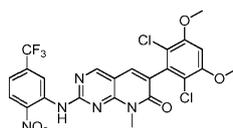


Акрилоилхлорид (5,30 мг, 0,06 ммоль) при 0°C добавляли к смеси промежуточного соединения 1 (30,0 мг, 0,05 ммоль) и DIPEA (14,2 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (10 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили водой и водную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (12,1 мг, 42%). ЖХМС: 562,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,27 (q, 1H), 5,81 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,69 (s, 3H).

Пример 240. I-258

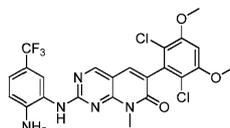


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



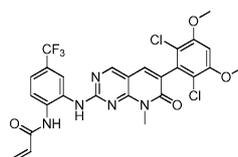
К раствору 2-нитро-5-(трифторметил)анилина (100 мг, 0,23 ммоль) в NMP (10 мл) при 25°C по каплям добавляли NaH (5,40 мг, 0,23 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Добавляли общее промежуточное соединение 8 из примера 223 (100 мг, 0,23 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (100 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



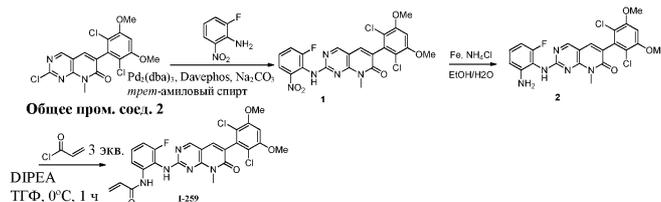
Смесь промежуточного соединения 1 (100 мг, 0,17 ммоль), Fe (59,0 мг, 1,05 ммоль) и NH₄Cl (57,0 мг, 1,05 ммоль) в смеси EtOH (10 мл)/вода (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Твердое вещество удаляли при помощи фильтрования и фильтрат концентрировали. Полученный остаток экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (10,0 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 540,5 [M+H]⁺.

Стадия 3. I-258

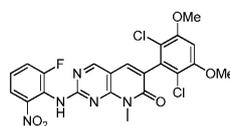


Смесь промежуточного соединения 2 (10,0 мг, 0,02 ммоль) и DIPEA (4,70 мг, 0,04 ммоль) в TГФ (10 мл) перемешивали при 25°C. При 0°C добавляли акрилоилхлорид (2,00 мг, 0,02 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (4,60 мг, 42%). ЖХМС: 594,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,45-6,31 (m, 2H), 5,73 (d, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,56 (s, 3H).

Пример 241. I-259

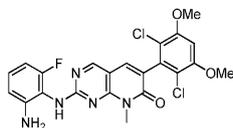


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



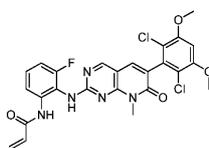
Смесь общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (50,0 мг, 0,13 ммоль), 2-фтор-6-нитроанилина (23,5 мг, 0,15 ммоль), Pd₂(dba)₃ (24,0 мг, 0,026 ммоль), Davephos (20,0 мг, 0,052 ммоль) и Na₂CO₃ (96,0 мг, 0,91 ммоль) в трет-амиловом спирте (2 мл) грели при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между ДХМ и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи преп. ТСХ с получением титульного соединения (20,0 мг, 31%). ЖХМС: 520,4 [M+1]⁺.

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



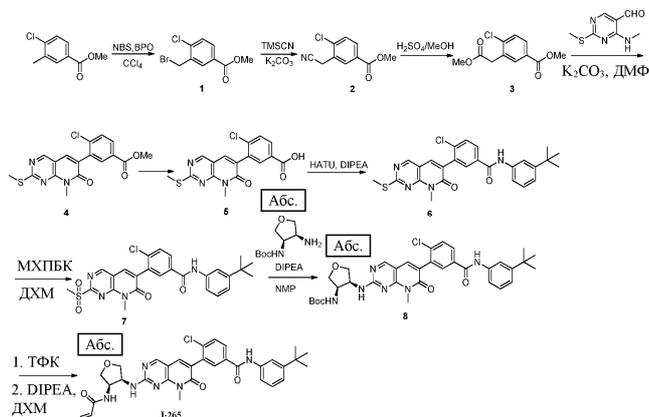
Смесь промежуточного соединения 1 (20,0 мг, 0,038 ммоль), Fe (13,0 мг, 1,40 ммоль) и NH₄Cl (80,0 мг, 1,40 ммоль) в смеси EtOH/H₂O (10/10 мл) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи преп. ТСХ с получением продукта (10,0 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 490,4 [M+1]⁺.

Стадия 3. I-259

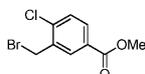


Акрилоилирование промежуточного соединения 2 проводили, как описано в предыдущих примерах, с получением титульного соединения. ЖХМС: 544,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,45 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 5,64-5,67 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 6,33-6,40 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

Пример 242. I-265

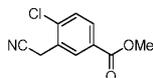


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



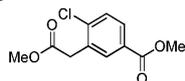
Смесь метил-4-хлор-3-метилбензоата (4,00 г, 24,0 ммоль), *n*-бромсукцинимида (NBS, 4,30 г, 24,0 ммоль) и бензоилпероксида (BPO, 0,58 г, 2,40 ммоль) в CCl₄ (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями EtOAc в гексане) с получением титульного соединения (2,70 г, 43%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,12 (d, 1H), 7,92 (dd, Гц, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



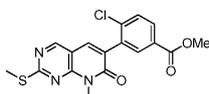
Смесь промежуточного соединения 1 (1,00 г, 3,80 ммоль), TMSCN (0,56 г, 5,69 ммоль) и K₂CO₃ (786 мг, 5,69 ммоль) в CH₃CN (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5-10% смесями EtOAc в гексане) с получением титульного соединения (590 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,18 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 2H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



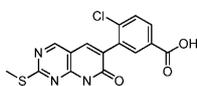
К раствору промежуточного соединения 2 (920 мг, 4,41 ммоль) в MeOH (10 мл) при 25°C добавляли H₂SO₄ (4 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ до pH 8 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (910 мг, 86%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

Стадия 4. Промежуточное соединение 4



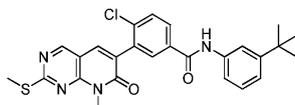
К раствору промежуточного соединения 3 (270 мг, 1,11 ммоль) и 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (204 мг, 1,11 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 25°C добавляли K₂CO₃ (307 мг, 2,22 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч, после чего добавляли воду и осадок собирали при помощи фильтрования с получением титульного соединения (320 мг, 77%). ЖХМС: 376,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. Промежуточное соединение 5



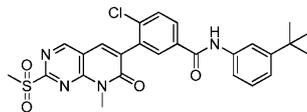
К раствору промежуточного соединения 4 (320 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 5 М раствор NaOH (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего смесь подщелачивали 1 М раствором HCl до pH 6 и твердое вещество собирали при помощи фильтрования с получением титульного соединения (150 мг, 49%).

Стадия 6. Промежуточное соединение 6



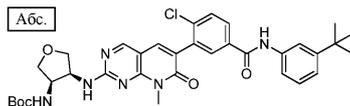
К раствору промежуточного соединения 5 (180 мг, 0,50 ммоль), НАТУ (87,0 мг, 0,23 ммоль) и 3-трет-бутиланилина (67,4 мг, 0,45 ммоль) в ДМФ (20 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли DIPEA (117 мг, 0,90 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч, после чего смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5-10% смесью EtOAc в гексане) с получением титульного соединения (100 мг, 41%) в виде желтого порошка. ЖХМС: 493,5 [M+1]⁺.

Стадия 7. Промежуточное соединение 7



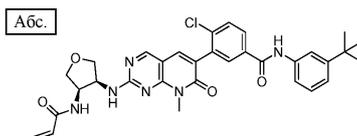
К раствору промежуточного соединения 6 (100 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли МХПБК (87 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (80 мг, 75%) в виде желтого порошка.

Стадия 8. Промежуточное соединение 8



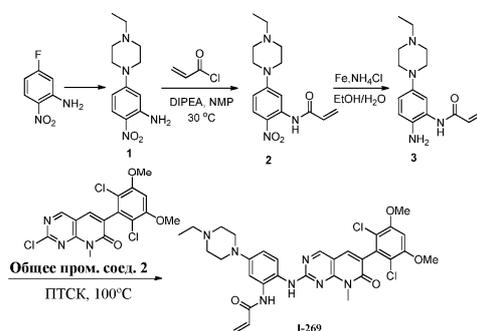
Раствор промежуточного соединения 7 (80,0 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамата, полученного, как описано в примере 226 (61,0 мг, 0,30 ммоль), и DIPEA (39,0 мг, 0,30 ммоль) в NMP дегазировали и продували N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, после чего смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (30,0 мг, 31%). ЖХМС: 647,7 [M+1]⁺.

Стадия 9. I-265

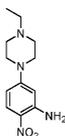


Раствор промежуточного соединения 8 (30,0 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) и ТФК (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и pH доводили до >7 с применением DIPEA. К смеси при 0°C добавляли акрилоилхлорид (4,20 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин, после чего реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл) и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5-10% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (7,50 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 601,6 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,81 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,14 (q, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Пример 243. I-269

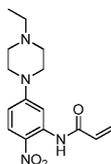


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



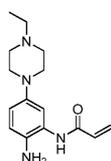
Смесь 5-фтор-2-нитроанилина (2,00 г, 12,8 ммоль), 1-этилпиперазина (1,60 г, 14,1 ммоль) и K₂CO₃ (2,65 г, 119,2 ммоль) в ДМСО (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H₂O, органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с применением силикагеля (смесь ДХМ:MeOH=30:1) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (1,40 г, 44%).

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



Акрилоилхлорид (867 мг, 9,6 ммоль) по каплям добавляли к смеси промежуточного соединения 1 (400 мг, 1,60 ммоль) и DIPEA (2,06 г, 16,0 ммоль) в NMP (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H₂O, объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 2 в виде желтой маслянистой жидкости (400 мг, неочищенное). ЖХМС: 305,4 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,03 (t, 3H), 2,36 (q, 2H), 3,47-3,49 (m, 4H), 3,41-3,44 (m, 4H), 5,84-5,87 (m, 1H), 6,27-6,31 (m, 1H), 6,50-6,56 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

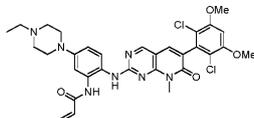
Стадия 3. Промежуточное соединение 3



Промежуточное соединение 2 из предыдущей стадии, Fe (1,16 г, 20,7 ммоль) и NH₄Cl (1,12 г, 20,7

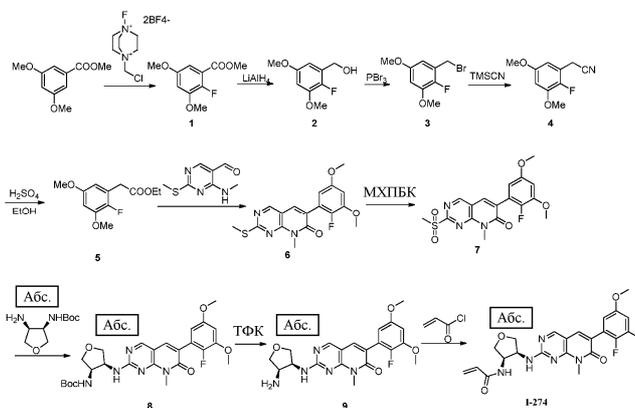
ммоль) вносили в смесь EtOH/H₂O (20 мл/10 мл) и перемешивали при 75°C в течение 2 ч, после чего реакционную смесь охлаждали и фильтровали, осадок промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, а затем распределяли между EtOAc и вод. раствором NaHCO₃. Органический слой промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ:MeOH:NH₄OH=400:8:4) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, 22%). ЖХМС: 275,4 [M+1]⁺.

Стадия 4. I-269

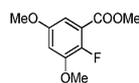


Смесь промежуточного соединения 3 (200 мг, 0,73 ммоль), общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (290 мг, 0,73 ммоль) и н-толуолсульфоновой кислоты (62,0 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и вод. раствором NaHCO₃ и органический слой промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (29,2 мг, 6%). ЖХМС: 638,6 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,43 (t, 3H), 3,12-3,15 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 8H), 5,79 (dd, 1H), 6,37-6,52 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 8,70 (s, 1H).

Пример 244. I-274

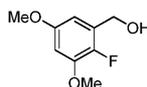


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



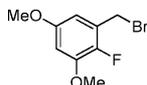
К раствору метил-3,5-диметоксibenзоата (2,00 г, 10,2 ммоль) в CH₃CN (20 мл) добавляли дитетрафторборат 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октана (Selectfluor™, 5,40 г, 15,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью гексан/этилацетат: 10/1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (800 мг, 38%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



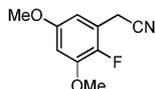
К ледяному раствору промежуточного соединения 1 (800 мг, 3,70 ммоль) в ТГФ (10 мл) порциями добавляли LiAlH₄ (0,30 г, 7,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем к смеси медленно добавляли воду и полученное твердое вещество удаляли при помощи фильтрования. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением титульного соединения в виде маслянистой жидкости (610 мг, 87,9%), которую использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,79 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 4,74 (d, 2H), 6,45-6,49 (m, 1H), 6,49-6,55 (m, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



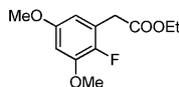
К раствору промежуточного соединения 2 (610 мг, 3,30 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли PBr_3 (1,06 г, 3,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью гексан/этилацетат: 10/1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (640 мг, 79%).

Стадия 4. Промежуточное соединение 4



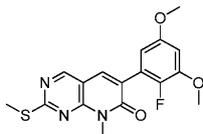
К раствору промежуточного соединения 3 (640 мг, 2,60 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли $TMSCN$ (510 мг, 5,1 ммоль) и K_2CO_3 (709 мг, 5,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, после чего реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью гексан/этилацетат: 10/1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (454 мг, 90%).

Стадия 5. Промежуточное соединение 5



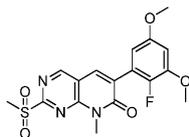
К раствору промежуточного соединения 4 (454 мг, 2,30 ммоль) в $EtOH$ (4 мл) добавляли концентрированный раствор H_2SO_4 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (400 мг, 59%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6. Промежуточное соединение 6



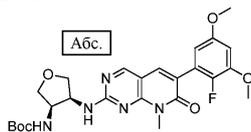
К раствору промежуточного соединения 5 (400 мг, 1,65 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (302,6 мг, 1,65 ммоль) и K_2CO_3 (456 мг, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и осадок собирали при помощи фильтрования с получением титульного соединения (500 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 362,4 $[M+1]^+$.

Стадия 7. Промежуточное соединение 7



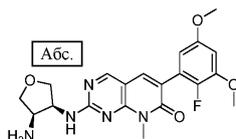
К раствору промежуточного соединения 6 (500 мг, 1,38 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли МХПБК (594 мг, 3,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ/MeOH: 40/1) с получением титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (210 мг, 30%). ЖХМС: 394,3 $[M+1]^+$.

Стадия 8. Промежуточное соединение 8



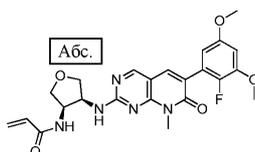
К раствору промежуточного соединения 7 (50,0 мг, 0,13 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли трет-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамат (38,5 мг, 0,19 ммоль) и $DIPEA$ (33,0 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ/MeOH: 20/1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (60,0 мг, 92%). ЖХМС: 516,6 $[M+1]^+$.

Стадия 9. Промежуточное соединение 9



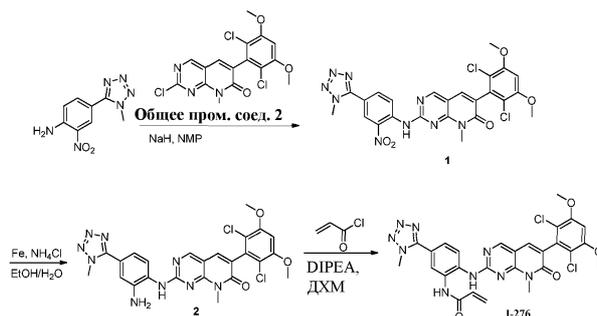
К раствору промежуточного соединения 8 (60,0 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего растворитель выпаривали в вакууме с получением титульного соединения (52,0 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 10. I-274

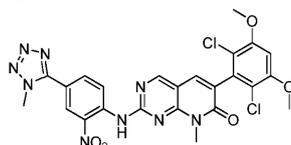


К раствору промежуточного соединения 9 (52,0 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли DIPEA (28,4 мл, 0,22 ммоль) и акрилоилхлорид (9,00 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (смесь ДХМ/MeOH: 20/1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (7,10 мг, 12%). ЖХМС: 470,5 [M+]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,17-4,22 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,81-4,90 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 5,80-5,89 (m, 1H), 6,04 (d, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,56 (dd, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Пример 245. I-276

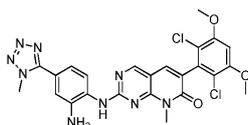


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



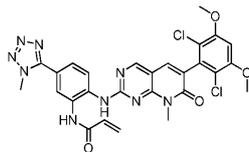
К раствору 4-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-нитроанилина (30,0 мг, 0,14 ммоль) в NMP (5 мл) при 25°C добавляли NaH (11,3 мг, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Добавляли общее промежуточное соединение 2 из примера 233 (50,0 мг, 0,11 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (47,0 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 584,4 [M+]⁺.

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



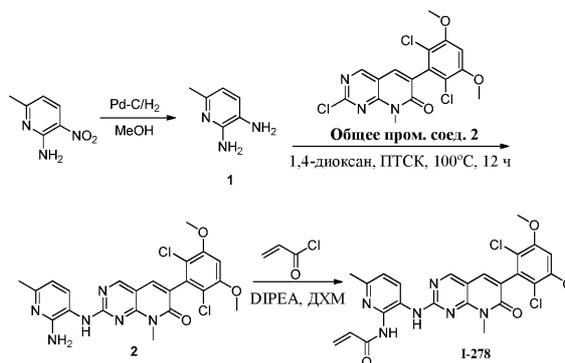
Промежуточное соединение 1 (47,0 мг, 0,08 ммоль), Fe (27,0 мг, 0,48 моль) и NH₄Cl (26,0 мг, 0,48 моль) вносили в смесь EtOH (10 мл)/вода (10 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Твердые вещества удаляли при помощи фильтрования и фильтрат концентрировали. Полученный остаток вносили в EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (30,0 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. I-276

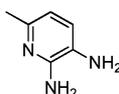


Раствор промежуточного соединения 2 (30,0 мг, 0,05 ммоль) и DIPEA (14,0 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 25°C. При 0°C добавляли акрилоилхлорид (5,00 мг, 0,05 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 2-5% смесями MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (3,60 мг, 12%). ЖХМС: 608,6 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,01 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,60-6,52 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 3,56 (s, 3H).

Пример 246. I-278

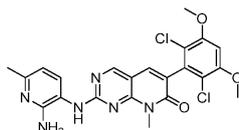


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



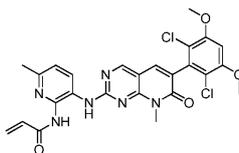
Смесь 6-метил-3-нитропиридин-2-амина (500 мг, 3,26 ммоль) и Pt/C (250 мг) в MeOH (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением желтого твердого вещества (300 мг, 75% выход). ЖХМС: 124,3 [M+1]⁺.

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



Смесь промежуточного соединения 1 (56,0 мг, 0,45 ммоль), общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (150 мг, 0,38 ммоль) и PTCK (10,0 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) грели при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в ДХМ, промывали нас. вод. раствором NaHCO₃ и солевым раствором, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (10% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (32,0 мг, 17% выход). ЖХМС: 487,4 [M+1]⁺.

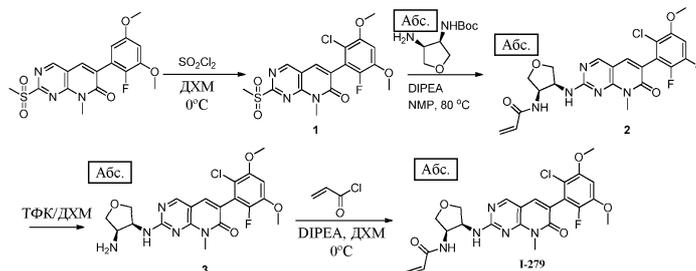
Стадия 3. I-278



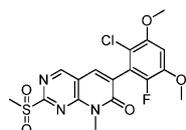
К охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 2 (32,0 мг, 0,07 ммоль) и DIPEA (17,0 мг, 0,131 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли акрилоилхлорид (6,00 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего реакцию гасили добавлением воды и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (1% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения в виде белого

твердого вещества (20,0 мг, 56%). ЖХМС: 541,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 5,92 (d, 1H), 6,49-6,54 (m, 1H), 6,59-6,67 (m, 2H), 7,19 (шир, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,50 (шир, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,50 (шир, 1H).

Пример 247. I-279

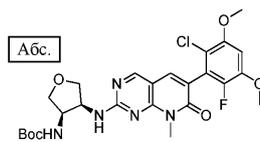


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



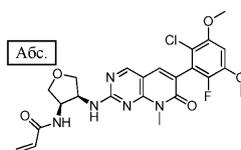
К ледяному раствору 6-(2-фтор-3,5-диметоксифенил)-8-метил-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она, полученного, как описано в примере 244, (160 мг, 0,40 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли SO₂Cl₂ (55,0 мг, 0,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли нас. раствор NaHCO₃ и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (162 мг, 94%).

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



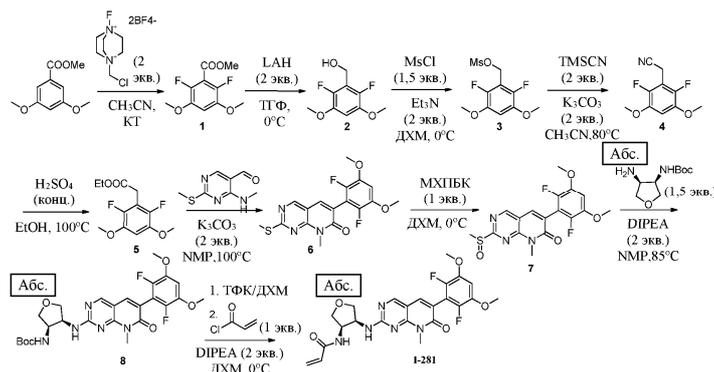
Смесь промежуточного соединения 1 (180 мг, 0,42 ммоль), трет-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамата, полученного, как описано в примере 226, (97,0 мг, 0,48 ммоль) и DIPEA (10 мг, 0,80 ммоль) в NMP (5 мл) грели при 85°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄, полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (90,0 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 550,5 [M+1]⁺.

Стадия 3. I-279

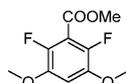


Акрилоилирование проводил, как описано выше, с получением титульного соединения (34%). Результаты хиральной ВЭЖХ свидетельствовали об образовании 1:1 смеси атропоизомеров, которые разделяли при помощи препаративной СФХ хроматографии MG II с применением колонки ChiralCel OD-H с 60% CO₂ в этаноле (0,1% NH₃-H₂O) в качестве подвижной фазы и при расходе 50 мл/мин. Выделяли чистые фракции, которые при хранении при комнатной температуре приходили в состояние равновесия с получением смеси с получением таким образом I-279 в виде смеси атропоизомеров. ЖХМС: 504,5 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H), 3,76 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,92 (d, 6H), 4,19 (dd, 1H), 4,22-4,30 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,63 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Пример 248. I-281

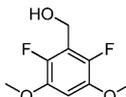


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



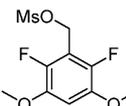
К раствору метил-3,5-диметоксибензоата (500 мг, 2,55 ммоль) в CH_3CN (25 мл) небольшими порциями добавляли дитетрафторборат 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дизониабисцикло[2.2.2]октана (Selectfluor™, 1,80 г, 5,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь погружали в воду, экстрагировали EtOAc , сушили и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя 20% смесью EtOAc в гексане) с получением титульного соединения (240 мг, 49%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 3,89 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 6,73 (t, 1H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



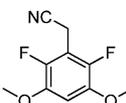
К ледяному раствору промежуточного соединения 1 (240 мг, 1,03 ммоль) в ТГФ добавляли ЛАН (60,0 мг, 1,58 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли EtOAc и воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc , сушили и выпаривали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя 30% смесью EtOAc в гексане) с получением титульного соединения (100 мг, 43%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,93 (t, 1H), 3,88 (s, 6H), 4,80 (d, 2H), 6,62 (t, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



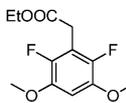
К ледяному раствору промежуточного соединения 2 (670 мг, 3,28 ммоль) и Et_3N (660 мг, 6,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C медленно добавляли MsCl (83,0 г, 310 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию гасили ледяной водой, смесь экстрагировали ДХМ, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением титульного соединения (920 мг, 99%).

Стадия 4. Промежуточное соединение 4



К раствору промежуточного соединения 3 (0,92 г, 3,28 ммоль) и TMSCN (650 мг, 6,57 ммоль) в CH_3CN (15 мл) добавляли K_2CO_3 (0,97 г, 6,57 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением титульного соединения в виде коричневой маслянистой жидкости, которая после выдерживания затвердевала (0,60 г, 85%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 3,74 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 6,65 (t, 1H).

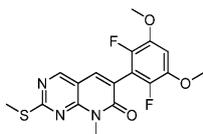
Стадия 5. Промежуточное соединение 5



К раствору промежуточного соединения 4 (600 мг, 2,82 ммоль) в EtOH (8 мл) медленно добавляли H_2SO_4 (4 мл) и смесь нагревали до температуры обратной конденсации в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , pH смеси доводили до >7 . Водный слой экстрагировали этил-

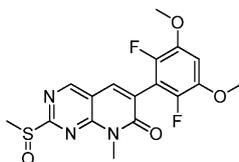
ацетатом, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением титульного соединения (600 мг, 82%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,26 (t, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,89 (s, 6H), 4,18 (q, 2H), 6,59 (t, 1H).

Стадия 6. Промежуточное соединение 6



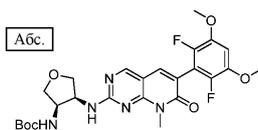
К раствору 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (349 мг, 1,92 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли промежуточное соединение 5 (500 мг, 1,92 ммоль) и K_2CO_3 (530 мг, 3,84 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и погружали в воду. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и перекристаллизовывали с применением этанола с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (250 мг, 34%). ЖХМС: 380,2 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 7. Промежуточное соединение 7



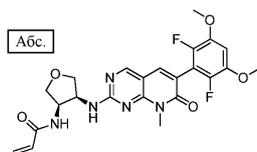
К раствору промежуточного соединения 6 (210 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (20 мл) одной порцией добавляли МХПБК (146 мг, 0,85 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли ДХМ, промывали нас. раствором Na_2SO_3 и нас. раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (210 мг, 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: 396,2 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 8. Промежуточное соединение 8



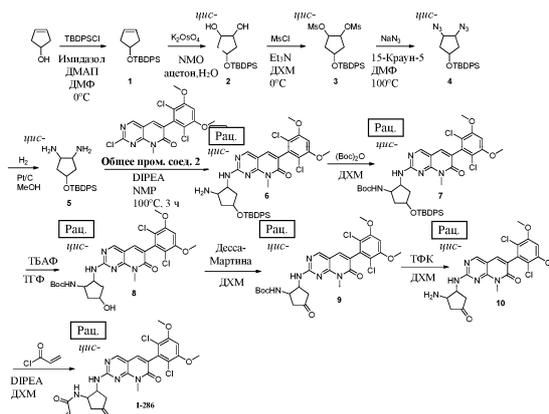
Смесь промежуточного соединения 7 (100 мг, 0,25 ммоль), трет-бутил((3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)карбамата, полученного, как описано в примере 226, (77,0 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (10,0 мг, 0,80 ммоль) в NMP (3 мл) грели при 85°C в атмосфере N_2 в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5% смесью MeOH в ДХМ) с получением титульного продукта (106 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 534,5 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 9. I-281



Акрилоилирование проводили в соответствии с вышеприведенной схемой и, как описано выше, с получением титульного соединения (54,0 мг, 69%). ЖХМС: 488,5 $[\text{M}+1]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,71 (s, 3H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,89 (s, 6H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,82-4,90 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,02 (dd, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Пример 249. I-286

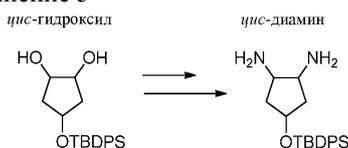


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



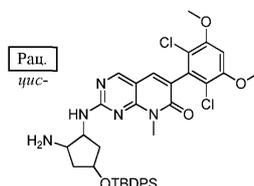
Раствор циклопент-3-енола (1,5 г, 17,9 ммоль) в 10 мл ДМФ охлаждали до 0°C и к смеси добавляли TBDPSCl (7,35 г, 26,8 ммоль), имидазол (3,6 г, 53,6 ммоль) и ДМАП (0,2 г, 1,8 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 28°C в атмосфере N₂ в течение ночи, после чего реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃, смесь экстрагировали EtOAc, сушили и выпаривали досуха. (5,0 г, 87%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,08 (s, 9H), 2,32-2,51 (m, 4H), 4,54-4,59 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,35-7,46 (m, 6H), 7,68 (dd, 4H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 5



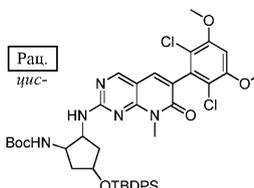
Промежуточное соединение 1 превращали в промежуточное соединение 5 в соответствии с вышеприведенной схемой с применением способа, описанного в примере 226.

Стадия 6. Промежуточное соединение 6



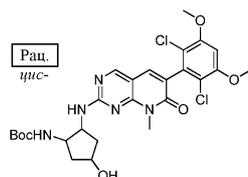
Смесь промежуточного соединения 5 (233 мг, 0,57 ммоль), общего промежуточного соединения 2 из примера 233 (200 мг, 0,57 ммоль) и DIPEA (125 мг, 1,00 ммоль) в NMP (6 мл) нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄, полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с получением титульного соединения (60,0 мг, 15%). ЖХМС: 818,7 [M+1]⁺.

Стадия 7. Промежуточное соединение 7



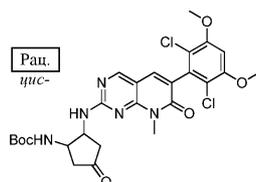
К раствору промежуточного соединения 6 (500 мг, 0,69 ммоль) в 20 мл ДХМ добавляли (Boc)₂O (304 мг, 1,38 ммоль) и смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакцию гасили NaHSO₄ (10%), нас. раствором NaCl (нас. вод.) и нас. раствором NaHCO₃ (нас. вод.), смесь экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали с получением титульного соединения (400 мг, 71%). ЖХМС: 818,6 [M+H]⁺.

Стадия 8. Промежуточное соединение 8



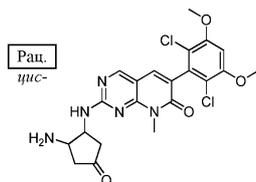
К раствору промежуточного соединения 7 (300 мг, 0,37 ммоль) в 8 мл ТГФ добавляли ТБАФ (311 мг, 0,73 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили водой, смесь экстрагировали EtOAc, сушили и выпаривали досуха с получением титульного соединения. (160 мг, 74%). ЖХМС: 580,5 [M+H]⁺.

Стадия 9. Промежуточное соединение 9



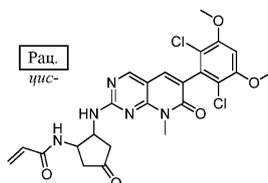
К раствору промежуточного соединения 8 (160 мг, 0,27 ммоль) в 6 мл ДХМ добавляли периодинан Десса-Мартина (234 мг, 0,54 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили нас. раствором NaHCO₃ (нас. вод.), смесь экстрагировали ДХМ, сушили и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью ДХМ:MeOH=20:1) с получением титульного соединения. (120 мг, 76%). ЖХМС: 578,5 [M+H]⁺.

Стадия 10. Промежуточное соединение 10



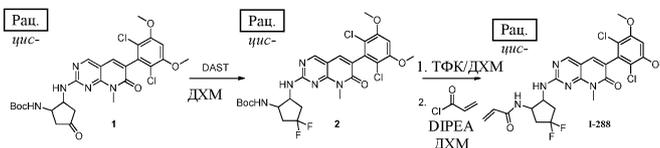
К раствору промежуточного соединения 9 (50,0 мг, 0,087 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме с получением продукта в виде ТФК соли.

Стадия 11. I-288

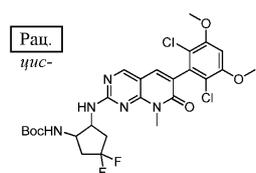


Акрилоилирование промежуточного соединения 10 проводили в соответствии с вышеприведенной схемой и, как описано выше, с получением титульного соединения. ЖХМС: 532,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,47-2,61 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,63 (d, 3H), 3,95 (d, 6H), 4,81-4,99 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,09 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

Пример 250. I-288



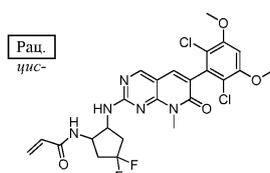
Стадия 1. Промежуточное соединение 2



Раствор промежуточного соединения 1 из примера 249 (60,0 мг, 0,10 ммоль) в 10 мл ДХМ охлаждали до 0°C и по каплям добавляли диэтиламинотрифторид серы (DAST) (8 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию гасили нас. раствором NaHCO₃, смесь экстрагировали ДХМ, сушили и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью

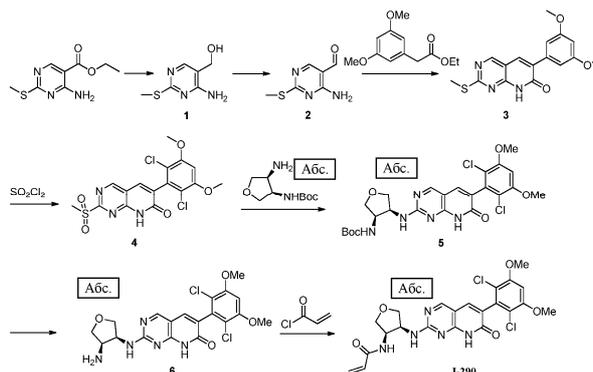
ДХМ:MeOH=30:1) с получением титульного соединения (40 мг, 67%) ЖХМС: 600,5 [M+H]⁺.

Стадия 2. I-288

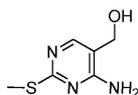


I-288 получали из промежуточного соединения 2, как описано выше. ЖХМС: 554,5 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,28-2,41 (m, 2H), 2,65-2,79 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,74-4,90 (m, 2H), 5,64 (dd, 1H), 6,02 (dd, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

Пример 251. I-290

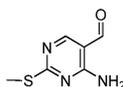


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



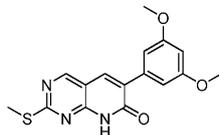
К раствору (9,0 г, 42 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) при 0°C порциями добавляли LiAlH₄ (3,2 г, 84 ммоль), после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли Na₂SO₄·10H₂O, а затем смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (7,55 г). ЖХМС: 172,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,38 (dd, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,34 (q, 2H), 5,62-5,49 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



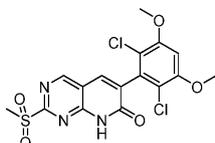
Смесь промежуточного соединения 1 (7,5 г, 44 ммоль) и MnO₂ (55 г, 630 ммоль) в ДХМ (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью ДХМ:MeOH=20:1) с получением титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (3,85 г, 52%). ЖХМС: 170,2 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



Смесь промежуточного соединения 2 (500 мг, 3,0 ммоль), этил-2-(3,5-диметоксифенил)ацетата (1,0 г, 4,5 ммоль) и K₂CO₃ (1,3 г, 9,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) нагревали до 110°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и полученную суспензию фильтровали. Осадок промывали водой и сушили с получением титульного соединения (830 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 330,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,59 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 6,55 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 12,55 (s, 1H).

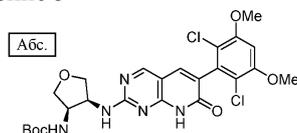
Стадия 4. Промежуточное соединение 4



К раствору промежуточного соединения 3 (500 мг, 1,5 ммоль) в NMP (10 мл) при -10°C по каплям добавляли SO₂Cl₂ (620 мг, 4,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавля-

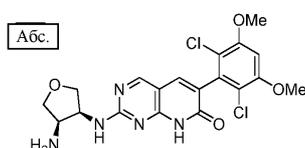
ли водой, осадок собирали при помощи фильтрования и сушили с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (770 мг, 100%). ЖХМС: 430,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,45-3,35 (m, 3H), 3,95 (t, 6H), 6,68 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

Стадия 5. Промежуточное соединение 5



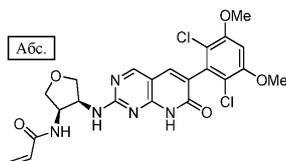
Промежуточное соединение 4 (200 мг, 0,47 ммоль), DIPEA (91 мг, 0,71 ммоль) и трет-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамат из примера 226 (110 мг, 0,55 ммоль) вносили в NMP (10 мл) и перемешивали при 85°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (5% смесью MeOH/ДХМ) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (214 мг, 85%). ЖХМС: 552,5 [M+1]⁺.

Стадия 6. Промежуточное соединение 6



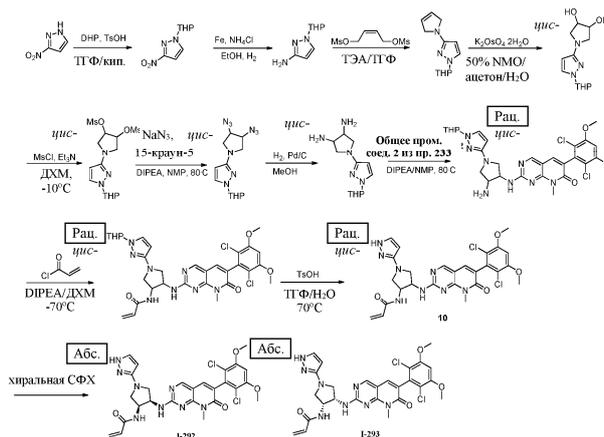
ТФК (4 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (214 мг) в ДХМ (8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. ТФК удаляли в вакууме, остаток разбавляли ДХМ (20 мл), промывали нас. раствором бикарбоната натрия, сушили и концентрировали с получением титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (170 мг). ЖХМС: 452,4 [M+1]⁺.

Стадия 7. I-290

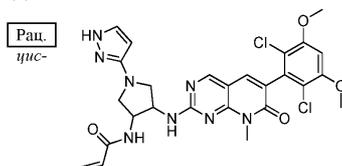


Акрилоилирование промежуточного соединения 6 проводили, как описано выше, с получением титульного соединения (50 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 506,4 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,72-3,92 (m, 2H), 3,98 (d, 8H), 4,83-4,96 (m, 2H), 5,46-5,54 (m, 1H), 5,71-5,81 (m, 1H), 6,07-6,16 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,85-8,77 (m, 1H).

Пример 252. I-292, I-293



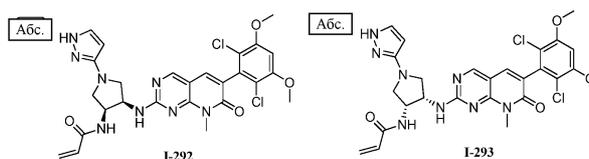
Стадии 1-10. Промежуточное соединение 10



Промежуточное соединение 10 получали в соответствии с вышеприведенной схемой и, как описано для I-248. ЖХМС: 585,2 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,28-3,31 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,53-3,56 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,96 (s, 6H), 4,70-4,84 (m, 2H), 5,49-5,59 (m, 2H), 5,98-

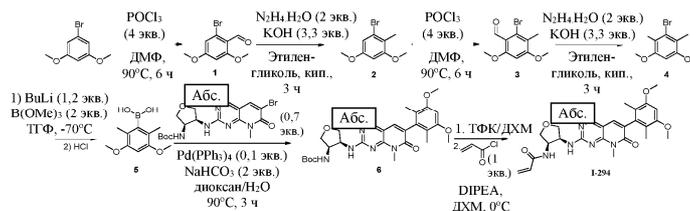
6,08 (m, 1H), 6,18-6,25 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 11,73 (шир, 1H).

Стадия 11. I-292, I-293

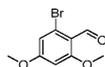


Промежуточное соединение 10 очищали при помощи препаративной СФХ хроматографии с получением титульного соединения с >98% ег (колонка ChiralCel OJ-H, 250×30 мм I.D, подвижная фаза: 60% CO₂ в МЕОН, 0,1% NH₃·H₂O, расход=50 мл/мин, 38°C). Абсолютные конфигурации определяли по аналогии с I-94/I-95 и I-240/I-241 на основе активности в отношении ферментов и клеток.

Пример 253. I-294

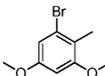


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



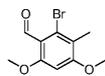
В атмосфере азота в 250-мл 3-горлой колбе 1-бром-3,5-диметоксibenзол (3,5 г) растворяли в ДМФ и охлаждали до -20°C. При помощи капельной воронки по каплям добавляли POCl₃ (4,8 г) при поддержании температуры реакционной смеси ниже 5°C. Затем реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Смесь погружали в ледяную воду, экстрагировали EtOAc, промывали NaHCO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток (5,0 г, 0,02 моль) использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,88 (d, 6H), 6,44 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).

Стадия 2. Промежуточное соединение 2



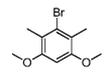
К раствору промежуточного соединения 2 (5,0 г, 0,021 моль) в этиленгликоле (10 мл) добавляли KOH (3,5 г, 6,3 ммоль) и N₂H₄·H₂O (2,1 г, 42 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали NaHCO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,22 (s, 3H), 3,78 (d, 6H), 6,38 (d, 1H), 6,70 (d, 1H).

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



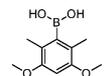
Синтез промежуточного соединения 3 аналогичен способу получения промежуточного соединения 1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,28 (s, 3H), 3,92 (d, 6H), 6,43 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

Стадия 4. Промежуточное соединение 4



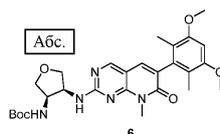
Синтез промежуточного соединения 4 аналогичен способу получения промежуточного соединения 1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,27 (s, 6H), 3,82 (d, 6H), 6,43 (s, 1H).

Стадия 5. Промежуточное соединение 5



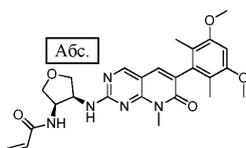
К раствору промежуточного соединения 4 (1,0 г, 4,1 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2 мл, 2,5М раствор в гексане, 4,9 ммоль) в ТГФ (10 мл). Через 30 мин добавляли триметилборат (0,9 г, 8,2 ммоль) и смесь охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь погружали в 10% раствор HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением титульного соединения в виде коричневой маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,07 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 3,82 (s, 6H), 6,43 (s, 1H).

Стадия 6. Промежуточное соединение 6



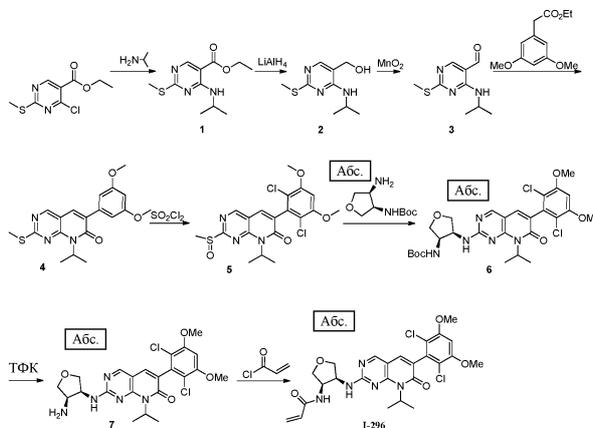
К раствору ((3R,4S)-4-((6-бром-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата (150 мг, 0,34 ммоль) в смеси толуол/Н₂O (5 мл/0,5 мл) добавляли промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,68 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (39 мг, 0,03 ммоль) и Na₂CO₃ (73 мг, 0,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюируя 50% смесью EtOAc в гексане) с получением титульного соединения (80 мг, 45%). ЖХМС: 526,3 [M+1]⁺.

Стадия 7. I-294

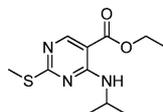


К раствору промежуточного соединения 6 (80 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Легколетучие вещества выпаривали с получением титульного соединения в виде ТФК соли, которую растворяли в ДХМ (10 мл). Добавляли DIPEA до pH > 7, смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (14 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего смесь распределяли между ДХМ и водой, органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄, полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (24 мг, 34%). ЖХМС: 480,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,90 (d, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,87 (d, 7H), 3,96 (dd, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,79-6,81 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

Пример 254. I-296

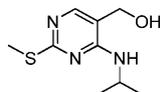


Стадия 1. Промежуточное соединение 1



Смесь этил-4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (5,0 г, 21 ммоль) и пропан-2-амин (2,5 г, 43 ммоль) в NMP (15 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и полученную суспензию фильтровали, сушили, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (12,5% смесью этилацетата в гексане) с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (4,9 г, 98%). ЖХМС: 256,3 [M+1]⁺.

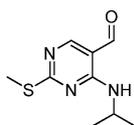
Стадия 2. Промежуточное соединение 2



К раствору промежуточного соединения 1 (4,9 г, 19 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) при 0°C порциями добавляли LiAlH₄ (1,4 г, 39 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли Na₂SO₄·10H₂O. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (4,23 г, 100%).

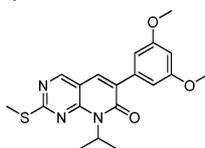
ЖХМС: 214,3 [M+1]⁺.

Стадия 3. Промежуточное соединение 3



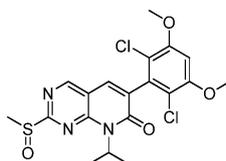
Смесь промежуточного соединения 2 (4,2 г, 19 ммоль) и MnO₂ (18 г, 210 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ:MeOH=20:1) с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (3,0 г, 75%). ЖХМС: 212,2 [M+1]⁺.

Стадия 4. Промежуточное соединение 4



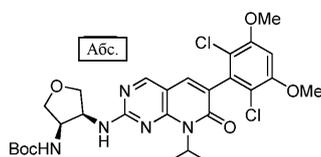
Смесь этил-2-(3,5-диметоксифенил)ацетата (59 мг, 2,6 ммоль), KF/Al₂O₃ (1,7 г, 12 ммоль) и промежуточного соединения 3 (500 мг, 2,4 ммоль) в NMP (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь добавляли к солевому раствору, экстрагировали EtOAc, сушили над (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения в виде маслянистой жидкости. ЖХМС: 312,4 [M+1]⁺.

Стадия 5. Промежуточное соединение 5



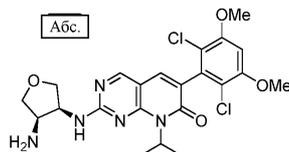
К раствору промежуточного соединения 4 (880 мг, 2,4 ммоль) в ДХМ (30 мл) при -10°C по каплям добавляли SO₂Cl₂ (640 мг, 4,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения в виде беловатого твердого вещества (860 мг, 79%). ЖХМС: 456,1 [M+1]⁺.

Стадия 6. Промежуточное соединение 6



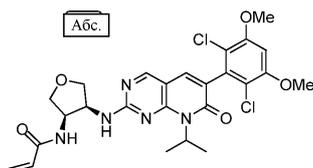
Промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,44 ммоль), DIPEA (85 мг, 0,66 ммоль) и трет-бутил(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-илкарбамат из примера 226 (107 мг, 0,53 ммоль) объединяли в NMP (10 мл) и перемешивали при 85°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (1% смесью MeOH/ДХМ) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (190 мг, 73%). ЖХМС: 594,2 [M+1]⁺.

Стадия 7. Промежуточное соединение 7



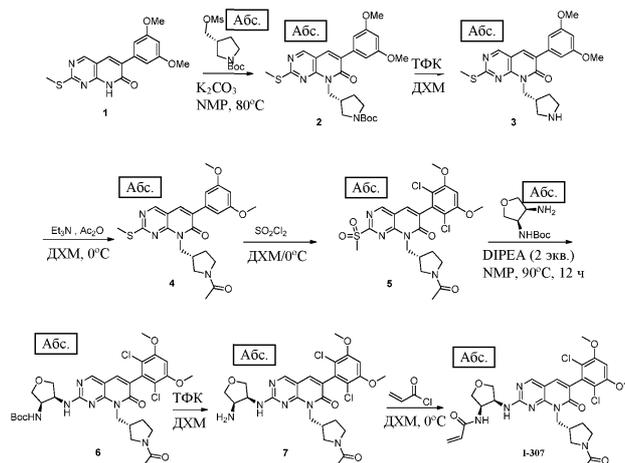
Снятие Вос-защиты с промежуточного соединения 6 проводили, как описано выше, с получением титульного соединения (170 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,05 (s, 3H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,12 (q, 3H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

Стадия 8. I-296

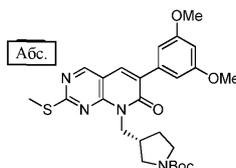


Акрилоилирование промежуточного соединения 7 проводили, как описано выше, с получением титульного соединения (40 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 548,3 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,61 (d, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,23 (dd, 2H), 4,78-4,93 (m, 2H), 5,66 (dd, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,29 (dd, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

Пример 255. I-307

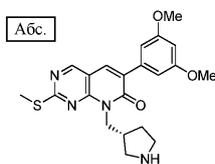


Стадия 1. Промежуточное соединение 2



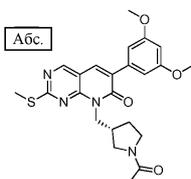
Смесь промежуточного соединения 1 из примера 251 (654 мг, 1,99 ммоль), (R)-трет-бутил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (832 мг, 2,98 ммоль) и K₂CO₃ (550 мг, 3,98 ммоль) в NMP (20 мл) нагревали до 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ:MeOH=120:1) с получением титульного продукта (1,0 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 513,3 [M+1]⁺.

Стадия 2. Промежуточное соединение 3



Смесь промежуточного соединения 2 (1,00 г, 1,95 ммоль) и ТФК (8 мл) в ДХМ (16 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. pH раствора доводили до 9, смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (смесью ДХМ:MeOH:NH₄OH=300:10:4) с получением титульного соединения (600 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 413,3 [M+1]⁺.

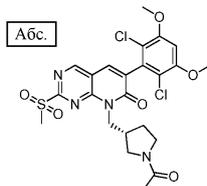
Стадия 3. Промежуточное соединение 4



Ac₂O (178 мг, 1,75 ммоль) при 0°C по каплям добавляли к смеси промежуточного соединения 3 (600 мг, 1,46 ммоль) и Et₃N (220 мг, 2,18 ммоль) в ДХМ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, после

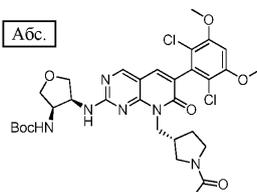
чего смесь промывали 1н. раствором HCl, водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением титульного соединения (600 мг, 91%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС: 455,3 [M+1]⁺.

Стадия 4. Промежуточное соединение 5



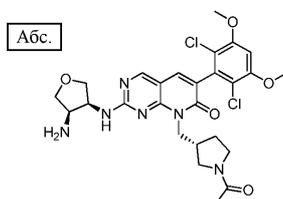
К раствору промежуточного соединения 4 (200 мг, 0,44 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C по каплям добавляли SO₂Cl₂ (148 мг, 1,1 ммоль), а затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, реакцию гасили водным раствором NaHCO₃, смесь промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением титульного продукта (270 мг) в виде желтой маслянистой жидкости, которую использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: 677,3 [M+1]⁺.

Стадия 5. Промежуточное соединение 6



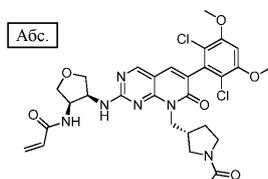
К смеси промежуточного соединения 5 (270 мг, 0,48 ммоль), трет-бутил((3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)карбамата (127 мг, 0,63 ммоль) и DIPEA (186 мг, 1,44 ммоль) в NMP (10 мл) нагревали до 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой и соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (смесью ДХМ:MeOH=40:1) с получением титульного продукта (200 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6. Промежуточное соединение 7



Смесь промежуточного соединения 6 (100 мг, 0,15 ммоль) и ТФК (2 мл) в ДХМ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали и полученный остаток использовали непосредственно на следующей стадии (предположительно 100% выход). ЖХМС: 577,2 [M+1]⁺.

Стадия 7. I-307



К раствору промежуточного соединения 7 и DIPEA (194 мг, 1,5 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (13 мг, 0,15 ммоль) в сухом ДХМ (2 мл) на бане с ледяным соевым раствором. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего смесь распределяли между ДХМ и H₂O. Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄, неочищенный продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением титульного соединения (20 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]⁺: 631,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1,86-2,06 (m, 5H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 2H), 3,39-3,98 (m, 10H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,47-4,64 (m, 2H), 4,80-4,85 (m, 1H), 4,94-4,97 (m, 1H), 5,54-5,60 (m, 1H), 6,08-6,16 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Пример 256. Дополнительные соединения.

Соединения, представленные ниже в табл. 7 и 8, получали и исследовали, как описано в вышеприведенных примерах.

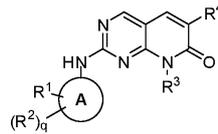
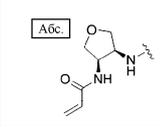
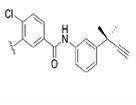
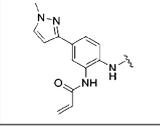
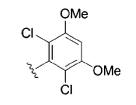
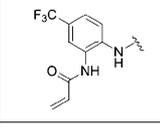
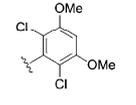
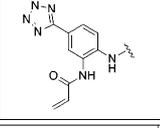
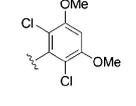
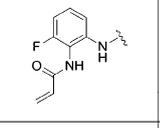
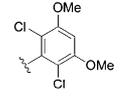
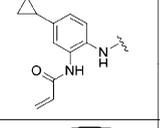
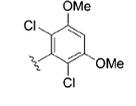
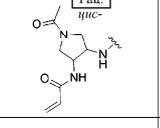
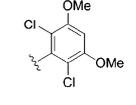
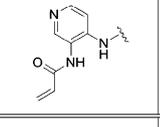
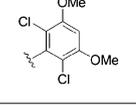
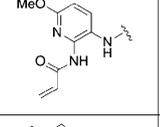
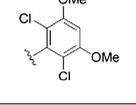
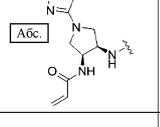
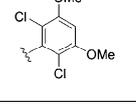
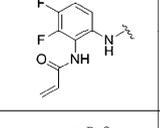
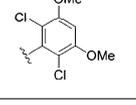
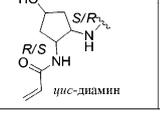
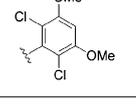


Таблица 7

ID		R ³	R ⁴	¹ H-ЯМР
I-249		Me		ЖХМС: 536,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 2,75-2,76 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,87-4,91 (m, 2H), 5,67-5,69 (m, 1H), 6,07 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).
I-250		Me		ЖХМС: 556,0 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 3,58-3,81 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,10-4,31 (m, 2H), 4,75-4,94 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).
I-251		Me		ЖХМС: 518,0 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2,80 (s, 3H), 3,60-3,74 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 4,08 (m, 1H), 4,13 (mnp, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).
I-254		Me		ЖХМС: 486,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,71 (s, 3H), 3,74-3,86 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,80-4,93 (m, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,04 (dd, 2H), 6,21-6,41 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).
I-260		Me		ЖХМС: 544,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 3,56 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,77-5,80 (m, 1H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).
I-261		Me		ЖХМС: 540,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 2,32 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,73-5,76 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 6,46-6,53 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).
I-262		Me		ЖХМС: 518,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1,71-1,84 (m, 3H), 1,95-2,22 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,57-4,68 (m, 2H), 5,49-5,51 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).
I-263		Me		ЖХМС: 516,0 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1,60-1,82 (m, 3H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,01-2,19 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,60-3,79 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 4,53 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).
I-264		Me		ЖХМС: 606,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 3,53 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 5,77-5,80 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,50-6,57 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,79-7,84 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).

I-266				ЖХМС: 612,6 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,65 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,20-6,08 (m, 2H), 5,60-5,53 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 4H), 1,75 (s, 6H).
I-267				ЖХМС: 606,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 3,32(s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,28 (d, 1H), 6,51-6,58 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74(s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,34(s, 1H), 9,95 (s, 1H).
I-268				ЖХМС: 594,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57-6,43 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,30 (s, 3H).
I-270				ЖХМС: 608,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 3,54 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,44 (s, 3H), 5,79 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,52-6,57 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).
I-271				ЖХМС: 544,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,41-6,35 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,72 (s, 3H).
I-272				ЖХМС: 566,6 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 0,68-0,77 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,76 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,53 (s, 1H).
I-273				ЖХМС: 561,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 2,10 (s, 3H), 3,46-3,63 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,01-4,12 (m, 1H), 4,76-4,91 (m, 2H), 5,64-5,72 (m, 1H), 6,02-6,13 (m, 1H), 6,25-6,37 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).
I-275				ЖХМС: 527,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,79 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,88 (d, 1H), 6,39-6,46 (m, 1H), 6,56-6,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,31-8,38 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,83 (шир, 1H).
I-277				ЖХМС: 557,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,66 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,91 (d, 1H), 6,35-6,42 (m, 1H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,21 (шир, 1H), 8,52 (s, 1H).
I-280				ЖХМС: 599,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,38-3,46 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 7H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 4,91-4,93 (m, 2H), 5,51 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,03-6,10 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,35 (шир, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).
I-282				ЖХМС: 562,4 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57-6,43 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,98 (s, 3H).
I-284				ЖХМС: 534,4 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 1,76-1,86 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,54-4,59 (m, 1H), 4,65-4,74 (m, 2H), 5,59 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,95-6,04 (m, 1H), 6,33-6,50 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

I-285				ЖХМС: 562,3 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,71 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,57-6,48 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,53-3,36 (m, 1H), 3,96 (s, 6H).
I-297				ЖХМС: 472,2 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,76-3,80 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,94-3,95 (m, 1H), 4,07-4,14 (m, 2H), 4,81-4,82 (m, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,67 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,13 (ump, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,88 (ump, 1H), 13,68 (ump, 1H).
I-298				ЖХМС: 590,2 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 1,74-1,80 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 7H), 4,12-4,28 (m, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,78-4,83 (m, 2H), 5,63 (ddd, 1H), 6,00-6,10 (m, 1H), 6,23-6,29 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).
I-299				ЖХМС: 631,3 [M+1] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1,91 (d, 6H), 2,70-2,93 (m, 1H), 3,23-3,94 (m, 13H), 4,02 (dd, 2H), 4,21-4,36 (m, 1H), 4,44-4,64 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).
I-300				ЖХМС: 590,1 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,33-1,54 (m, 2H), 2,51-2,88 (m, 2H), 3,42-3,82 (m, 4H), 3,95-4,23 (m, 10H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,78-4,80 (m, 1H), 5,53-5,57 (m, 2H), 5,95-5,99 (m, 1H), 6,16-6,20 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,64 (s, 1H).
I-301				ЖХМС: 597,3 [M+1] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 2,06 (t, 5H), 2,81-3,06 (m, 1H), 3,42 (dd, 3H), 3,63-3,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (t, 4H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,30-4,47 (m, 1H), 4,58-4,75 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 6,52-6,58 (m, 1H), 6,70 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,61 (s, 1H).
I-302				ЖХМС: 580,5 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,47-3,72 (m, 3H), 3,72-3,90 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,12 (d, 4H), 4,50-4,75 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,95-6,08 (m, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,53 (s, 1H).
I-306				ЖХМС: 500,3 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 1,41 (t, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,02 (q, 2H), 4,31-4,14 (m, 2H), 4,94-4,79 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 6,23-6,13 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).
I-308				ЖХМС: 597,3 [M+1] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 1,88-2,07 (m, 5H), 2,94-2,96 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 2H), 3,42-3,91 (m, 10H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,46-4,63 (m, 2H), 4,85-4,89 (m, 2H), 5,57-5,60 (m, 1H), 6,09-6,13 (m, 2H), 6,54-6,55 (m, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).
I-309				ЖХМС: 580,5 [M+1] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3,47-3,72 (m, 3H), 3,72-3,90 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,12 (d, 4H), 4,50-4,75 (m, 2H), 4,84-4,99 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 5,95-6,08 (m, 1H), 6,26 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,50 (d, Hz, 1H), 8,53 (s, 1H).

Таблица 8

ID		R ³	R ⁴	¹ H-ЯМР
I-295				ЖХМС: 564,4 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,34 (s, 3H), 3,63 – 4,07 (m, 10H), 4,07 – 4,29 (m, 2H), 4,37 – 4,94 (m, 4H), 5,49 – 5,70 (m, 1H), 6,01 (dd, 1H), 6,15 – 6,32 (m, 1H), 6,63 (d, 3H), 7,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).
I-291				ЖХМС: 534,4 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,47 (td, 3H), 3,38 – 3,88 (m, 5H), 3,91 (d, 3H), 4,01 – 4,42 (m, 4H), 4,77 – 4,93 (m, 2H), 5,56 (dd, 1H), 5,96 – 6,07 (m, 1H), 6,22 (dd, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).
I-287				ЖХМС: 554,4 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ ppm: 8,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,95-6,1 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,82-4,93 (m, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74-3,86 (m, 2H), 3,71 (s, 3H).
I-283				ЖХМС: 464,8 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,63 – 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,06 – 4,39 (m, 2H), 4,68 – 4,98 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 6,03 (dd, 2H), 6,27 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).
I-289				ЖХМС: 562,0 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ ppm: 8,24 (шир s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (шир s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,26-6,41 (m, 1H), 6,18-6,24 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).
I-303				ЖХМС: 550,3 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,60 (s, 1H), 3,67 – 3,88 (m, 2H), 3,94 (m, 8H), 4,06 – 4,28 (m, 2H), 4,49 – 4,76 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 5,82 – 6,11 (m, 1H), 6,11 – 6,44 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).
I-305				ЖХМС: 608,3 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,33 (m, 2H), 6,21-6,25 (dd, 1H), 5,9-6,1 (m, 1H), 5,60-5,65 (dd, 1H), 4,97 (шир s, 2H), 4,55-4,70 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 4,1-4,25 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,8-3,9 (m, 4H), 3,52-3,62 (m, 1H).
I-304				ЖХМС: 552,2 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9,82 (шир s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 3H), 4,74-4,70 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,07 (s, 7H), 3,89-3,86 (m, 1H) ppm.
I-310				ЖХМС: 608,3 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 0,87 (m, 3H), 3,03-3,57 (m, 4H), 3,72-3,87 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 4,07 – 4,54 (m, 5H), 4,90 (m, 2H), 5,50 – 5,71 (m, 1H), 5,84 – 6,43 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).
I-311				ЖХМС: 604,8 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,48 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,01 (шир s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,37-6,27 (m, 1H), 6,19-6,08 (m, 1H), 5,70-5,63 (m, 1H), 4,85-4,55 (m, 4H), 4,20-4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,84-3,48 (m, 5H), 3,35 (d, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm.
I-312				ЖХМС: 506,3 [M+H] ⁺ . ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,69 – 8,65 (m, 1H), 8,09 – 8,07 (m, 1H), 7,89 – 7,49 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,40 – 5,84 (m, 2H), 5,67 – 5,34 (m, 1H), 4,79 – 4,64 (m, 2H), 4,25 – 3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 3,67 – 3,64 (m, 1H), 3,58 – 3,56 (m, 3H).

Пример 257. Исследования изменения массы белков.

Необработанный белок FGFR4 (полученный в SignalChem (способ а в табл. 9) или Invitrogen (способ б в табл. 9) и соединение согласно настоящему изобретению (10-кратный избыток соединения по сравнению с белком) инкубировали в течение 60 мин. После инкубации 5 мкл аликвоты образцов разбавляли 15 мкл 0,2% ТФУ, после чего удаляли соли согласно протоколу micro C4 ZipTip, добавление проводили непосредственно к мишени MALDI с использованием синапиновой кислоты в виде десорбционной матрицы (10 мг/мл в 0,1% ТФУ:ацетонитрил, 50:50, (об./об.)). Центр масс FGFR4 в контрольном образце сравнивали с центром масс FGFR4, который инкубировали с соединением согласно настоящему изобре-

тению. Сдвиг центра масс обработанного FGFR4 по сравнению с необработанным FGFR4 делили на молекулярную массу соединения согласно настоящему изобретению. Указанное вычисление давало процентное содержание модифицированного белка после часовой инкубации. В указанном исследовании подтверждали или опровергали ковалентное связывание мишени FGFR4 с исследуемым соединением (т.е. определяли наличие изменения массы белка). Например, для определения изменения массы FGFR4 с использованием I-1 необработанный FGFR4 (Invitrogen, кат. № P3054) инкубировали отдельно и совместно с I-1 (10-кратный избыток I-1 по сравнению с белком). Через 60 мин разбавляли образцы белка и проводили подготовку согласно приведенному выше описанию. Проводили сравнение центра масс белка (m/z 42761,7; как показано на графике А на фиг. 1) с центром масс обработанного белка (m/z 43350,2; как показано на графике В на фиг. 1). Сдвиг центра масс в 589 да (87%) указывал на полноту модификации FGFR4 под действием I-1. Таким образом исследовали и другие соединения. Результаты указанных экспериментов приведены в табл. 9.

В табл. 9-11 показана активность отдельных соединений согласно настоящему изобретению в различных исследованиях FGFR. Номера соединений, приведенных в табл. 9-11, соответствуют номерам соединений, приведенным выше.

Соединения, обладающие активностью, обозначенной как "А" имели $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50} \leq 100$ нМ; соединения, обладающие активностью, обозначенной как "В", имели значение $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$, составляющее 101-500 нМ; соединения, обладающие активностью, обозначенной как "С", имели значение $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50}$, составляющее 501- 999 нМ; соединения, обладающие активностью, обозначенной как "D", имели $EC_{50}/IC_{50}/GI_{50} \leq 1000$ нМ.

Соединения, обладающие активностью, обозначенной как "Е", обеспечивали изменение массы $\geq 70\%$; соединения, обладающие активностью, обозначенной как "F", обеспечивали изменение массы, составляющую 31-69%; соединения, обладающие активностью, обозначенной как "G", обеспечивали изменение массы $\leq 30\%$.

Таблица 9
Краткие данные изменения массы под
действием исследуемых соединений

Соед.	MC FGFR4	Способ
I-1	E	a
I-2	E	a
I-3	F	a
I-5	E	a
I-7	F	a
I-8	F	a
I-9	F	a
I-10	G	a
I-11	F	a
I-12	E	a
I-13	E	a
I-14	E	a
I-15	E	a
I-17	E	a
I-19	E	a
I-20	F	a
I-21	F	a
I-23	E	a
I-24	E	a
I-25	E	a

I-26	E	a
I-28	F	a
I-30	F	a
I-31	E	a
I-32	F	a
I-33	F	a
I-34	E	a
I-35	E	a
I-36	F	a
I-38	E	a
I-42	F	a
I-43	E	b
I-44	E	b
I-45	F	b
I-46	G	a
I-47	E	a
I-48	E	a
I-49	E	a
I-50	E	a
I-52	F	a
I-54	F	a
I-55	F	a
I-57	F	a
I-58	F	a
I-64	E	b
I-66	G	b
I-69	E	b
I-82	F	b
I-83	E	b
I-117	E	b
I-155	E	a
I-179	E	a
I-180	F	a
I-181	E	a
I-232	G	a
I-233	G	a
I-236	G	a
I-237	G	a
I-238	G	a
I-241	E	a

Пример 257. Протокол исследования Omnia для определения активности в отношении фермента FGFR 4.

10X маточный раствор FGFR4-WT (PR4380C или P3054) (получали в Invitrogen, Carlsbad, CA), соответствующий способу a, приведенному в табл. 10, получали согласно приведенному ниже описанию. В качестве альтернативы 10X маточный раствор FGFR4-WT (F01-11G) (SignalChem, Richmond, BC), соответствующий способу b, приведенному в табл. 10, получали согласно приведенному ниже описанию. 1,4X раствор АТФ (AS001A) и 5X конъюгированный пептидный субстрат Tyr-Sox (KNZ3101) готовили в 1X буфере для киназной реакции, состоящем из 20 мМ Tris, pH 7,5, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТА, 5 мМ β-глицерофосфата, 5% глицерина (10X маточный раствор, KB002A) и 0,2 мМ DTT (DS001A). 5 мкл FGFR4 отбирали при помощи пипетки в 384-луночный белый планшет для микротитрования с несвязывающей поверхностью Corning (#3574) (Corning, NY), содержащий 0,5 мкл 100% ДМСО. Последовательное разбавление соединений проводили на Tecan EVO100. В каждую лунку во второй раз добавляли 10 мкл субстрата Tyr-Sox FGFR4 и запускали киназные реакции путем добавления 35 мкл 1,4×АТФ. Прохождение реакций отслеживали каждую 71 с в течение 240 мин при $\lambda_{\text{возб}}360/\lambda_{\text{исп}}485$ на анализаторе планшетов Synergy производства BioTek (Winooski, VT). По завершении каждого исследования проводили анализ кривых процесса для каждой лунки для определения линейной кинетики реакции и статистических параметров соответствия (R^2 , 95% доверительный интервал, абсолютная сумма квадратов).

Начальную скорость (от 0 до ~60 мин) каждой реакции определяли по коэффициенту наклона графика зависимости флуоресценции в относительных единицах от времени (секунды), затем строили график зависимости от концентрации ингибитора для оценки IC₅₀ по зависимости log[ингибитор] от ответа (модель с изменяемым коэффициентом наклона в GraphPad Prism из программного обеспечения GraphPad Software (San Diego, CA)).

Способы:

а) [FGFR4-WT]=10 нМ, [АТФ]=300 мкМ, [Y10-Sox]=10 мкМ (АТФ $K_{\text{Мapp}} \sim 300$ мкМ),

б) [FGFR4-WT]=2,5 нМ, [АТФ]=250 мкМ, [Y10-Sox]=10 мкМ (АТФ $K_{\text{Мapp}} \sim 250$ мкМ),
tools.invitrogen.com/content/sfs/manuals/omnia_kinase_assay_man.pdf.

Результаты указанных экспериментов, выраженные как IC_{50} , подтверждают способность соединений согласно настоящему изобретению ингибировать активность фермента FGFR и показаны в табл. 10.

Таблица 10

Краткие данные действия исследуемых соединений в отношении ферментов

Соед.	FGFR4 IC_{50} (нМ)	Способ
I-1	A	a
I-2	A	b
I-3	A	b
I-5	A	a
I-6	C	b
I-7	C	b
I-8	A	b
I-9	A	b
I-10	D	b
I-11	C	b
I-12	B	b
I-13	B	b
I-14	A	b
I-15	A	b
I-17	A	a
I-18	D	b
I-19	B	a
I-20	A	b
I-21	A	a
I-22	C	a
I-23	A	b
I-24	A	b
I-25	B	b
I-26	A	b
I-27	A	a
I-28	A	a
I-29	B	a
I-30	A	a
I-31	A	a
I-32	A	a
I-34	A	a
I-35	A	a
I-36	A	a
I-37	B	a
I-38	C	a
I-39	D	a
I-40	A	a
I-41	A	a
I-42	A	a
I-43	A	a
I-44	A	a
I-45	D	a
I-46	D	a
I-47	A	a

036160

I-48	A	a
I-49	A	a
I-50	A	a
I-51	D	a
I-52	C	a
I-53	A	a
I-54	A	a
I-55	A	a
I-56	A	a
I-57	A	a
I-58	A	a
I-59	A	a
I-60	A	a
I-61	A	a
I-62	A	a
I-63	A	a
I-64	A	a
I-65	A	a
I-66	D	a
I-67	A	a
I-68	B	a
I-69	A	a
I-70	A	a
I-73	B	a
I-74	A	a
I-75	A	a
I-76	C	a
I-77	A	a
I-78	A	a
I-79	B	a
I-80	B	a
I-81	B	a
I-82	A	a
I-83	B	a
I-84	C	a
I-85	A	a
I-86	A	a

036160

I-87	A	a
I-88	A	a
I-89	A	a
I-90	A	a
I-91	A	a
I-92	A	a
I-93	D	a
I-94	D	a
I-95	A	a
I-96	D	a
I-97	A	a
I-98	A	a
I-99	A	a
I-100	A	a
I-101	B	a
I-102	A	a
I-103	A	a
I-104	A	a
I-105	B	a
I-106	B	a
I-107	D	a
I-108	A	a
I-109	A	a
I-110	A	a
I-111	C	a
I-112	A	a
I-113	A	a
I-114	A	a
I-115	B	a
I-116	A	a
I-117	A	a
I-118	D	a
I-119	D	a
I-120	D	a
I-121	A	a
I-122	B	a
I-123	A	a

036160

I-124	A	a
I-125	B	a
I-126	A	a
I-127	A	a
I-128	B	a
I-129	A	a
I-130	A	a
I-131	A	a
I-132	A	a
I-133	A	a
I-134	A	a
I-135	A	a
I-136	A	a
I-137	A	a
I-138	B	a
I-139	A	a
I-140	B	a
I-141	A	a
I-142	A	a
I-143	A	a
I-144	A	a
I-145	A	a
I-146	A	a
I-147	A	a
I-148	A	a
I-149	A	a
I-150	A	a
I-151	A	a
I-152	A	a
I-153	A	a
I-154	B	a
I-155	A	a
I-181	A	b
I-185	D	a
I-186	A	a
I-196	A	a
I-198	A	a

036160

I-200	A	a
I-201	A	a
I-202	A	a
I-204	A	a
I-205	B	a
I-206	A	a
I-207	D	a
I-208	C	a
I-209	D	a
I-210	A	a
I-211	A	a
I-212	A	a
I-213	A	a
I-214	A	a
I-215	A	a
I-216	A	a
I-217	A	a
I-218	D	a
I-219	B	a
I-220	D	a
I-221	D	a
I-222	D	a
I-223	A	a
I-228	B	a
I-232	A	b
I-233	A	b
I-234	B	b
I-235	B	b
I-236	B	b
I-237	B	a
I-238	A	a
I-241	A	a
I-240	D	a
I-242	A	a
I-243	A	a
I-244	A	a
I-245	A	a

036160

I-246	B	a
I-247	B	a
I-248	A	a
I-249	A	a
I-250	A	a
I-251	A	a
I-252	A	a
I-253	A	a
I-254	A	a
I-255	C	a
I-256	A	a
I-257	A	a
I-258	A	a
I-259	A	a
I-260	A	a
I-261	A	a
I-262	A	a
I-263	A	a
I-264	A	a
I-265	A	a
I-266	A	a
I-267	A	a
I-268	A	a
I-269	A	a
I-270	A	a
I-271	A	a
I-272	A	a
I-273	A	a
I-274	A	a
I-275	A	a
I-276	A	a
I-277	A	a
I-278	A	a
I-279	A	a
I-280	A	a
I-281	A	a
I-282	A	a

I-283	C	a
I-284	A	a
I-285	A	a
I-286	A	a
I-287	A	a
I-288	A	a
I-289	A	a
I-290	A	a
I-291	A	a
I-292	A	a
I-293	B	a
I-294	A	a
I-295	A	a
I-296	A	a
I-297	A	a
I-298	A	a
I-299	A	a
I-300	A	a
I-301	A	a
I-302	A	a
I-303	A	a
I-304	A	a
I-305	A	a
I-306	A	a
I-307	A	a
I-308	A	a
I-309	A	a

Пример 258. Сигнальная система FGFR4.

Подготовка клеток.

Использовали клетки MDA-MB-453 (карцинома груди) и Huh7 (печеночноклеточная карцинома). Клетки Huh7 выращивали в DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA), дополненной 10% ЭБС (Invitrogen) и 1% пенициллином-стрептомицином (P/S, Lonza, Walkersville, MD). Клетки MDA-MB-453 выращивали в полной RPMI 1640 (Invitrogen), дополненной 10% ЭБС и 1% P/S. Все клетки поддерживали и выращивали в виде однослойных культур при 37°C, 5% CO₂ в инкубаторе с влажной камерой.

В случае исследований MSD и ELISA общие антитела к FGFR4 получали в R&D Systems (Minneapolis, MN), которые использовали в разбавлении 1:500. Для исследования иммуноблоттинга (вестерн-блоттинг) общие антитела к FGFR4 получали в Santa Cruz (Santa Cruz, CA) и использовали в разбавлении 1:1000. Антитела к фосфо-FGFR получали в Cell Signaling (Danvers, MA) или R&D Systems и использовали в разбавлении 1:1000. Антитела к фосфо-FGFR, полученные в Cell Signaling, использовали для иммуноблоттинга, тогда как антитела к фосфо-FGFR, полученные в R&D, использовали для исследований MSD и ELISA. Вторичные антитела использовали в разбавлении 1:10000. Козье антимишное антитело IgG IRDye 800CW получали в LiCor Biosciences (Lincoln, NE), и козий антикроличий IgG Alexa Fluor 680 получали в Invitrogen. Антикроличьи антитела с сульфид-меткой и антитела к стрептавидину с сульфид-меткой получали в Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) и использовали в разбавлении 1:1000 и 1:5000, соответственно.

Иммуноблоттинг (вестерн-блоттинг, WB) - способ A (только для MDA-MB-453).

В случае сигнальной системы клеток MDA-MB-453 клетки выращивали в 96-луночных планшетах с покрытием поли-D-лизина (BD Bioscience, San Jose, CA) до достижения 90% конfluence, а затем инкубировали в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 16-18 ч. Затем клетки обрабатывали 5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 или 0,005 мкМ исследуемым соединением в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 1 ч. После обработки клетки промывали холодным PBS (Invitrogen) и немедленно проводили лизис путем 3× замораживания/размораживания в 32 мкл холодного буфера для экстракции клеток (Invitrogen), дополненного ингибитором протеазы Complete (Roche, Indianapolis, IN) и ингибиторами фосфатазы PhosphoSTOP (Roche).

Концентрации белка MDA-MB-453 определяли при помощи анализа исследования BCA (Pierce, Rockford, IL). 50-100 мкг образец каждого лизата отделяли путем ДСН-ПААГ с градиентом 4-12% (Invitrogen), переносили на нитроцеллюлозную мембрану (Biorad, Hercules, CA) и проводили зондирование с использованием специфических антител. Проводили количественную оценку сигналов фосфо-белка с использованием системы визуализации инфракрасного излучения Odyssey Infrared Imaging (Li-Cor Biosciences).

Для исследования сигнальной системы фосфо-FGFR в пятна вводили зонды антител к фосфо-FGFR (Y653/Y654) и общих антител к FGFR. Сигнал фосфо-FGFR нормировали по общей экспрессии FGFR

для каждого образца. Результаты указаны в виде % по сравнению с ДМСО, используемым в качестве контроля. Проводили подстановку нормированных данных при помощи программы анализа сигмоидальных кривых (Graph Pad Prism, версия 5) с переменным коэффициентом наклона для определения значений EC_{50} . Результаты приведены в табл. 11 в столбце, озаглавленном " EC_{50} в отношении сигнальной системы (нМ)".

Среднемасштабное исследование (MSD) - способ В (для MDA-MB-453 и Huh7).

Клетки MDA-MB-453 и Huh7 выращивали в 96-луночных планшетах с покрытием-D-лизина (BD Bioscience, San Jose, CA) до достижения 90% конfluenceности. Затем клетки инкубировали в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 16-18 ч, а затем обрабатывали 5, 1,67, 0,56, 0,185, 0,068, 0,021 или 0,007 мкМ исследуемым соединением в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 1 ч. После обработки клетки промывали холодным (Invitrogen) и немедленно проводили лизис путем 3X замораживания/размораживания в 32 мкл холодного буфера для экстракции клеток (Invitrogen), дополненного ингибитором протеазы Complete (Roche) и ингибиторами фосфатазы PhosphoSTOP (Roche).

В планшеты MSD (Meso Scale Discovery) наносили покрытие общих антител к FGFR-4 в течение ночи при 4°C. В планшет MSD добавляли лизат (25 мкл) в течение ночи при 4°C. Сигналы MSD получали путем инкубации с антителами к фосфо-FGFR (R&D Systems) и антикриоличьими антителами с сульфидометкой (Meso Scale) в течение 2 ч при комнатной температуре. Результаты указаны в виде % относительно ДМСО, используемого в качестве контроля. Проводили подстановку данных с использованием программы анализа сигмоидальной кривой (Graph Pad Prism, версия 5) с переменным коэффициентом наклона для определения значений EC_{50} . Результаты приведены в табл. 11 в столбце, озаглавленном " EC_{50} в отношении сигнальной системы (нМ)".

ELISA-способ С (только для MDA-MB-453).

Клетки MDA-MB-453 выращивали в 96-луночных планшетах с покрытием поли-D-лизина (BD Bioscience, San Jose, CA) до достижения 90% конfluenceности. Затем клетки инкубировали в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 16-18 ч. Затем клетки MDA-MB-453 обрабатывали 5, 1,67, 0,56, 0,185, 0,068, 0,021 или 0,007 мкМ исследуемым соединением в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение 1 ч. После обработки клетки MDA-MB-453 промывали холодным PBS (Invitrogen) и немедленно проводили лизис путем 3X замораживания/размораживания в 32 мкл холодного буфера для экстракции клеток (Invitrogen), дополненного ингибитором протеазы Complete (Roche) и ингибиторами фосфатазы PhosphoSTOP (Roche). В планшеты Nunc-immuno (96-луночные; Sigma, St. Louis, MO) наносили покрытие общих антител к FGFR-4 в течение ночи при 4°C. В планшет добавляли лизат (25 мкл) в течение 2 ч при комнатной температуре. В лунки добавляли детектирующие антитела к фосфо-FGFR (100 мкл) в течение 2 ч при комнатной температуре, затем козы антикриоличьи антитела HRP (100 мкл) в течение 45 мин. Результаты указаны в виде % относительно ДМСО, используемого в качестве контроля. Проводили подстановку данных с использованием программы анализа сигмоидальной кривой (Graph Pad Prism, версия 5) с переменным коэффициентом наклона для определения значений EC_{50} .

Результаты указанных экспериментов подтверждают способность соединений согласно настоящему изобретению ингибировать сигнальную систему клеток, в которой задействовано фосфорилирование FGFR4. Результаты приведены в табл. 11 в столбце, озаглавленном " EC_{50} в отношении сигнальной системы (нМ)". Результаты для клеток MDA-MB-453 приведены под заголовком "pFGFR4 (MDA)", результаты для клеток Huh7 приведены под заголовком "pFGFR4 (Huh)".

Пример 259. Пролиферация клеток.

Клетки MDA-MB-453 и Huh7 помещали в соответствующую питательную среду, дополненную 5% ЭБС и 1% P/S в 96-луночные планшеты для тканевых культур (Corning), указанную в табл. 11. В случае клеток MDA-MB-453 и Huh7 начальная плотность составляла 5000 клеток на лунку. Клетки оставляли для осаждения на 4 ч, а затем обрабатывали 5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 или 0,005 мкМ исследуемым соединением в течение: 96 ч в случае MDA-MB-453 и 120 ч в случае клеток Huh7. Жизнеспособность клеток определяли путем CellTiter Glo (Promega, Madison, WI), результаты переводили в количество клеток с использованием стандартной кривой. Значения подавления роста (GI_{50}) определяли с использованием Graph Pad Prism. Результаты указанных экспериментов, которые подтверждают способность соединений подавлять рост клеток в FGFR-зависимых клеточных линиях, приведены в табл. 11, в столбцах, озаглавленных " GI_{50} в отношении пролиферации клеток (нМ)". Результаты для клеток MDA-MB-453 приведены под заголовком "MDA", а результаты для клеток Huh7 приведены под заголовком "Huh".

Пример 260. Исследование связывания мишени.

Для оценки уровня свободного белка FGFR4 использовали биотинилированный ковалентный зонд. Согласно описанию способа В, приведенному в примере 235, клетки MDA-MB-453 обрабатывали исследуемым соединением, промывали и проводили лизис. Каждый лизат (25 мкл) добавляли в 96-луночный планшет, затем добавляли 2 мкМ биотинилированного ковалентного зонда (I-127). Реакционные смеси инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь образцов и зонда переносили в планшет MSD с покрытием FGFR4 в течение 2 ч при комнатной температуре. Получали сигнал MSD с использованием антител к стрептавидину с сульфидометкой (Meso Scale) в течение 1 ч при комнатной температуре.

Результаты указаны как % относительно ДМСО, используемого в качестве контроля. Проводили подстановку данных с использованием программы анализа сигмоидальной кривой (Graph Pad Prism, версия 5) с переменным коэффициентом наклона для определения значений EC_{50} . Результаты указанных экспериментов подтверждают способность соединений согласно настоящему изобретению ковалентно модифицировать FGFR4 в клетках MDA-MB-453 согласно результатам оценки количества свободного белка FGFR4. Если соединение полностью (100%) ковалентно модифицирует FGFR4, то в результате должен отсутствовать свободный FGFR4, доступный для ковалентной модификации с использованием биотинилированного зонда и последующего связывания со стрептавидином и детектирования. Результаты приведены в табл. 11 в столбце, озаглавленном " EC_{50} в отношении связывания FGFR4 (нМ)".

Таблица 11

Краткие данные действия исследуемых соединений в отношении клеток

Соединение	EC_{50} в отношении сигнальной системы (нМ)		GI_{50} в отношении пролиферации клеток (нМ)		EC_{50} в отношении связывания FGFR4 (нМ)	Способ определения EC_{50} в отношении сигнальной системы
	pFGFR4 (MDA)	pFGFR4 (Huh)	MDA	HUH		
I-1	A	A	A	B	A	B
I-2	A		A	B		A
I-3	A		A	A	A	C
I-5	B	B	C	D	B	B
I-6	B	B	A	B		B
I-7	C					B
I-8	A	B	A	B	B	B
I-9	A	B	A	C	A	B
I-10	D					B
I-11	D					B
I-12	A		B		B	B
I-13	B	B	B	D	B	B
I-14	B					B
I-15	A		A		B	B
I-17	A		B		B	B
I-18	D					B
I-19	B	B	B	C	C	B

036160

I-20	A		A		B	B
I-21	A	A	B	C	B	B
I-22	D					B
I-23	A		A			B
I-24	A		A			B
I-25	A	B	A	C	B	B
I-26	A	A	A	A	A	B
I-28	A					B
I-30	B					B
I-31	B		B			B
I-32	A		C			B
I-33	B	D		D		B
I-34	A		C			B
I-35	B		B	C	B	B
I-36	B	B		D		B
I-38	D					B
I-40	D					B
I-41	B	B		D		B
I-42	B	A		D		B
I-43	C	D		B		B
I-44	A	A	B	D	B	B
I-45	D					B
I-46	D					B
I-47	B	C		D		B
I-48	B	B	C	D		B
I-49	C					B
I-50	B	B		D		B
I-52	D					B
I-54	B					B
I-55	A		B	B	B	B
I-56	A					B
I-57	A					B
I-58	B					B
I-59	B	B	C	D	B	B
I-60	B					B
I-61	B	B	B	C	B	B
I-62	A					B
I-63	B	A	B	B	B	B
I-64	B	B	B	D		B
I-65	B					B
I-66	D					B

036160

I-67	A		C			B
I-68	B	C	D	D		B
I-69	A	B	B	C		B
I-70	B					B
I-73	B					B
I-74	A					B
I-75	A		B			B
I-76	C	D		D		B
I-77	A		B			B
I-78	B		B			B
I-79	B	C				B
I-80	B	D		D		B
I-81	C	D		D		B
I-82	A		A			B
I-83	B	B	C	D		B
I-84	B					B
I-85	A		A	B		B
I-86	A		A			B
I-87	A	A	A	B		B
I-88	B	B	C	D		B
I-89	B					B
I-90	B		B			B
I-91	A		A			B
I-92	B		B			B
I-93	D					B
I-94	D					B
I-95	B	B	B	C	B	B
I-96	D					B
I-97	B	B	B	D		B
I-98	A	A	B	D		B
I-99	B	B	B	D		B
I-100	A	A	B	C		B
I-101	B					B
I-102	B	A		D		B
I-103	A		A	B		B
I-104	A	A	A	B		B
I-105	B	B		C		B
I-106	B	B		D		B
I-107	C	D		D		B
I-108	A		B			B
I-109	A		A			B

036160

I-110	A	A	B	C		B
I-111	C	D		D		B
I-112	B					B
I-113	B	B		C		B
I-114	B	B	B	B	B	B
I-115	B	B		D		B
I-116	A	A	A	B		B
I-117	A	A		B		B
I-118	D					B
I-119	D					B
I-120	D					B
I-121	A	A	B	C		B
I-122	B					B
I-123	A					B
I-124	A	A	A	B		B
I-125	C	D		D		B
I-126	A	A	A	B	A	B
I-127	B	B		D		B
I-128	D					B
I-129	B					B
I-130	A					B
I-131	A	A	A	B		B
I-132	B	B		D		B
I-133	A	A	A	B		B
I-134	A		A		A	B
I-135	A		A			B
I-136	A		A			B
I-137	B	B		C		B
I-138	B	B		D		B
I-139	B	B		C		B
I-140	B	B		C		B
I-141	A					B
I-142	B					B
I-143	B	B				B
I-144	A					B
I-145	A					B
I-146	B	B		D		B
I-147	A					B
I-148	A					B
I-149	A			A		B
I-150	A					B

036160

I-151	C	D		D		B
I-152	A					B
I-153	A	A		B		B
I-154	B	D		D		B
I-155	B	D				B
I-179	A		B	B		A
I-180	A					C
I-181	A					B
I-185	B	D		D		B
I-186	A	A		A		B
I-198		A		B		
I-200		B				
I-201		B		C		
I-204		A				
I-205		B				
I-206		A		A		
I-207		D				
I-208		D				
I-209		D				
I-210		A		B		
I-211		A		A		
I-212		A		A		
I-213		A		A		
I-214		B		B		
I-215		A		B		
I-216		B		B		
I-217		A		A		
I-218		D				
I-219		C				
I-220		D				
I-221		D				
I-223		A		B		
I-228		B		B		
I-232	A					A
I-233	A					A
I-234	B		D		D	A
I-235	C					B
I-236	B				D	B
I-237	B					B
I-238	A	A		A		B
I-241	A	A	A	A	A	B

I-240		D		D		
I-242		A		A		
I-243		A				
I-244		A				
I-245		A				
I-246		B				
I-247		A				
I-248		A		A		
I-249		A				
I-250		A				
I-251		A				
I-252		A				
I-253		A				
I-254		A		B		
I-255		C				
I-256		A				
I-257		A		B		
I-258		A				
I-259		A		B		
I-260		A				
I-261		A				
I-262		A	B	B		
I-263		A				
I-264		A				
I-265		A				
I-266		B				
I-267		A				
I-268		A				
I-269		A	A	B		
I-270		A	A	B		
I-271		A				
I-272		A	A	B		
I-273		A		C		
I-274		A				
I-275		A	A	B		
I-276		A	A	B		
I-277		A	B	D		
I-278		A				
I-279		A	A	A		
I-280		A	A	A		
I-281		A	B	A		
I-282		B				
I-283		B				
I-284		B				
I-285		A	A	A		
I-286		A				
I-287		A				
I-288		A				
I-289		A	A	C		
I-290		A		A		
I-291		A		A		
I-292		A		A		
I-293		B				
I-294		A		B		
I-295		A		A		
I-296		A				
I-297		B				
I-298		A		A		
I-299		A		B		
I-300		A				
I-301		A		A		
I-302		A		B		
I-303		A		B		
I-304		A				
I-305		A				
I-306		A				
I-307		A		B		
I-308		A		B		
I-309		A		B		

Пример 261. Эксперимент с периодом вымывания.

Клетки MDA-MB-453 помещали в соответствующую питательную среду, дополненную 10% ЭБС и 1% P/S до достижения 90% конfluenceности в 12- или 96-луночные планшеты для тканевых культур. Клетки оставляли осесть на 4 ч, а затем выдерживали в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% ЭБС) в течение ночи.

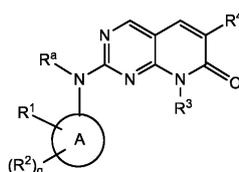
На следующее утро удаляли среду и клетки обрабатывали 1000-2000 нМ исследуемым соединением в среде с низким содержанием сыворотки в течение 1 ч. Клетки промывали для удаления исследуемого соединения (3X) с использованием PBS (Invitrogen). В одной группе клеток немедленно проводили лизис, как указано выше, и отмечали как момент времени 0 ч. Оставшиеся клетки инкубировали совместно с соответствующей полной питательной средой (10-20% FBS) в течение 1, 2, 4, 8, 16 (в определенных случаях) и 24 ч. Для всех моментов времени проводили контрольные опыты с ДМСО (0,5%).

Типовые данные приведены на фиг. 2 и 3. Данные, приведенные на фиг. 2, подтверждают, что типовое соединение I-69 обеспечивает долгосрочное ингибирование аутофосфорилирования FGFR4, что определяли путем детектирования фосфорилированного FGFR4 (pFGFR4) после промывки клеток. График, приведенный на фиг. 2, подтверждает, что ингибирование pFGFR4 соответствует скорости повторного синтеза FGFR4 в исследуемых клетках (T1/2 ~4-8 ч). В данных, приведенных на фиг. 3, показано сравнение продолжительности действия соединения, обеспечивающего ковалентную модификацию (необратимую), I-1, и соответствующего аналога, обеспечивающего нековалентную модификацию (обратимую), I-234. I-1, ковалентно модифицирующее FGFR4, обладало долгосрочным действием, что соответствовало скорости повторного синтеза FGFR4 в клетках, тогда как I-234 не оказывало долгосрочного действия после вымывания.

Несмотря на то что в настоящем описании описан ряд вариантов реализации настоящего изобретения, следует понимать, что типовые примеры можно изменять для обеспечения других вариантов реализации, в которых применяют соединения и способы согласно настоящему изобретению. Таким образом, следует понимать, что объем настоящего изобретения определен прилагаемой формулой изобретения, но не конкретными вариантами реализации, приведенными в качестве примеров.

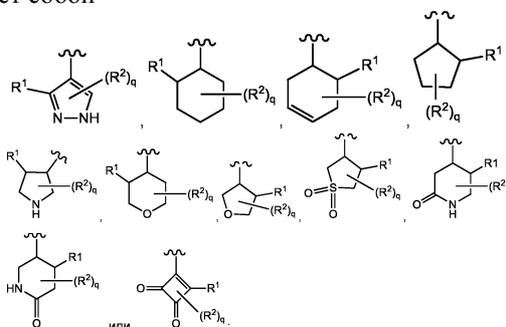
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I-h

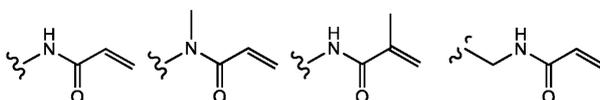


I-h

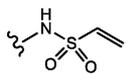
или его фармацевтически приемлемая соль,
где кольцо А представляет собой



R¹ представляет собой

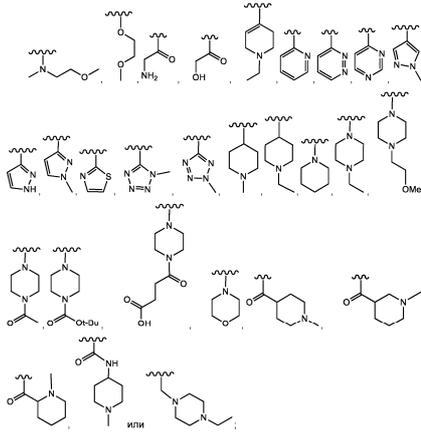


и



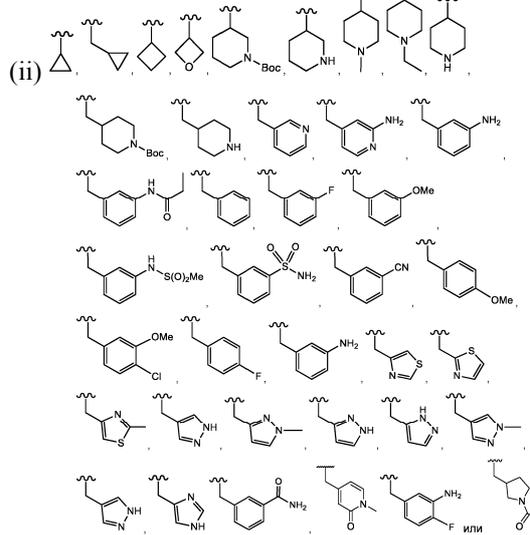
каждый R² независимо представляет собой:

(i) C₁₋₆алкил, галоген, -(C₁₋₄)галогеналкил, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂ или -N(R)₂ или



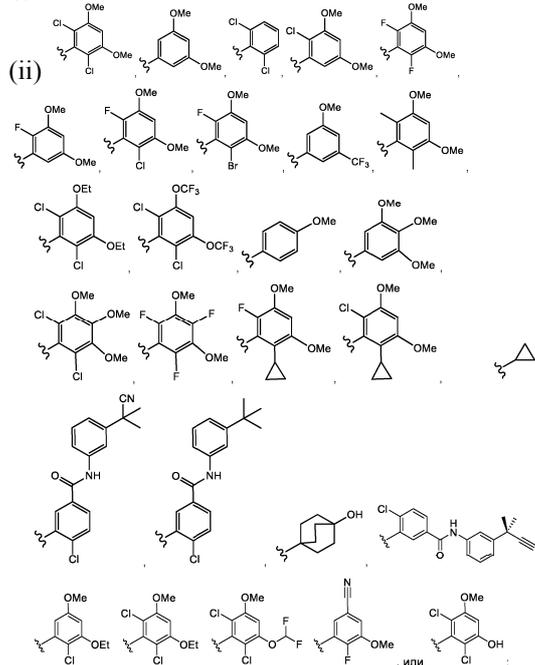
где каждый R независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил;
R³ представляет собой:

(i) водород, C₂₋₆алкенил или C₁₋₆алкил, где C₁₋₆алкил возможно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OR' или -C(O)O(C₁₋₆алкила); или



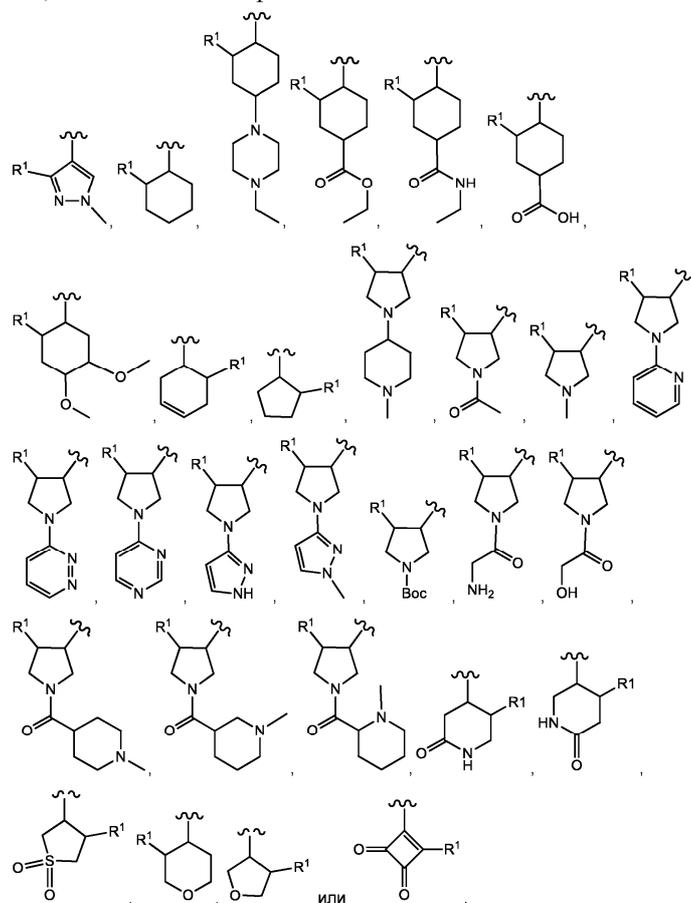
каждый R¹ независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил;
R⁴ выбран из:

(i) C₁₋₆алкила или

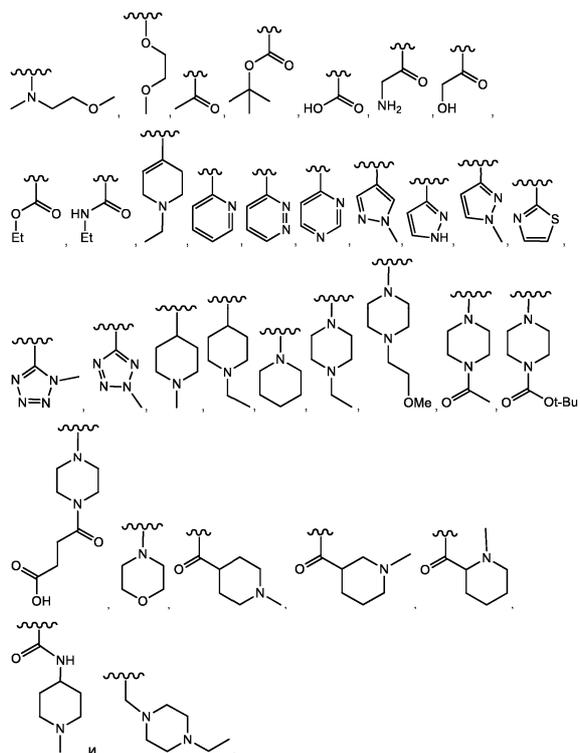


R^a представляет собой водород и q равно 0-2.

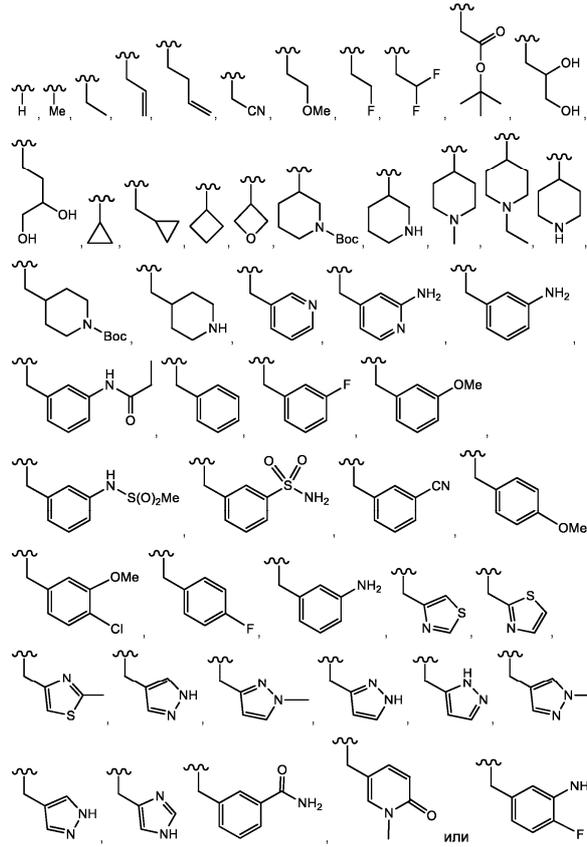
2. Соединение по п.1, где кольцо А выбрано из



3. Соединение по п.2, где каждый из R^2 независимо представляет собой $-CH_3$, $-Cl$, $-F$, $-CF_3$ или $-OMe$ или выбран из

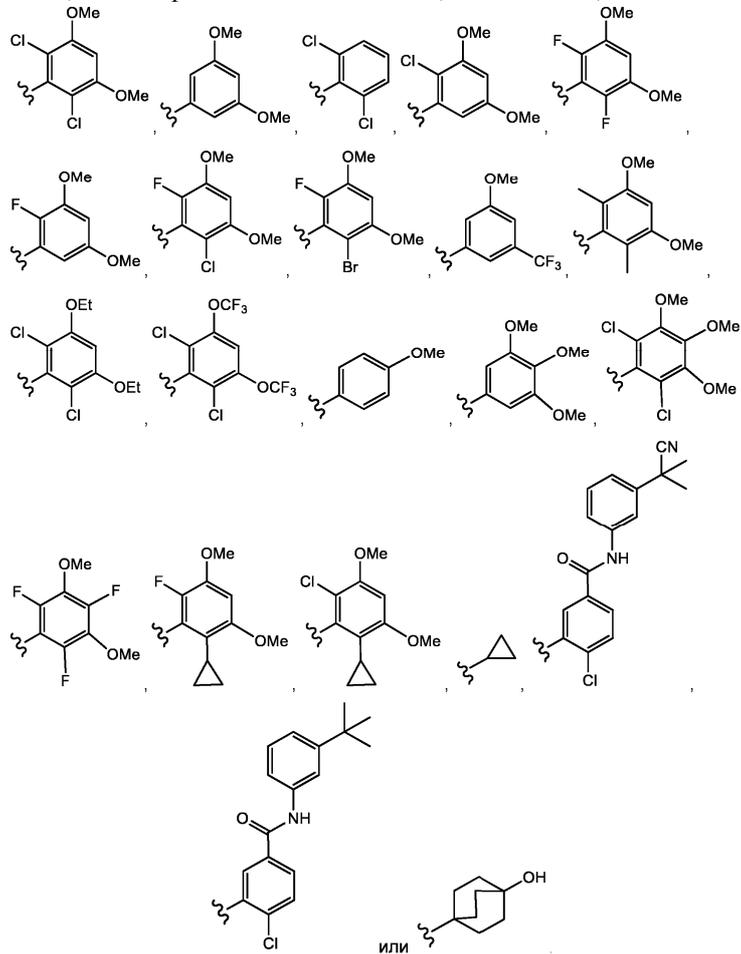


4. Соединение по п.1, где R³ представляет собой

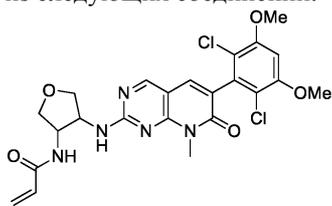


5. Соединение по п.1, где R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил.

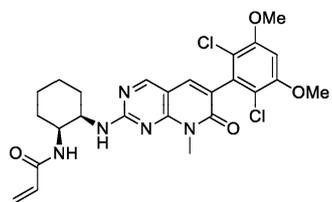
6. Соединение по п.1, где R⁴ представляет собой этил, циклогексил,



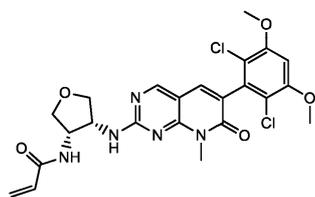
7. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:



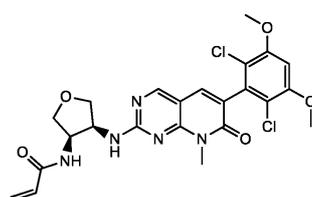
I-211



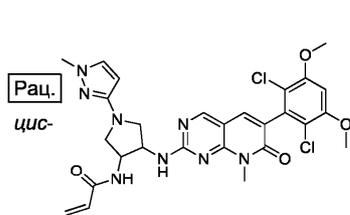
I-223



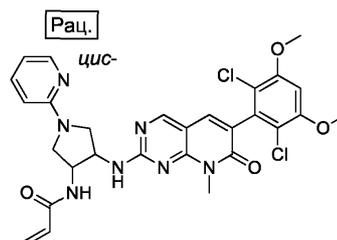
I-240



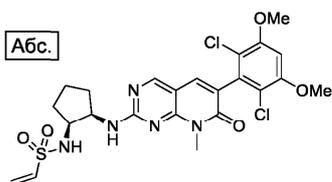
I-241



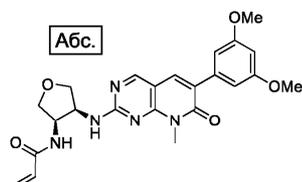
I-248



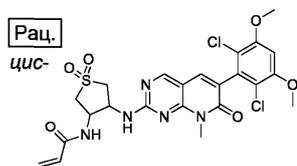
I-252



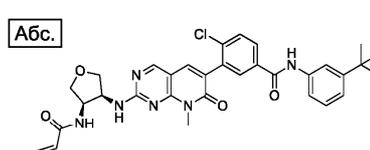
I-253



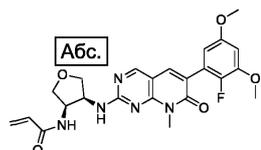
I-255



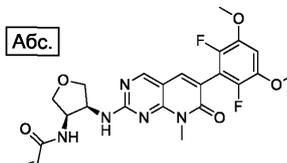
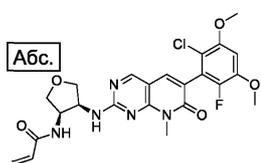
I-256



I-265



I-274

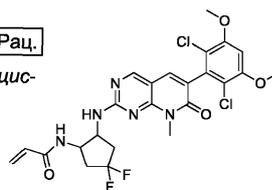


I-279

I-281

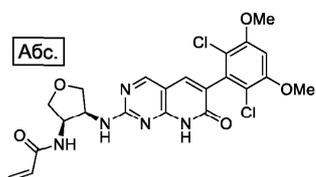
Рац.

цис-



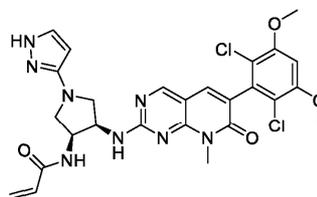
I-288

Абс.



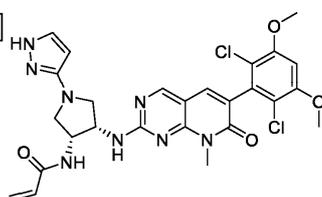
I-290

Абс.



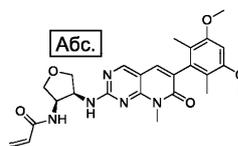
I-292

Абс.



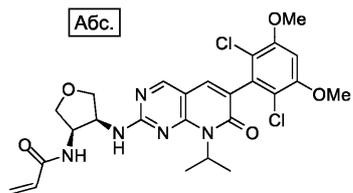
I-293

Абс.



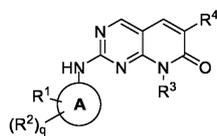
I-294

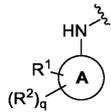
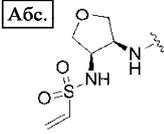
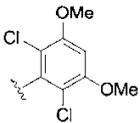
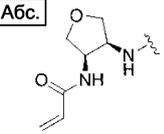
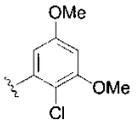
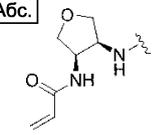
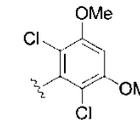
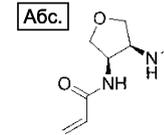
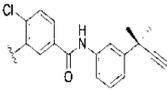
Абс.



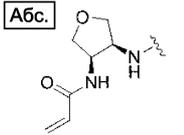
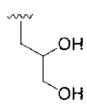
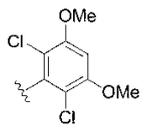
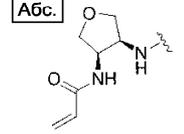
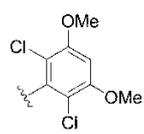
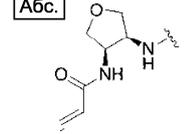
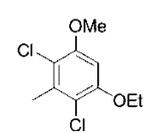
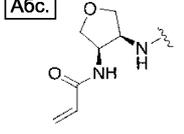
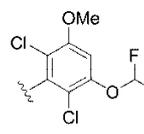
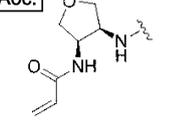
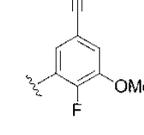
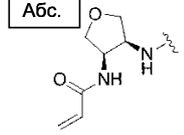
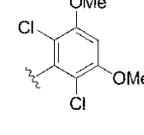
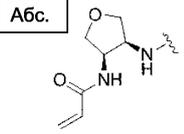
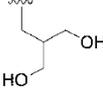
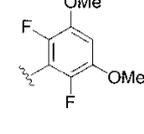
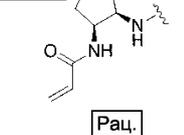
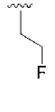
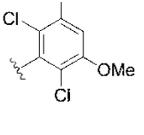
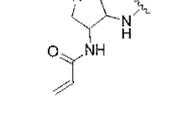
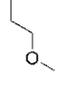
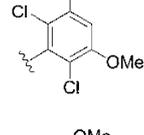
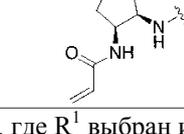
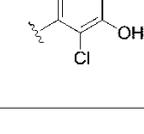
I-296; или

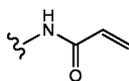
выбранное из



ID		R ³	R ⁴
I-250			
I-254			
I-262			
I-266			

I-273	<p>Рац.</p> <p>цис</p>		
I-280	<p>Абс.</p>		
I-284	<p>HO R+S¹ смесь</p> <p>S/R²</p> <p>R/S</p> <p>цис-диамин</p>		
I-297	<p>Абс.</p>		
I-302	<p>Рац.</p> <p>цис</p>		
I-306	<p>Абс.</p>		

I-309	Абс. 		
I-295	Абс. 		
I-291	Абс. 		
I-287	Абс. 		
I-283	Абс. 		
I-303	Абс. 		
I-305	Абс. 		
I-304	Абс. 		
I-311	Рац. <i>цис</i> 		
I-312	Абс. 		

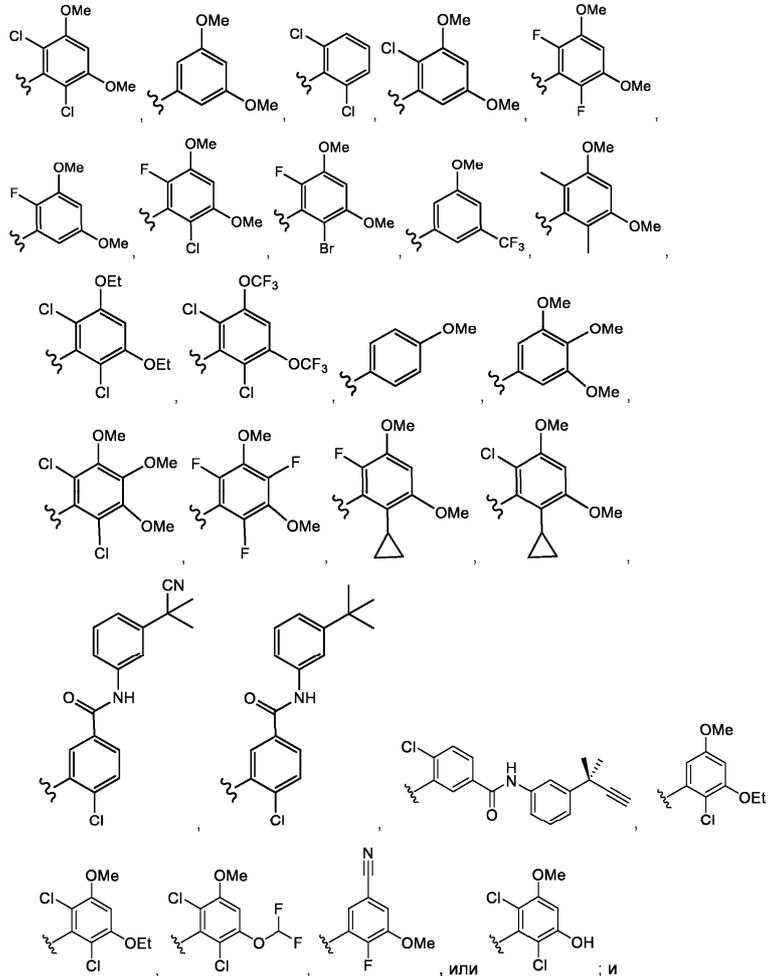
8. Соединение по п.1, где R¹ выбран из

9. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного FGFR4, содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или вещество-носитель.

10. Соединение по п.1, где

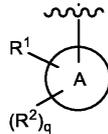
R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой

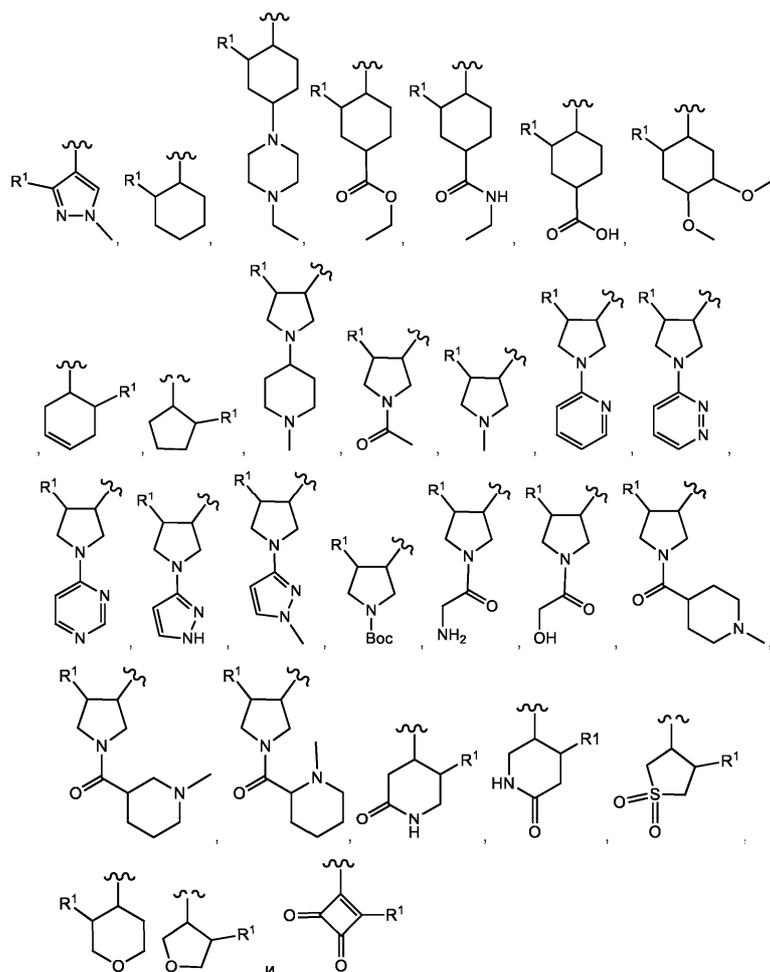


R^a представляет собой водород.

11. Соединение по п.10, где



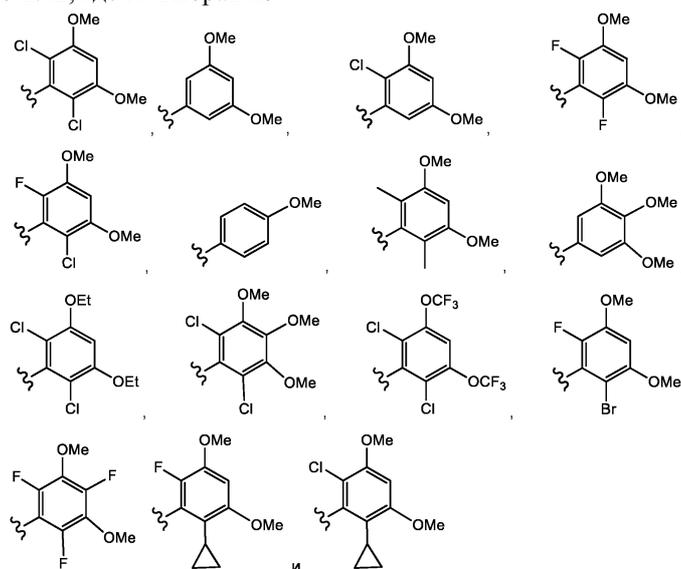
выбран из



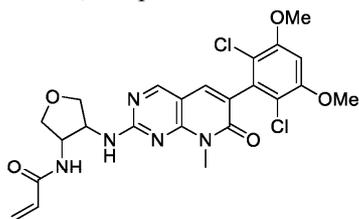
12. Соединение по п.10, где R^1 представляет собой



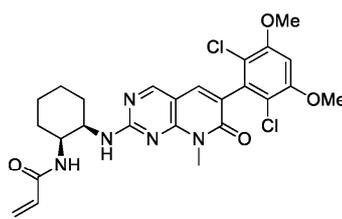
13. Соединение по п.12, где R^4 выбран из



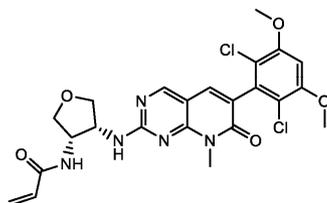
14. Соединение по п.1, выбранное из



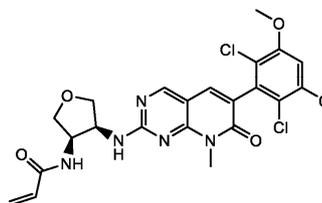
I-211



I-223



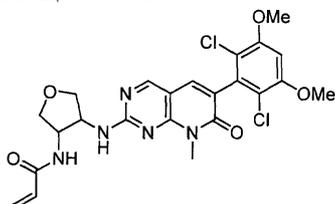
I-240



I-241

или его фармацевтически приемлемая соль.

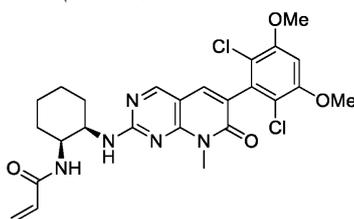
15. Соединение по п.1, представляющее собой



I-211

или его фармацевтически приемлемую соль.

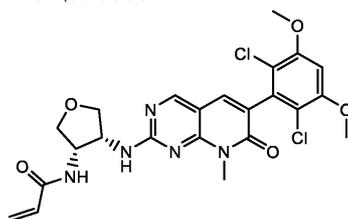
16. Соединение по п.1, представляющее собой



I-223

или его фармацевтически приемлемую соль.

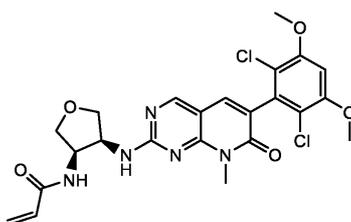
17. Соединение по п.1, представляющее собой



I-240

или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по п.1, представляющее собой



I-241

или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного FGFR4, содержащая соединение по п.10 и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель

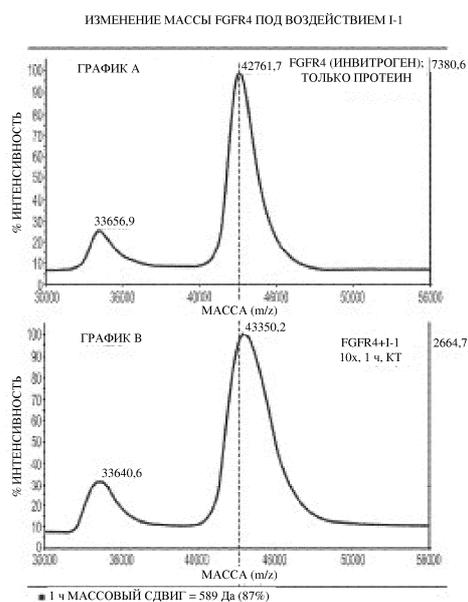
или вещество-носитель.

20. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного FGFR4, содержащая соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или вещество-носитель.

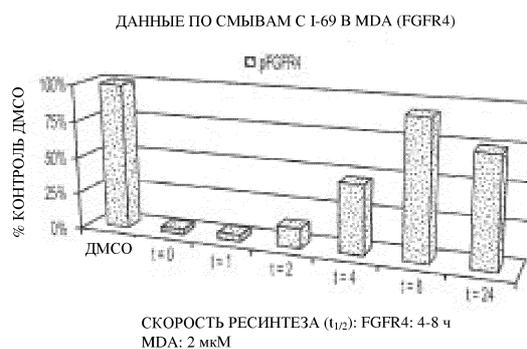
21. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного FGFR4, содержащая соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или вещество-носитель.

22. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного FGFR4, содержащая соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или вещество-носитель.

23. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного FGFR4, содержащая соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или вещество-носитель.

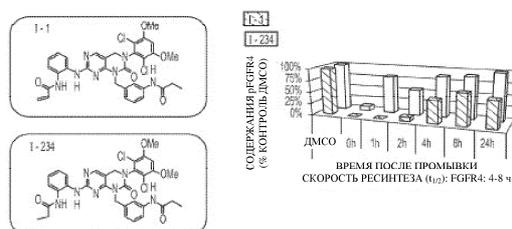


Фиг. 1



Фиг. 2

I-1 ДЕМОНСТРИРУЕТ ДОЛГОСРОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (PDA) СОГЛАСУЮЩЕЕСЯ СО СКОРОСТЬЮ ОБРАЩЕНИЯ FGFR4, ТОГДА КАК ОБРАТИМЫЙ АНАЛОГ I-234 НЕ ДЕМОНСТРИРУЕТ PDA



Фиг. 3

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ АМИНОКИСЛОТ В FGFR4 (SEQ ID NO. 1)

10	20	30	40	50	60
MRLLLALLGV	LLSVPGPPVL	SLEAEEVEL	EPCLAPSLAQ	OEOELTVALG	QPVRLCCGRA
70	80	90	100	110	120
ERGGHWYKEG	SRLAPAGRWR	GWRGRLEIAS	FLPEDAGRVL	CLARGSMIVL	QNLTLITGDS
130	140	150	160	170	180
LTSNDDEDP	KSHRDPNSRH	SYRQOAPYWT	HPQRMKKLH	AVPAGNTVKF	RCPAAGNPTP
190	200	210	220	230	240
TIRWLKGGQA	FHGENRIGGI	RLRHQHWSLV	MESVVPSPDRG	TYTCLVENAV	GSIRYNYLLD
250	260	270	280	290	300
VLESPHRPI	LOAGLPANTT	AVVGSDELL	CKVYSDAQPH	IQWLKHIVIN	GSSFADGDFP
310	320	330	340	350	360
YVQVLKTADI	NSSEVEVLYL	RNVSAEDAGE	YTCLAGNSIG	LSYQSAWLTIV	LPEEDPTWTA
370	380	390	400	410	420
AAPARYTDI	ILYASGSLAL	AVLLLAGLY	RGQALHGRHP	RPPATVQKLS	RFPLARQFSL
430	440	450	460	470	480
ESGSGKSSS	SLVRGRLSS	SGPALLAGLV	SLDLPLDPLW	BFPDRDLVLG	KPLGEGCFQQ
490	500	510	520	530	540
VVRAEAFGMD	PARPDQASTV	AVKMLKDNAS	DKDLADLVSE	MEVMKLGIRH	KNIINLLGVC
550	560	570	580	590	600
TQEGPLYVIV	ECAAAGNLR	FLRARRPPGP	DLSPDGPRSS	EGPLSFPVLV	SCAYQVARGM
610	620	630	640	650	660
OYLESRKH	RDLAARNVVL	TEDNVMKAD	FGLARGVHHI	DYYKTSNGR	LPVKWMAPEA
670	680	690	700	710	720
LFDRVYTHOS	DWWSFGILLW	EIFTLGGSPY	PGIPVEELFS	LLREGHRMDR	PPHCPELYG
730	740	750	760	770	780
LMRECWHAAP	SQRPTFKQLV	EALDKVLLAV	SEELYDLRLT	FGPYSPSGGD	ASSTCSSSDS
790	800				
VFSHDPPLG	SSSFPFGSGV	QT			

Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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