

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992296** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.12

(22) Дата подачи заявки
2018.03.29

(51) Int. Cl. *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА И ПИРИДОПИРАЗИНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ P13K-БЕТА**

(31) 17163625.1

(32) 2017.03.29

(33) EP

(86) PCT/EP2018/058175

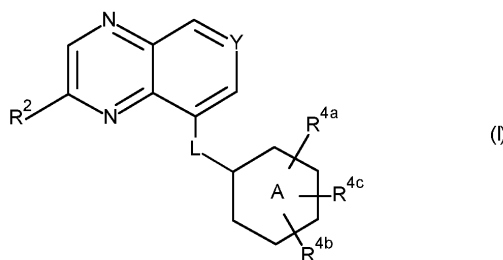
(87) WO 2018/178280 2018.10.04

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Анжибо Патрик Рене, Керолль
Оливье Алексис Жорж, Бертело Дидье
Жан-Клод, Мейер Кристоф (FR),
Виллот Мэттью Филипп Виктор (DE),
Мерпул Ливен (BE), Жуссом Тьерри
Франсуа Ален Жан (CH)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к замещенным производным хиноксалина и пиридопиразина формулы (I)



где переменные имеют значения, определенные в формуле изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению являются пригодными в качестве ингибиторов p13Kβ. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.

A1

201992296

201992296

A1

**ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА И ПИРИДОПИРАЗИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
PI3K-БЕТА**Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к замещенным производным хиноксалина и пиридопиразина, связанным с N-содержащими ароматическими кольцами, пригодным в качестве ингибиторов PI3K β . Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.

Предпосылки к созданию изобретения

Существует три класса фосфоинозитид-3-киназ (PI3K): класс I, класс II и класс III. PI3K класса I в наибольшей степени ассоциированы с раком у человека [K. D Courtney, R. B. Corcoran and J. A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) класса I делятся на 2 подкласса: класс I_A - состоящие из каталитической субъединицы p110 (p110a, p110b или p110d) и регуляторной субъединицы p85 (p85a, p55a и p50a, p85b или p55g), и класс I_B - PI3K, характеризующиеся каталитической субъединицей p110g и регуляторными субъединицами p101 и p84 [B. Vanhaesebroeck and M. D. Waterfield (1999) *Experimental Cell Research*, 253, 239-254]. PI3K класса I_A активируются при ряде солидных и несолидных опухолей посредством мутации или делеции онкосупрессора PTEN (гомолога фосфатазы и тензина) или, в случае p110a, с помощью активирующих мутаций [K. D Courtney, R. B. Corcoran and J. A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. PI3K также могут активироваться рецептором тирозинкиназ (RTK); p110b может активироваться связанными с G-белком рецепторами [K. D Courtney, R. B. Corcoran and J. A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. Сразу после активации фосфоинозитид-3-киназы катализируют фосфорилирование фосфатидил-4,5-дифосфата, что приводит к образованию фосфатидил-3,4,5-трифосфата (PIP3) [Zhao L., Vogt P. K. (2008) *Oncogene* 27, 5486-5496]. PTEN противодействует активности PI3K посредством дефосфорилирования PIP3 [Myers M. P., Pass I., Batty I. H., Van der Kaay J., Stolarov J. P., Hemmings B. A., Wigler M. H., Downes C. P., Tonks N. K. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*

95, 13513-13518]. PIP3, образованный в результате активации PI3K или сохраненный в результате инактивации PTEN, связывается с подгруппой липидсвязывающих доменов в нисходящих мишенях, таких как плекстрин-гомологичный домен онкогена Akt, с рекрутированием его, таким образом, в плазматическую мембрану [Stokoe D., Stephens L. R., Copeland T., Gaffney P. R., Reese C. B., Painter G. F., Holmes A. B., McCormick F., Hawkins P. T. (1997) *Science* 277, 567-570]. Сразу после закрепления в плазматической мембране Akt фосфорилирует несколько эффекторных молекул, которые вовлечены во множество биологически важных процессов, таких как метаболизм, дифференциация, пролиферация, долговечность и апоптоз [D. R. Calnan and A. Brunet (2008) *Oncogene* 27; 2276)].

Несколько исследований указывают на ключевую роль p110b в PTEN-дефицитных опухолях. Например, генный нокаут p110b, но не p110a, дает возможность блокировать образование опухоли и активацию Akt, обусловленную потерей Pten в переднем отделе предстательной железы на мышинной модели [Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L, Lee SH, Zhang J, Signoretti S, Loda M, Roberts TM, Zhao JJ. *Nature* 2008; 454:776-9]. Кроме того, другие исследования показали, что подгруппа линий PTEN-дефицитных опухолевых клеток человека является чувствительной к инактивации p110b, а не p110a [Wee S, Wiederschain D, Maira SM, Loo A, Miller C, deBeaumont R, Stegmeier F, Yao YM, Lengauer C (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)*; 105 13057]. Дефицит PTEN либо в результате генетической инактивации, либо пониженной экспрессии зачастую наблюдается при характерных для человека формах рака, таких как GBM, формах рака эндометрия, легкого, молочной железы и, среди прочих, при раке предстательной железы [K. D Courtney, R. B. Corcoran and J. A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075].

Эти исследования дают основание предположить, что лечение PTEN-дефицитной формы рака средствами, которые ингибируют p110b, может быть целесообразным с терапевтической точки зрения. Кроме ее роли в отношении рака, p110b может представлять собой мишень для противосвертывающей терапии. На мышинных моделях было подтверждено, что ингибирование PI3Kb может предотвратить образование стабильных адгезионных контактов с интегрином $\alpha_{IIb}\beta_3$, что исключает образование окклюзионного тромба без продления времени кровотечения [S. P. Jackson et al. (2005) *Nature Medicine.*, 11, 507-514].

Более того, сигнальный путь фосфатидилинозит-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K)/АКТ зачастую активируется в ходе прогрессирования рака предстательной железы (РСa) посредством утраты или мутации гена гомолога фосфатазы и тензина (PTEN). Он представляет собой второй главный побуждающий фактор развития РСa после сигнального пути андрогеновых рецепторов (AR). Комбинация с гормональной терапией улучшала эффективность средств, направленных в отношении PI3K/АКТ, на моделях PTEN-отрицательного РСa. Повышенная регуляция нацеленных на AR генов при ингибировании PI3K/АКТ предполагает компенсаторное взаимовлияние между путями PI3K-AR, для которого для оптимальной эффективности лечения может понадобиться совместное нацеливание на путь AR [Marques RB, et al., High Efficacy of Combination Therapy Using PI3K/АКТ Inhibitors with Androgen Deprivation in Prostate Cancer Preclinical Models. *Eur Urol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.053>]. Таким образом, ингибиторы PI3K β можно преимущественно комбинировать с антиандрогенными терапевтическими средствами, в том числе с антагонистами андрогенных рецепторов и ингибиторами биосинтеза андрогенов, при PTEN-отрицательных формах рака предстательной железы.

В WO 2012/116237 раскрыты гетероциклические соединения, которые модулируют активность PI3-киназы.

В WO 2011/123751 описаны гетероциклические соединения в качестве селективных ингибиторов PI3K-активности.

В WO 2011/022439 раскрыты гетероциклические соединения, которые модулируют активность PI3-киназы.

В WO 2008/014219 описаны производные тиозолидиндиона в качестве ингибиторов PI3-киназы.

WO 2013/028263 относится к производным пиразолопиримидина в качестве ингибиторов PI3-киназы.

WO 2012/047538 относится к производным бензимидазола в качестве ингибиторов PI3-киназы.

WO 2013/095761 относится к производным имидазопиридина в качестве ингибиторов PI3-киназы.

US 2013/0157977 относится к производным бензимидазолбороновой кислоты в качестве ингибиторов PI3-киназы.

В WO 2009/021083 описаны производные хиноксалина в качестве

ингибиторов PI3-киназы.

В WO 2007/103756 описано получение тиазолонов для применения в качестве ингибиторов PI3-киназы.

В WO 2011/041399 описаны бензимидазолил(морфолинил)пурины и родственные соединения в качестве ингибиторов PI3K δ и их получение и применение для лечения PI3K-опосредованных заболеваний.

В WO 2009/088990 описано получение пиразолопиримидинов и других гетероциклических соединений в качестве терапевтических модуляторов PI3-киназы.

WO 2016/097347 относится к замещенным производным имидазопиридазина, пригодным в качестве ингибиторов PI3K β .

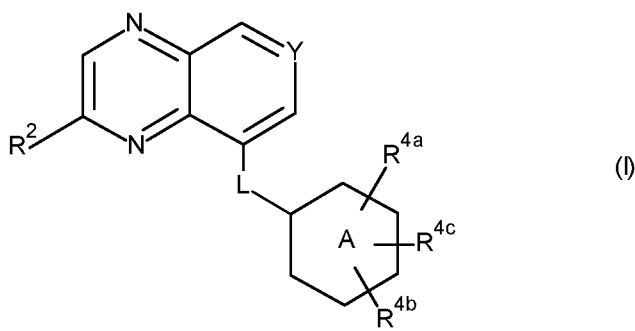
WO 2016/097359 относится к связанным с гетероциклилами производным имидазопиридазина, применимым в качестве ингибиторов PI3K β .

Следовательно, существует острая необходимость в новых ингибиторах киназы PI3K β , открывающих новые пути для лечения или предупреждения рака, конкретно PTEN-дефицитных форм рака, более конкретно рака предстательной железы. Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение таких соединений.

Краткое описание изобретения

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению являются пригодными в качестве ингибиторов PI3K β . Соединения в соответствии с настоящим изобретением и композиции на их основе могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности для лечения, заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение ткани, повреждения легких и т. п.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой CR³ или N;

L представляет собой -CH(C₁₋₄алкил)-CH₂-, -CH₂-CH(C₁₋₄алкил)-, -CH(C₁₋₄алкил)-CH(C₁₋₄алкил)-, -CHR^{1a}-X- или -X-CHR^{1c}-;

X представляет собой O, S или NR^{1b};

R^{1a} представляет собой C₁₋₄алкил;

R^{1c} представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

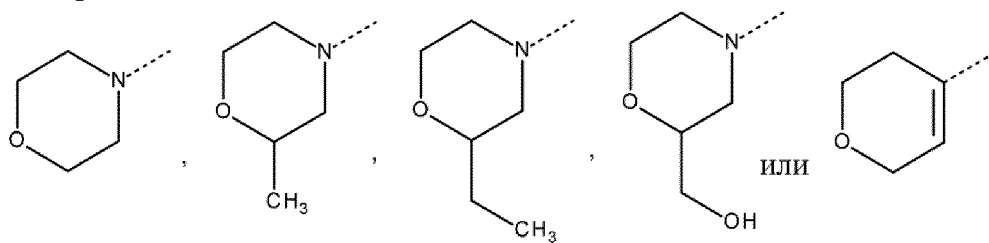
R^{1b} представляет собой водород, C₁₋₄алкил, -CH₂-C(=O)-NR^{6a}R^{6b} или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C₁₋₄алкила и -NR^{6c}R^{6d};

или R^{1b} взят вместе с R^{1a} или R^{1c} с образованием -(CH₂)₃-;

или R^{1b} взят вместе с R^{1c} с образованием -(CH₂)₂- или -(CH₂)₄-;

;

R² представляет собой



каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и

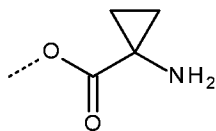
C₁₋₄алкила;

каждый из R^{6c} и R^{6d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) и -N(C₁₋₄алкил)₂;

R³ представляет собой R⁷, -(C=O)H, -(C=O)-C₁₋₄алкил, -(C=O)-NR^{5a}R^{5b}, -(C=O)-OR^{5c}, -C(=O)-Het¹, -C(=O)-NH-Het², C₁₋₄алкил, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH₂-NR^{5d}R^{5e}, -CH(OH)-CH₂-Het¹, -CH(OH)-C₁₋₄алкил, -C(OH)(C₁₋₄алкил)₂, галоген, или R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из

гидроксила, фтора, $-\text{NR}^{5f}\text{R}^{5g}$, Het^1 , $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{O}-$



$(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}\text{алкил-Ar}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкил-OH}$ и $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкил-NH}_2$;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

$\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$,

$\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и

$\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкил-NH}_2$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкил-NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкил-N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})$ и $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$;

R^{5c} представляет собой водород или $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$;

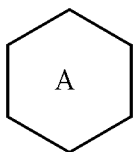
каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и

$\text{C}_{1-4}\text{алкила}$;

каждый из R^{5f} и R^{5g} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и

$\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})$ и $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$;

кольцо



представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N;

каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, галогена, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и $-\text{NR}^{6g}\text{R}^{6h}$;

каждый из R^{6e} и R^{6f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})$ и гидроксила;

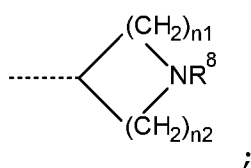
каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкила)$ и гидроксила;

Het^1 представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; или Het^1 представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NR^{9a}R^{9b}$, C_{1-4} алкила, $-(C=O)-OR^{5h}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}алкила$, $-C_{1-4}алкил-S(=O)_2-C_{1-6}алкила$, гидроксила, $-O-C_{1-4}алкила$, циано, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$ и $-N(C_{1-4}алкил)_2$; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца B;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Het^2 представляет собой



n_1 равняется 1 или 2;

n_2 равняется 1 или 2;

R^8 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R^{5h} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

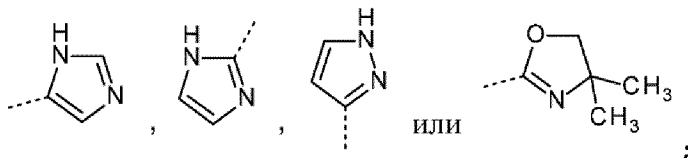
при этом кольцо B представляет собой циклобутил, цикlopентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N;

при этом указанные циклобутил, цикlopентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклil необязательно замещены одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителями, одним C₁₋₄алкильным заместителем и одним заместителем, представляющим собой гидроксигруппу, или одним заместителем, представляющим собой гидроксигруппу;

p равняется 1 или 2;

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксигруппой;

R⁷ представляет собой



и их N-оксиды, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений по настоящему изобретению и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

Было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим изобретением ингибируют PI3K β сами по себе или могут подвергаться метаболизму в (более) активную форму *in vivo* (пролекарства) и, таким образом, могут быть пригодными при лечении или предупреждении, в частности при лечении, заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение ткани, повреждения легких и т. п.

Из вышеупомянутой фармакологии соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов следует, что они могут быть подходящими для применения в качестве лекарственного препарата.

В частности, соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты могут быть подходящими при лечении или предупреждении, в частности при лечении, рака.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически

приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для ингибирования РІЗКβ, для лечения или предупреждения рака.

Настоящее изобретение будет описано далее. Различные аспекты настоящего изобретения более подробно определены в следующих параграфах. Каждый аспект, определенный таким образом, может быть объединен с любым другим аспектом или аспектами, если явно не указано обратное. В частности, любой признак, указанный как являющийся предпочтительным или преимущественным, может быть объединен с любым другим признаком или признаками, указанными как являющиеся предпочтительными или преимущественными.

Подробное описание

При описании соединений по настоящему изобретению используемые термины следует толковать в соответствии со следующими определениями, если в контексте не указано иное.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или любой формуле (например, в формуле (I)), то ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом отличном случае.

Предполагается, что термин "замещенный" во всех случаях использования в настоящем изобретении означает, если иное не указано или явно не следует из контекста, что один или несколько атомов водорода, в частности от 1 до 3 атомов водорода, предпочтительно 1 или 2 атома водорода, более предпочтительно 1 атом водорода, при атоме или радикале, обозначенном с использованием выражения "замещенный", заменены выбранным из указанной группы, при условии, что не превышает нормальная валентность, и что в результате замещения образуется химически стабильное соединение, т. е. соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до пригодной степени чистоты и составление в терапевтическое средство.

Если при фрагменте находятся два или более заместителей, то они могут, если иное не указано или явно не следует из контекста, заменять атомы водорода при одном и том же атоме или они могут заменять атомы водорода при разных атомах во фрагменте.

Специалисту в данной области будет понятно, что, если иное не указано или явно не следует из контекста, то заместитель при

гетероциклической группе может замещать любой атом водорода при атоме углерода кольца или при гетероатоме кольца.

Приставка " C_{x-y} " (где x и y представляют собой целые числа), используемая в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Таким образом, C_{1-6} алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, C_{1-4} алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода, C_{1-3} алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода, C_{3-6} циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов углерода и т. д.

Термин "галоген" как группа или часть группы является общим названием для фтора, хлора, брома, йода, если иное не указано или явно не следует из контекста.

Термин " C_{1-6} алкил" как группа или часть группы относится к углеводородному радикалу формулы C_nH_{2n+1} , где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 6. C_{1-6} алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, еще более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа. Таким образом, например, C_{1-6} алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-6 атомами углерода и, следовательно, включает такие как, например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, *n*-бутил, изобутил и *трет*-бутил), пентил и его изомеры, гексил и его изомеры и т. п.

Термин " C_{1-4} алкил" как группа или часть группы относится к углеводородному радикалу формулы C_nH_{2n+1} , где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 4. C_{1-4} алкильные группы содержат от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. C_{1-4} алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа.

C_{1-4} алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода и, следовательно, включает метил,

этил, *н*-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, *н*-бутил, изобутил и *трет*-бутил) и т. п.

Термин " C_{3-6} циклоалкил" отдельно или в комбинации относится к циклическому насыщенному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. Неограничивающие примеры подходящего C_{3-6} циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Примерами соединений, где R^{1b} и R^{1a} взяты вместе с образованием $-(CH_2)_3-$, являются соединения 1-5, 8-23, 36-52.

В случае, если L представляет собой $-CH(C_{1-4}\text{алкил})-CH_2-$, то предполагается, что C-атом с двумя атомами водорода ($-CH_2-$) присоединяется к фенильному кольцу в структуре формулы (I).

В случае, если L представляет собой $-CH_2-CH(C_{1-4}\text{алкил})-$, то предполагается, что C-атом с заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил ($-CH(C_{1-4}\text{алкил})-$), присоединяется к фенильному кольцу в структуре формулы (I).

В случае, если L представляет собой $-CHR^{1a}-X-$, то предполагается, что «X» присоединяется к фенильному кольцу в структуре формулы (I).

В случае, если L представляет собой $-X-CHR^{1c}-$, то предполагается, что C-атом с заместителем, представляющим собой R^{1c} ($-CHR^{1c}-$), присоединяется к фенильному кольцу в структуре формулы (I).

В одном варианте осуществления выражение «по меньшей мере один гетероатом» ограничивается до «1, 2 или 3 гетероатома», в конкретном варианте осуществления – до «1 или 2 гетероатома», в более конкретном варианте осуществления – до «1 гетероатом».

Примеры 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N (например, в кольце B), включают без ограничения азетидинил, морфолинил, пиперидинил, пирролидинил, 1,1-диоксотииетанил, 1,1-диоксотииоморфолинил, пиперазинил, диоксоланил, оксазолидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и т. п.

Примеры 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N (например, в Het^1), включают без ограничения азетидинил, морфолинил, пиперидинил, пирролидинил, 1,1-диоксотииетанил, 1,1-диоксотииоморфолинил, пиперазинил,

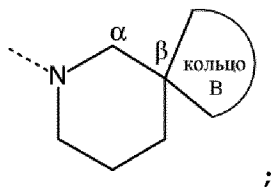
диоксоланил, оксазолидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, 4,5-дигидро-1,3-оксазолил, гексагидро-1H-1,4-дiazепинил и т. п.

Примеры бициклического 8-, 9- или 10-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N (например, в Het¹), включают без ограничения 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразинил, октагидропирроло[1,2-a]пиразинил и т. п.

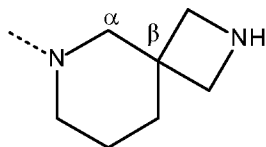
Het¹, представляющий собой бициклический гетероциклил, в частности, представляет собой слитый бициклический гетероциклил.

Het¹ может быть присоединен к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода кольца или гетероатома кольца, при необходимости, если не указано иное. В конкретном варианте осуществления Het¹ присоединен к остальной части молекулы формулы (I) посредством атома азота.

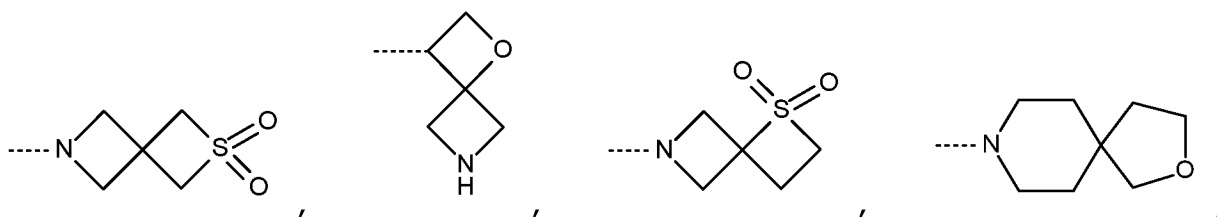
Будет понятно, что если два заместителя при одном и том же атоме углерода из определения Het¹ взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца В, то образуется спирофрагмент. Например, если Het¹ представляет собой 1-пиперидинил, в котором два заместителя при атоме углерода в положении β взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца В, то образуется следующий спирофрагмент:

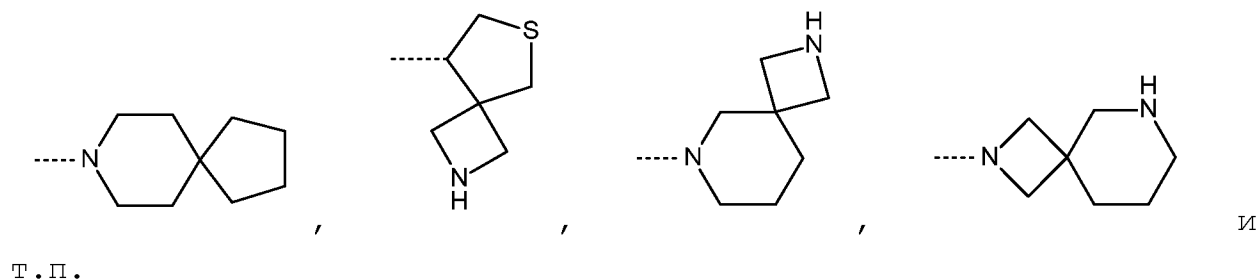


в частности, если в вышеприведенном примере кольцо В представляет собой 3-азетидинил, то образуется следующий спирофрагмент:

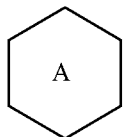


Примеры таких спирофрагментов включают без ограничения





Примерами кольца



являются пиридирил или пиримидинил.

Во всех случаях, когда заместители представлены химической структурой, "---" означает связь для присоединения к остальной части молекулы формулы (I).

Каждый раз, когда одна из кольцевых систем замещена одним или несколькими заместителями, эти заместители могут замещать, если иное не указано или явно не следует из контекста, любой атом водорода, связанный с атомом углерода или азота кольцевой системы.

Термин "субъект", используемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно млекопитающему (например, к кошке, собаке, примату или человеку), более предпочтительно к человеку, которое является или являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский эффект в системе тканей у животного или человека, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, что включает облегчение или купирование симптомов заболевания или нарушения, лечение которого осуществляют.

Предполагается, что термин "композиция" охватывает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который получают, прямо или опосредованно, из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Предполагается, что термин "лечение", используемый в данном документе, обозначает все способы, которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение развития заболевания, но необязательно означает полное устранение всех

СИМПТОМОВ.

Подразумевается, что термин "соединения по настоящему изобретению", используемый в данном документе, включает соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты.

Любая химическая формула, используемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) вокруг одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термин "соединение формулы (I)" включает его стереоизомеры и таутомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе применяют взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь.

Атропизомеры (или атропоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые имеют конкретную пространственную конфигурацию, образованную в результате ограничения вращения вокруг одинарной связи вследствие значительного стерического затруднения. Предполагается, что все атропизомерные формы соединений формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т. е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации. Заместители при двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит двузамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации. Таким образом,

настоящее изобретение включает энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, Е-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси во всех случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

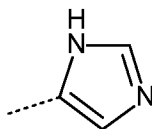
Значения всех этих терминов, т. е. энантиомеров, атропизомеров, диастереомеров, рацематов, Е-изомеров, Z-изомеров, цис-изомеров, транс-изомеров и их смесей, известны специалисту в данной области.

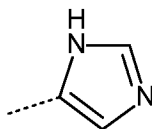
Абсолютную конфигурацию определяют согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурацию при асимметрическом атоме определяют либо как R, либо как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или

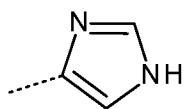
(-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что данный стереоизомер практически не содержит других стереоизомеров, т. е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности, с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит изомера (S); если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит изомера Z; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в их таутомерной форме. Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, включены в объем настоящего изобретения. Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме. Например, специалисту в данной области техники будет понятно,



что, если R⁷ представляет собой , то также включен



Для терапевтического применения соли соединений формулы (I), их N-оксиды и сольваты являются такими, противоион которых является фармацевтически приемлемым. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут находить применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения, упоминаемые выше или ниже в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты и основания, которые соединения формулы (I), их N-оксиды и сольваты могут образовывать. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно легко получать путем обработки формы основания с помощью такой соответствующей кислоты. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксидукусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (т. е. этандиовая), малоновая, янтарная (т. е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, павовая и подобные кислоты. И наоборот, указанные формы солей можно превратить путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I), их N-оксиды и сольваты, содержащие кислотный протон, также можно превратить в формы их нетоксичных солей присоединения металла или амина путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие основные формы солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочно-земельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т. п., соли с органическими основаниями, например первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как

метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; бензатиновые, N-метил-D-глюкаминовые, гидрабаминовые соли и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т. п. И наоборот, солевую форму можно превратить путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

Термин «сольват» включает гидраты и формы присоединения растворителя, которые соединения формулы (I), а также их N-оксиды и фармацевтически приемлемые соли присоединения могут образовывать. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и т. п.

Соединения по настоящему изобретению, полученные в описанных ниже способах, могут быть синтезированы в форме смесей энантиомеров, в частности рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Способ отделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим определенный стереоизомер, то предпочтительно, чтобы указанное соединение синтезировали с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно будут применяться энантиомерно чистые исходные материалы.

В рамках данной заявки элемент, в частности при упоминании в отношении соединения формулы (I), включает все изотопы и смеси изотопов этого элемента, либо встречающиеся в природе, либо полученные синтетическим путем, либо с природным изотопным составом, либо в изотопно-обогащенной форме. Меченные радиоактивным изотопом соединения формулы (I) могут содержать радиоактивный изотоп, выбранный из группы, состоящей из ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br .

Предпочтительно, радиоактивный изотоп выбран из группы, состоящей из ^2H , ^3H , ^{11}C и ^{18}F . Более предпочтительно, радиоактивный изотоп представляет собой ^2H .

В частности, предполагается, что дейтерированные соединения включены в объем настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой CR^3 ;

L представляет собой $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $-\text{CHR}^{1a}-\text{X}-$ или $-\text{X}-\text{CHR}^{1c}-$;

X представляет собой O, S или NR^{1b} ;

R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{1c} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

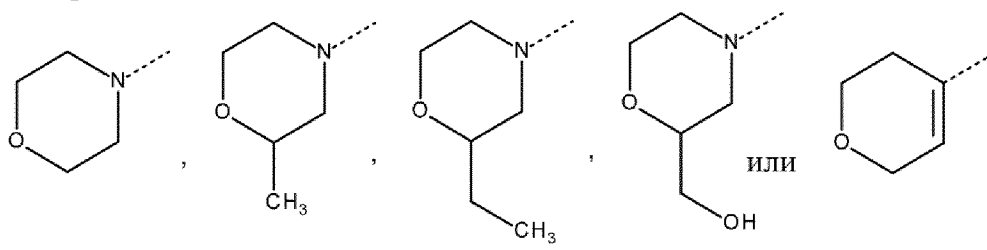
R^{1b} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила и $-\text{NR}^{6c}\text{R}^{6d}$;

или R^{1b} взят вместе с R^{1a} или R^{1c} с образованием $-(\text{CH}_2)_3-$;

или R^{1b} взят вместе с R^{1c} с образованием $-(\text{CH}_2)_2-$ или $-(\text{CH}_2)_4-$;

;

R^2 представляет собой



каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и

C_{1-4} алкила;

каждый из R^{6c} и R^{6d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})$ и $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$;

R^3 представляет собой $-(\text{C}=\text{O})\text{H}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^{5c}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^1$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Het}^2$;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,

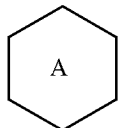
C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами

галогена, и

C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкил- NH_2 , $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH(C_{1-4}$ алкила), $-O-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

R^{5c} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

кольцо



представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N;

каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C_{1-4} алкила, галогена, $-C(=O)H$, $-NR^{6e}R^{6f}$, $-O-C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и $-NR^{6g}R^{6h}$;

каждый из R^{6e} и R^{6f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

каждый из R^{6g} и R^{6h} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

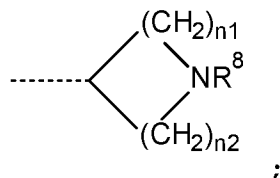
Het^1 представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; или Het^1 представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NR^{9a}R^{9b}$, C_{1-4} алкила, $-(C=O)-OR^{5h}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксила, $-O-C_{1-4}$ алкила, циано, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$; или два заместителя при одном и том же атоме

углерода указанного гетероциклила взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца В;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Net^2 представляет собой



$n1$ равняется 1 или 2;

$n2$ равняется 1 или 2;

R^8 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R^{5h} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

при этом кольцо В представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещены одним или двумя C_{1-4} алкильными заместителями, одним C_{1-4} алкильным заместителем и одним заместителем, представляющим собой гидрокси, или одним заместителем, представляющим собой гидрокси;

p равняется 1 или 2;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой CR^3 ;

L представляет собой $-CHR^{1a}-X-$ или $-X-CHR^{1c}-$;

X представляет собой NR^{1b} ;

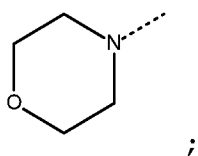
R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{1c} представляет собой водород;

R^{1b} представляет собой водород;

или R^{1b} взят вместе с R^{1a} или R^{1c} с образованием $-(CH_2)_3-$;

R^2 представляет собой



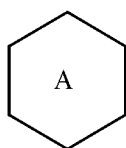
R^3 представляет собой $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $-(C=O)-OR^{5c}$ или $-C(=O)-Het^1$;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и

C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-O-C_{1-4}$ алкил-NH(C_{1-4} алкил), $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

R^{5c} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

кольцо



представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N;

каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, галогена, $-O-C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

Het^1 представляет собой моноциклический 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N; где два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца B;

кольцо B представляет собой 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один $S(=O)_p$;

p равняется 2;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где применяются одно или несколько из следующих ограничений:

(i) Y представляет собой CR^3 ;

(ii) L представляет собой $-CHR^{1a}-X-$ или $-X-CHR^{1c}-$;

(iii) X представляет собой NR^{1b} ;

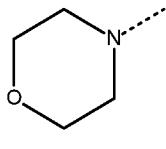
R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{1c} представляет собой водород;

R^{1b} представляет собой водород;

или R^{1b} взят вместе с R^{1a} или R^{1c} с образованием $-(CH_2)_3-$;

(iv) R^2 представляет собой



;

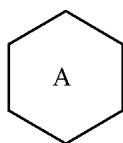
(v) R^3 представляет собой $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $-(C=O)-OR^{5c}$ или $-(C=O)-Het^1$;

(vi) каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и

C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH(C_{1-4}$ алкил), $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

(vii) R^{5c} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

(viii) кольцо



представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N;

(ix) каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, галогена, $-O-C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

(x) Het^1 представляет собой моноциклический 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N; где два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца B;

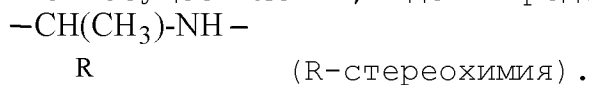
(xi) кольцо B представляет собой 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один $S(=O)_p$;

(xii) p равняется 2.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где L представляет собой $-CH(CH_3)-NH-$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение

относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где L представляет собой

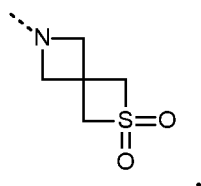


В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой CR³.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой N.

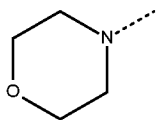
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Het¹, определенный в любом из других вариантов осуществления, присоединяется к остальной части молекулы посредством N-атома.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Het¹ представляет собой



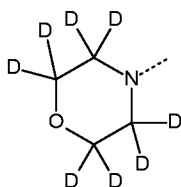
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

R² представляет собой



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

R^2 представляет собой



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R^{1b} взят вместе с R^{1a} или R^{1c} с образованием $-(CH_2)_3-$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

L представляет собой $-CHR^{1a}-X-$;

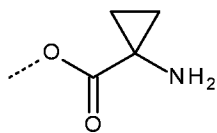
X представляет собой NR^{1b} ;

R^{1b} взят вместе с R^{1a} с образованием $-(CH_2)_3-$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой R^7 , $-(C=O)H$, $-(C=O)-C_{1-4}$ алкил, $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)-Het^1$, $-C(=O)-NH-Het^2$, C_{1-4} алкил, $-CH=N-OH$, $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$, $-CH(OH)-CH_2-Het^1$,

$-CH(OH)-C_{1-4}$ алкил, $-C(OH)(C_{1-4}алкил)_2$, галоген, или R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора, $-NR^{5f}R^{5g}$, Het^1 , $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил-Ar,



, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкил}-\text{OH}$ и $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкил}-\text{NH}_2$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-(\text{C}=\text{O})\text{H}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^{5c}$,

$-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^1$ или $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Het}^2$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ или $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^1$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^1$.

Предполагается, что все возможные комбинации вышеуказанных вариантов осуществления попадают в объем настоящего изобретения.

Способы получения соединений формулы (I)

В этом разделе, как и во всех других разделах, если в контексте не указано иное, ссылки на формулу (I) также включают все другие подгруппы и их примеры, как определено в данном документе.

Общие способы получения некоторых типичных примеров соединений формулы (I) описаны в данном документе и в конкретных примерах, и, как правило, их получают из исходных материалов,

являющихся либо коммерчески доступными, либо получаемых с помощью стандартных способов синтеза, широко применяемых специалистами в данной области. Подразумевается, что следующие схемы только представляют примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают настоящее изобретение. Например, специалисту в данной области будет понятно, что некоторые из общих схем, где Y представляет собой Y^1 , в зависимости от условий реакции также могут применяться для случаев, когда Y представляет собой $-(C=O)-O-N$ или C_{1-4} алкил, замещенный OH.

В качестве альтернативы, соединения по настоящему изобретению можно также получать с помощью протоколов реакций, аналогичных описанным на общих схемах ниже, в сочетании со стандартными способами синтеза, широко применяемыми специалистами в области органической химии.

Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, хотя это не всегда явно показано, может потребоваться защита реакционноспособных функциональных групп (например гидрокси-, амина- или карбоксигрупп), которые необходимы в конечном продукте, для того, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой. Защитные группы могут быть удалены на подходящей последующей стадии с применением способов, известных из уровня техники. Это проиллюстрировано в конкретных примерах. Например, специалист в данной области техники поймет, что, например, для получения соединения 48 в соответствии со схемой 7 необходимо отщепление трет-бутоксикарбонила (Boc) в кислотной среде, такой как, например, 3 М хлористоводородная кислота в циклопентилметиловом эфире при 50°C. Например, получение соединения 28 в соответствии со схемой 5 предусматривает получение после отщепления трет-бутилдиметилсилила в присутствии фторида тетрабутиламмония (1 М в тетрагидрофуране) в тетрагидрофуране при комнатной температуре.

Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, возможно, будет целесообразно или необходимо проводить реакцию в инертной атмосфере, такой как, например, атмосфера газообразного N_2 .

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что, возможно, будет необходимо охладить реакционную смесь перед

обработкой продукта реакции (касается ряда манипуляций, необходимых для выделения и очистки продукта (продуктов) химической реакции, таких как, например, гашение, колоночная хроматография, экстракция).

Специалисту в данной области будет понятно, что нагревание реакционной смеси при перемешивании может увеличить выход реакции. В некоторых реакциях можно применять нагревание с помощью микроволн вместо традиционного нагревания для сокращения общего времени реакции.

Специалисту в данной области будет понятно, что другая последовательность химических реакций, показанная на схемах ниже, может также обеспечивать в результате необходимое соединение формулы (I).

Специалисту в данной области будет понятно, что промежуточные соединения и конечные соединения, показанные на схемах ниже, могут быть дополнительно функционализированы в соответствии со способами, хорошо известными специалисту в данной области.

В целом, соединения формулы (I), где L определен, как показано на схеме 1, и Y представляет собой Y¹, представляющий собой N или CR³, где R³ определен как -C₁₋₄алкил, -(C=O)-O-C₁₋₄алкил,

-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-Het¹ или галоген, при этом указанные соединения представлены формулой (Ia), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 1, где PG¹ представляет собой защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил (Boc), и галоген² определен как Cl, Br или I. Все остальные переменные на схеме 1 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

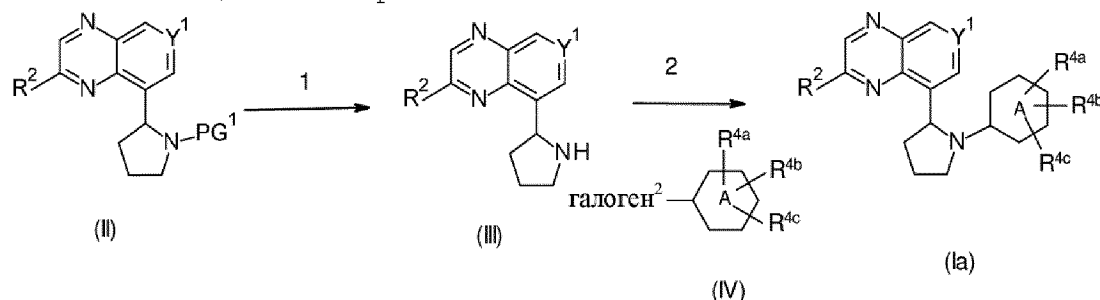


Схема 1

На схеме 1 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии приемлемой кислоты, такой как, например,

хлористоводородная кислота (HCl) или трифторуксусная кислота (TFA), подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан (DCM), при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

2: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладия ацетат ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) или трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), подходящего лиганда, такого как, например, Xanthphos или 2-(ди-трет-бутилфосфино) бифенил, подходящего основания, такого как, например, цезия карбонат или натрия трет-бутоксид, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как 100°C , в закрытом сосуде.

В целом, соединения формулы (I), где L определен, как показано на схеме 2, и Y представляет собой Y^1 , представляющий собой N или CR^3 , где R^3 определен как $-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{Het}^1$ или галоген, и R^{1a} определен как C_{1-4} алкил, при этом указанные соединения представлены формулами (Ib) и (Ic), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 2, где галоген¹ определен как Cl, Br и I, и галоген³ определен как Cl или Br. «n-Bu» означает n-бутил. Все остальные переменные на схеме 2 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше.

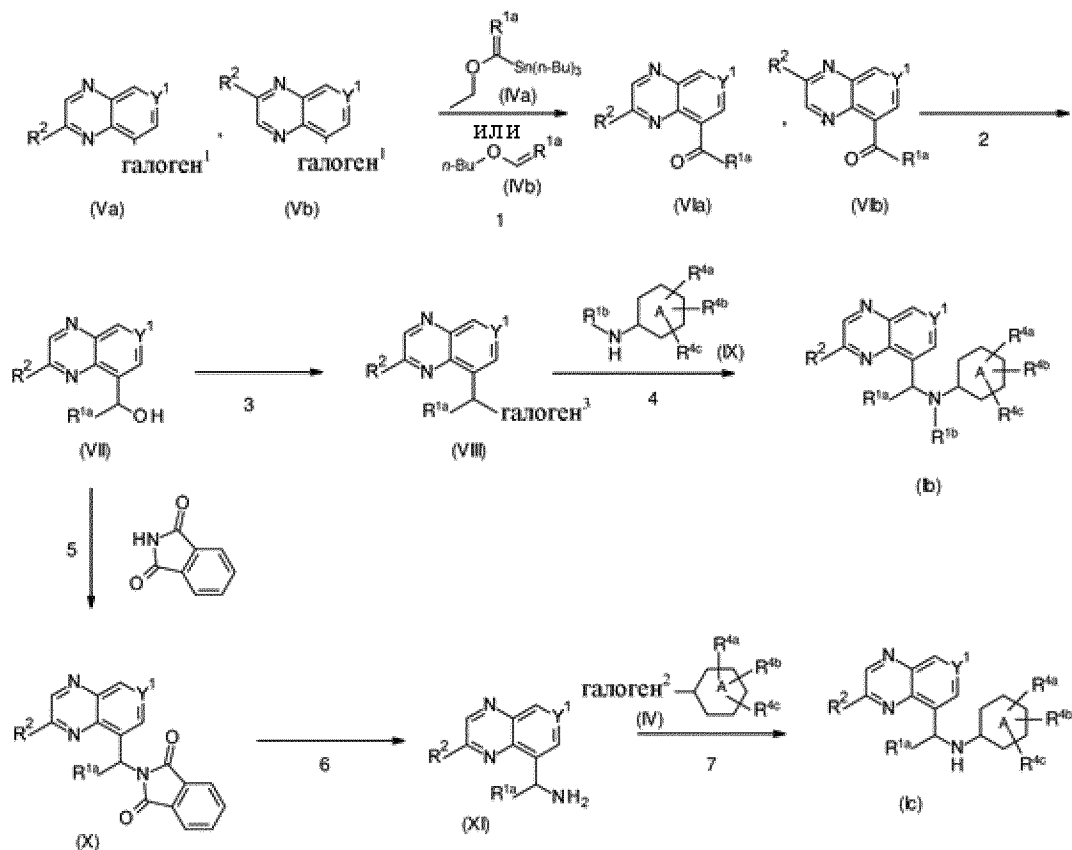


Схема 2

На схеме 2 применяли следующие условия реакции:

1: в случае реагента (IVa) – в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$), подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как 100°C , в закрытом или открытом сосуде; затем в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, водный раствор HCl , при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

в случае реагента (IVb) – в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, подходящего лиганда, такого как, например, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (DPPP), подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, подходящего растворителя, такого как, например, диметилсульфоксид, при подходящей температуре, такой как 100°C ; затем в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl , при подходящей температуре, такой как 0°C ;

2: в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, натрия борогидрид, подходящего растворителя, такого как, например, смесь метанола и дихлорметана, при подходящей температуре, такой как комнатная температура, в присутствии или при отсутствии подходящей добавки, такой как, например, церия(III) хлорид;

3: в присутствии подходящего галогенирующего реагента, такого как, например, фосфора трибромид или тионилхлорид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C или комнатная температура;

4: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, *N,N*-диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, 50 или 60°C , в закрытом сосуде;

5: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

6: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, гидразина моногидрат, подходящего растворителя, такого

как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

7: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий (II) (предкатализатор Brettphos первого поколения), подходящего основания, такого как, например, цезия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол, при подходящей температуре, такой как 100°C, в закрытом сосуде.

В целом, соединения формулы (I), где

L определен, как показано на схеме 3;

Y представляет собой Y¹, представляющий собой N или CR³, где R³ определен как -C₁₋₄алкил, -(C=O)-O-C₁₋₄алкил, -(C=O)-NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-Het¹ или галоген;

R^{1a} определен как C₁₋₄алкил или водород для стадий 1 и 2, а также определен согласно объему настоящего изобретения для стадии 3);

при этом указанные соединения представлены формулой (Id), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 3, где галоген¹ определен как Cl, Br или I, и галоген³ определен как Cl или Br. Все остальные переменные на схеме 3 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

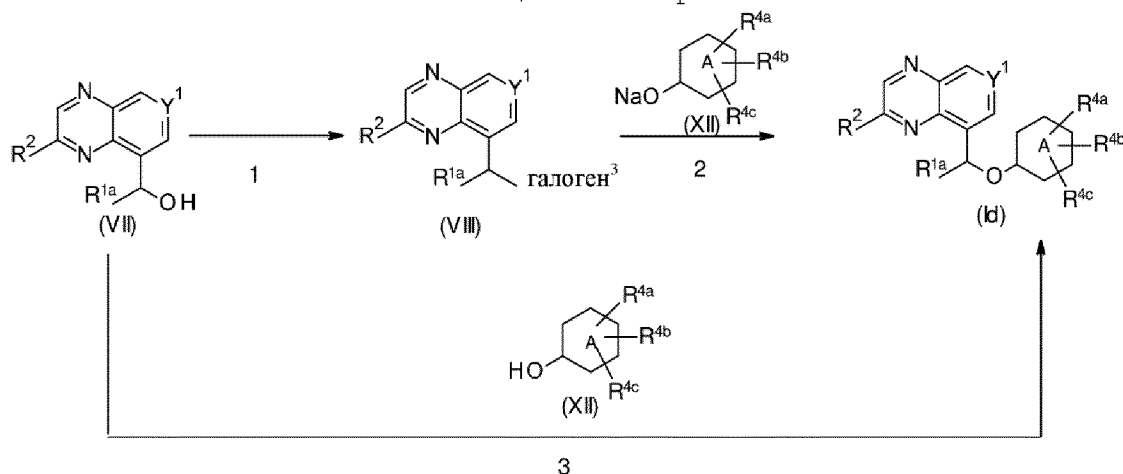


Схема 3

На схеме 3 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего галогенирующего реагента, такого как, например, фосфора трибромид или тионилхлорид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C или комнатная температура;

2: в присутствии подходящего растворителя, такого как,

например, *N,N*-диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, 50 или 60°C, в закрытом сосуде;

3: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

в качестве альтернативы, в присутствии подходящего реагента, такого как, например, цианоэтилентрибутилфосфоран, растворителя, такого как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в закрытом сосуде.

В целом, соединения формулы (I), где

L определен, как показано на схеме 4;

Y представляет собой Y¹, представляющий собой N или CR³, где R³ определен как -C₁₋₄алкил, -(C=O)-O- C₁₋₄алкил,

-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-Het¹ или галоген;

R^{1a} определен как C₁₋₄алкил или водород;

при этом указанные соединения представлены формулой (Ie), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 4, где галоген³ определен как Cl или Br. Все остальные переменные на схеме 4 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

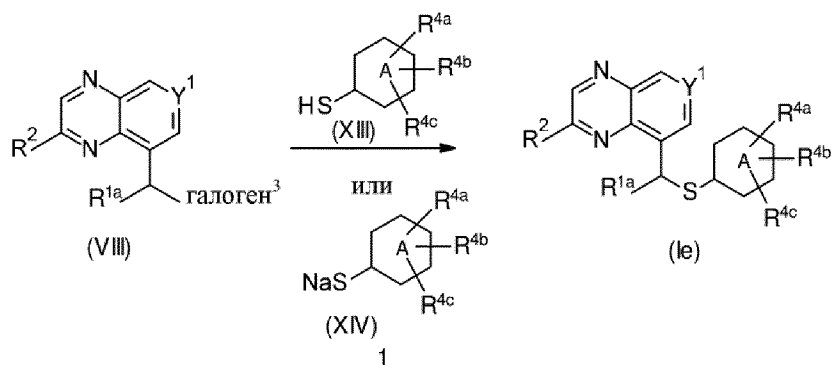


Схема 4

На схеме 4 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, *N,N*-диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, 50 или 60°C, в закрытом сосуде.

В целом, соединения формулы (I), где L определен, как показано на схеме 5, и Y представляет собой Y¹, представляющий собой N или CR³, где R³ определен как -C₁₋₄алкил, -(C=O)-O-C₁₋₄алкил, -(C=O)-NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-Het¹ или галоген, при этом указанные соединения представлены формулой (If), могут быть

получены согласно следующей реакционной схеме 5, где галоген¹ определен как Cl, Br или I, W¹ представляет собой уходящую группу, такую как, например, Cl, Br или I, и n равняется 0, 1 или 2. Более того, R^{5a} и R^{5b} являются отличными от водорода для целей схемы 5. Все другие переменные на схеме 5 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

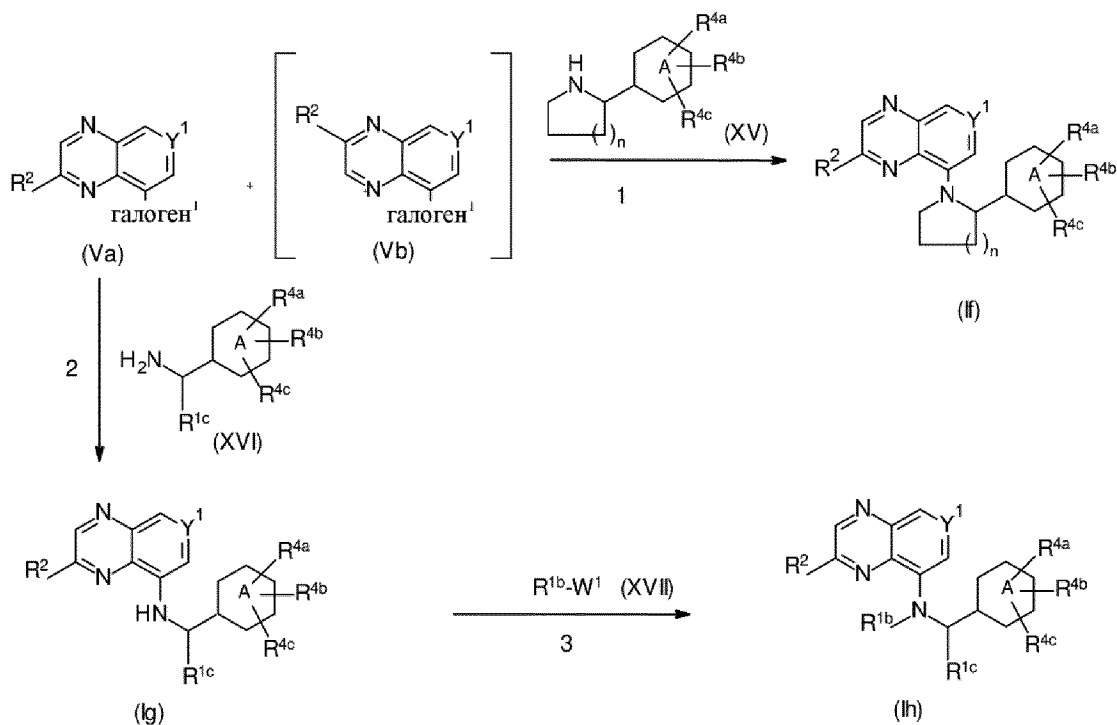


Схема 5

На схеме 5 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий (II) (предкатализатор Brettphos первого поколения), с подходящим лигандом, таким как, например, 2-дициклогексилфосфино-2,6'-диизопропокси-1,1'-бифенил, или без него, подходящего основания, такого как, например, цезия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, трет-амиловый спирт (2-метил-2-бутанол) или толуол, при подходящей температуре, такой как 100°C, в закрытом сосуде;

2: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий (II) (предкатализатор Brettphos первого поколения) или палладия ацетат, с подходящим лигандом, таким как, например, 2-дициклогексилфосфино-2,6'-диизопропокси-1,1'-бифенил или 4,5-

бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, или без него, подходящего основания, такого как, например, цезия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, *трет*-амиловый спирт, толуол или диоксан, при подходящей температуре, которая находится в диапазоне от 80 до 100°C, в закрытом сосуде;

3: в присутствии подходящего депротонирующего средства, такого как, например, натрия гидрид, подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

Подгруппа промежуточных соединений формулы (II), используемых в вышеприведенной схеме 1, называемых в настоящем документе промежуточными соединениями формулы (II-1), где L ограничивается согласно схеме 6, и Y представляет собой Y^{1a} , представляющий собой N, $-C-C_{1-4}$ алкил, $-C-(C=O)-O-C_{1-4}$ алкил и C_{1-4} алкил, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 6, где PG^1 представляет собой защитную группу, такую как, например, Boc, и галоген¹ определен как Cl, Br или I. Все остальные переменные на схеме 6 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

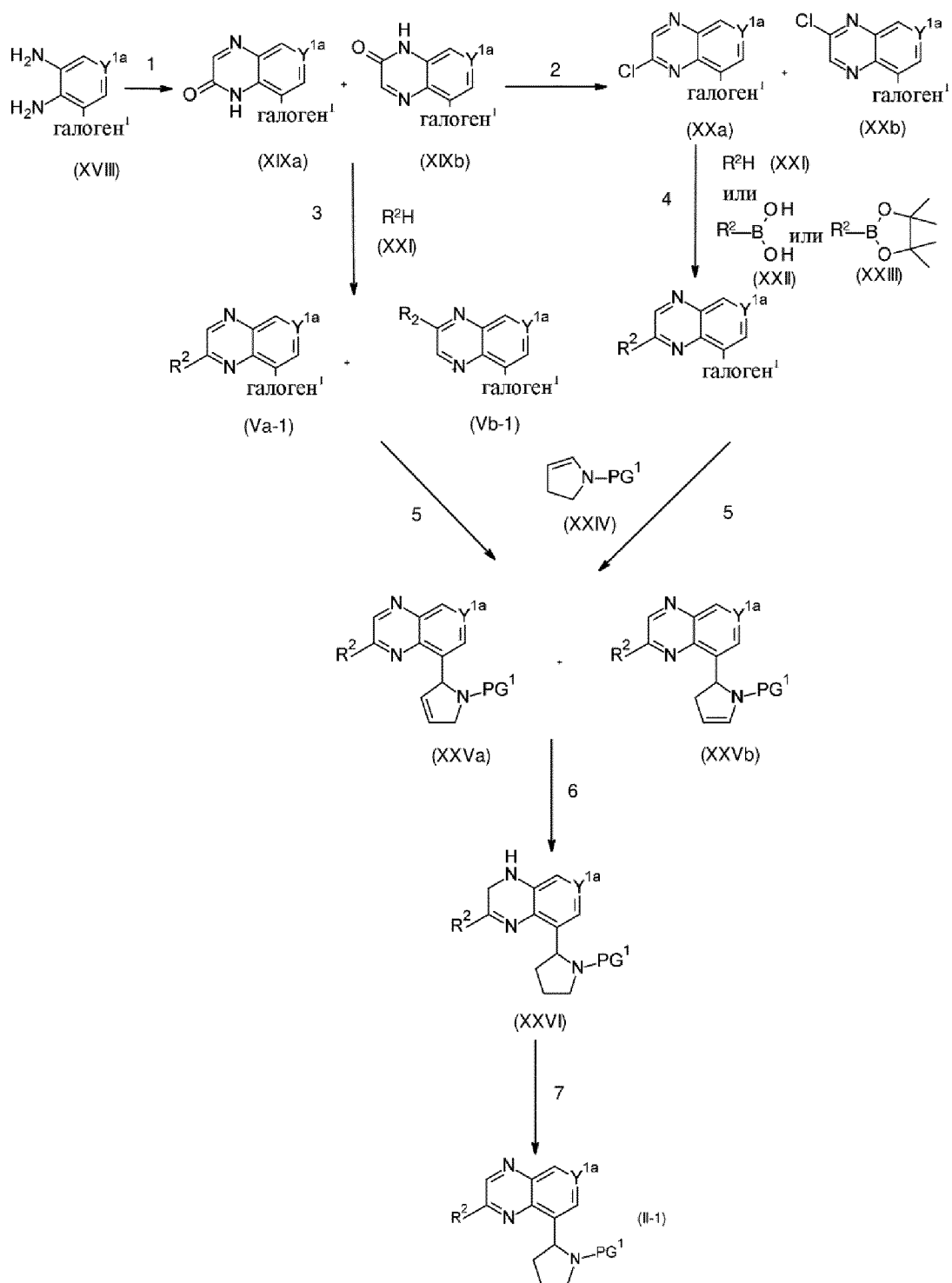


Схема 6

На схеме 6 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, 2,2-дигидроксиуксусная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, смесь воды и метанола, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

в качестве альтернативы, в присутствии подходящего реагента, такого как, например, раствор этилглиоксалата в толуоле, подходящего растворителя, такого как, например, этанол,

при подходящей температуре, такой как температура возврата флегмы растворителя;

2: в присутствии подходящего хлорирующего реагента, такого как, например, фосфорилтрихлорид (POCl_3), при подходящей температуре, такой как 80°C ;

3: в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, фосфорилбром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

4: в случае промежуточного соединения формулы (XXI) - в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как температура возврата флегмы растворителя;

в случае промежуточного соединения формулы (XXII) или в случае промежуточного соединения формулы (XXIII) - в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, подходящего основания, такого как, например, калия фосфат, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C , в закрытом сосуде;

5: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, подходящего основания, такого как, например, калия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, *N,N*-диметилформамид или 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C , в закрытом сосуде;

6: в присутствии водорода, подходящего катализатора, такого как, например, платины(IV) оксид, подходящего растворителя, такого как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

7: в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, марганца оксид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где L представляет собой L^1 , представляющий собой $-\text{CHR}^{1a}-\text{X}-$ или $-\text{X}-\text{CHR}^{1c}-$; и Y представляет

собой Y^a , представляющий собой CR^3 , где R^3 определен как $-COOH$, $-CH_2OH$, $-(C=O)H$, $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$, $-CH(OH)-CH_2-Het^1$, $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)-Het^1$, $-CH_2-NR^{5f}R^{5g}$ или

$-CH_2-Het^1$, при этом указанные соединения представлены соответственно соединениями формулы (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (Iad), I(ae), I(an) и I(ao), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 7.

Все другие переменные на схеме 7 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

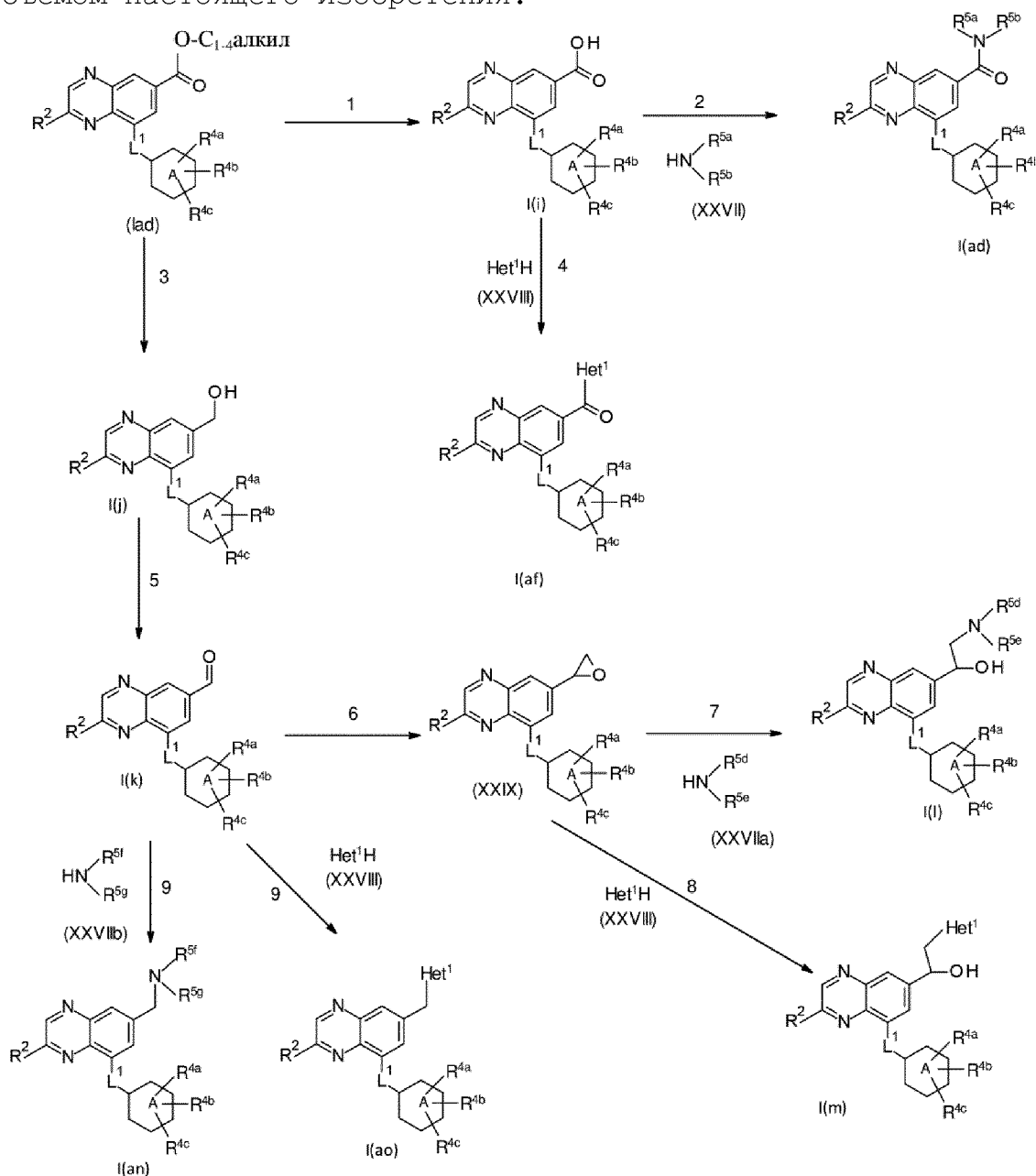


Схема 7

На схеме 7 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего основания, такого как,

например, гидроксид лития, гидроксид натрия или карбонат натрия, подходящего растворителя, такого как, например, смесь воды и тетрагидрофурана или смесь воды, метанола и тетрагидрофурана, при подходящей температуре, такой как, например, 50°C или комнатная температура;

2: в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат, *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения гексафторфосфат (COMU), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU) или 1,1'-карбонилдиимидазол, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, триэтиламин или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, *N,N*-диметилформамид или метилтетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

3: в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, диизобутиллуминия гидрид, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, -70°C;

4: в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, HBTU, COMU, HATU или 1,1'-карбонилдиимидазол, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, триэтиламин или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, *N,N*-диметилформамид или метилтетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

5: в присутствии подходящего окислителя, такого как, например, марганца диоксид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

6: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, триметилсульфония йодид, подходящего депротонирующего реагента, такого как, например, натрия гидрид, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 70°C;

7: в присутствии подходящего растворителя, такого как,

например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в закрытом сосуде;

8: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в закрытом сосуде;

9: в присутствии подходящего восстанавливающего средства, такого как, например, натрия борогидрид, далее подходящего основания, такого как, например, натрия ацетат, в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где L представляет собой L^3 , определенный как $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, и Y определен как CR^3 , и R^3 определен как $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, при этом указанные соединения представлены формулой (In), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 8, где галоген¹ определен как Cl, Br или I. Все остальные переменные на схеме 8 определены, как указано выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

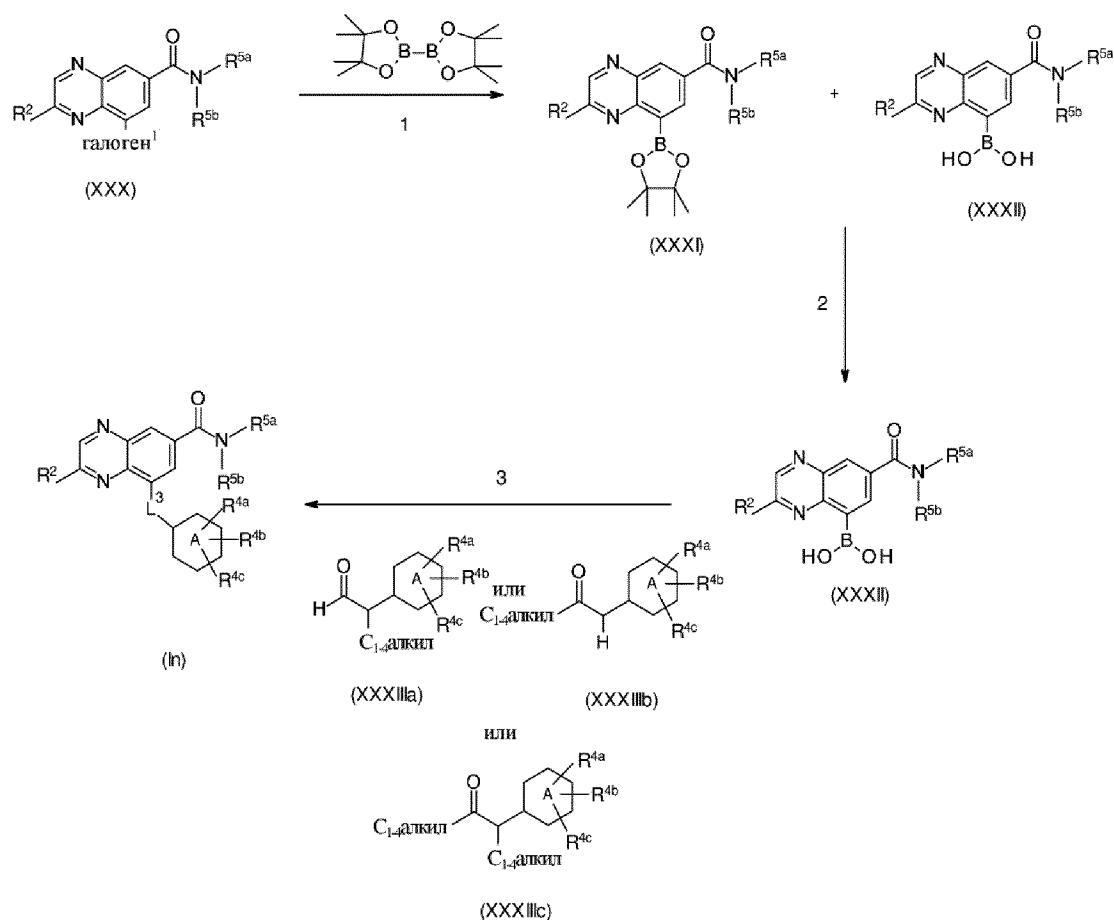


Схема 8

На схеме 8 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, бис(пинаколато)дибор, подходящего катализатора, такого как, например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), подходящего основания, такого как, например, калия ацетат, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C;

2: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, натрия перйодат, подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, смесь воды и тетрагидрофурана, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

3: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, N-тозилгидразин, подходящего основания, такого как, например, калия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, находящаяся в диапазоне от 80°C до 110°C.

В целом, соединения формулы (I), где L представляет собой L^2 , представляющий собой $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $\text{CHR}^{1a}-\text{X}-$ или $-\text{X}-\text{CHR}^{1c}-$; и где Y представляет собой Y^2 , представляющий собой CR^3 , и R^3 определен как $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}_{1-4}\text{алкил}$ или $-\text{C}(\text{OH})(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, при этом указанные соединения представлены соответственно формулами (Io) и (Ip), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 9.

Для целей схемы 9 галоген⁴ определен как Cl или Br;

X представляет собой O, S или NR^{1b} ;

R^{1a} представляет собой $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$;

R^{1b} представляет собой $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$

или R^{1b} взят вместе с R^{1a} или R^{1c} с образованием $-(\text{CH}_2)_3-$;

или R^{1b} взят вместе с R^{1c} с образованием $-(\text{CH}_2)_2-$ или $-(\text{CH}_2)_4-$

.

Все другие переменные на схеме 9 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

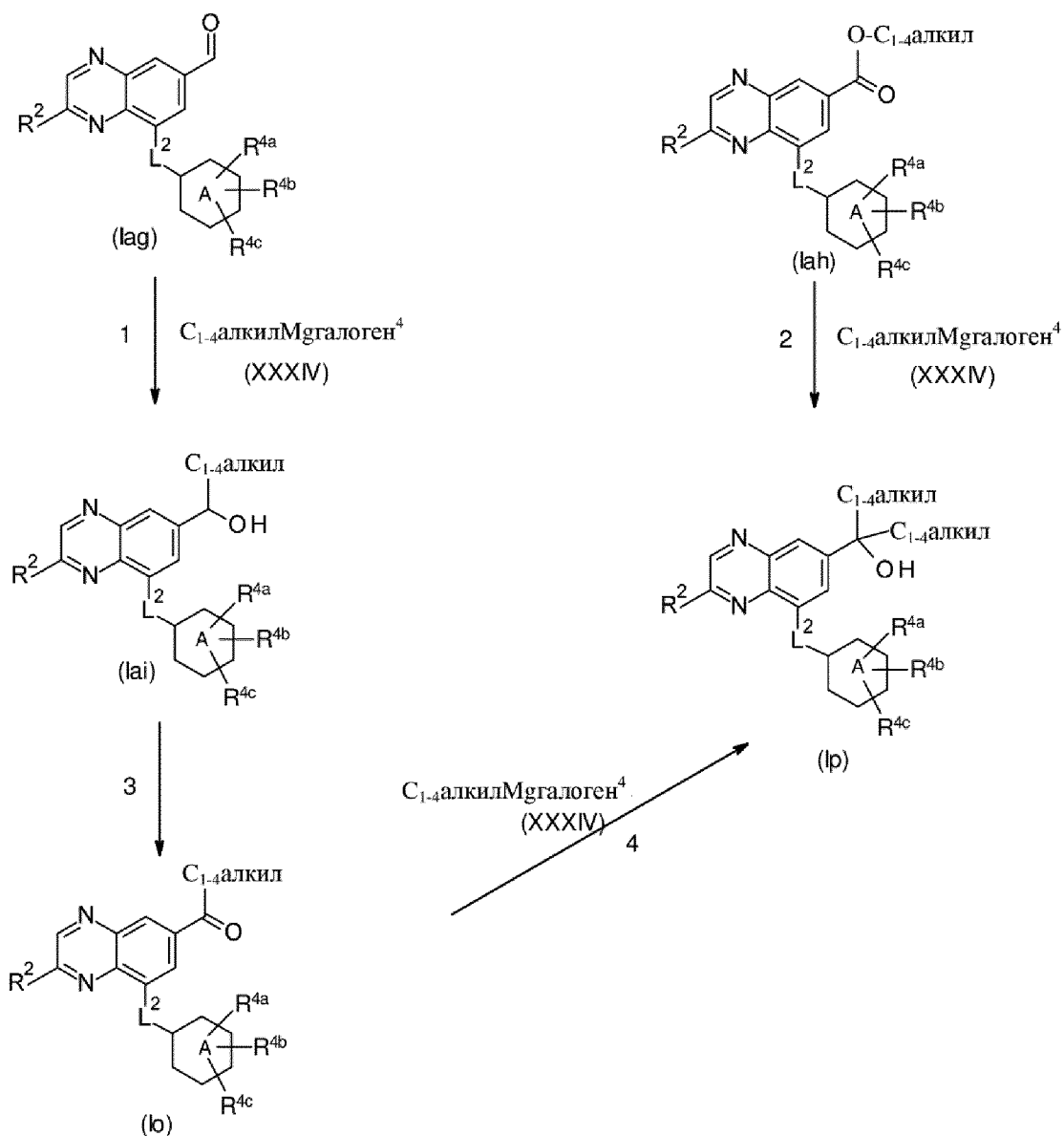


Схема 9

На схеме 9 применяли следующие условия реакции:

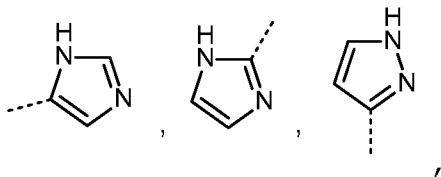
1: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C ;

2: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C ;

3: в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, марганца диоксид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

4: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C .

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой Y³, представляющий собой CR³, и R³ ограничивается R^{7a}, определенным как



при этом указанные соединения представлены формулой (Iq), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 10, где галоген⁵ определен как Cl, Br или I. Все остальные переменные на схеме 10 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

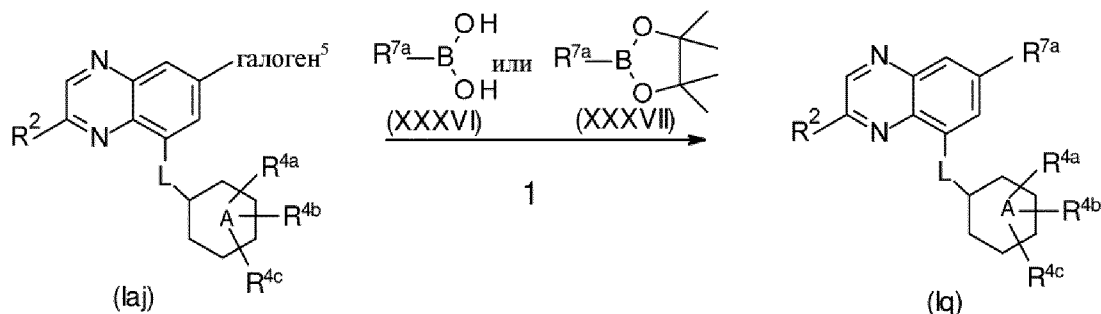


Схема 10

На схеме 10 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 95°C, и далее с последующим отщеплением защитных групп с применением известных в уровне техники способов.

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой Y⁴, представляющий собой CR³, и R³ определен как CH₂, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора,

-NR^{5f}R^{5g}, Het¹, -O-C₁₋₄алкил-OH и -O-C₁₋₄алкил-NH₂, при этом указанные соединения представлены соответственно формулами (Ir), (Is), (It), (Iu), (Iv) и (Iw), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 11, где галоген⁶ определен как Cl или Br, W² определен как уходящая группа, такая как, например, Cl или Br, и PG² - как защитная группа, такая как, например, трет-бутилдиметилсилил (TBDMS). Все другие переменные на схеме 11

определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

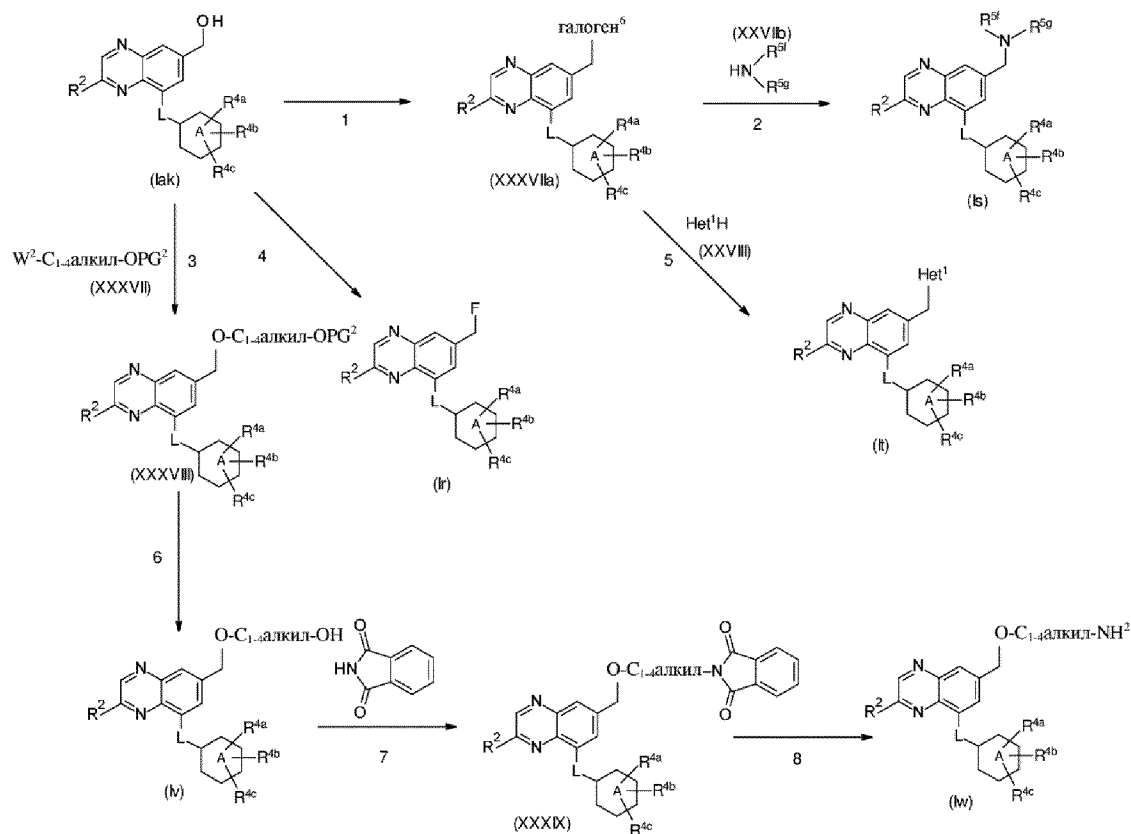


Схема 11

На схеме 11 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего галогенирующего реагента, такого как, например, тионилхлорид, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

2: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

3: в присутствии подходящего депротонирующего реагента, такого как, например, натрия гидрид, подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

4: в присутствии подходящего фторирующего реагента, такого как, например, диэтиламиносеры трифторид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

5: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

6: в присутствии подходящей кислоты, такой как, например,

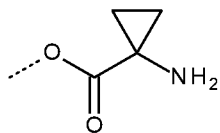
трифторуксусная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

7: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

8: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, гидразина моногидрат, подходящего растворителя, такого как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C.

Соединения формулы (I), где Y представляет собой Y⁵, представляющий собой CR³, и R³ определен как C₂₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -NR^{5f}R^{5g}, Het¹, -O-C₁₋₄алкил-OH и -O-C₁₋₄алкил-NH₂, могут быть получены из альдегида I(k) с использованием реакции сочетания, такой как реакция Виттига или олефинирование Хорнера-Эммонса, с соответствующим партнером сочетания с последующим восстановлением двойной связи.

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой Y⁶, представляющий собой CR³, и R³ определен как C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкила, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar и



, при этом указанные соединения представлены соответственно формулами (Ix), (Iy) и (Iz), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 12, где PG³ определен как защитная группа, такая как, например, Boc. Все остальные переменные на схеме 12 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

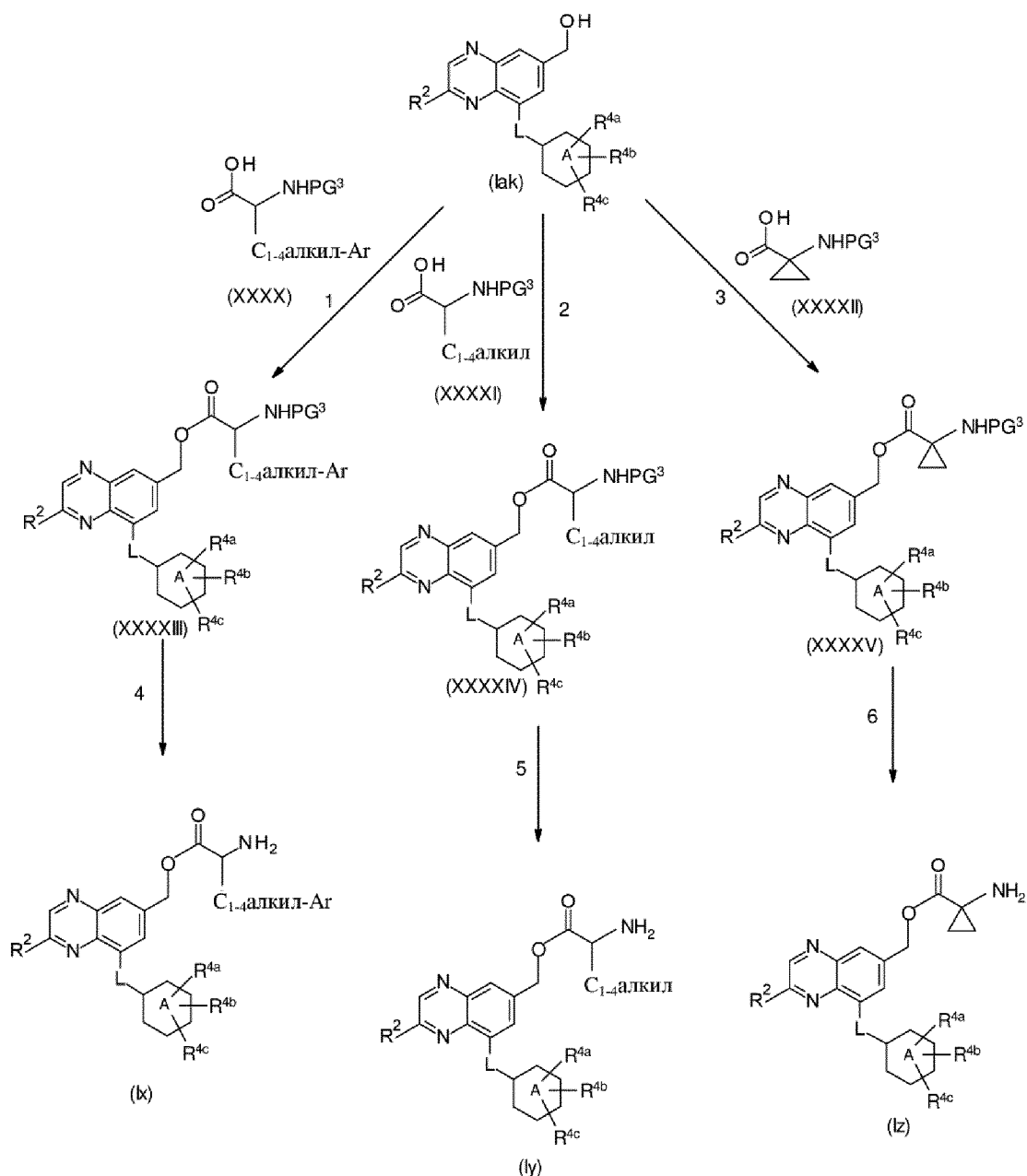


Схема 12

На схеме 12 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид, подходящей добавки, такой как, например, диметиламинопиридин, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, DMF;

2: в присутствии кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или хлороводород, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или метанол. Альтернативно, в присутствии палладия на угле, в подходящем

растворителе, таком как метанол, в атмосфере водорода.

Промежуточные соединения формулы (XIXaa), где Y представляет собой Y⁷, представляющий собой CR³, где R³ определен как -(C=O)-O-C₁₋₄алкил, используемые в вышеприведенной схеме 6, в качестве альтернативы, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 13, где галоген¹ определен выше. Все другие переменные на схеме 13 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

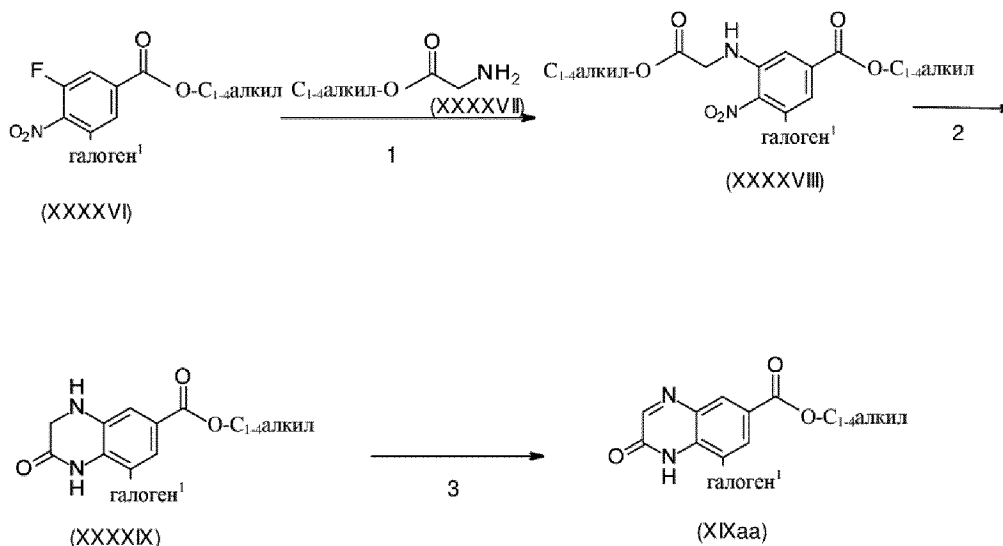


Схема 13

На схеме 13 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, подходящего растворителя, такого как, например, диметилацетамид, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

2: в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, олова(II) хлорида дигидрат, подходящего растворителя, такого как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как 80°C;

3: в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, марганца диоксид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой Y₁, представляющий собой N или CR³, где R³ определен как -C₁₋₄алкил, -(C=O)-O-C₁₋₄алкил, -(C=O)-O-NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-Het¹ или галоген, при этом указанные соединения представлены формулой (Ic), уже описанной на схеме 2, в качестве альтернативы, могут

быть получены согласно следующей реакционной схеме 14. Все переменные на схеме 14 определяются в соответствии с объемом настоящего изобретения.

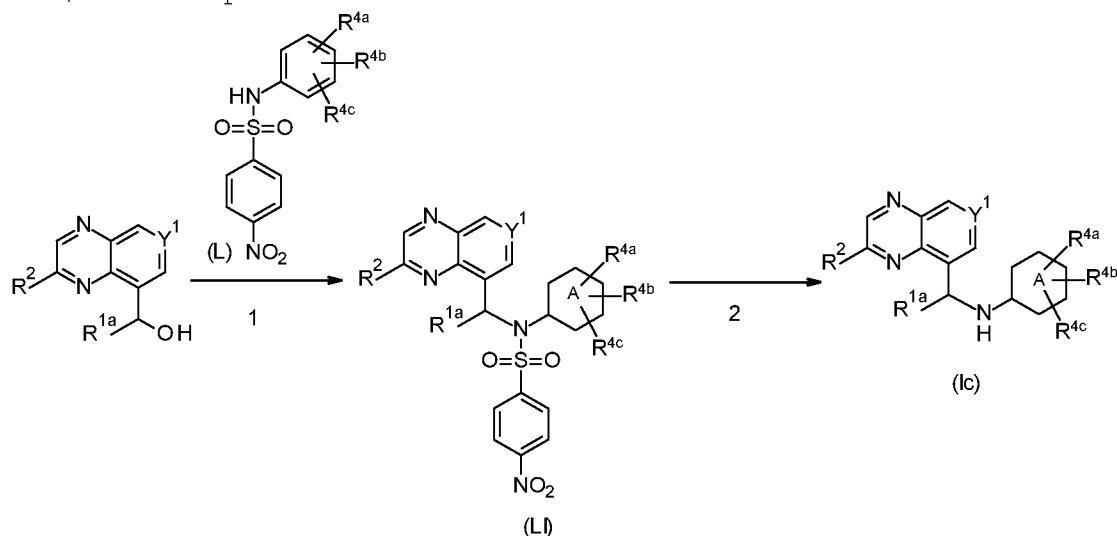


Схема 14

На схеме 14 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, цианометилентрибутилфосфоран, подходящего растворителя, такого как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, $60^\circ C$, необязательно в закрытом сосуде;

в качестве альтернативы, в присутствии подходящего реагента, такого как, например, диизопропилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трибутилфосфин, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при поддержании температуры равной $0^\circ C$ во время добавления реагентов и затем с повышением до $30^\circ C$;

2: в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, тиогликолевая кислота, подходящего основания, такого как, например, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Промежуточные соединения формулы (LIII) и (LIV), где Y представляет собой Y^8 , представляющий собой CR^3 , где R^3 определен как $-(C=O)-O-NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)-Het^1$, которые можно применять в качестве исходного материала в вышеприведенных схемах 2 и 5, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 15. Все переменные на схеме 15 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

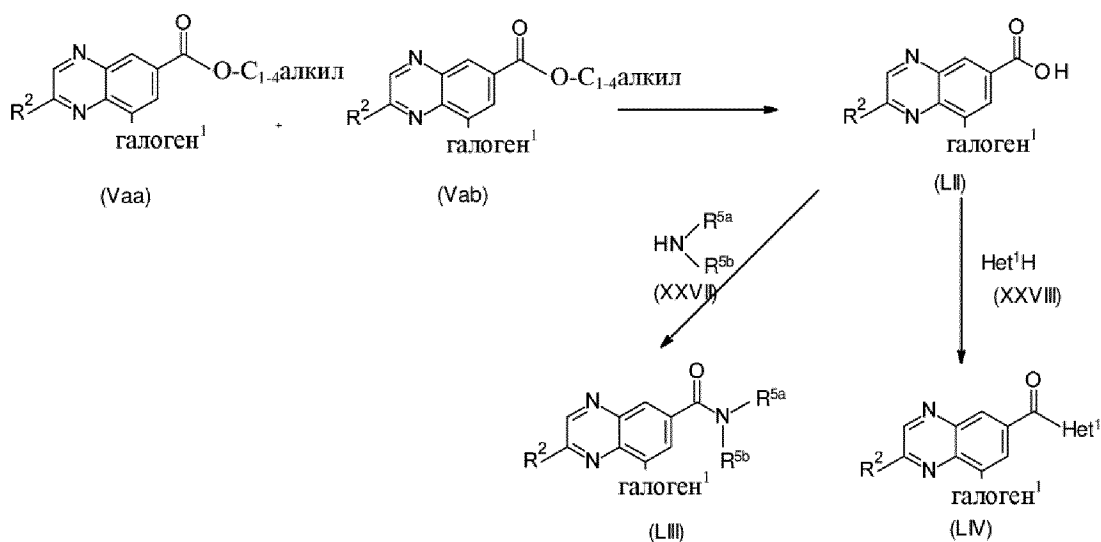


Схема 15

На схеме 15 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего основания, такого как, например, лития гидроксида моногидрат или натрия гидроксид, подходящего растворителя, такого как, например, смесь воды и тетрагидрофурана или смесь воды, этанола и тетрагидрофурана, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

2: в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, HBTU или 1,1'-карбонилдидиимидазол, подходящего основания, такого как, например, ²диизопропилэтиламин или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид или метилтетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой Y⁹, представляющий собой CR³, и R³ определен как -CH₂-NH₂, при этом указанные соединения представлены формулой (Iaa), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 16. Все переменные на схеме 16 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

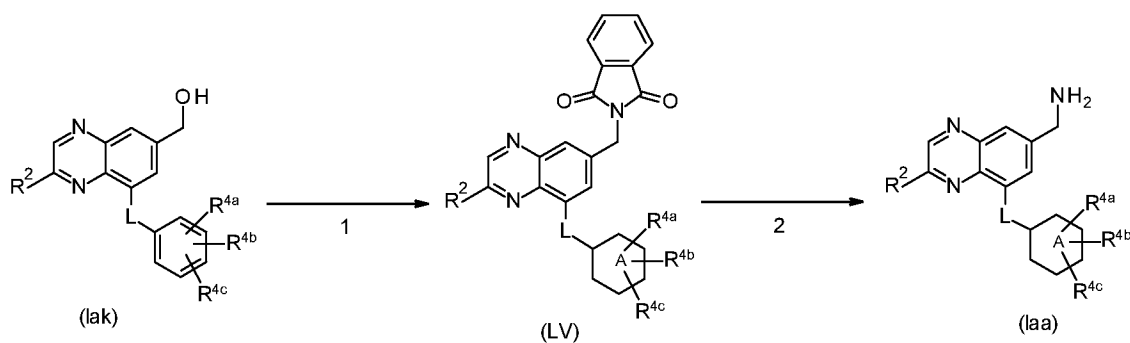


Схема 16

На схеме 16 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 40°C;

2: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, гидразина моногидрат, подходящего растворителя, такого как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как, например, 70°C.

Промежуточные соединения формулы (LIX) (подгруппа промежуточных соединений формулы (XI), используемых в вышеприведенной схеме 2), где Y представляет собой Y¹⁰, представляющий собой CR³, где R³ определен как -(C=O)-O-C₁₋₄алкил, могут быть получены в энантимерно чистой форме согласно следующей реакционной схеме 17. Все переменные на схеме 17 определяются в соответствии с объемом настоящего изобретения.

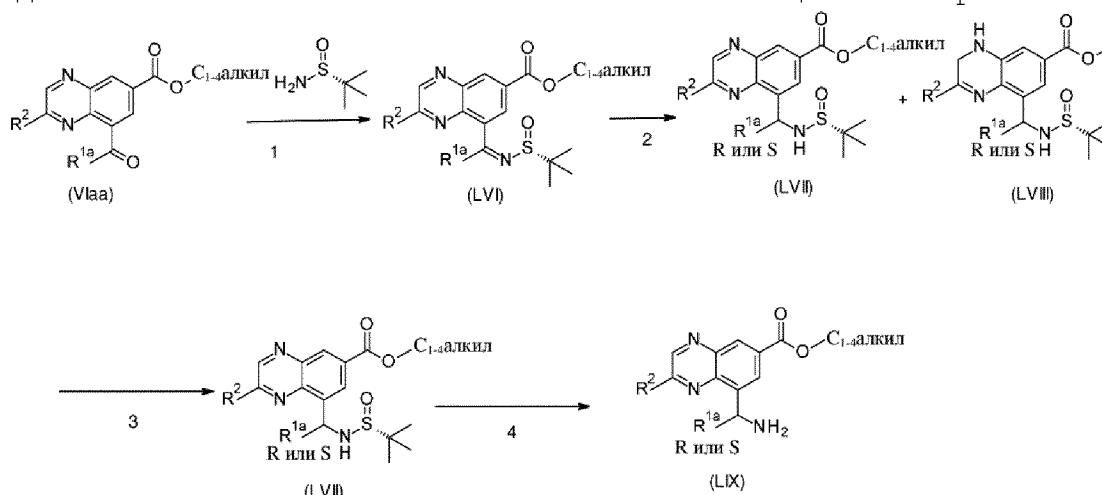


Схема 17

На схеме 17 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, титана(IV) этоксид, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран или циклопентилметилэтер, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

2: в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, натрия цианоборогидрид, подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, смесь метанола и дихлорметана, при подходящей температуре, такой как, например, -15°C;

3: в присутствии подходящего окислителя, такого как, например, марганца диоксид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

4: в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, смесь ацетонитрила и 1,4-диоксана, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

Промежуточные соединения формулы (LXII) и (LXIII) (подгруппы промежуточных соединений формулы (XI), используемых в вышеприведенной схеме 2), где Y представляет собой Y¹¹, представляющий собой CR³, где R³ определен как -(C=O)-O-NR^{5a}R^{5b}, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 18. Все переменные на схеме 18 определяются в соответствии с объемом настоящего изобретения.

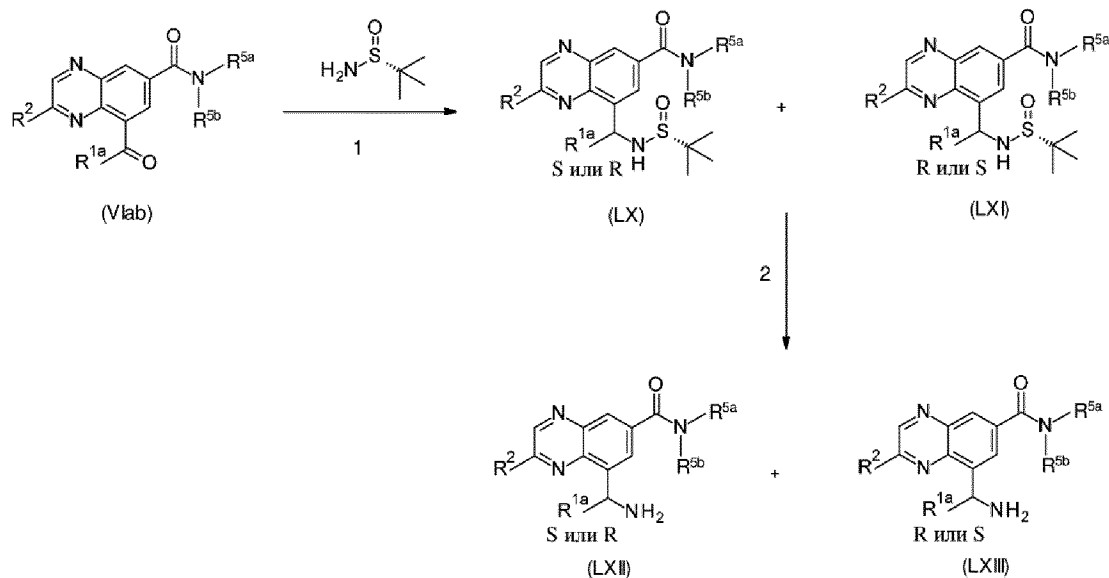


Схема 18

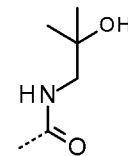
На схеме 18 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, титана(IV) этоксид, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран или цикlopентилметилловый эфир, при подходящей температуре, такой как, например, находящаяся в диапазоне от комнатной температуры до температуры возврата флегмы растворителя; затем в присутствии подходящего восстановительного реагента, такого как, например, натрия борогидрид, при подходящей температуре, такой как, например, находящаяся в диапазоне от -50°C до комнатной температуры;

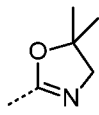
2: в присутствии подходящей кислоты, такой как, например,

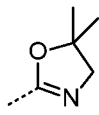
хлористоводородная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где L представляет собой L^1 , представляющий собой $-\text{CHR}^{1a}-\text{X}-$ или $-\text{X}-\text{CHR}^{1c}-$; и Y представляет



собой Y^{12} , представляющий собой CR^3 , где R^3 определен как



или , при этом указанные соединения представлены соответственно формулами (Iab) и (Iac), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 19.

Для целей схемы 19 X представляет собой O, S или NR^{1b} ;

R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{1c} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила и $-\text{NR}^{6c}\text{R}^{6d}$;

или R^{1b} взят вместе с R^{1a} или R^{1c} с образованием $-(\text{CH}_2)_3-$;

или R^{1b} взят вместе с R^{1c} с образованием $-(\text{CH}_2)_2-$ или $-(\text{CH}_2)_4-$.

Все другие переменные на схеме 19 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

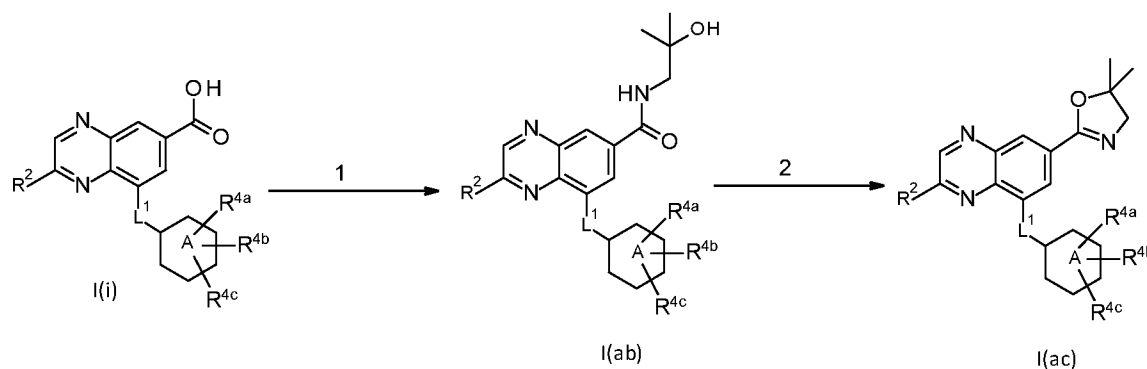


Схема 19

На схеме 19 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, HBTU или 1,1'-карбонилдидиимдазол, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин или 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен,

подходящего растворителя, такого как, например, *N,N*-диметилформамид или метилтетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

2: в присутствии подходящего галогенирующего реагента, такого как, например, тионилхлор, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой Y¹³, представляющий собой CR³, где R³ определен как -CH=N-OH, при этом указанные соединения представлены соответственно формулой (Iam), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 20, при этом все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

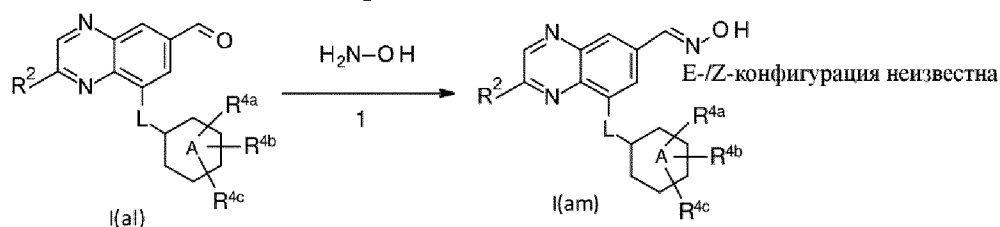


Схема 20

На схеме 20 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C.

В целом, соединения формулы (I), где L определен как -CH₂-X-; и Y представляет собой Y¹, представляющий собой N или CR³, где R³ определен как -C₁₋₄алкил, -(C=O)-O-C₁₋₄алкил, -(C=O)-NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-Het¹ или галоген; при этом указанные соединения представлены соответственно формулами (Iba) и (Ica), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 21.

Все остальные переменные на схеме 21 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

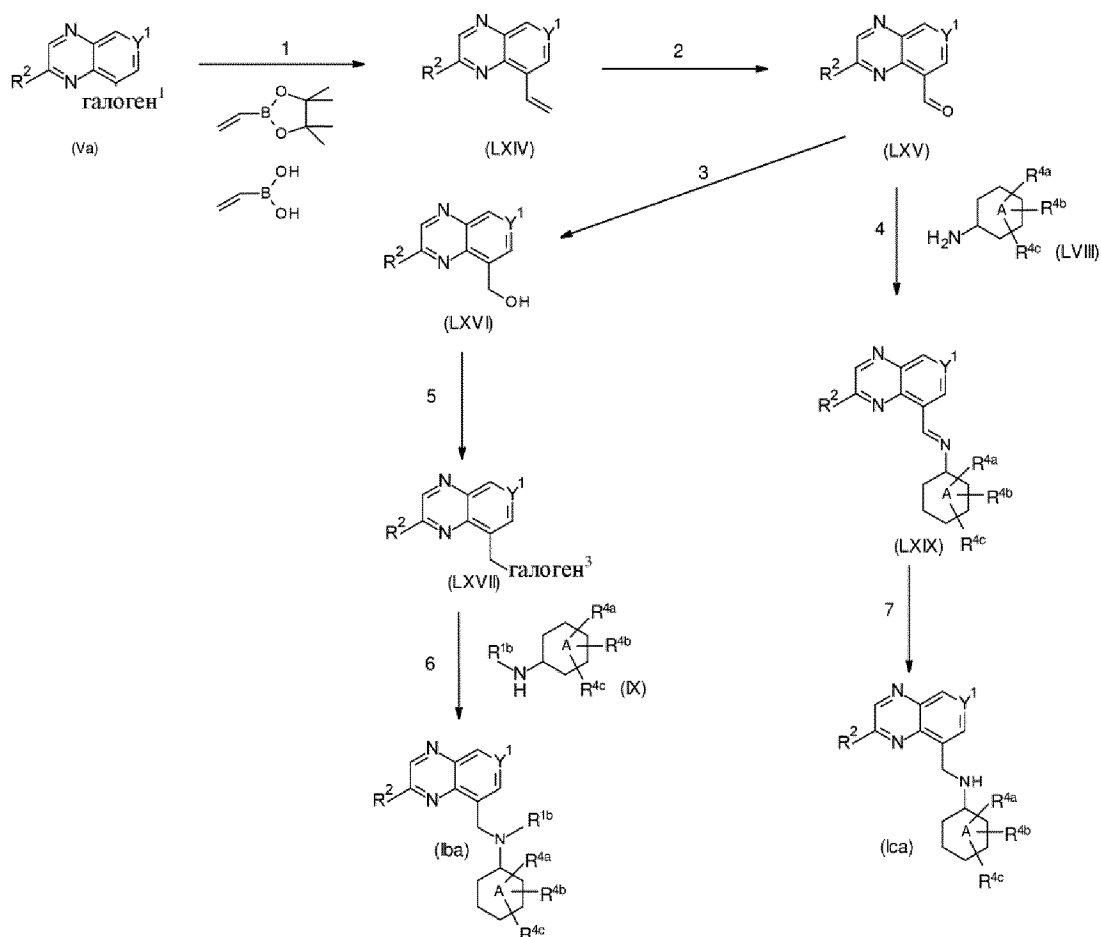


Схема 21

На схеме 21 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, подходящего основания, такого как, например, калия фосфат, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как 90°C, необязательно в закрытом реакторе;

2: в присутствии подходящего окислительного средства, такого как, например, осмия тетраоксид и натрия периодат, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран;

3: в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, натрия борогидрид, подходящего растворителя, такого как, например, смесь метанола и дихлорметана, при подходящей температуре, такой как комнатная температура, в присутствии или при отсутствии подходящей добавки, такой как, например, церия(III) хлорид;

4: в присутствии молекулярного сита 4Å, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, необязательно в

закрытом реакторе;

5: в присутствии подходящего галогенирующего реагента, такого как, например, фосфора трибромид или тионилхлорид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C или комнатная температура;

6: в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, *N,N*-диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, 50 или 60°C, в закрытом сосуде;

7: в присутствии подходящего восстанавливающего средства, такого как, например, натрия триацетоксиборогидрид, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан;

В целом, соединения формулы (I), где L определен как $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил}-\text{OH})-\text{X}-$, и Y определен как CR^3 , где R^3 определен как $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$; при этом указанные соединения представлены формулой I(ao), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 22. Все остальные переменные на схеме 22 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

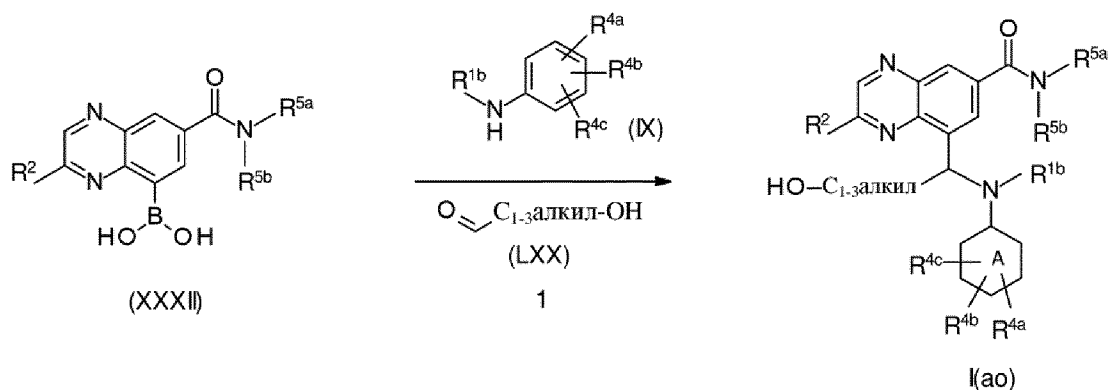


Схема 22

На схеме 22 применяли следующие условия реакции:

1: в подходящем растворителе, таком как, например, гексафторизопропанол.

В целом, соединения формулы (I), где L представляет собой L^1 , представляющий собой $-\text{CHR}^{1a}-\text{X}-$ или $-\text{X}-\text{CHR}^{1c}-$; и Y представляет собой Y^a , представляющий собой CR^3 , где R^3 определен как $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{алкил}-\text{Het}^1$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-\text{C}_{1-4}\text{алкил}-\text{Het}^1$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Het}^2$ или как $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{алкил}-\text{Het}^2$, при этом указанные соединения представлены соответственно соединениями формулы I(ap), I(aq), I(ar) и I(as), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 23.

Все другие переменные на схеме 23 определены в соответствии

с объемом настоящего изобретения.

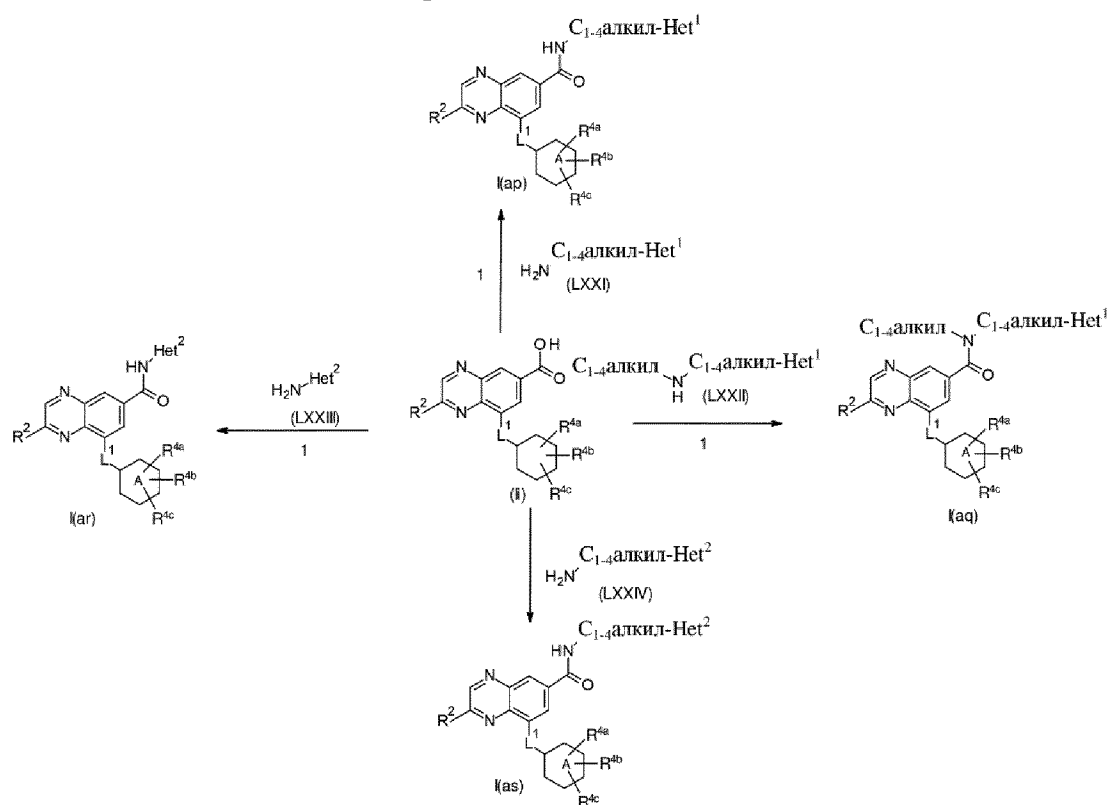
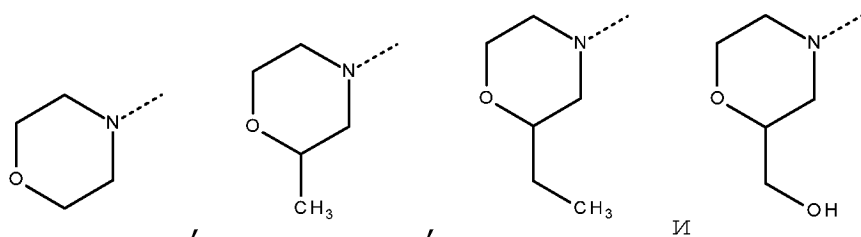


Схема 23

На схеме 23 применяли следующие условия реакции:

1: в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат, *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси) диметиламинморфолинокарбения гексафторфосфат (COMU), 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU) или 1,1'-карбонилдиимидазол, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, триэтиламин или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, *N,N*-диметилформамид или метилтетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

Подгруппа промежуточных соединений формулы (VII), применяемых в вышеприведенной схеме 2, называемых в данном документе промежуточными соединениями формулы (VIIa), где R² ограничивается



и Y ограничивается $-C-(C=O)-O-C_{1-4}$ алкилом, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 24. Все другие переменные на схеме 24 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

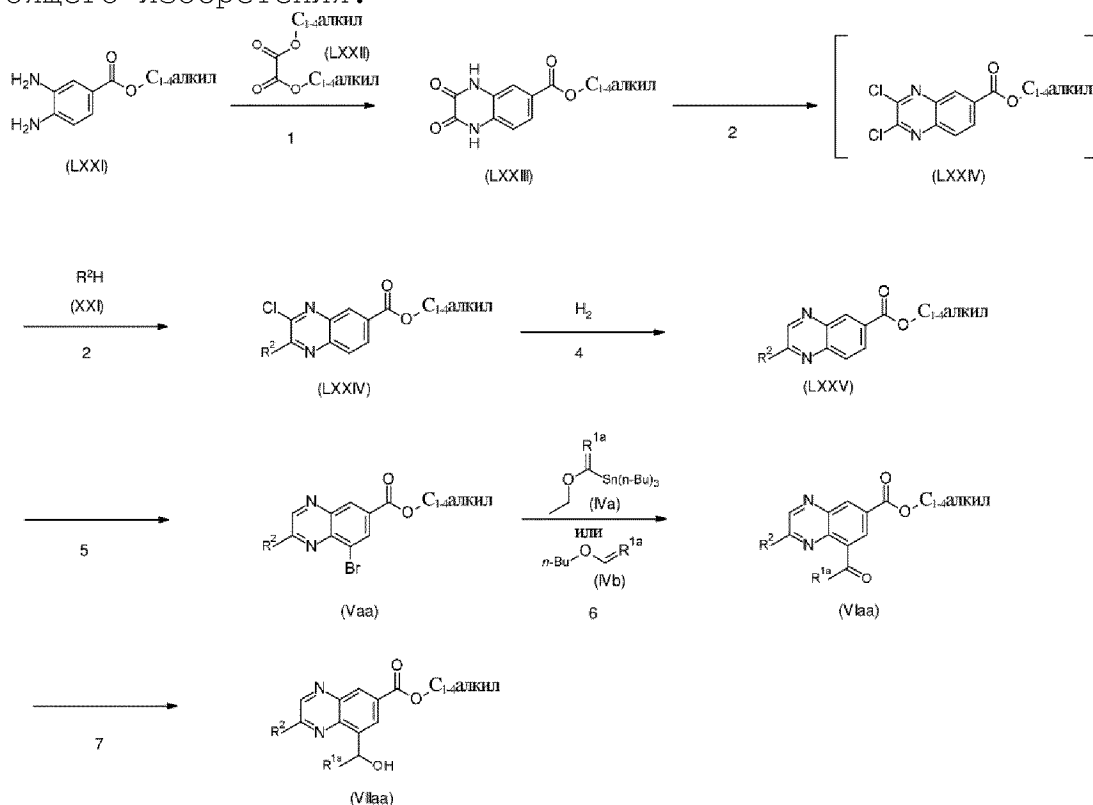


Схема 24

На схеме 24 применяли следующие условия реакции:

1: в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как температура возврата флегмы;

2: в присутствии подходящего хлорирующего реагента, такого как, например, тионилхлорид, подходящей добавки, такой как, например, диметилформамид, в подходящем растворителе, таком как, например, 1,2-дихлорэтан, при подходящей температуре, такой как 80°C;

3: в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, 2-метилтетрагидрофуран;

4: в присутствии подходящего основания, такого как, например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле (Pd/C), в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан;

Затем после фильтрации катализатора фильтрат обрабатывают подходящим окисляющим средством, таким как марганца диоксид, при подходящей температуре, такой как, например, 30-40°C;

5: в присутствии подходящего галогенирующего средства, такого как, например, диметилдибромгидантоин, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, 30-40°C;

6: в случае реагента (IVa) - в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$), подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как 100°C, в закрытом или открытом сосуде; затем в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, водный раствор HCl, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

в случае реагента (IVb) - в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, подходящего лиганда, такого как, например, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (DPPP), подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, подходящего растворителя, такого как, например, диметилсульфоксид, при подходящей температуре, такой как 100°C; затем в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl, при подходящей температуре, такой как 0°C;

7: в присутствии энантиоселективного восстанавливающего средства, такого как, например, (-)-В-хлордиизопинокамфеилборан, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как -35°C.

Во всех этих способах получения продукты реакции можно выделить из реакционной среды и, при необходимости, дополнительно очистить в соответствии с методиками, общеизвестными в данной области, такими как, например, экстракция, кристаллизация, растирание и хроматография.

Хирально чистые формы соединений формулы (I) образуют предпочтительную группу соединений. Из этого следует, что хирально чистые формы промежуточных соединений и их солевые

формы являются особо пригодными в получении хирально чистых соединений формулы (I). Смеси энантиомеров промежуточных соединений также являются пригодными в получении соединений формулы (I) с соответствующей конфигурацией.

Фармакология

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют активность киназы PI3K β и необязательно также обладают PI3K δ -ингибирующей активностью.

Таким образом, ожидается, что соединения в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтические композиции на их основе могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение ткани, повреждения легких и т. п.; в частности рака.

Поскольку фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению являются активными в качестве ингибиторов PI3K β , они характеризуются терапевтической пользой при лечении или предупреждении, в частности лечении, восприимчивых новообразований, в частности тех новообразований, которые характеризуются дефицитом PTEN.

Используемая в данном документе фраза "PTEN-дефицитный" или "дефицит PTEN" должна описывать опухоли с недостаточностями онкосупрессорной функции PTEN (гомолога фосфатазы и тензина). Такая недостаточность включает мутацию в гене PTEN, сокращение количества либо отсутствие белков PTEN по сравнению с PTEN дикого типа, или мутацию либо отсутствие других генов, которые приводят к подавлению функции PTEN.

«Восприимчивое новообразование», используемое в данном документе, относится к новообразованиям, которые восприимчивы к лечению ингибитором киназ, и, в частности, новообразованиям, которые восприимчивы к лечению ингибитором PI3K β . Новообразования, которые были ассоциированы с ненадлежащей активностью фосфатазы PTEN, и, в частности, новообразования, которые характеризуются мутацией PTEN, или мутацией восходящего активатора киназы PI3K β , или сверхэкспрессией восходящего активатора киназы PI3K β , и, таким образом, восприимчивы к лечению

ингибитором PI3K β , известны в данной области и включают как первичные, так и метастазирующие опухоли и формы рака. В соответствии с одним вариантом осуществления значение «лечение восприимчивого новообразования» можно использовать взаимозаменяемо со значением «лечение рака».

В соответствии с одним вариантом осуществления «восприимчивые новообразования» включают без ограничения PTEN-дефицитные новообразования, перечисленные далее: (формы глиомы) головного мозга, формы глиобластомы, формы лейкоза, синдром Баннаяна-Зонана, болезнь Каудена, болезнь Лермитта-Дюкло, рак молочной железы, отечно-инфильтративный рак молочной железы, колоректальный рак, опухоль Вильма, саркома Юинга, рабдомиосаркома, эпендимома, медуллобластома, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени, рак почки, рак легкого, меланома, плоскоклеточная карцинома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, саркома, остеосаркома, гигантоклеточная миелогенная опухоль, рак щитовидной железы, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитома, иммунобластная крупноклеточная лимфома, мантийноклеточная лимфома, множественная миелома, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, злокачественная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфобластная Т-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, нейробластома, рак мочевого пузыря, рак уротелия, рак шейки матки, рак вульвы, рак эндометрия, почечно-клеточный рак, мезотелиома, рак пищевода, рак слюнной железы, печеночно-клеточный рак, рак желудка, рак носоглотки, рак щеки, рак ротовой полости, GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль) и рак яичка.

В соответствии с альтернативным вариантом осуществления термин «восприимчивое новообразование» предусматривает и ограничен следующим: гормонорезистентный рак предстательной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак эндометрия, рак желудка, меланома, рак головы и шеи, рак молочной железы, в том числе рак молочной железы с тройным негативным фенотипом и глиома.

В одном варианте осуществления термин «восприимчивое новообразование» предусматривает и ограничен следующим: рак предстательной железы, в частности гормонорезистентный рак предстательной железы.

Соединения по настоящему изобретению также могут иметь терапевтические применения в повышении чувствительности опухолевых клеток к лучевой терапии и химиотерапии.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению можно применять в качестве "радиосенсибилизатора" и/или «хемосенсибилизатора», или их можно назначать в комбинации с другим «радиосенсибилизатором» и/или "хемосенсибилизатором".

Термин «радиосенсибилизатор», используемый в данном документе, определен как молекула, предпочтительно молекула с низкой молекулярной массой, которую вводят животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к ионизирующему излучению и/или для повышения эффективности лечения заболеваний, которые поддаются лечению ионизирующим излучением.

Термин "хемосенсибилизатор", используемый в данном документе, определен как молекула, предпочтительно молекула с низкой молекулярной массой, которую вводят животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к химиотерапии и/или повышения эффективности лечения заболеваний, которые поддаются лечению химиотерапевтическими средствами.

В литературе были предложены несколько механизмов способа действия радиосенсибилизаторов, включающих: радиосенсибилизаторы, приводящие к гипоксии клеток (например, соединения на основе 2-нитроимидазола и соединения, включающие бензотриазина диоксид), имитирующие кислород или, альтернативно, ведущие себя как биовосстанавливающие средства при гипоксии; радиосенсибилизаторы, не приводящие к гипоксии клеток (например, галогенированные пиримидины), могут быть аналогами оснований ДНК и преимущественно включаются в ДНК раковых клеток и, таким образом, способствуют индуцированному облучением разрушению молекул ДНК и/или препятствуют нормальным механизмам репарации ДНК; и различные другие возможные механизмы действия были выдвинуты в качестве гипотезы для радиосенсибилизаторов в лечении заболевания.

Во многих протоколах лечения рака в настоящее время

применяют радиосенсибилизаторы совместно с облучением рентгеновскими лучами. Примеры активируемых рентгеновскими лучами радиосенсибилизаторов включают без ограничения следующие: метронидазол, мизонидазол, десметилмизонидазол, пимонидазол, этанидазол, ниморазол, митомицин С, RSU 1069, SR 4233, EO9,

RB 6145, никотинамид, 5-бромдезоксисуридин (BUdR), 5-йоддезоксисуридин (IUdR), бромдезоксцитидин, фтордезоксисуридин (FudR), гидроксимочевина, цисплатин и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

При фотодинамической терапии (PDT) видов рака применяют видимый свет в качестве радиационного активатора сенсibiliзирующего средства. Примеры фотодинамических радиосенсибилизаторов включают без ограничения следующие: производные гематопорфирина, фотофрин, производные бензопорфирина, этиопорфирин олова, феоборбид-а, бактериохлорофилл-а, нафталоцианины, фталоцианины, фталоцианин цинка и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

Радиосенсибилизаторы можно вводить совместно с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, в том числе без ограничения соединений, которые способствуют включению радиосенсибилизаторов в целевые клетки; соединений, которые контролируют поступление терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода в целевые клетки; химиотерапевтических средств, которые действуют на опухоль с помощью дополнительного облучения или без него; или других терапевтически эффективных соединений для лечения рака или других заболеваний.

Хемосенсибилизаторы можно вводить совместно с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, в том числе без ограничения соединений, которые обеспечивают включение хемосенсибилизаторов в целевые клетки; соединений, которые контролируют поступление терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода в целевые клетки; химиотерапевтических средств, которые действуют на опухоль, или других терапевтически эффективных соединений для лечения рака или другого заболевания. Было обнаружено, что антагонисты кальция, например верапамил, являются применимыми в комбинации с противоопухолевыми средствами для придания чувствительности к химиотерапии опухолевым клеткам, устойчивым к стандартным химиотерапевтическим средствам, и для усиления

эффективности таких соединений в отношении чувствительных к лекарственным средствам злокачественных новообразований.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в ингибировании активности киназы PI3K β и необязательно также для применения в ингибировании PI3K δ .

Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой «противораковые средства», причем данный термин также охватывает «средства против роста опухолевых клеток» и «противоопухолевые средства».

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в лечении вышеупомянутых заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, указанных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, опосредованных PI3K β заболеваний или состояний.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, опосредованных PI3K β и необязательно PI3K δ заболеваний или состояний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к применению

соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для ингибирования P13K β .

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для ингибирования P13K β и необязательно также для ингибирования P13K δ .

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения, в частности для лечения, любого из вышеупомянутых в данном документе болезненных состояний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для лечения любого из вышеупомянутых в данном документе болезненных состояний.

Соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или предупреждения любого из вышеупомянутых в данном документе заболеваний.

Ввиду применимости соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов предусматривается способ лечения теплокровных животных, в том числе людей, страдающих любым из вышеупомянутых в данном документе заболеваний, или способ предупреждения у теплокровных животных, в том числе у людей, любого из вышеупомянутых в данном документе заболеваний.

Указанные способы включают введение, т. е. системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение, эффективного количества соединения формулы (I) или его N-оксида, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата теплокровным животным, в том числе людям.

Специалисты в области лечения таких заболеваний смогут

определить эффективное терапевтическое суточное количество из результатов испытаний, представленных ниже в данном документе. Эффективное суточное терапевтическое количество будет составлять от приблизительно 0,005 мг/кг до 50 мг/кг, в частности от 0,01 мг/кг до 50 мг/кг веса тела, более конкретно от 0,01 мг/кг до 25 мг/кг веса тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Количество соединения согласно настоящему изобретению, также называемого в данном документе как активный ингредиент, которое требуется для достижения терапевтического эффекта, будет, разумеется, варьироваться в каждом конкретном случае, например, в отношении определенного соединения, пути введения, возраста и состояния получающего их пациента, а также конкретного нарушения или заболевания, подвергаемого лечению.

Способ лечения может также включать введение активного ингредиента согласно схеме от одного до четырех введений в сутки. В данных способах лечения соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составляют перед введением. Как описано в данном документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных методик с применением хорошо известных и общедоступных ингредиентов.

Соединения по настоящему изобретению, которые могут быть подходящими для лечения либо предупреждения рака или связанных с раком состояний, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Комбинированная терапия включает введение единого дозированного фармацевтического состава, который содержит соединение формулы (I), его N-оксид, фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват и один или несколько дополнительных терапевтических средств, а также введение соединения формулы (I), его N-оксида, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата и каждого из дополнительных терапевтических средств в своем собственном отдельном дозированном фармацевтическом составе. Например, соединение формулы (I), его N-оксид, фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват и терапевтическое средство можно вводить пациенту вместе в единой дозированной композиции для перорального применения, такой как таблетка или

капсула, или каждое средство можно вводить по отдельности в дозированных составах для перорального применения.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, чтобы он был представлен в виде фармацевтической композиции.

Следовательно, в настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель, и в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его N-оксида, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата.

Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами композиции и должны не являться вредными для получающих их пациентов.

Для облегчения введения соединения по настоящему изобретению могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. Соединения согласно настоящему изобретению, в частности, соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты, или любая их подгруппа или комбинация могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно применяемые для системно вводимых лекарственных средств.

Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество определенного соединения в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Данные фармацевтические композиции являются целесообразными в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожно, путем парентеральной инъекции или путем ингаляции. Например, при получении композиций в лекарственной форме для перорального применения может использоваться любая из общепринятых фармацевтических сред, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п., в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, сиропы, настойки, эмульсии и растворы; или твердых носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связующие, разрыхлители и т. п., в случае порошков, пилюль, капсул и

таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального применения, и в таком случае, разумеется, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере в значительной степени будет содержать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Растворы для инъекций, содержащие соединение формулы (I), его N-оксид, фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват, могут быть составлены в масле для пролонгированного действия. Подходящими маслами для данной цели являются, например, арахисовое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, соевое масло, синтетические глицериновые сложные эфиры длинноцепочечных жирных кислот, а также смеси этих и других масел. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования в препараты в жидкой форме непосредственно перед применением. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных количествах, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение через кожу и/или могут быть полезными при получении необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения, в виде мази. Соли присоединения кислоты или основания соединений формулы (I) вследствие их повышенной растворимости в воде по сравнению с соответствующей формой основания или кислоты являются более подходящими при получении водных композиций.

Особенно предпочтительным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в

данном документе, обозначает физически дискретные единицы, подходящие в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т. п., а также их отдельные множества.

Для повышения растворимости и/или стабильности соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов в фармацевтических композициях может быть предпочтительным применение α -, β - или γ -циклодекстринов или их производных, в частности, замещенных гидроксикалкимом циклодекстринов, например, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина или сульфобутил- β -циклодекстрина. Соразтворители, такие как спирты, также могут улучшать растворимость и/или стабильность соединений в соответствии с настоящим изобретением в фармацевтических композициях.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99% по весу, более предпочтительно от 0,1 до 70% по весу, еще более предпочтительно от 0,1 до 50% по весу соединения формулы (I), его N-оксида, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата и от 1 до 99,95% по весу, более предпочтительно от 30 до 99,9% по весу, еще более предпочтительно от 50 до 99,9% по весу фармацевтически приемлемого носителя, при этом все процентные содержания приводятся в пересчете на общий вес композиции.

В качестве другого аспекта настоящего изобретения предусмотрена комбинация соединения по настоящему изобретению с другим противораковым средством, в особенности для применения в качестве медицинского препарата, более конкретно для применения в лечении рака или родственных заболеваний.

Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению можно преимущественно применять в комбинации с одним или несколькими другими медицинскими средствами, более конкретно с другими противораковыми средствами или вспомогательными средствами в терапии рака. Примеры

противораковых средств или вспомогательных средств (средств для поддерживающей терапии) включают без ограничения:

- координационные соединения платины, например цисплатин, необязательно в комбинации с амифостином, карбоплатином или оксалиплатином;

- соединения на основе таксана, например, паклитаксел, частицы паклитаксела, связанные с белком (Abraxane™), или доцетаксел;

- ингибиторы топоизомеразы I, такие как соединения на основе камптотецина, например, иринотекан, SN-38, топотекан, топотекан-HCl;

- ингибиторы топоизомеразы II, такие как противоопухолевые производные эпиподофиллотоксинов или подофиллотоксина, например, этопозид, этопозид фосфат или тенипозид;

- противоопухолевые алкалоиды барвинка, например, винбластин, винкристин или винорелбин;

- противоопухолевые производные нуклеозидов, например, 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабин, гемцитабин HCl, капецитабин, кладрибин, флударабин, неларабин;

- алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, например, циклофосфамид, хлорамбуцил, кармустин, тиотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамин, бусульфан, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид необязательно в комбинации с месной, пипоброман, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, урацил;

- противоопухолевые производные антрациклина, например, даунорубин, доксорубин необязательно в комбинации с дексразоксаном, доксил, идарубин, митоксантрон, эпирубин, эпирубин HCl, валрубин;

- молекулы, которые целенаправленно воздействуют на IGF-1-рецептор, например, пикроподофин;

- производные тетракарцина, например тетрокацин A;

- глюкокортикоиды, например, преднизон;

- антитела, например, трастузумаб (антитело HER2), ритуксимаб (антитело CD20), гемтузумаб, гемтузумаб озогамин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алемтузумаб, экулизумаб, ибритумомаб тиуксетан, нофетумомаб, панитумомаб, тозитумомаб, CNTO 328;

- антагонисты эстрогеновых рецепторов, или селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, или ингибиторы синтеза

эстрогена, например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, дролоксифен, фаслодекс, ралоксифен или летрозол;

- ингибиторы ароматазы, такие как эксеместан, анастрозол, летразол, тестолактон и ворозол;

- дифференцирующие средства, такие как ретиноиды, витамин D или ретиноевая кислота, и средства, блокирующие метаболизм ретиноевой кислоты, (RAMBA), например аккутан;

- ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, например, азацитидин или децитабин;

- антифолаты, например преметрексед динатрия;

- антибиотики, например, антиномицин D, блеомицин, митомицин C, дактиномицин, карминомицин, дауномицин, левамизол, пликамицин, митрамицин;

- антиметаболиты, например, клофарабин, аминоптерин, цитозина арабинозид или метотрексат, азацитидин, цитарабин, флоксуридин, пентостатин, тиогуанин;

- средства, индуцирующие апоптоз, и антиангиогенные средства, такие как ингибиторы Bcl-2, например, YC 137, BH 312, АВТ 737, госсипол, HA 14-1, TW 37 или декановая кислота;

- тубулин-связывающие средства, например, комбрестатин, колхицины или нокодазол;

- ингибиторы киназ (например, ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), MTKI (многоцелевые ингибиторы киназ), ингибиторы mTOR), например, флавоперидол, иматиниба мезилат, эрлотиниб, гефитиниб, дазатиниб, лапатиниб, лапатиниба дитозилат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниба малеат, темсиролимуc;

- ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;

- ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), например, бутират натрия, субероилланилидгидроксамовая кислота (SAHA), депсипептид (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, трихостатин A, вориностат;

- ингибиторы убиквитин-протеасомного пути, например, PS-341, MLN.41 или бортезомиб;

- йонделис;

- ингибиторы теломеразы, например теломестатин;

- ингибиторы матриксной металлопротеиназы, например, батимастат, маримастат, приностат или метастат;

- рекомбинантные интерлейкины, например, альдеслейкин, денилейкин-дифтитокс, интерферон-альфа 2a, интерферон-альфа 2b,

пегинтерферон-альфа 2b;

- ингибиторы МАРК;
- ретиноиды, например, алитретиноин, бексаротен, третиноин;
- триоксид мышьяка;
- аспарагиназу;
- стероиды, например, дромостанолон пропионат, мегестрола ацетат, нандролон (деканат, фенпропионат), дексаметазон;
- агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, например, абареликс, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, лейпролида ацетат;
- талидомид, леналидомид;
- меркаптопурин, митотан, памидронат, пегадемаза, пегаспаргаза, расбуриказа;
- миметики ВНЗ, например АВТ-737;
- ингибиторы МЕК, например, PD98059, AZD6244, CI-1040;
- аналоги колониестимулирующего фактора, например филграстим, пегфилграстим, сарграмостим; эритропоэтин или его аналоги (например, дарбепоэтин-альфа); интерлейкин-11; опрелвекин; золедронат, золедроновая кислота; фентанил; бисфосфонат; палифермин;
- стероидный ингибитор цитохрома Р450 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17), например, абиратерон, абиратерона ацетат.
- ингибиторы гликолиза, такие как 2-дезоксиглюкоза;
- ингибиторы mTOR, такие как рапамицины и рапалоги, и ингибиторы mTOR-киназы;
- ингибиторы PI3K и двойные ингибиторы mTOR/PI3K;
- ингибиторы аутофагии, такие как хлорохин и гидроксихлорохин;
- антитела, которые повторно активируют иммунную реакцию на опухоли, например, ниволумаб (к PD-1), ламбролизумаб (к PD-1), ипилимумаб (к CTLA4) и MPDL3280A (к PD-L1).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также можно преимущественно комбинировать с антиандрогенными терапевтическими средствами, в том числе с антагонистами андрогенных рецепторов и ингибиторами биосинтеза андрогенов, при PTEN-отрицательных формах рака предстательной железы.

Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение в соответствии с настоящим изобретением и в качестве

дополнительного активного ингредиента одно или несколько противораковых средств, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении пациентов, страдающих раком.

Одно или несколько других медицинских средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в отдельных или единичных композициях) или последовательно в произвольном порядке. В последнем случае два или более соединений будут вводиться на протяжении периода, в количестве и способом, которые являются достаточными для гарантирования того, что будет достигнут преимущественный или синергический эффект. Следует иметь в виду, что предпочтительный способ и порядок введения, и соответствующие величины доз и схемы для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого медицинского средства и соединения по настоящему изобретению, подлежащих введению, их пути введения, конкретной опухоли, на которую оказывают воздействие, и конкретного хозяина, лечение которого осуществляют. Оптимальный способ и порядок введения, а также величины доз и схема могут быть легко определены специалистами в данной области с применением стандартных способов и с учетом информации, изложенной в данном документе.

Весовое соотношение соединения в соответствии с настоящим изобретением и одного противоракового средства или нескольких других противораковых средств, вводимых в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области. Указанное соотношение, и точная дозировка, и частота введения зависят от конкретного соединения в соответствии с настоящим изобретением и другого противоракового средства (противораковых средств), которые применяют, конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, веса, пола, рациона, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также других лекарств, которые индивидуум может принимать, как хорошо известно специалистам в данной области. Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача,

назначающего соединения по настоящему изобретению. Конкретное весовое соотношение для данного соединения формулы (I) и другого противоракового средства может находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

Координационное соединение платины преимущественно вводят в дозе, составляющей 1-500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 50-400 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для цисплатина - в дозе, составляющей приблизительно 75 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для карбоплатина - в дозе, составляющей приблизительно 300 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

Соединение на основе таксана преимущественно вводят в дозе, составляющей 50-400 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 75-250 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для паклитаксела - в дозе, составляющей от приблизительно 175 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для доцетаксела - в дозе, составляющей от приблизительно 75 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

Соединение на основе камптотецина преимущественно вводят в дозе, составляющей 0,1 до

400 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, от 1 до 300 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для иринотекана - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 350 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для топотекана - в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 2 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

Противоопухолевое производное подофиллотоксина преимущественно вводят в дозе, составляющей от 30 до 300 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 50-250 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для этопозиды - в дозе, составляющей от приблизительно 35 до 100 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для тенипозиды - в дозе, составляющей от приблизительно 50 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

Противоопухолевый алкалоид барвинка преимущественно вводят в дозе, составляющей 2 до

30 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, в частности, для винбластина - в дозе, составляющей от приблизительно 3 до 12 $\text{мг}/\text{м}^2$, для винкристина - в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 2 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для винорелбина - в дозе, составляющей от приблизительно 10 до 30 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

Противоопухолевое производное нуклеозида преимущественно

вводят в дозе, составляющей 200-2500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, 700 до

1500 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для 5-FU - в дозе, составляющей от 200 до 500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для гемцитабина - в дозе, составляющей от приблизительно 800 до 1200 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для капецитабина - в дозе, составляющей от приблизительно 1000 до

2500 $\text{мг}/\text{м}^2$ за курс лечения.

Алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, преимущественно вводят в дозе, составляющей от 100 до 500 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например, от 120 до 200 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для циклофосфида - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для хлорамбуцила - в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 до 0,2 $\text{мг}/\text{кг}$, для кармустина - в дозе, составляющей от приблизительно 150 до 200 $\text{мг}/\text{м}^2$ и для ломустина - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

Противоопухолевое производное антрациклина преимущественно вводят в дозе 10-75 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, например,

15-60 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности для доксорубина - в дозе, составляющей от приблизительно 40 до 75 $\text{мг}/\text{м}^2$, для даунорубина - в дозе, составляющей от приблизительно 25 до 45 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для идарубина - в дозе, составляющей от приблизительно 10 до 15 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

Антиэстрогенное средство преимущественно вводят в дозе от приблизительно 1 до 100 мг в сутки, в зависимости от конкретного средства и состояния, лечение которого осуществляют. Тамоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей 5-50 мг, предпочтительно 10-20 мг два раза в сутки, продолжая терапию в течение времени, достаточного для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Торемифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 60 мг один раз в сутки, продолжая терапию в течение достаточного времени для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Анастрозол преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 1 мг, один раз в сутки. Дролоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 20-100 мг, один раз в сутки. Ралоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей

приблизительно 60 мг, один раз в сутки. Эксеместан преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 25 мг, один раз в сутки.

Антитела преимущественно вводят в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 5 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела или, как известно из уровня техники, в другой дозе. Трастузумаб преимущественно вводят в дозе, составляющей от 1-5 мг на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площади поверхности тела, в частности, 2-4 $\text{мг}/\text{м}^2$, за курс лечения.

Данные дозы можно вводить, например, один раз, два раза или более за курс лечения, который можно повторять, например, каждые 7, 14, 21 или 28 дней.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Далее в данном документе термин "BOC", "Boc" или "boc" означает *трет*-бутоксикарбонил, "DCM" означает дихлорметан, "MeOH" означает метанол, "EtOH" означает этанол, "ACN" означает ацетонитрил, "THF" означает тетрагидрофуран, "Me-THF" означает метилтетрагидрофуран, "DMF" означает диметилформамид, "EtOAc" означает этилацетат, "H₂O" означает воду, "Et₂O" означает диэтиловый эфир, "K₂CO₃" означает карбонат калия, "K₃PO₄" означает фосфат калия, "NH₄OH" означает водный раствор аммиака, "NaHCO₃" означает бикарбонат натрия, "NaOH" означает гидроксид натрия, "NaCl" означает хлорид натрия, "Celite®" означает диатомовую землю, "NMP" означает *N*-метилпирролидин, "DIPEA" означает диизопропилэтиламин, "iPrNH₂" означает изопропиламин, "MgSO₄" означает сульфат магния, "N₂" означает азот, "HCl" означает хлористоводородную кислоту, "колич." означает количественный, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "NaBH₄" означает борогидрид натрия, "LiAlH₄" означает алюмогидрид лития, "CO₂" означает диоксид углерода, "SFC" означает сверхкритическую флюидную хроматографию, "HBTU" означает гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил) урония, гексафторфосфат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония, "TBAF" означает фторид тетрабутиламмония, "PPh₃" означает трифенилфосфин, "Pd(OAc)₂" означает ацетат палладия(II), "Pd₂(dba)₃" означает

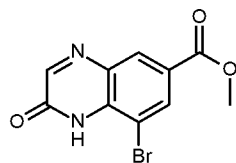
трис (дибензилиденацетон) дипалладий(0), "BrettPhos" означает 2-(дициклогексилфосфино) 3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, "к. т." означает комнатную температуру, "OR" означает вращение плоскости поляризации света, "предкатализатор BrettPhos первого поколения" означает хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II), "Xantphos" означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, "de" означает диастереомерный избыток, "ee" или "e.e." означает энантиомерный избыток, "М. Р." означает точку плавления, "DSC" означает дифференциальную сканирующую калориметрию, "K" означает по Кофлеру; "COMU®" означает гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси) диметиламиноморфолинокарбения, "HATU" означает гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида, "SiOH или SiO₂" означает силикагель, "Et₃N" означает триметиламин, "H₂" означает водород, "Johnphos" означает (2-бифенил) ди-*трет*-бутилфосфин, "LCMS" означает жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию, "DPPP" означает 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан; "DMSO" означает диметилсульфоксид; "мин." означает минуту(минуты).

Если стереоцентр обозначается "RS", то это означает, что получали рацемическую смесь.

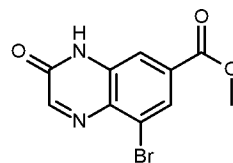
А. Получение промежуточных соединений

Пример А1

Получение промежуточного соединения 1a и промежуточного соединения 1b:



Промежуточное соединение 1a



Промежуточное соединение 1b

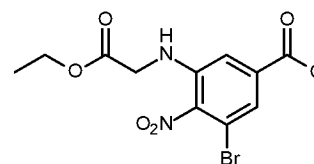
При -40°C 2,2-дигидроксиуксусную кислоту (85,61 г; 930 ммоль) в H₂O (35 мл) каплями добавляли в раствор метил-3,4-диамино-5-бромбензоата (190 г; 775,28 ммоль) в MeOH (2 л). Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивали в течение 2 часов. Твердое вещество фильтровали, промывали Et₂O и

высушивали в вакууме с получением 214 г (98%) смеси двух промежуточных соединений 1a и 1b (отношение ~85/15 с помощью ^1H ЯМР).

Альтернативный путь

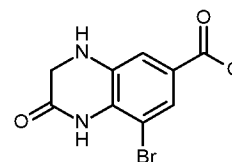
Раствор этилглиоксала (6,6 мл; 66,1 ммоль; 50% в толуоле) добавляли в раствор метил-3,4-диамино-5-бромбензоата (8,1 г; 33,05 ммоль) в EtOH (150 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре появления конденсата в течение 3 часов. Смесь охлаждали до к.т. и осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме с получением 7,3 г (78%) смеси промежуточных соединений 1a и 1b.

Альтернативное получение промежуточного соединения 1a



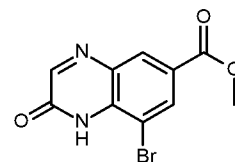
Получение промежуточного соединения 1с:

В раствор метил-3-бром-5-фтор-4-нитробензоата (2 г; 7,2 ммоль) и гидрохлорида сложного этилового эфира глицина (1,1 г; 7,9 ммоль) в DMA (20 мл) добавляли DIPEA (4,9 мл; 28,8 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Добавляли H_2O и EtOAc. Органический слой экстрагировали, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния под вакуумом с получением 3,3 г неочищенного промежуточного соединения. Очистку выполняли с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 20–45 мкм, 40 г, подвижная фаза: градиент от 100% гептана до 70% гептана, 30% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, смешивали и выпаривали с получением 2,1 г (81%) промежуточного соединения 1с.



Получение промежуточного соединения 1d:

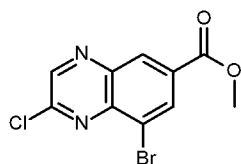
Промежуточное соединение 1с (200 мг; 0,55 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Добавляли олова(II) хлорида дигидрат (315 мг; 1,66 ммоль), смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов и охлаждали до к.т. Полученный в результате осадок фильтровали, промывали EtOH и высушивали (вакуум, 60°C, на протяжении ночи) с получением 90 мг (57%) промежуточного соединения 1d.



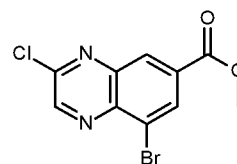
Получение промежуточного соединения 1a:

В раствор промежуточного соединения 1d (90 мг; 0,32 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли марганца диоксид (110 мг; 1,26 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Снова добавляли марганца диоксид (55 мг; 0,63 ммоль) и раствор перемешивали на протяжении ночи при к.т. Смесь фильтровали через слой celite®, промывали с помощью DCM и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 58 мг (65%) промежуточного соединения 1a.

Получение промежуточного соединения 2a и промежуточного соединения 2b:



Промежуточное соединение 2a



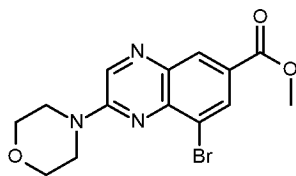
Промежуточное соединение 2b

Смесь промежуточного соединения 1a и 1b (85/15) (25 г; 75,07 ммоль) медленно добавляли в POCl₃ (300 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. POCl₃ выпаривали и DCM добавляли к остатку. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: от 9/1 петролейный эфир/EtOAc до 4/1 петролейный эфир/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 17 г (75%) промежуточного соединения 2a и 3 г (13%) промежуточного соединения 2b.

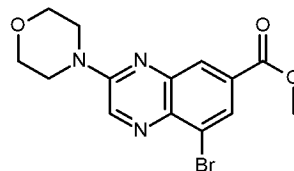
Альтернативный путь

Смесь промежуточного соединения 1a (5 г; 17,7 ммоль) в POCl₃ (75 мл) нагревали при 80°C в течение 4 часов. Смесь выпаривали в вакууме и остаток поглощали ледяной водой и DCM. Смесь медленно подщелачивали 10% водным раствором K₂CO₃ и перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 4,89 г (92%, бежевого твердого вещества) промежуточного соединения 2a.

Получение промежуточного соединения 3a и промежуточного соединения 3b:



Промежуточное соединение 3a



Промежуточное соединение 3b

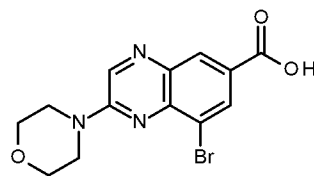
Триэтиламин (95,4 мл; 660 ммоль) добавляли в смесь промежуточных соединений 1a и 1b (75 г; 132,47 ммоль) (соотношение 1a/1b неопределенно) в THF (3 л) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем добавляли морфолин (55,8 мл; 634 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (135,2 г; 290 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов. Растворитель выпаривали и остаток промывали H₂O. Твердое вещество (желтое) фильтровали, промывали ACN, затем Et₂O и высушивали в вакууме с получением 80 г (85%) смеси промежуточных соединений 3a и 3b (отношение ~4/1 с помощью ¹H ЯМР).

Альтернативный путь

Смесь промежуточного соединения 2a (3,3 г; 10,94 ммоль) и морфолина (2,9 мл; 32,83 ммоль) в THF (50 мл) нагревали при температуре появления конденсата в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т., затем выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором (2x), затем водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением 3,7 г (95%) промежуточного соединения 3a.

Альтернативное получение промежуточного соединения 3a.

Промежуточное соединение 27 растворяли в дихлорметане (10 объемов) и добавляли диметилдибромгидантоин (0,8 эквивалента). После осуществления реакции при 30–40°C в течение 30 часов реакционную смесь промывали насыщенным раствором аммония хлорида и органическую фазу концентрировали с получением промежуточного соединения 3a в количественном выходе (78% чистота).



Получение промежуточного соединения 4:

Раствор лития гидроксида моногидрата (5,96 г; 141,97 ммоль) в H₂O (60 мл) добавляли в раствор смеси промежуточных соединений 3a и 3b (5/1) (10 г; 28,39 ммоль) в THF (200 мл) при к.т.

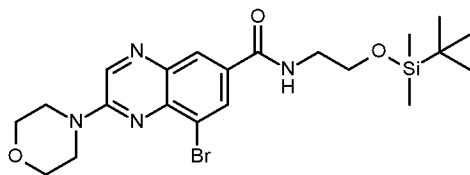
Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. При 0°C раствор медленно подкисляли 3 н водным раствором HCl и перемешивали при 10°C в течение 1 часа. Осадок фильтровали, затем промывали водой и высушивали с получением 7,4 г (70%, желтое твердое вещество, 91% чистота, оцениваемая с помощью LC/MS) промежуточного соединения 4. М. Р.: 260°C (по Кофлеру).

Альтернативный путь

3 М водный раствор NaOH (11,6 мл; 34,8 ммоль) добавляли в смесь промежуточных соединений 3a и 3b (4,08 г; 11,6 ммоль) в EtOH (60 мл) и THF (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. на протяжении ночи и выпаривали в вакууме. Остаток подкисляли 0,5 н водным раствором HCl с получением осадка. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, затем диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме с получением 3,86 г (99%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 4.

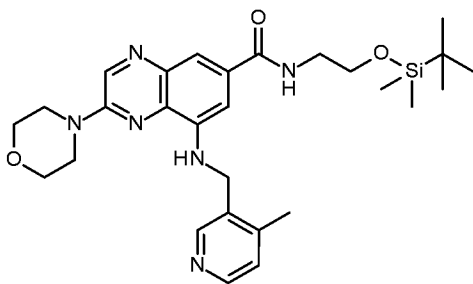
Пример A2

Получение промежуточного соединения 5:



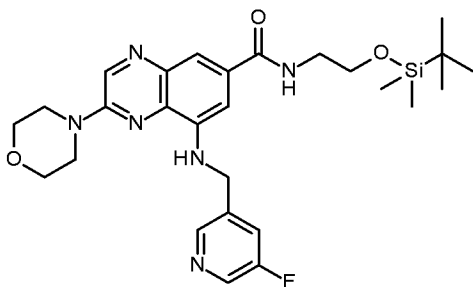
При 10°C добавляли порциями HBTU (10,093 г, 26,615 ммоль) в смесь промежуточного соединения 4 (9 г, 26,615 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (11,621 мл, 66,536 ммоль) и 2-(трет-бутилдиметилсилил)оксиэтанамина (7 г, 39,922 ммоль) в DMF (165 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Добавляли H₂O и EtOAc. Реакционную смесь экстрагировали и органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 22 г остатка, представляющего собой промежуточное соединение, которое поглощали с помощью DCM. Осадок фильтровали. Исходный слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (330 г SiO₂, 20-45 мкм, градиент от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 9,6 г (73%) промежуточного соединения 5.

Получение промежуточного соединения 6:



В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 5 (0,5 г, 1,01 ммоль), (4-метилпиридин-3-ил)метиламина (0,108 мл, 1,21 ммоль) и карбоната цезия (0,66 г, 2,02 ммоль) в *трет*-амиловом спирте (5 мл) дегазировали с помощью N_2 . Добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (23,544 мг, 0,0505 ммоль) и предкатализатор Brettphos первого поколения (40,305 мг, 0,0505 ммоль), реакционную смесь продували с помощью N_2 и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Добавляли воду и этилацетат. Водный слой экстрагировали, а органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Данное неочищенное вещество (578 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (25 г $SiOH$, 15 мкм, градиент от 100% DCM до 90/10/0,1 DCM/MeOH/ NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 405 мг (74%) промежуточного соединения 6, которое применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

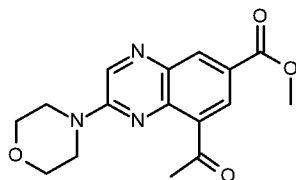
Получение промежуточного соединения 7:



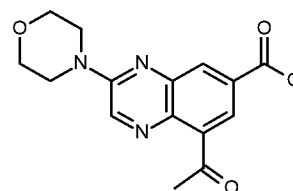
Промежуточное соединение 7 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 6, с применением промежуточного соединения 5 и 3-аминометил-5-фторпиридина в качестве исходных материалов (400 мг, 74%).

Пример А3

Получение промежуточного соединения 8a и промежуточного соединения 8b:



Промежуточное соединение 8a



Промежуточное соединение 8b

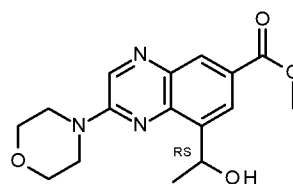
Добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (67,68 г; 187,40 ммоль) в раствор смеси промежуточных соединений 3a и 3b (60 г; 85,18 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (1,2 л) в атмосфере N_2 . Добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (3,59 г; 5,11 ммоль) и смесь снова продували N_2 . Реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение ночи. После охлаждения до к.т. добавляли 3 М водный раствор HCl и смесь перемешивали при к.т. в течение 40 минут. Смесь медленно подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и добавляли EtOAc. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой промывали солевым раствором, высушивали с помощью Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: от DCM/EtOAc 10/1 до DCM/EtOAc 8/1). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 10 г смеси промежуточного соединения 8a и промежуточного соединения 8b и 30,5 г (54%) промежуточного соединения 8a. 10 г смеси промежуточного соединения 10a и промежуточного соединения 8b дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: от DCM/EtOAc 10/1 до DCM/EtOAc 4/1). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,6 г (3%) промежуточного соединения 8b и 7 г смеси (промежуточного соединения 8a и промежуточного соединения 8b) (отношение 1/1 с помощью ЯМР).

Альтернативное получение

В раствор смеси промежуточных соединений 3a и 3b (75/25, оценивали с помощью LC/MS) (195 г, 554 ммоль) в DMSO (2000 мл) добавляли винилбутиловый эфир (166 г, 1661 ммоль) и триэтиламин (400 мл, 2768 ммоль, 0,7 г/мл) в атмосфере N_2 . Добавляли $Pd(OAc)_2$ (12,4 г, 55 ммоль) и DPPP (45,6 г, 111 ммоль). Смесь снова продували N_2 и нагревали до $100^\circ C$ на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры HCl (3 М, 1845 мл, 5536 ммоль) добавляли порциями в ледяной бане и смесь перемешивали в течение 1 часа. pH смеси доводили до 8 с помощью $NaHCO_3$. Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали этилацетатом (1000

мл), затем растворяли в CH_2Cl_2 (1500 мл*2) и фильтровали. Фильтрат промывали соевым раствором (500 мл), выпаривали с получением неочищенного желтого твердого вещества (200 г), главным образом содержащего промежуточное соединение 8а. Этот остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат=100%). Необходимые фракции собирали и растворитель концентрировали до сухого состояния в вакууме с получением 100 г (57%) промежуточного соединения 8а в виде желтого твердого вещества.

В качестве альтернативы, предыдущую реакцию также выполняли с использованием EtOH в качестве растворителя при температуре 70°C.



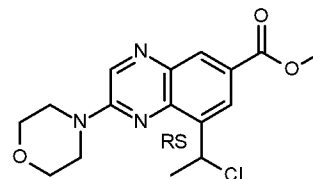
Получение промежуточного соединения 9:

Церия(III) хлорид (8,2 г; 33,3 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 8а (10 г; 31,7 ммоль) в MeOH (220 мл) и DCM (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли порциями NaBH_4 (1,32 г; 34,9 ммоль) (барботирование смеси). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа 30 минут. Затем добавляли DCM и воду. Слои отделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM (2х) и объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Остаток (9,65 г) перекристаллизовывали с MeOH и диэтиловым эфиром. Осадок фильтровали и высушивали с получением 7,98 г (79%) промежуточного соединения 9.

Альтернативный путь

NaBH_4 (1,01 г; 26,6 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 8а (7,94 г; 22,2 ммоль) в MeOH (140 мл) и DCM (70 мл) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 30 минут. Смесь медленно гасили водой. Добавляли DCM и слои отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2х). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (7,9 г, оранжевое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы; 30 мкм; 300 г; градиент: от 70% DCM, 30% EtOAc до 30% DCM, 70% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток

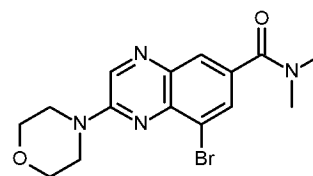
(5,35 г, желтое твердое вещество) растирали в диэтиловом эфире и фильтровали с получением 4,95 г (70%, бледно-желтое твердое вещество) промежуточного соединения 9.



Получение промежуточного соединения 10:

При 0°C каплями добавляли тионилхлорид (6,2 мл; 85,08 ммоль) в раствор промежуточного соединения 9 (13,5 г; 42,54 ммоль) в DCM (500 мл). Раствор перемешивали при 10°C в течение 4 часов. Затем растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 15 г промежуточного соединения 10, которое применяли без какой-либо дополнительной очистки.

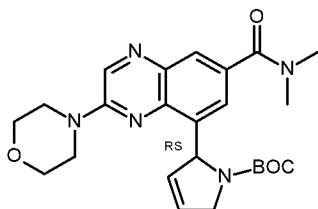
Пример А4



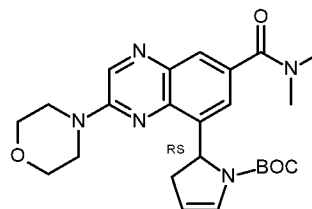
Получение промежуточного соединения 11:

При 10°C HBTU (10,7 г; 28,1 ммоль) добавляли порциями в смесь промежуточного соединения 4 (9,5 г; 28,1 ммоль), DIPEA (12,3 мл; 70,2 ммоль) и диметиламина (2М в THF) (21,1 мл; 42,1 ммоль) в DMF (180 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. на протяжении выходных. Раствор выливали в ледяную воду, экстрагировали с помощью EtOAc (2х). Органический слой промывали соевым раствором (2х), затем высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали диэтиловым эфиром, фильтровали и высушивали с получением 9,5 г (93%) промежуточного соединения 5.

Получение промежуточного соединения 12a и промежуточного соединения 12b:



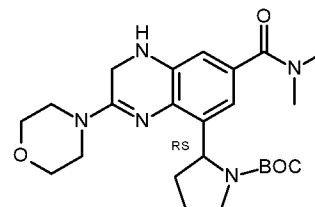
Промежуточное соединение 12a



Промежуточное соединение 12b

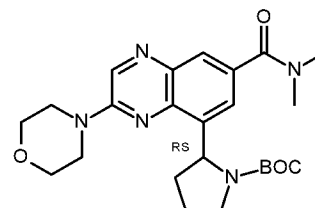
В закрытом сосуде смесь промежуточного соединения 11 (8 г; 21,9 ммоль), N-boc-2,3-дигидро-1H-пиррола (5,3 мл; 30,67 ммоль) и K₂CO₃ (9,08 г; 65,71 ммоль) в безводном DMF (200 мл)

дегазировали в атмосфере N_2 . Добавляли PPh_3 (1,15 г; 4,38 ммоль), затем $Pd(OAc)_2$ (492 мг; 2,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в H_2O и добавляли $EtOAc$. Смесь фильтровали через слой celite® и фильтрат экстрагировали с помощью $EtOAc$. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (12 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($SiOH$ с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 120 г; градиент: от 0,1% NH_4OH , 96% DCM, 4% MeOH до 0,1% NH_4OH , 92% DCM, 8% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 6,2 г (62%, 50/50 с помощью LCMS) смеси промежуточных соединений 12a и 12b.



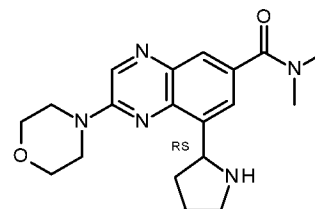
Получение промежуточного соединения 13:

Смесь промежуточных соединений 12a и 12b (7 г; 15,43 ммоль) и оксида платины (IV) (713 мг; 3,09 ммоль) в $EtOH$ (200 мл) гидрогенизировали при к.т. под давлением 1,2 бар H_2 в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой celite®, ополаскивали с помощью MeOH и фильтрат выпаривали с получением 6,8 г (97%) промежуточного соединения 13. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.



Получение промежуточного соединения 14:

Смесь промежуточного соединения 13 (6,8 г; 14,86 ммоль), оксида марганца (3,9 г; 44,58 ммоль) в DCM (150 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через слой celite®, ополаскивали с помощью MeOH и фильтрат выпаривали с получением 7 г (колич.) промежуточного соединения 14. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.



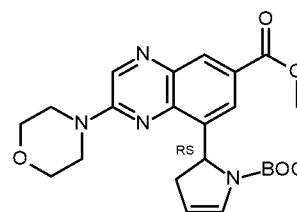
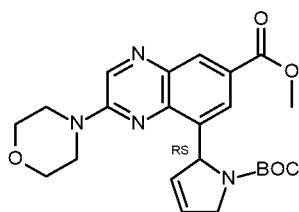
Получение промежуточного соединения 15:

Эксперимент выполняли дважды с 3,5 г промежуточного соединения 14:

При 10°C HCl (4 М в 1,4-диоксане) (9,6 мл; 38,41 ммоль) каплями добавляли в раствор промежуточного соединения 14 (3,5 г; 7,68 ммоль) в DCM (115 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 часов. Смесь поглощали с помощью DCM и ледяной воды, основность смеси повышали с помощью NH₄OH и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Объединенные остатки (5,46 г, полученные из 2 экспериментов) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 120 г; подвижная фаза: 0,1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 3,94 г (72%) промежуточного соединения 15.

Пример A4

Получение промежуточного соединения 16a и промежуточного соединения 16b:



Промежуточное соединение 16a

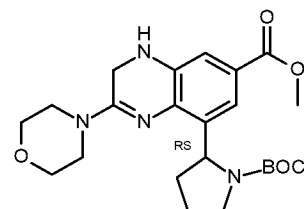
Промежуточное соединение 16b

Смесь промежуточного соединения 16a и промежуточного соединения 16b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточных соединений 12a и 12b, с применением промежуточного соединения 3a в качестве исходного материала. Остаток (3,2 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 80 г; элюент: 99% DCM, 1% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,9 г (79%) смеси промежуточного соединения 16a и промежуточного соединения 16b.

Альтернативный путь

В закрытой лабораторной посуде смесь промежуточного соединения 3a и промежуточного соединения 3b (75/25) (10 г;

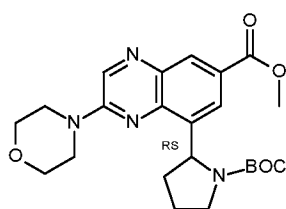
28,39 ммоль), N-вос-2,3-дигидро-1H-пиррол (6,86 мл; 39,75 ммоль) и K_2CO_3 (11,8 г; 85,18 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) барботировали с N_2 . Затем добавляли PPh_3 (1,49 г; 5,68 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (640 мг; 2,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $100^\circ C$ в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой декантировали, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (21 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 20-45 мкм; 450 г; подвижная фаза: 62% гептана, 3% MeOH (+10% NH_4OH), 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 2,3 г (17%, неочищенное) промежуточного соединения 16a и 8,2 г (59%) промежуточного соединения 16a.



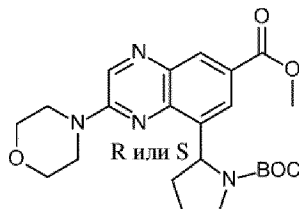
Получение промежуточного соединения 17:

Промежуточное соединение 17 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 13, с применением промежуточного соединения 16a в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Промежуточное соединение 17 (11 г, 100%) непосредственно применяли без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.

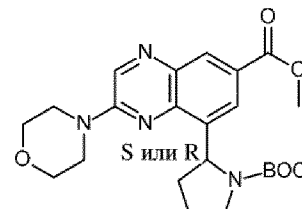
Получение промежуточного соединения 18a, промежуточного соединения 18b и промежуточного соединения 18c:



Промежуточное
соединение 18a



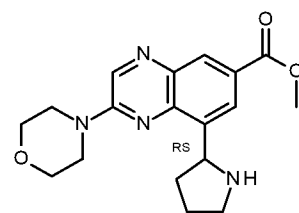
Промежуточное
соединение 18b



Промежуточное
соединение 18c

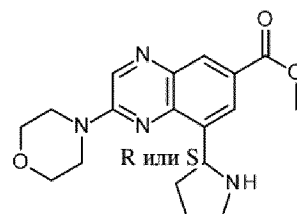
Промежуточное соединение 18a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 14, с применением промежуточного соединения 17 в качестве исходного материала. Остаток (12 г) очищали с помощью

хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 800 г; подвижная фаза: 99% DCM, 1% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением, соответственно, 3,7 г (31%) промежуточного соединения 18a и дополнительных 7,3 г (61%) промежуточного соединения 18a. Эту последнюю фракцию очищали с помощью хиральной SFC (Whelk O1 (S,S) 5 мкм; 250*21,1 мм; подвижная фаза: 60% CO_2 , 40% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 3,45 г (29%) промежуточного соединения 18b и 3,38 г (28%) промежуточного соединения 18c.



Получение промежуточного соединения 19:

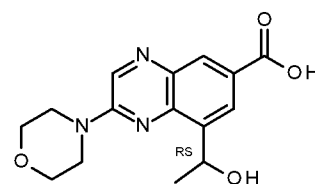
Промежуточное соединение 19 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15, с применением промежуточного соединения 18a в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 часов. Смесь выливали в DCM и насыщенный водный раствор NaHCO_3 , затем экстрагировали с помощью DCM (3x). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью Et_2O . Осадок фильтровали и высушивали с получением 3,5 г (90%) промежуточного соединения 19.



Получение промежуточного соединения 20:

Промежуточное соединение 20 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15, с применением промежуточного соединения 18b в качестве исходного материала. Получали 8,4 г (88%) промежуточного соединения 20.

Пример A5

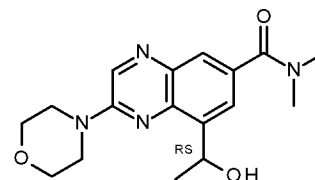


Получение промежуточного соединения 20:

Промежуточное соединение 20 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 4, с применением промежуточного соединения 9 в качестве исходного материала. При 0°C раствор медленно подкисляли 3 н водным раствором HCl и перемешивали при 10°C в течение 1 часа. Осадок фильтровали и высушивали с получением 1,4 г (39%) промежуточного соединения 20. Фильтрат экстрагировали с помощью DCM (2х). Органические слои объединяли, промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением дополнительных 1,8 г (50%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 20. Объединяли 2 порции с получением 3,2 г (общий выход 89%) промежуточного соединения 20, которое непосредственно применяли в следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Альтернативный путь

В раствор промежуточного соединения 9 (1,83 г; 4,50 ммоль) в THF (22 мл) и MeOH (22 мл) добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (13,5 мл; 13,5 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем выпаривали под вакуумом. Остаток медленно подкисляли с помощью 1 н. водного раствора хлористоводородной кислоты и осадок фильтровали на стеклянной фритте с получением 1,4 г (количественно) промежуточного соединения 20 в виде грязно-белого твердого вещества.



Получение промежуточного соединения 21:

Промежуточное соединение 21 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 20 в качестве исходного материала. Остаток поглощали с помощью EtOAc и добавляли смесь насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2х) и DCM/MeOH (9/1) (2х). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остаток (2,1 г, оранжевое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы; 30 мкм; 80 г; градиент: 100% DCM до 30% DCM, 70% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 220 мг (14%, оранжевая пена, неочищенная с помощью ЯМР) промежуточного соединения 21 и

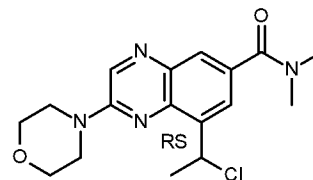
905 мг (59%, желтая пена) промежуточного соединения 21.

Альтернативный путь

Промежуточное соединение 21 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 9 (альтернативный путь), с применением промежуточного соединения 29 в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Смесь гасили водой и медленно нагревали до к.т. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2х), затем DCM/MeOH (9/1) (2х). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Остаток (1,68 г, бледно-желтая пена) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($SiOH$ с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 50 г; элюент: от 100% DCM до 96% DCM, 4% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,29 г (79%, бледно-желтая пена) промежуточного соединения 21.

Альтернативный путь

Промежуточное соединение 21 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 9, с применением промежуточного соединения 29 в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 часов. Затем DCM и добавляли ледяную воду и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2х) и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Остаток поглощали диэтиловым эфиром, осадок фильтровали и высушивали с получением 1,73 г (87%) промежуточного соединения 21.

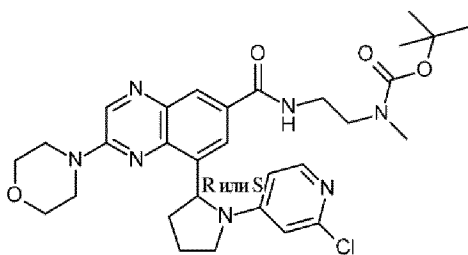


Получение промежуточного соединения 22:

Промежуточное соединение 22 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 10, с применением промежуточного соединения 17 в качестве исходного материала (1 г, >100%). Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

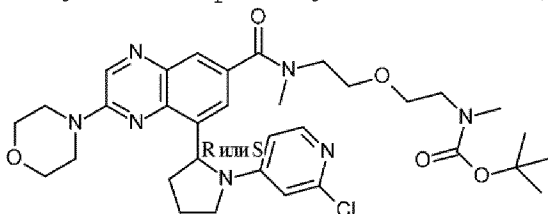
Пример А6

Получение промежуточного соединения 23:



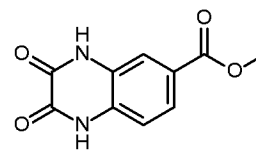
В раствор соединения 17 (400 мг, 0,91 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли HBTU (690 мг; 1,82 ммоль) и DIPEA (0,94 мл, 5,46 ммоль). Затем добавляли *N*-Вос-*N*-метилэтилендиамин (317 мг; 1,82 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Остаток поглощали в EtOAc и промывали с помощью 10% водного раствора K_2CO_3 . Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2х), высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали и выпаривали с получением 630 мг промежуточного соединения 23.

Получение промежуточного соединения 24:



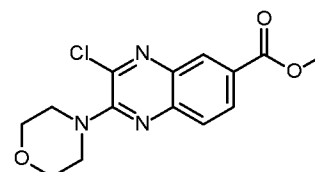
Промежуточное соединение 24 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 23, с применением соединения 17 и *t*-бутил-*N*-метил-*N*-[2-(2-метиламиноэтокси)этил]карбамата в качестве исходных материалов. (400 мг, 43%).

Пример А7



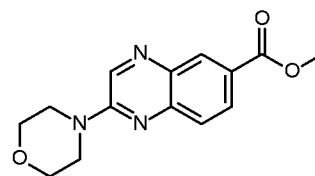
Получение промежуточного соединения 25:

Конденсацию метил-3,4-диаминобензоата с диэтилоксалатом (8,0 эквивалента) в толуоле (10 объемов) выполняли при температуре появления конденсата в течение 88 часов. После завершения превращения смесь концентрировали до получения остатка, который промывали метил-трет-бутиловым эфиром. После высушивания получали промежуточное соединение 25 с выходом 90%.



Получение промежуточного соединения 26:

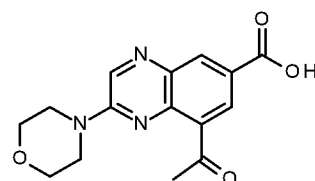
Промежуточное соединение 25 растворяли в 1,2-дихлорэтано (10 объемов). Затем добавляли диметилформамид (1,0 эквивалента), а затем тионилхлорид (4,0 эквивалента). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 часов, охлаждали до 15°C и медленно добавляли воду (5 объемов). После разделения фаз органический слой дважды промывали водой (10 объемов) и растворитель заменяли на Me-TNF (15 объемов). Добавляли триэтиламин (3,0 эквивалента), а затем морфолин (1,0 эквивалента) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения превращения добавляли воду (10 объемов) и слои разделяли. Затем водную фазу промывали с помощью Me-TNF (5 объемов). Объединенные органические слои промывали водой (5 объемов), концентрировали до получения остатка с получением твердого вещества, которое суспендировали в метил-трет-бутиловом эфире (5 объемов). Осадок фильтровали и высушивали с получением промежуточного соединения 26 с выходом 70%.



Получение промежуточного соединения 27:

Промежуточное соединение 26 растворяли в дихлорметане (10 объемов) и добавляли 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (2,0 эквивалента). Добавляли Pd/C (10%, 50% влажность, 7% мол.) и смесь гидрогенизировали (50 psi) в течение 24 часов. После завершения превращения смесь фильтровали через слой celite® и к фильтрату добавляли MnO₂ (0,1 эквивалента). Смесь нагревали до 30-40°C, затем снова фильтровали на celite® и фильтрат концентрировали до 1-2 объемов. Растворитель заменяли на метил-трет-бутиловый эфир (5-7 объемов), смесь охлаждали до 5-10°C и перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением промежуточного соединения 27 с выходом 86% (чистота 99,4%).

Пример A8



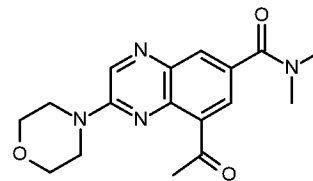
Получение промежуточного соединения 28:

Промежуточное соединение 28 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного

соединения 4, с применением промежуточного соединения 8a в качестве исходного материала. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2х). Органические слои отделяли, промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт поглощали диэтиловым эфиром, осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 3 г (63%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 28. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Альтернативный путь

1 М водный раствор NaOH (89 мл; 89,0 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 8a (9,35 г; 29,7 ммоль) в THF (140 мл) и MeOH (140 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа, затем выпаривали до сухого состояния в вакууме. Полученное твердое вещество медленно подкисляли 1 н водным раствором HCl и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали под вакуумом, затем поглощали в EtOH и выпаривали под вакуумом с получением 8,90 г (колич., желтое твердое вещество) промежуточного соединения 28. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

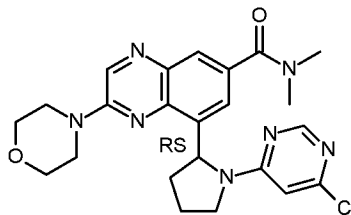


Получение промежуточного соединения 29:

Промежуточное соединение 29 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 11, с применением промежуточного соединения 28 в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа, затем выпаривали в вакууме. Остаток поглощали с помощью EtOAc и добавляли смесь насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и воды (50/50). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором солевого раствора (3х), высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Остаток (14,2 г, оранжевая пена) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 300 г; подвижная фаза: 30% гептана, 70% EtOAc/MeOH (9/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 7,80 г (80%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 29.

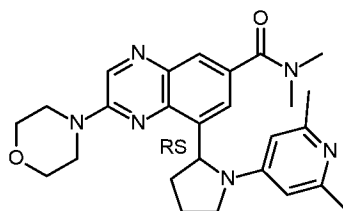
Получение конечных соединений

Пример В1



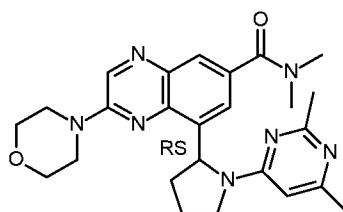
Получение соединения 1:

В атмосфере азота в закрытой пробирке в смесь промежуточного соединения 15 (100 мг; 0,28 ммоль), 4,6-дихлорпиримидина (63 мг; 0,42 ммоль) и карбоната цезия (183 мг; 0,56 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли JohnPhos (17 мг; 0,06 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26 мг; 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 24 ч. Смесь выливали в воду, фильтровали через слой Celite® и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт (152 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: сферический немодифицированный диоксид кремния, 5 мкм, 150×30,0 мм, подвижная фаза: градиент от 98% DCM, 2% MeOH (+10% NH_4OH) до 88% DCM, 12% MeOH (+10% NH_4OH)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 43 мг фракции промежуточного соединения, которую лиофилизировали с помощью смеси 20/80 ацетонитрил/вода с получением 43 мг (33%) соединения 1. М. Р.=смола при 80°C (по Кофлеру).



Получение соединения 2:

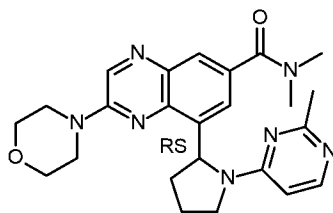
Соединение 2 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 15 и 4-бром-2,6-диметилпиримидина в качестве исходных материалов (81 мг, 42%). М. Р.=138°C (смола, по Кофлеру).



Получение соединения 3:

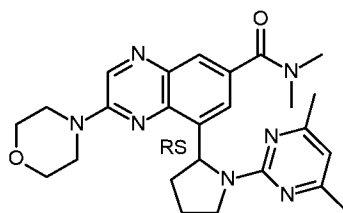
Смесь промежуточного соединения 15, 4-хлор-2,6-диметилпиримидина (150 мг; 0,42 ммоль) и карбоната цезия (165

мг; 0,51 ммоль) в DMF (3 мл) нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Добавляли EtOAc и органический слой отделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5 мкм, 150*30 мм; подвижная фаза: градиент от 98% DCM, 2% MeOH (+10% NH_4OH) до 88% DCM, 12% MeOH (+10% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из гептана с получением 38 мг (20%) соединения 3. М. Р.: 186°C (по Кофлеру).



Получение соединения 4:

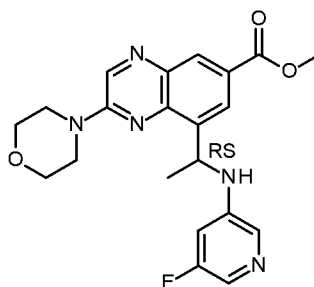
Соединение 4 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 3, с применением промежуточного соединения 15 и 4-хлор-2-метилпиридина в качестве исходных материалов (69 мг, 37%). М. Р.: 110°C (смола, по Кофлеру).



Получение соединения 5:

Соединение 5 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 3, с применением промежуточного соединения 15 и 2-хлор-4,6-диметилпиридина в качестве исходных материалов (55 мг, 28%). М. Р.: 100°C (смола, по Кофлеру).

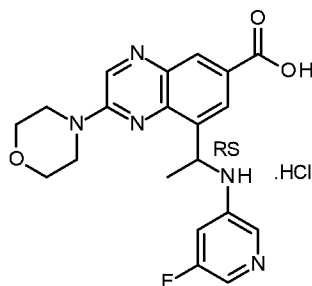
Пример В2



Получение соединения 6:

В аппарате Шленка промежуточное соединение 10 (12,7 г; 37,8 ммоль) и 3-амино-5-фторпиридин (21,2 г; 189 ммоль) в DMF (180

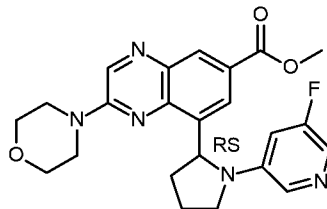
мл) нагревали при 60°C в течение 3 дней. Раствор охлаждали, выливали в ледяную воду, основность раствора повышали с помощью порошка K_2CO_3 и экстрагировали его с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью H_2O и насыщенного раствора NaCl, высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния. Остаток (18 г) кристаллизовали из MeOH и Et_2O , осадок фильтровали и высушивали с получением 8,3 г (54%) соединения 6. М. Р.: 240°C (по Кофлеру).



Получение соединения 7:

В смесь соединения 6 (1,9 г; 4,62 ммоль) в THF (95 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид лития (1,11 г; 46,2 ммоль) и воду (19 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали при комнатной температуре. Удаляли THF путем выпаривания и остаток выливали в ледяную воду. Затем смесь подкисляли с помощью 6 н. водного раствора HCl. Осадок фильтровали и высушивали с получением 1,28 г (64%) соединения 7.

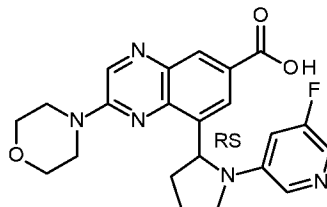
Пример В3



Получение соединения 8:

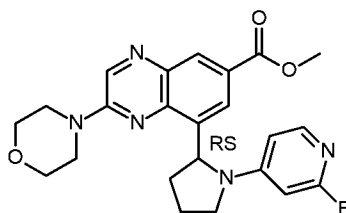
В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 19 (0,15 г; 0,44 ммоль), 3-бром-5-фторпиридина (0,154 г; 0,88 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,29 г; 0,88 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) дегазировали в атмосфере N_2 . Добавляли 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (53 мг; 0,18 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (80 мг; 0,088 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Раствор затем охлаждали, добавляли 3-бром-5-фторпиридин (0,154 г; 0,88 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,29 г; 0,88 ммоль) и дегазировали в атмосфере N_2 . Добавляли 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (53 мг; 0,18 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (80 мг; 0,088 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc.

Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с зернами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 115 мг (60%) соединения 8.



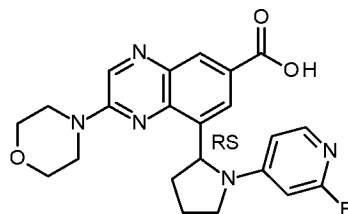
Получение соединения 9:

Добавляли 1 М раствор гидроксида натрия в воде (0,8 мл; 0,79 ммоль) в раствор смеси соединения 8 (0,12 г; 0,26 ммоль) в Me-TNF (1,2 мл) и MeOH (1,2 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем нагревали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. неочищенный продукт выпаривали и остаток медленно подкисляли с помощью 1 н. водного раствора HCl. Осадок фильтровали и высушивали с получением 95,2 мг (85%, желтое твердое вещество) соединения 9.



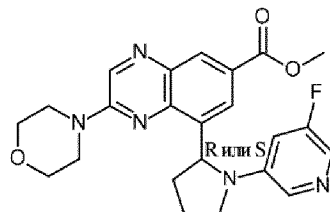
Получение соединения 10:

В закрытой стеклянной посуде промежуточное соединение 19 (250 мг; 0,73 ммоль), 2,4-дифторпиридин (93 мг; 0,81 ммоль) и K_2CO_3 (404 мг; 2,92 ммоль) в NMP (1,5 мл) нагревали при 80°C в течение 18 часов. После охлаждения до к. т. раствор выливали в воду и добавляли EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 30 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (392 мг) разбавляли в DCM (70 мл) и промывали водой (3x). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 320 мг соединения 10 в виде желтого твердого вещества.



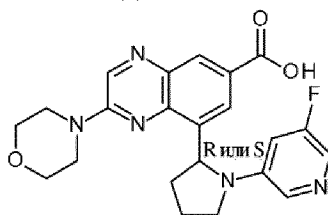
Получение соединения 11:

Промежуточное соединение 8 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 9, с применением соединения 10 в качестве исходного материала (271 мг, 87%).



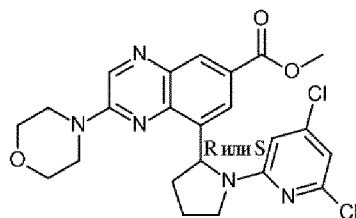
Получение соединения 12:

Соединение 12 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 8, с применением промежуточного соединения 20 и 3-бром-5-фторпиридина в качестве исходных материалов (630 мг, 28%). Реакцию осуществляли в 6 партиях из 300 мг промежуточного соединения 20



Получение соединения 13:

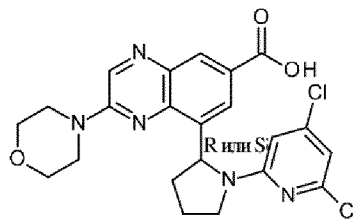
Соединение 13 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 9, с применением соединения 12 в качестве исходного материала (242 мг, 90%).



Получение соединения 14:

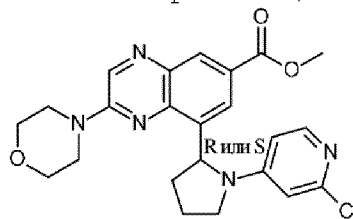
В закрытой стеклянной посуде промежуточное соединение 20 (200 мг; 0,58 ммоль), 2,4-дихлор-6-фторпиридин (97 мг; 0,58 ммоль) и DIPEA (0,251 мл; 1,47 ммоль) в DMSO (0,6 мл) нагревали при 60°C в течение 3 часов. После охлаждения до к. т. раствор выливали в воду и добавляли EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток (273 мг) очищали с помощью хроматографии на

силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 30 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 99% DCM, 1% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 320 мг (79%) соединения 14.



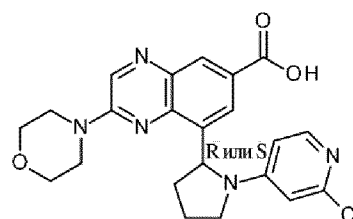
Получение соединения 15:

Соединение 15 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 9, с применением соединения 14 в качестве исходного материала (207 мг, 95%).



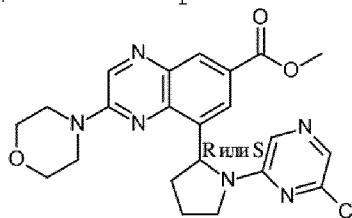
Получение соединения 16:

Соединение 16 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 8, с применением промежуточного соединения 20 и 4-бром-2-хлорпиридина в качестве исходных материалов (750 мг, 57%).



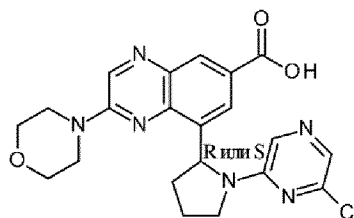
Получение соединения 17:

Соединение 17 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 9, с применением соединения 16 в качестве исходного материала



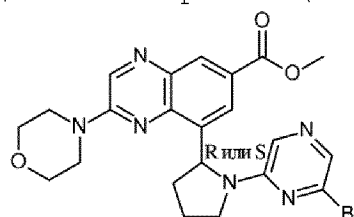
Получение соединения 18:

Соединение 18 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 14, с применением промежуточного соединения 20 и 2,6-дихлорпиразина в качестве исходных материалов. (205 мг, 85%).



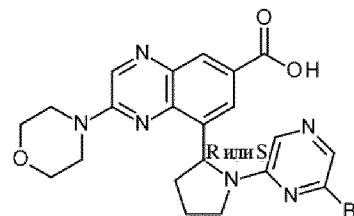
Получение соединения 19:

Соединение 19 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 9, с применением соединения 18 в качестве исходного материала (189 мг, 95%).



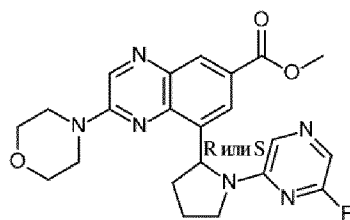
Получение соединения 20:

Во флаконе для микроволновой обработки раствор промежуточного соединения 20 (200 мг; 0,58 ммоль), 2-бром-6-фторпиразина (124 мг; 0,70 ммоль) и Et₃N (97,4 мкл; 0,70 ммоль) в DMF (5 мл) нагревали при 100°C с применением одного одномодового микроволнового реактора (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью, находящейся в диапазоне от 0 до 400 Вт, в течение 1 ч. [фиксированное время удерживания]. После охлаждения до к. т. неочищенное вещество разбавляли с помощью DCM и добавляли воду. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (3х), высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остаток (368 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм, 10 г, градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM 99%, MeOH 1%). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 240 мг (82%) соединения 20 в виде желтого твердого вещества.



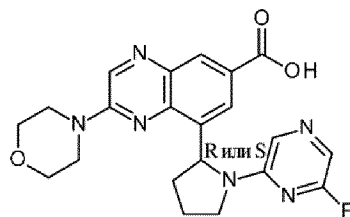
Получение соединения 21:

Соединение 21 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 9, с применением соединения 20 в качестве исходного материала (213 мг, 91%).



Получение соединения 22:

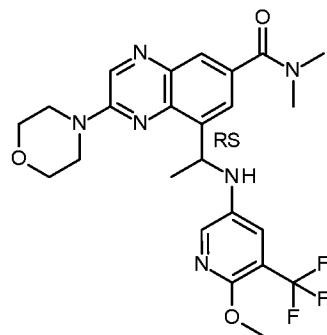
Соединение 22 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 21, с применением промежуточного соединения 20 в качестве исходного вещества (213 мг, 83%).



Получение соединения 23:

Соединение 23 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 9, с применением соединения 22 в качестве исходного материала (208 мг, количественный).

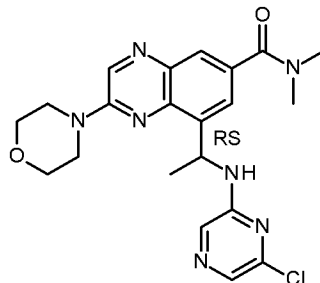
Пример В4



Получение соединения 24:

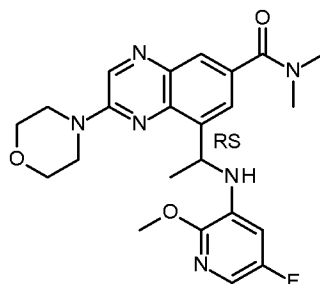
В закрытой пробирке 5-амино-2-метокси-3-(трифторметил)пиридин (551 мг; 2,87 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 22 (250 мг; 0,72 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 72 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в охлажденную воду, основность раствора повышали с помощью K_2CO_3 . Добавляли EtOAc и органический слой отделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (365 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: от 45% гептана, 5% MeOH, 50% EtOAc, 0,5% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (200 мг) очищали с применением

хроматографии с помощью обращенной фазы (5 мкм, 30*150 мм, градиент подвижной фазы от 60% NH_4CO_3 , 40% MeOH до 60% NH_4CO_3 , 100% DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 110 мг (30%) соединения 24. М. Р.: 80°C (смола, по Кофлеру).



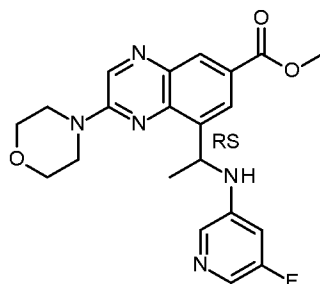
Получение соединения 25:

Соединение 25 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 24, с применением промежуточного соединения 22 и 2-амино-6-хлорпиразина в качестве исходных материалов (33 мг, 11%). М. Р.: 225°C (DSC).



Получение соединения 26:

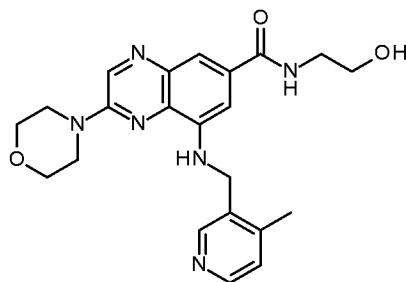
Соединение 26 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 24, с применением промежуточного соединения 22 и 5-фтор-2-метоксипиридин-3-амин в качестве исходных материалов (39 мг, 12%). М. Р.: 80°C (смола, по Кофлеру).



Получение соединения 27:

Соединение 27 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 24, с применением промежуточного соединения 10 и 3-амино-5-фторпиридина в качестве исходных материалов (8,3 г, 54%). М. Р.: 240°C (по Кофлеру).

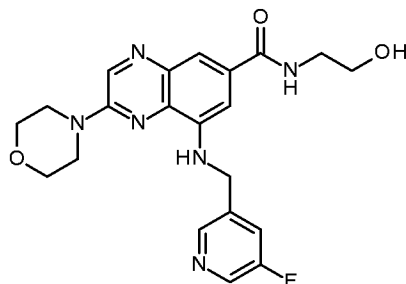
Пример B5



Получение соединения 28:

Добавляли ТВАГ (0,83 мл, 0,83 ммоль, 1 М в THF) в смесь промежуточного соединения 6 (405 мг, 0,755 ммоль) в THF (11 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH, 25 г, подвижная фаза: от 98% DCM 2% MeOH 0,2% NH₄OH до 85% DCM 15% MeOH 1,5% NH₄OH) с получением 260 мг фракции А.

Фракцию А кристаллизовали из DIPE с получением 259 мг фракции В, которую поглощали с помощью EtOAc и промывали водой, затем 10% водным раствором NaCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои смешивали, высушивали (MgSO₄), фильтровали, затем концентрировали под вакуумом с получением 194 мг (61%) соединения 28. М. Р.: 244°C (DSC).

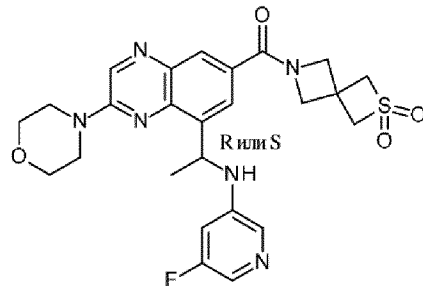
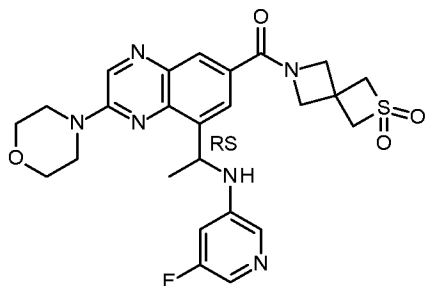


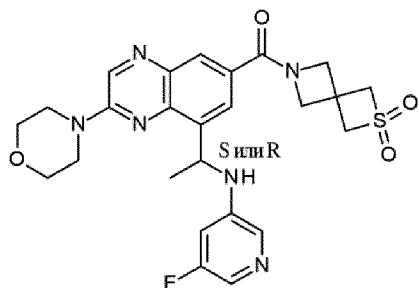
Получение соединения 29:

Соединение 29 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 28, с применением промежуточного соединения 7 в качестве исходного материала (0,182 г, 58%).

М. Р.: 198°C (DSC).

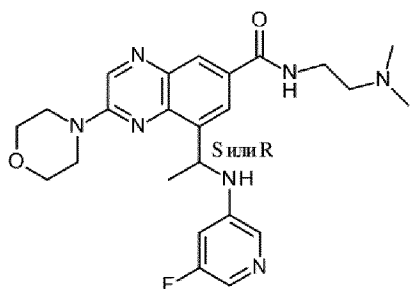
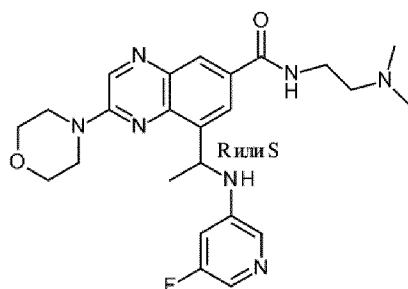
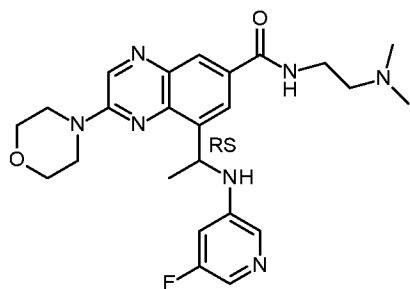
Получение соединения 30, соединения 31 и соединения 32:



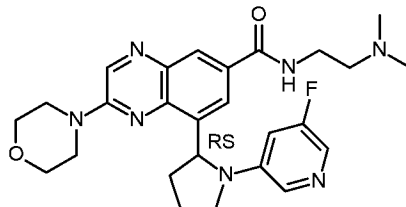


В атмосфере N_2 добавляли 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид (0,58 мг; 2,2 ммоль) в раствор соединения 7 (0,64 г; 1,475 ммоль), HBTU (0,84 г; 2,2 ммоль) и DIPEA (1,3 мл; 7,4 ммоль) в DMF (20 мл). Раствор перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Продукт выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором (x2), затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (950 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 40 г, подвижная фаза 0,3% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 770 мг (99%) соединения 30, которое очищали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO_2 , 40% (0,3% $iPrNH_2$)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Первую фракцию (195 мг) кристаллизовали из Et_2O . Осадок фильтровали и высушивали с получением (166 мг (22%) соединения 31 (R или S) (М. Р.: 160°C (по Кофлеру)). Вторую фракцию кристаллизовали из Et_2O . Осадок фильтровали и высушивали с получением 174 мг (22%) соединения 32 (S или R) (М. Р.: 180°C (по Кофлеру)).

Получение соединения 33, соединения 34 и соединения 35:



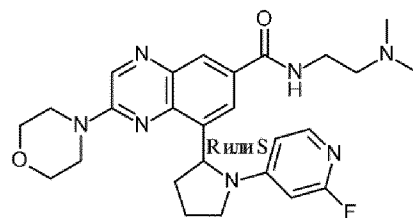
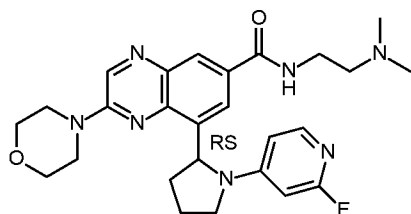
Соединение 33, соединение 34 и соединение 35 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 30, с применением *N,N*-диметилэтилендиамина в качестве исходных материалов. После кристаллизации из Et₂O первая фракция обеспечила получение 182 мг (27%) соединения 34 (R или S). М. Р.: 194°C (DSC). Вторая фракция обеспечила получение 186 мг (27%) соединения 35 (S или R), М. Р.: 190°C (DSC).

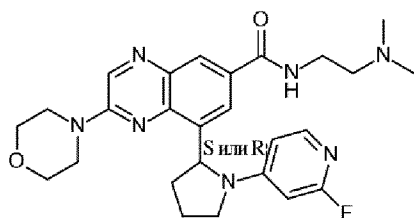


Получение соединения 36

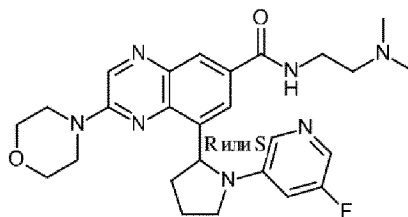
Добавляли порциями COMU® (97 г; 0,23 ммоль) в смесь соединения 9 (64 г; 0,15 ммоль), DIPEA (0,052 мл; 0,30 ммоль) и *N,N*-диметилэтилендиамина (0,02 мл; 0,18 ммоль) в DMF (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем добавляли дополнительное количество *N,N*-диметилэтилендиамина (0,008 мл; 0,07 ммоль) и перемешивание осуществляли в течение 1 часа. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли и водный слой 3 раза экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои смешивали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Раствор выливали в ледяную воду, экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Органический слой промывали солевым раствором (3х), затем высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (127 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; градиент подвижной фазы от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH/водн. NH₃ (95/5)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 51 мг, которые высушивали под вакуумом при 50°C в течение 18 часов с получением 44 мг (59%) соединения 36 в виде бледно-желтого твердого вещества. М. Р.: 206°C, DSC).

Получение соединения 37, соединения 38 и соединения 39:



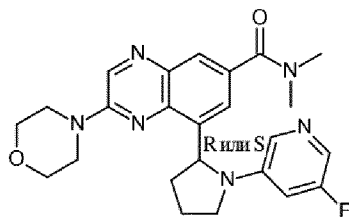


Соединение 37, соединение 38 и соединение 39 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 36, с применением соединения 11 в качестве исходного материала. Соединение 37 (197 мг) очищали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Первую фракцию кристаллизовали из смеси пентан/Et₂O (5/1). Осадок фильтровали и высушивали с получением (53,9 мг; 17%) соединения 38 (R или S) (М. Р.: 177°C (DSC)). Вторую фракцию кристаллизовали из смеси пентан/Et₂O (5/1). Осадок фильтровали и высушивали с получением (51,1 мг; 16%) соединения 39 (S или R).



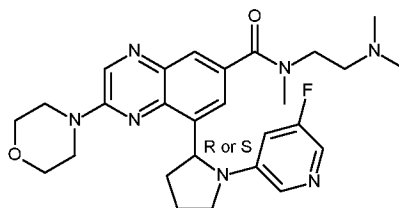
Получение соединения 40

Соединение 40 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 36, с применением соединения 13 в качестве исходного материала (136 мг, 62%).



Получение соединения 41

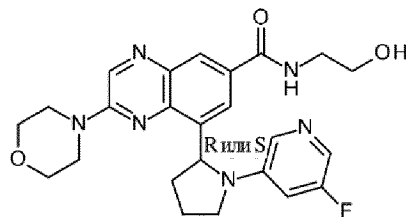
Соединение 41 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 36, с применением соединения 13 и 2 М раствора диметиламина в THF в качестве исходных материалов. (137 мг, 81%).



Получение соединения 42

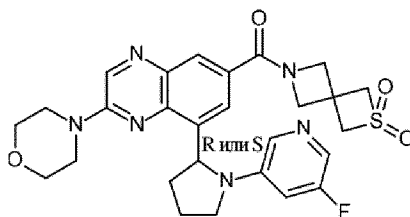
Соединение 42 получали в соответствии с процедурой,

аналогичной описанной для синтеза соединения 36, с применением соединения 13 и *N,N,N*-триметилэтилендиамина в качестве исходных материалов. (195 мг, 81%).



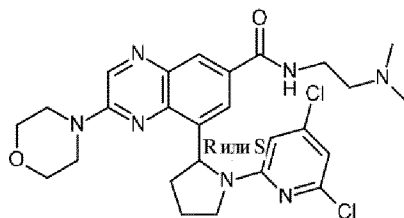
Получение соединения 43

Соединение 43 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 36, с применением соединения 13 и 2-аминоэтанола в качестве исходных материалов. (194 мг, 88%). М. Р.: 191°C (по Кофлеру).



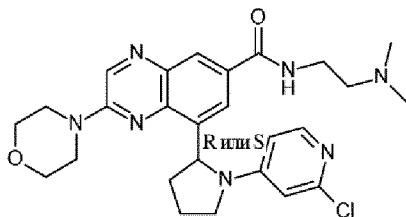
Получение соединения 44

Соединение 44 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 36, с применением соединения 13 и 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диооксида в качестве исходных материалов. (84 мг; 32%). М. Р.: 130°C (по Кофлеру).



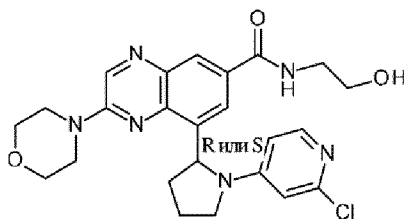
Получение соединения 45

Соединение 45 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 36, с применением соединения 15 и *N,N*-диметилэтилендиамина в качестве исходных материалов. (152 мг, 64%).



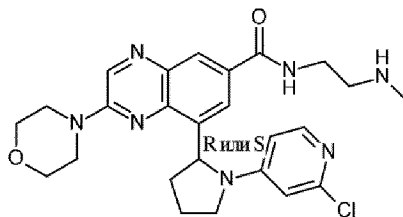
Получение соединения 46

Соединение 46 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 30, с применением соединения 17 и *N,N*-диметилэтилендиамина в качестве исходных материалов. (143 мг, 20%).



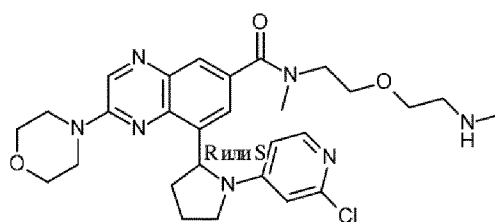
Получение соединения 47

Соединение 47 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 30, с применением соединения 17 и этаноламина в качестве исходных материалов. (52 мг, 12%).



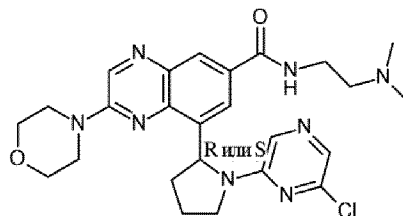
Получение соединения 48

В раствор промежуточного соединения 23 (630 мг, 1,06 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 3 М хлористоводородную кислоту в циклопентилметилом эфире (1,0 мл, 6,34 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. 30 мин. Добавляли воду и медленно повышали основность смеси с помощью 10% водного раствора NaHCO_3 . Органический слой экстрагировали с помощью EtOAc , промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и выпаривали до сухого состояния. Неочищенное вещество (234 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH , 24 г, подвижная фаза: градиент: от 90% DCM 10% MeOH 1% NH_4OH до 85% DCM 15% MeOH 1,5% NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 48 мг фракции А, которую кристаллизовали в Et_2O , фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 29 мг фракции В (недостаточно чистой). Фракцию В и фильтрат после кристаллизации смешивали и очищали вместе с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH , 24 г, подвижная фаза: градиент от 90% DCM 10% MeOH 1% NH_4OH до 85% DCM 15% MeOH 1,5% NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 18 мг, которые лиофилизировали со смесью ацетонитрил/вода (20/80) с получением 16 мг (3%) соединения 48. М. Р.: 80°C (смола, по Кофлеру).



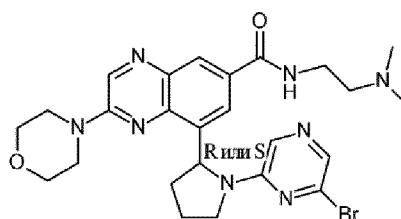
Получение соединения 49

Соединение 49 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 48, с применением промежуточного соединения 24 в качестве исходного материала. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. 30 мин. вместо перемешивания при к. т. (12 мг; 36%).



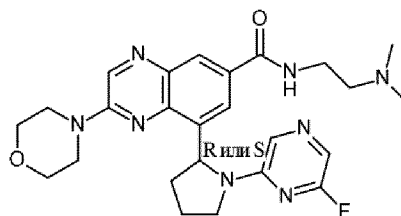
Получение соединения 50

Соединение 50 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 36, с применением соединения 19 и *N,N*-диметилэтилендиамин в качестве исходных материалов (98 мг; 45%).



Получение соединения 51

Соединение 51 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 36, с применением соединения 21 и *N,N*-диметилэтилендиамин в качестве исходных материалов (115 мг; 48%).



Получение соединения 52

Соединение 52 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 36, с применением соединения 23 и *N,N*-диметилэтилендиамин в качестве исходных материалов (115 мг; 48%).

Аналитическая часть

LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия)

Измерения в ходе осуществления высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора, и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (MS), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т. п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор и обработку данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иное, то в таблице данных указанный молекулярный ион представляет собой $[M+H]^+$ (протонированную молекулу) и/или $[M-H]^-$ (депротонированную молекулу). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т. е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т. д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (например, Br, Cl) описанное значение является таким значением, которое получено для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

Далее в настоящем документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "к. т." означает комнатную температуру, "БЕН" означает мостиковый гибрид этилсиликсана/диоксида кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице.

Таблица. Коды способов LCMS (HPLC) (скорость потока выражена в мл/мин.; температура колонки (Т) в °С; время прогона в минутах).

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Время анализа
					Колонка Т	
Способ 1	Waters: Acquity UPLC® - DAD и Quattro Micro™	Waters: BEN C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	А: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 мМ/5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	от 84,2% А в течение 0,49 мин. до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94 мин., обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.	0,343	6,2
					40	

Способ 2	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD и SQD 2	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	A: 95% CH ₃ COON H ₄ 7 мМ/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 84,2% А до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94 мин, обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.	0,343 ----- 40	6,1
-------------	--	---	---	---	----------------------	-----

DSC

Для ряда соединений значения температуры плавления (М. Р.) определяли с помощью DSC1 (Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли с градиентом температур 10°C/минута. Максимальная температура составляла 350°C. Значения представляют собой пиковые значения.

Для ряда соединений значения температуры плавления получали с помощью столика Кофлера, состоящего из нагреваемой пластины с линейным температурным градиентом, скользящего указателя и температурной шкалы в градусах Цельсия.

ЯМР

ЯМР-эксперименты выполняли с применением Bruker Avance 500 III, в котором применяется внутренняя дейтериевая стабилизация и который оснащен измерительной головкой для тройного резонанса с обратным детектированием (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI) и работает при 500 МГц для протона и 100 МГц для углерода. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm).

OR

Оптическое вращение (OR) измеряли с помощью поляриметра Perkin Elmer 341. Луч поляризованного света пропускали через образец при длине пробега 1 дециметр и концентрации образца 0,2–0,4 грамм на 100 миллилитров. В сосуд отвешивали 2–4 мг продукта, затем растворяли в 1–1,2 мл растворителя для спектроскопии (например, диметилформамида). Кювету наполняли раствором и помещали в поляриметр при температуре, равной 20°C. OR считывали с точностью до 0,004°.

Расчет концентрации: вес в граммах × 100/объем в мл.

Удельное вращение $[\alpha]_D^{20}$: (считанная величина вращения × 100)/(1,000 дм × концентрация).

^d означает D-линию натрия (589 нанометров).

Таблица. Соед. № означает номер соединения; R_t означает время удерживания в мин; М. Р. означает температуру плавления

(°C); разл. означает разложение; н. о. означает не определено.

Соед. №	М. Р.	К или DSC	Rt	[M+H] ⁺	Способ HPLC 1 или 2
1	80°C (смола)	К	2,41	468	1
2	138°C (смола)	К	1,99	461	1
3	186°C	К	2,18	462	1
4	110°C (смола)	К	2,16	448	1
5	100°C (смола)	К	2,71	462	1
6	240°C	К	–	–	–
7	–	–	–	–	–
8	–	–	–	–	–
9	–	–	–	–	–
10	–	–	–	–	–
11	–	–	–	–	–
12	–	–	–	–	–
13	–	–	–	–	–
14	–	–	–	–	–
15	–	–	–	–	–
16	–	–	–	–	–
17	–	–	–	–	–
18	–	–	–	–	–
19	–	–	–	–	–
20	–	–	–	–	–
21	–	–	–	–	–
22	–	–	–	–	–
23	–	–	–	–	–
24	80°C (смола)	К	2,79	505	1
25	225°C	DSC	2,46	442	1
26	80°C (смола)	К	2,67	455	1
27	240°C	К	–	–	–
28	244°C	DSC	1,91	423	1
29	198°C	DSC	1,92	427	1
31	160°C	К	2,23	527	1
32	180°C	К	2,23	527	1
33	–	–	–	–	–
34	194°C	DSC	2,03	468	1
35	190°C	DSC	2,02	468	1
36	206°C	DSC	2,14	494	1
37	–	–	–	–	–

38	177°C	DSC	2,10	494	1
39	–	–	2,10	494	1
40	–	–	2,19	494	1
41	–	–	2,52	451	1
42	–	–	2,29	508	1
43	191°C	DSC	2,25	467	1
44	130°C	K	2,39	553	1
45	–	–	2,88	544	1
46	–	–	2,13	510	1
47	–	–	2,23	483	1
48	80°C (смола)	K	2,08	496	1
49	–	–	2,1	554	1
50	–	–	2,31	511	1
51	–	–	2,42	555	1
52	–	–	2,21	495	1

Данные OR. Растворитель: DMF; температура: 20°C; длина волны: 589 нм ("соед. №" означает номер соединения; "OR" означает вращение плоскости поляризации света (удельное вращение); "конц." означает концентрацию в г/100 мл)

Соед. №	OR (°)	Концентрация
31	-310,16	0,315
32	+320,54	0,331
34	-403,85	0,26
35	+377,67	0,309
38	-296,54	0,26
39	+302,59	0,27
40	-266,4	0,245
41	-300,36	0,276
42	-271,78	0,287
43	-338,08	0,281
44	-231,86	0,211
45	-390,18	0,275
46	-343,2	0,25
47	-359,04	0,271
48	-320,66	0,213
49	-275,57	0,22
50	-348,48	0,264
51	-336,62	0,284
52	-326,97	0,267

Данные ^1H ЯМР

Соединение 44: ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,96 (s, 1H) 7,96 (d, $J=1,3$ Гц, 1H) 7,73 (d, $J=1,9$ Гц, 1H) 7,55 (br s, 1H) 7,41 (s, 1H) 6,62 (br d, $J=12,0$ Гц, 1H) 5,66 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H) 4,32-4,62 (m, 6H) 4,25 (br s, 2H) 3,70-3,98 (m, 9H) 3,41-3,53 (m, 1H) 2,53-2,60 (m, 1H, частично скрыт пиком растворителя) 2,01-2,10 (m, 1H) 1,83-2,00 (m, 2H)

Соединение 40: ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{ХЛОРОФОРМ}-d$) δ ppm 8,67 (s, 1H) 8,16 (d, $J=0,9$ Гц, 1H) 7,79 (d, $J=1,3$ Гц, 1H) 7,72 (d, $J=1,9$ Гц, 1H) 7,65 (s, 1H) 6,90-7,14 (m, 1H) 6,40 (br d, $J=11,7$ Гц, 1H) 5,68 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H) 3,73-4,02 (m, 9H) 3,41-3,58 (m, 3H) 2,46-2,61 (m, 3H) 2,27 (s, 6H) 1,97-2,21 (m, 3H)

Соединение 34: ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,94 (s, 1H) 8,53 (br t, $J=5,5$ Гц, 1H) 8,26 (d, $J=1,6$ Гц, 1H) 8,10 (s, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,59 (d, $J=2,2$ Гц, 1H) 7,05 (br d, $J=6,9$ Гц, 1H) 6,51 (br d, $J=12,3$ Гц, 1H) 5,48 (quin, $J=6,6$ Гц, 1H) 3,72-3,95 (m, 8 H) 3,35-3,38 (m, 2H) 2,39 (t, $J=6,8$ Гц, 2H) 2,16 (s, 6H) 1,52 (d, $J=6,9$ Гц, 3H)

Уточненные фармакологические данные

Анализы в отношении связывания ферментов (KINOMEScan®)

Аффинность связывания раскрытых в данном документе соединений с киназными ферментами определяли с помощью технологии KINOMEScan, разработанной DiscoverX Corporation, Сан-Диего, Калифорния, США (www.kinomescan.com). В таблице А представлены полученные значения K_d (нМ), при этом K_d представляет собой константу ингибирования связывания.

Соед. №	K_d PIK3C α _h (нМ)	K_d PIK3C β _h (нМ)	K_d PIK3C δ _h (нМ)	K_d PIK3C γ _h (нМ)	K_d MTOR_h (нМ)
1	16596	42	1413	>30200	>30200
5	5370	22	832	26915	>30200
4	28840	1549	22387	>30200	>30200
2	>30200	162	5888	20893	>30200
3	>30200	2042	25119	>30200	>30200
25	16218	21	1318	28840	>30200
24	>30200	589	8318	>30200	>30200
26	5012	15	661	>30200	>30200
47	16982	32	1950	20893	21878
48	10000	2	372	18197	>30200
46	13490	2	550	19498	>30200

49	>30200	28	2455	>30200	>30200
36	1698	0,1	295	3388	>30200
38	11482	8	1413	20893	>30200
39	19055	1072	31623	>30200	19498
44	575	2	240	4074	31623
40	490	0,2	120	1047	>30200
50	1660	0,9	162	3311	>30200
45	479	0,3	32	457	12303
42	646	0,5	46	2630	>30200
43	447	3	166	1000	11482
51	9120	20	3467	>30200	>30200
41	209	0,8	52	1047	>30200
31	2818	9	1479	16596	>30200
32	>30200	5495	22387	>30200	>30200
34	2188	0,4	166	3890	>30200
35	15488	8	1445	4786	12023
28	16218	1259	15488	25704	30903
29	14791	195	6918	>30200	>30200
52	4365	1	295	5623	>30200

Клеточные анализы

Активность ингибиторов PI3K β в клетках определяли путем количественной оценки фосфорилирования Akt в клетках PC-3. Количество Akt, фосфорилированного при Ser473 и Thr308, измеряли с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA; Meso Scale Discovery (MSD), Гейтерсберг, Мэриленд) и специфических первичных антител от MSD.

В день 1 клетки PC3 (ATCC № CRL-14351) высевали в планшеты MW96 PerkinElmer при плотности 25000 клеток на лунку в 75 мкл полной культуральной среды (DMEM с высоким содержанием глюкозы, AQmedia™, D0819, Sigma-Aldrich), содержащей 10% термически инактивированной FCS, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 часов. В день 2 добавляли соединение или DMSO (0,3%) и клетки дополнительно инкубировали в течение 60 мин. при 37°C, 5% CO₂ в среде общим объемом 100 мкл.

Фосфопротеиновый анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя из набора для анализа фосфо-Akt (Ser473) в лизате цельных клеток (MSD № K15100D-3) и набора для анализа фосфо-Akt (Thr308) в лизате цельных клеток (MSD № K151DYD-3) с использованием предоставленных в них буферов для

лизиса, блокирования и промывки.

Вкратце, в конце периода обработки клеток среды удаляли путем отсасывания и прикрепленные клетки подвергали лизису в 50 мкл ледяного буфера для лизиса. Планшеты MSD поставляли в виде предварительно покрытых иммобилизованными антителами к фосфо-Akt (Ser473 и Thr308). После блокирования добавляли лизаты из планшетов с тканевой культурой и планшеты промывали. Затем добавляли раствор, содержащий выявляемое антитело (антитело к общей Akt, конъюгированное с меткой Sulfo-tag MSD, представляющей собой электрохемилюминесцентное соединение). Сигналы детектировали с применением устройства для визуализации SECTOR Imager 6000 от MSD, и они соответствовали титрам фосфо-Akt.

Данные обрабатывали. Значения процента ингибирования наносили на график в зависимости от log концентрации тестируемых соединений и наиболее подобранную сигмоидальную кривую зависимости log концентрации-эффект рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа. На основании этих кривых зависимости концентрация-ответ рассчитывали значения IC_{50} . Для подбора кривой использовали пять концентраций.

В таблице В представлены полученные значения IC_{50} (нМ).

Соед. №	IC_{50} pAkt_S473 (нМ)	IC_{50} pAkt_Thr308 (нМ)
1	>513	>513
5	>513	417
4	>513	>513
2	>513	>513
3	>513	>513
25	>513	468
24	>513	>513
26	>513	191
47	>513	>513
48	>513	>513
46	102	66
49	>513	>513
36	5	4
38	11	59
39	>513	>513
44	49	30
40	2	2

50	19	12
45	7	4
42	2	1
43	~62	40
51	>513	>513
41	~17	3
31	>513	~72
32	>513	>513
34	14	7
35	>513	>513
28	>513	>513
29	>513	>513
52	>513	>513

Примеры возможных композиций

«Активный ингредиент» (а. и.), используемый по всему описанию данных примеров, относится к соединению формулы (I), в том числе любому его таутомеру или стереизомерной форме, или его N-оксиду, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвату; в частности к любому соединению, приведенному в качестве примера.

Типичными примерами рецептур для состава по настоящему изобретению являются следующие:

1. Таблетки

Активный ингредиент 5-50 мг

Дикальцийфосфат 20 мг

Лактоза 30 мг

Тальк 10 мг

Стеарат магния 5 мг

Картофельный крахмал до 200 мг

2. Суспензия

Водную суспензию для перорального введения получали таким образом, чтобы каждый миллилитр содержал 1-5 мг активного ингредиента, 50 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы,

1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воды до 1 мл.

3. Инъекционная форма

Композицию для парентерального введения получали путем перемешивания 1,5% (вес/объем) активного ингредиента в 0,9% растворе NaCl или в 10% по объему растворе пропиленгликоля в воде.

4. Мазь

Активный ингредиент 5-1000 мг

Стеариловый спирт 3 г

Ланолин 5 г

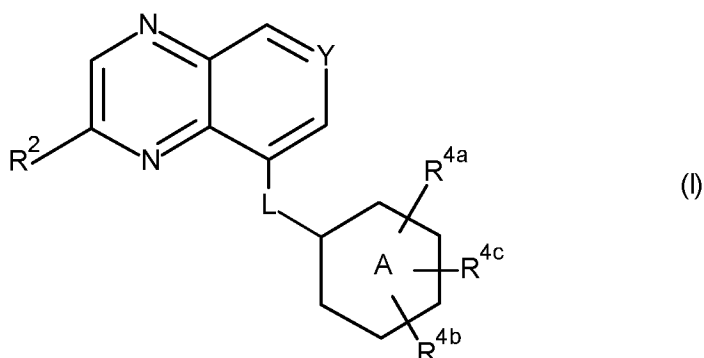
Белый вазелин 15 г

Вода до 100 г

В данном примере активный ингредиент можно заменить таким же количеством любых соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством любых соединений, приведенных в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



его таутомер или стереоизомерная форма, где

Y представляет собой CR³ или N;

L представляет собой -CH(C₁₋₄алкил)-CH₂-, -CH₂-CH(C₁₋₄алкил)-, -CH(C₁₋₄алкил)-CH(C₁₋₄алкил)-, -CHR^{1a}-X- или -X-CHR^{1c}-;

X представляет собой O, S или NR^{1b};

R^{1a} представляет собой C₁₋₄алкил;

R^{1c} представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

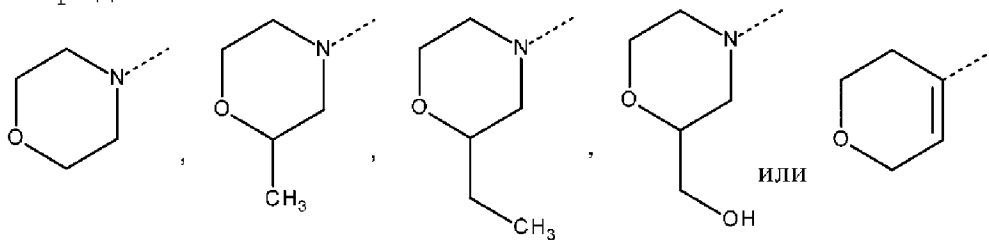
R^{1b} представляет собой водород, C₁₋₄алкил, -CH₂-C(=O)-NR^{6a}R^{6b} или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C₁₋₄алкила и -NR^{6c}R^{6d};

или R^{1b} взят вместе с R^{1a} или R^{1c} с образованием -(CH₂)₃-;

или R^{1b} взят вместе с R^{1c} с образованием -(CH₂)₂- или -(CH₂)₄-;

;

R² представляет собой



;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и

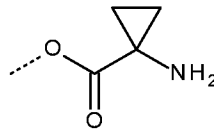
C₁₋₄алкила;

каждый из R^{6c} и R^{6d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) и -N(C₁₋₄алкил)₂;

R³ представляет собой R⁷, -(C=O)H, -(C=O)-C₁₋₄алкил, -(C=O)-NR^{5a}R^{5b}, -(C=O)-OR^{5c}, -C(=O)-Het¹, -C(=O)-NH-Het², C₁₋₄алкил, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH₂-NR^{5d}R^{5e},

-CH(OH)-CH₂-Het¹, -CH(OH)-C₁₋₄алкил, -C(OH)(C₁₋₄алкил)₂,

галоген или R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора, $-NR^{5f}R^{5g}$, Net^1 , $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила,



$-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил-Ar, $-O-C_{1-4}$ алкил-OH и $-O-C_{1-4}$ алкил- NH_2 ;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)_2-NH_2$, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)_2-C_{3-6}$ циклоалкила,

C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и

C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкил- NH_2 , $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH(C_{1-4}$ алкила), $-O-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

R^{5c} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

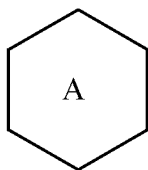
каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и

C_{1-4} алкила;

каждый из R^{5f} и R^{5g} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и

C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

кольцо



представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N;

каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C_{1-4} алкила, галогена, $-C(=O)H$, $-NR^{6e}R^{6f}$, $-O-C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и $-NR^{6g}R^{6h}$;

каждый из R^{6e} и R^{6f} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и

гидроксила;

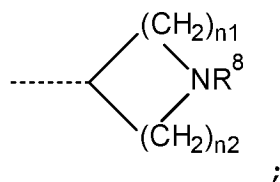
каждый из R^{6g} и R^{6h} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

Het^1 представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; или Het^1 представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NR^{9a}R^{9b}$, C_{1-4} алкила, $-(C=O)-OR^{5h}$, $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксила, $-O-C_{1-4}$ алкила, циано, C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца В;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Het^2 представляет собой



n_1 равняется 1 или 2;

n_2 равняется 1 или 2;

R^8 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R^{5h} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

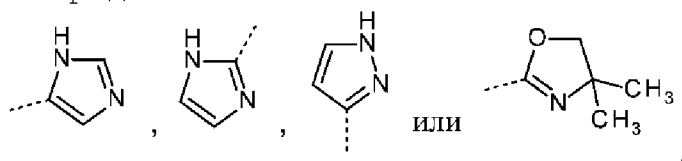
при этом кольцо В представляет собой циклобутил, цикlopентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом,

который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанные циклобутил, цикlopентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклil необязательно замещены одним или двумя C₁₋₄алкильными заместителями, одним C₁₋₄алкильным заместителем и одним заместителем, представляющим собой гидроксигруппу, или одним заместителем, представляющим собой гидроксигруппу;

p равняется 1 или 2;

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксигруппой;

R⁷ представляет собой



или его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль присоединения или сольват.

2. Соединение по п. 1, где

Y представляет собой CR³;

R³ представляет собой -(C=O)H, -(C=O)-C₁₋₄алкил, -(C=O)-NR^{5a}R^{5b}, -(C=O)-OR^{5c},

-C(=O)-Het¹ или -C(=O)-NH-Het².

3. Соединение по п. 1, где

Y представляет собой CR³;

L представляет собой -CHR^{1a}-X- или -X-CHR^{1c}-;

X представляет собой NR^{1b};

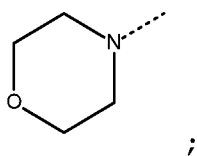
R^{1a} представляет собой C₁₋₄алкил;

R^{1c} представляет собой водород;

R^{1b} представляет собой водород;

или R^{1b} взят вместе с R^{1a} или R^{1c} с образованием -(CH₂)₃-;

R² представляет собой



R³ представляет собой -(C=O)-NR^{5a}R^{5b}, -(C=O)-OR^{5c} или -C(=O)-Het¹;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

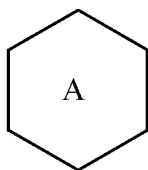
C₁₋₄алкила; и

C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, -O-C₁₋₄алкил-NH(C₁₋₄алкил), -

$\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$;

R^{5c} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

кольцо



представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N;

каждый из R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, галогена, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена;

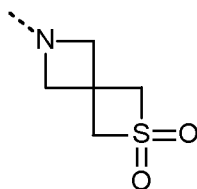
Het^1 представляет собой моноциклический 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N; где два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца B;

кольцо B представляет собой 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один $\text{S}(=\text{O})_p$;

p равняется 2.

4. Соединение по п. 1, где

Het^1 представляет собой



5. Соединение по п. 1, где

R^{1b} взят вместе с R^{1a} или R^{1c} с образованием $-(\text{CH}_2)_3-$.

6. Соединение по п. 1, где

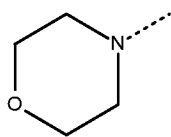
L представляет собой $-\text{CHR}^{1a}-\text{X}-$;

X представляет собой NR^{1b} ;

R^{1b} взят вместе с R^{1a} с образованием $-(\text{CH}_2)_3-$.

7. Соединение по п. 1, где

R^2 представляет собой



8. Соединение по п. 1, где Y представляет собой CR^3 .

9. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-8.

10. Соединение по любому из пп. 1-8 для применения в качестве лекарственного препарата.

11. Соединение по любому из пп. 1-8 для применения в лечении или предупреждении заболевания или состояния, выбранного из рака, аутоиммунных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, аллергии, панкреатита, астмы, полиорганной недостаточности, заболеваний почек, агрегации тромбоцитов, нарушения подвижности сперматозоидов, отторжения при трансплантации, отторжения трансплантата и повреждений легких.

12. Соединение по п. 11, где заболевание или состояние представляет собой рак.

13. Соединение по п. 12, где заболевание или состояние представляет собой рак предстательной железы.

По доверенности