

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037358**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.03.17

(21) Номер заявки

201891687

(22) Дата подачи заявки

2017.01.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ ЗАМЕЩЁННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИАНИНДОЛИНА В КАЧЕСТВЕ НИК-ИНГИБИТОРОВ**(31) **16152416.0; 16159651.5**(32) **2016.01.22; 2016.03.10**(33) **EP**(43) **2019.06.28**(86) **PCT/EP2017/051150**(87) **WO 2017/125530 2017.07.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКА НВ
 (BE)**

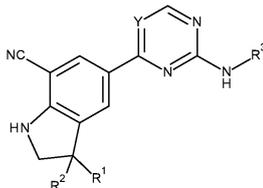
(72) Изобретатель:
**Стэнсфилд Ян, Керолль Оливье
 Алексис Жорж, Понселе Виржини**

**Софи (FR), Гросс Герхард Макс,
 Якоби Эдгар, Меерпоель Льевен (BE),
 Кулаговский Януш Йозеф, Маклеод
 Калум, Манн Самюэль Эдвард, Грин
 Саймон Ричард, Хинд Джордж (GB)**

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

(56) **WO-A1-2010042337
 WO-A1-2009158011
 WO-A1-02079197
 WO-A1-03030909**

(57) Изобретение относится к фармацевтическим агентам, пригодным для лечения и/или профилактики млекопитающего, и, в частности, к ингибиторам индуцируемой сигнальным путем NF-κB киназы (НИК - известной также как MAP3K14), пригодным для лечения заболеваний, таких как рак, воспалительные заболевания, метаболические расстройства и аутоиммунные заболевания. Изобретение предусматривает также фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и применение таких соединений или фармацевтических композиций для профилактики или лечения заболеваний, опосредованных NF-κB-индуцирующей киназой (НИК), таких как рак, В-клеточная неоплазия и гематологическое злокачественное новообразование.



(I)

B1**037358****037358****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим агентам, используемым для терапии и/или профилактики заболеваний у млекопитающих, и, в частности, к ингибиторам индуцируемой сигнальным путем NF-κB киназы (NIK - известна также как MAP3K14), подходящим для лечения заболеваний, таких как рак (в частности, В-клеточные злокачественные опухоли, включающие лейкоз, лимфомы и миеломы), воспалительные заболевания, метаболические расстройства, включая ожирение и диабет, и аутоиммунные заболевания. Данное изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений или фармацевтических композиций для профилактики или лечения заболеваний, таких как рак, воспалительные заболевания, метаболические расстройства, включая ожирение и диабет, и аутоиммунные заболевания.

Сведения о предшествующем уровне техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим агентам, используемым для терапии и/или профилактики у млекопитающих и, в частности, к ингибиторам NF-κB-индуцируемой киназы (NIK - известна также как MAP3K14), подходящим для лечения заболеваний, таких как рак и воспалительные заболевания. Ядерный фактор каппаВ (NF-κB) представляет собой транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию различных генов, участвующих в иммунном ответе, клеточной пролиферации, адгезии, апоптозе и онкогенезе (карциногенезе). NF-κB-зависимая транскрипционная активация жестко регулирует сигнальный путь путем последовательных событий, включающих фосфорилирование и разрушение белков. NIK представляет собой серин/треонин киназу, которая регулирует NF-κB сигнальный путь активации. Существуют два NF-κB сигнальных пути, канонический и неканонический. NIK необходима для неканонического сигнального пути, где она фосфорилирует IKKα, приводя к частичному протеолизу p100; высвобождая p52, который затем гетеродимеризуется с RelB, транслоцируется в ядро и опосредует экспрессию генов. Неканонический сигнальный путь активируется только небольшим количеством лигандов, таких как лиганды CD40, В-клеточный активирующий фактор (BAFF), лиганды β рецептора лимфотоксина и TNF-подобный слабый фактор апоптоза (TWEAK), и было показано, что NIK требуется для активации сигнального пути этими лигандами. Вследствие своей ключевой роли экспрессия NIK жестко регулируется.

В нормальных нестимулируемых условиях количество белка NIK очень невелико, это объясняется его взаимодействием с рядом факторов, ассоциированных с рецептором TNF (TRAF2 и TRAF3), которые представляют собой убиквитинлигазы и приводят к разрушению NIK. Полагают, что, когда неканонический сигнальный путь стимулируется лигандами, активированные рецепторы конкурируют за TRAFs, диссоциируя комплексы TRAF-NIK и увеличивая тем самым количество NIK (Thu и Richmond, Cytokine Growth F.R. 2010, 21, 213-226).

Исследования показали, что блокирование NF-κB сигнального пути в раковых клетках может вызвать остановку пролиферации клеток, их гибель и делает их более восприимчивыми к действию других противораковых терапевтических агентов. Показана роль NIK в патогенезе как гематологических злокачественных новообразований, так и солидных опухолей.

Сигнальный путь NF-κB регулирован во множественных миеломах вследствие ряда различных генетических аномалий, которые приводят к вовлечению канонического и неканонического сигнальных путей (Annuziata et al. Cancer Cell 2007, 12, 115-130; Keats et al. Cancer Cell 2007, 12, 131-144; Demchenko et al. Blood 2010, 115, 3541-3552). Образцы, отобранные у пациентов с миеломой, часто характеризуются повышенным уровнем активности NIK. Это может быть обусловлено хромосомальной амплификацией, транслокациями (которые приводят к белкам NIK, которые имеют потерянные связывающие домены TRAF), мутациями (в TRAF-связывающем домене NIK) или потерей TRAF функциональных мутаций. Исследователи показали, что клеточные линии миелом могут быть зависимыми от NIK при пролиферации; в этих клеточных линиях, если активность NIK понижена или shRNA (шРНК), или ингибированием соединения, это приводит к нарушению сигнального пути NF-κB и к индукции клеточной гибели (Annuziata 2007).

Подобным образом мутации в TRAF и повышенные уровни NIK были также обнаружены в образцах, отобранных у пациентов с лимфомой Ходжкина (HL). Как и в предыдущем случае, пролиферация клеточных линий, отобранных у пациентов с HL, является чувствительной к ингибированию функции NIK как shRNA, так и соединениями (Ranuncolo et al. Blood First Edition Paper, 2012, DOI 10.1182/blood-2012-01-405951).

Уровни NIK увеличены также в Т-клетках взрослых пациентов с лейкозом (ATL) и таргетирование NIK shRNA уменьшало рост ATL *in vivo* (Saitoh et al. Blood 2008, 111, 5118-5129).

Было показано, что слитый онкобелок API2-MALT1, образованный при повторяющейся транслокации t(11;18)(q21;q21) в лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), индуцирует протеолитическое разрушение NF-κB-индуцирующей киназы (NIK) в аргининовом остатке 325. Разрушение NIK генерирует С-концевой фрагмент NIK, который сохраняет активность киназы и является стойким к протеасомальной деградации (из-за потери TRAF-связывающего участка). Наличие этой процессированной NIK приводит к конститутивному неканоническому сигнальному пути NF-κB, улучшенной В-клеточной адгезии

и устойчивости к апоптозу. Таким образом, применение ингибиторов NIK может представлять собой новый подход к лечению трудно поддающейся лечению t(11;18)-положительной MALT-лимфомы (Rosebeck et al. *Science* 2011, 331, 468-472).

NIK аберрантно аккумулируется в диффузных клетках большой диффузной В-клеточной лимфомы (DLBCL) вследствие конститутивной активации В-клеточного фактора активации (BAFF) при взаимодействии с аутохтонным (повсеместным) лигандом стимулятора В-лимфоцитов (BLyS). NIK аккумуляция в линиях клеток DLBCL человека и в образцах опухоли пациентов означает, что конститутивная активация NIK киназы, вероятно, является ключевым сигнальным механизмом, вовлеченным в аномальную пролиферацию опухолевых клеток лимфомы. Изучение роста показало, что применение shRNA для ингибирования экспрессии белка NIK киназы в GCB- и ABC-подобных DLBCL клетках замедляло рост клеток лимфомы *in vitro*; подразумевается, что NIK-индуцированная активация сигнального пути NF- κ B играет значительную роль в пролиферации клеток DLBCL (Pham et al. *Blood* 2011, 117, 200-210).

Недавно потеря функциональных мутаций в TRAF3 была охарактеризована в клетках DLBCL человека и собаки (Bushell et al., *Blood* 2015, 125, 999-1005).

Сходные мутации в неканоническом сигнальном пути NF κ B (TRAF2, TRAF3, NIK, BIRC3) были также обнаружены в устойчивых к действию ибрутиниба клеточных линиях лимфомы из мантийной зоны (Rahal et al., *Nat Med* 2014, 1, 87-92).

Как уже упоминалось, роль NIK в пролиферации опухолевых клеток не ограничивается гематологическими клетками, имеются данные, что уровень белка NIK стабилизируется в некоторых клетках поджелудочной железы и, как видно при пролиферации кровяных клеток, эти раковые клетки поджелудочной железы восприимчивы к лечению с помощью siRNA NIK (Nishina et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009, 388, 96-101). Конститутивная активация сигнального пути NF- κ B предпочтительно участвует в пролиферации клеток рака молочной железы базально-подобного подтипа, включая повышенные уровни белка NIK в конкретных линиях (Yamamoto et al. *Cancer Sci.* 2010, 101, 2391-2397). Метод тканевых матриц при анализе экспрессии NIK в тканях меланомы выявил, что наблюдалось статистически значимое усиление экспрессии NIK при сравнении с доброкачественной тканью. Более того, технология с применением shRNA была использована для нокдауна NIK, полученные обедненные NIK клеточные линии меланомы характеризовались уменьшенной пролиферацией, усиленным апоптозом, отсроченным прогрессированием клеточного цикла и пониженным ростом опухолей в модели мышинного ксенотрансплантата (Thu et al. *Oncogene* 2012, 31(20), 2580-92). Масса данных показала, что NF- κ B часто конститутивно активируется в образцах тканей и клеточных линий немелкоклеточного рака легкого. Истощение NIK при иРНК-индуцированном апоптозе влияло на эффективность "безъядерного" роста клеток NSCLC.

Кроме того, исследования показали, что NF- κ B регулирует экспрессию многих генов, вовлеченных в воспаление, и что сигнальный путь NF- κ B является постоянно активным при многих воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, сепсис и другие болезни. Таким образом, фармацевтические агенты, способные к ингибированию NIK и при этом прерывающие сигнальный путь NF- κ B, могут иметь терапевтическое преимущество при лечении заболеваний и расстройств, для которых наблюдается чрезмерная активация сигнального пути NF- κ B.

Разрегулированная активность NF- κ B связана с воспалением и раковым заболеванием толстой кишки, и было показано, что мыши с дефицитом NLRP12 были очень восприимчивы к раку толстой кишки, вызванному колитом или связанному с наличием колита. В этом контексте исследования показали, что NLRP12 функционирует как отрицательный регулятор сигнального пути NF- κ B при его взаимодействии и регуляции NIK и TRAF3 и как контрольная точка критически важных сигнальных путей, ассоциированных с воспалением и опухолеобразованием, связанным с воспалением (Allen et al. *Immunity* 2012, 36, 742-754).

Фактор некроза опухоли (TNF)- α секретируется в ответ на стимулирующее действие воспаления при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит и воспалительное заболевание кишечника. В ряде опытов с эпителиальными клетками толстой кишки и с эмбриональными фибробластами TNF- α опосредует и апоптоз, и воспаление, стимулируя воспалительный каскад по неканоническому сигнальному пути активации NF- κ B, приводя к увеличенному ядерному RelB и p52. TNF- α индуцировал убиквитинирование TRAFs, который взаимодействует с NIK, приводя к появлению повышенных уровней фосфо-NIK (Bhattacharyya et al. *J Biol. Chem.* 2011, 285, 39511-39522).

Воспалительные ответы являются ключевым компонентом хронической обструктивной болезни легких ХОБД (COPD), было показано, что NIK играет ключевую роль в ухудшении заболевания, следующего за инфекцией, вызванной нетипируемыми грамотрицательными бактериями *Neisseria meningitidis* (Shuto et al. *PNAS* 2001, 98, 8774-8779). Аналогично, сигаретный дым (CS) содержит многочисленные реакционноспособные кислород/азотсодержащие вещества, реакционноспособные альдегиды и хиноны, которые считаются одной из наиболее важных причин патогенеза хронических воспалительных заболеваний легких, таких как COPD и рак легкого. Повышенные уровни NIK и p-IKK α наблюдались в периферических отделах легких курильщиков и пациентов с ХОБД (COPD). Кроме того, было показано, что эндогенная NIK рекрутируется в сайты промотора провоспалительных генов для индуцирования по-

сттрансляционной модификации гистонов, модифицируя при этом профили экспрессии генов в ответ на CS или TNF α (Chung et al. PLoS ONE 2011, 6(8): e23488. doi:10.1371/journal.pone.0023488). Скрининг шРНК был использован в 1 N vitro модели индуцированной окислительным стрессом гибели клеток (как модель ХОБД (COPD)) для исследования, поддающегося воздействию лекарственных средств геномной библиотеки шРНК человека с целью идентификации генов, которые модулируют клеточный ответ на стресс. NIK был одним из генов, идентифицированных при этом скрининге в качестве потенциального нового терапевтического агента, нацеленного на модуляцию эпителиального апоптоза при хронических заболеваниях легких (Wixted et al. Toxicol. 1 N Vitro 2010, 24, 310-318).

Пациентов с диабетом может беспокоить ряд дополнительных проявлений, связанных с воспалением. Одним из таких проявлений является сердечно-сосудистое заболевание, было показано, что имеются повышенные уровни p-NIK, p-IKK- α/β и p-IkB- α в тканях диабетической аорты (Bitar et al. Life Sci. 2010, 86, 844-853). Подобным образом было показано, что NIK регулирует провоспалительные ответы почечных проксимальных канальцевых эпителиальных клеток по механизму с участием TRAF3. Это показывает роль активации неканонического сигнального пути NF- κ B в модуляции диабет-индуцированного воспаления в почечных канальцевых эпителиальных клетках (Zhao et al. Exp. Diabetes Res. 2011, 1-9). Та же группа исследователей показала, что NIK играет критическую роль в активации неканонического сигнального пути NF- κ B, индуцировавшего стойкость к инсулину скелетных мышц 1 N vitro, свидетельствуя, что NIK может быть важной терапевтической мишенью для лечения резистентности к инсулину, ассоциированной с воспалением при ожирении и диабете 2 типа (Choudhary et al. Endocrinology 2011, 152, 3622-3627).

NF- κ B является важным компонентом как аутоиммунной системы, так и разрушения костей при ревматоидном артрите (РА). Мыши, у которых отсутствует функциональная NIK, не имеют периферических лимфатических узлов, дефектных В- и Т-клеток и нарушенного активатора рецептора NF- κ B лиганд-стимулированного остеокластогенеза. Aya et al. (J. Clin. Invest. 2005, 115, 1848-1854) исследовали роль NIK на мышечных моделях воспалительного артрита, используя Nik-/- мышей. Модель артрита с переливанием сыворотки была инициирована предварительно образовавшимися антителами и требовала только интактных систем нейтрофилов и комплемента у реципиентов. В то время как Nik-/-мыши имеют воспаление, эквивалентное воспалению у Nik+/+ контрольных мышей, у них наблюдались значительно меньше развившийся периартикулярный остеокластогенез и меньшая эрозия костей. В противоположность этому Nik-/- мыши были полностью резистентными к антиген-индуцированному артриту (AIA), который требует презентации интактного антигена и функционирования лимфоцитов, но не лимфоидных узлов. Кроме того, перенос Nik+/+ спленоцитов или Т-клеток Rag2-/- мышам придавал восприимчивость к AIA, в то время как перенос Nik-/-клеток этого не придавал. Nik-/- мыши были также резистентными к генетической спонтанной форме артрита, генерированной у мышей, экспрессирующих и KRN Т-клеточный рецептор, и H-2g7. Та же группа исследователей применяла трансгенных мышей с ОС-клеточной экспрессией NIK с ее отсутствующим связывающим доменом TRAF3 (NT3) для того, чтобы показать, что конститутивная активация NIK вызывает повышенный остеокластогенез и резорпцию костей в базисных условиях и в ответ на воспалительные раздражители (Yang et al. PLoS ONE 2010, e15383. doi:10.1371/journal.pone.0015383). Таким образом, эта группа пришла к выводу, что NIK является важной в иммунных и костно-деструктивных компонентах воспалительного артрита и представляет собой возможную терапевтическую мишень при этих заболеваниях.

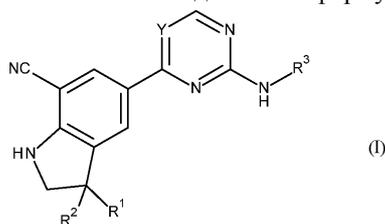
Была также выдвинута гипотеза, что манипулирование уровнями NIK в Т-клетках может иметь терапевтическое значение. Снижение активности NIK в Т-клетках может значительно улучшить аутоиммунные ответы и аллогенные иммунные ответы, например GVHD (при реакции трансплантат против хозяина), и отторжение трансплантата без выведения из строя иммунной системы, как это делают ингибиторы канонической активации NF- κ B.

В заявке WO 2003030909 описано получение 2- и 4-аминопиридинов, N-замещенных бициклическим кольцом, для применения в качестве ингибиторов киназ при лечении раковых заболеваний.

В заявке WO 2002079197 описаны 4-арилзамещенные 2-пиримидинамины и 2-пиридины, пригодные в качестве ингибиторов c-Jun N-концевых киназ (JNK) и других протеинкиназ.

Описание изобретения

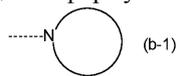
Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



их таутомерам и стереоизомерным формам,
где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

- R^2 обозначает C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним R^5 ;
- Y обозначает CR^4 или N;
- R^4 обозначает водород или галоген;
- R^5 обозначает галоген, Het^{3a}, $-NR^{6a}R^{6b}$ или $-OR^7$;
- R^{6a} обозначает водород или C_{1-4} алкил;
- R^{6b} обозначает водород, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; $-C(=O)-Het^4$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкил; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-NR^{16a}R^{16b}$; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила;
- R^7 обозначает водород, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)-R^9$, $-S(=O)_2-OH$, $-P(=O)_2-OH$, $-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ar^1 или $-C_{1-4}$ алкил- Het^{3b} ;
- R^{8a} обозначает водород или C_{1-4} алкил;
- R^{8b} обозначает водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;
- R^9 обозначает C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-COOH$ и Het^6 ;
- R^{16a} и R^{16b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;
- R^3 обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила; $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила, замещенного одним, двумя, тремя атомами галогена; $-O-C_{1-4}$ алкила- R^{12} ; C_{3-6} циклоалкила; $-O-C_{3-6}$ циклоалкила; Het^{1a} ; $-O-Het^{1b}$; R^{18} ; R^{21} ; $-P(=O)-(C_{1-4}$ алкила); $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; $-NR^{17a}R^{17b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя, тремя атомами галогена; C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя, тремя заместителями $-OH$; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{13} ; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{18} ; C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкенила, замещенного одним R^{13} ;
- R^{10} обозначает $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-NR^{11a}R^{11b}$ или Het^2 ;
- R^{18} обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; причем указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;
- R^{21} обозначает 3,6-дигидро-2H-пирин-4-ил или 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил, причем 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил может быть необязательно замещенным у атома N C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;
- Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из O, S, $S(=O)_p$ и N; или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спиро- и мостиковые циклы, содержащие один, два или три гетероатома, независимо выбранные из O, S, $S(=O)_p$ и N;
- при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или указанный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещенными, где это возможно, у одного, двух или трех кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-C_{1-4}$ алкила; и
- указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или указанный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещенными у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила, циано, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и $-N(C_{1-4}$ алкила)₂;
- Het^{1b} , Het^{1e} , Het^{1g} , Het^4 , Het^7 и Het^8 , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанные Het^{1b} , Het^{1e} , Het^{1g} , Het^4 , Het^7 и Het^8 содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; и
- указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила; и
- указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила, циано, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и $-N(C_{1-4}$ алкила)₂;

Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, необязательно содержащие один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и Het⁷; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, циано, C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂ и C₁₋₄алкила-OH;

R^{11b} обозначает водород; Het^{1c}; C₁₋₄алкил; -C₁₋₄алкил-Het⁵; -C₁₋₄алкил-Het⁸; C₁₋₄алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила или C₃₋₆циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила;

R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, C₃₋₆циклоалкил, Het^{1d} или -C(=O)-Het^{1f};

R¹² обозначает -OH, -O-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-C₁₋₄алкил, -S(=O)(=N-R^{20b})-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, Ar² или Het^{1c};

Ar¹ обозначает фенил, необязательно замещенный одной гидроксильной группой;

Ar² обозначает фенил, необязательно замещенный одним C₁₋₄алкилом;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ и Het^{1f}, каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (c-1)



(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N;

причем в случае, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C₁₋₄алкилом или C₃₋₆циклоалкилом; и

(c-1) может быть необязательно замещенным у одного или двух кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} и R^{19a}, каждый независимо, обозначают водород или C₁₋₄алкил;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила или -S(=O)₂-C₁₋₄алкила;

R^{20a} и R^{20b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -O-C₁₋₄алкила;

r обозначает 1 или 2;

и его фармацевтически приемлемой аддитивной соли или сольвату.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемую аддитивную соль или его сольват и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Кроме того, данное изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой аддитивной соли или его сольвату для применения в качестве медицинского средства и к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой аддитивной соли или его сольвату для применения для лечения или профилактики ракового заболевания, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и метаболических расстройств, таких как диабет или ожирение.

Согласно конкретному варианту данное изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой аддитивной соли или его сольвату для применения при лечении или профилактике гематологических злокачественных образований или солидных опухолей (солидного рака).

Согласно конкретному варианту указанное гематологическое злокачественное образование выбрано из группы, состоящей из множественной миеломы, лимфомы Ходжкина, Т-клеточного лейкоза, карциномы мочевого пузыря.

Настоящее изобретение относится также к применению соединения формулы (I), его фармацевти-

чески приемлемой аддитивной соли или его сольвату в комбинации с дополнительным фармацевтическим агентом для применения при лечении или профилактики ракового заболевания, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и метаболических расстройств, таких как диабет или ожирение.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции по изобретению, характеризующемуся тем, что фармацевтически приемлемый носитель тщательно перемешивают с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой аддитивной соли или его сольвата.

Данное изобретение относится также к продукту, содержащему соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую аддитивную соль или его сольват, и дополнительный фармацевтический агент, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении или профилактике ракового заболевания, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и метаболических расстройств, таких как диабет или ожирение.

Кроме того, данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клеточного пролиферативного заболевания у теплокровного животного, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой аддитивной соли или его сольвата, или фармацевтической композиции или комбинации, определение которых дано в данной заявке.

Некоторые соединения по изобретению могут подвергаться метаболизму с получением более активной формы *in vivo* (пролекарства).

Подробное описание изобретения

Термин "галоген" или "галоген", используемый в данной заявке, обозначает фтор, хлор, бром и йод.

Приставка "C_{x-y}" (где x и y обозначают целые числа), используемая в данной заявке, относится к количеству атомов углерода в данной группе. Так, группа C₁-алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода, группа C₃₋₆-циклоалкил содержит от 3 до 6 атомов углерода и т.д.

Термин "C₁₋₄-алкил", используемый в данной заявке для указания группы или части группы, обозначает линейный или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, используемый в данной заявке, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, такой как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил, трет-бутил и т.п.

Термин "1-6-алкил", используемый в данной заявке для указания группы или части группы, обозначает линейный или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, используемый в данной заявке, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, такой как группы, определенные для C₁-алкила, и n-пентил, n-гексил, 2-метилбутил и т.п.

Термин "C₂₋₆-алкенил", используемый в данной заявке для указания группы или части группы, обозначает линейный или разветвленный углеводородный радикал, используемый в данной заявке, имеющий от 2 до 6 атомов углерода и содержащий углерод-углерод двойную связь, такой как, без ограничения, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, 1-пропен-2-ил, гексенил и т.п.

Термин "C₂₋₆-алкинил", используемый в данной заявке для указания группы или части группы, обозначает линейный или разветвленный углеводородный радикал, используемый в данной заявке, имеющий от 2 до 6 атомов углерода и содержащий углерод-углерод тройную связь.

Термин "C₃₋₆-циклоалкил", используемый в данной заявке для указания группы или части группы, обозначает линейный или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, используемый в данной заявке, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В общем, где бы в данной заявке ни использовался термин "замещенный", он означает, если не указано или не следует из контекста иное, что один или более атомов водорода, в частности, от 1 до 4 атомов водорода, предпочтительнее, от 1 до 3 атомов водорода, еще более предпочтительно 1 или 2 атома водорода, еще более предпочтительно 1 атом водорода, у атома или радикала, указанных в выражении со словом "замещенный", замещены выбранной указанной группой, при условии, что не превышает нормальная валентность и что замещение приводит к химически стабильному соединению, то есть соединению, которое является достаточно прочным, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до приемлемой степени чистоты и получение на его основе терапевтического агента.

Комбинация заместителей и/или переменных разрешается только в том случае, если такие комбинации приводят к химически стабильным соединениям. Термин "стабильное соединение" означает, что это соединение является достаточно прочным, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до приемлемой степени чистоты и получение на его основе терапевтического агента.

Специалисту в данной области известно, что термин "возможно замещенный" означает, что атом или радикал, указанные в выражении, содержащем термин "возможно замещенный", могут быть или не быть замещенными (это означает замещенный или незамещенный соответственно).

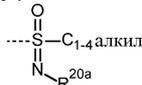
Когда фрагмент содержит два или более заместителей, они могут, где это возможно и если не указано или не следует из контекста иное, замещать атомы водорода у одного и того же атома или они могут замещать атомы водорода у разных атомов этого фрагмента.

Специалисту в данной области ясно, что если не указано или не следует из контекста иное, заместитель у гетероциклической группы может замещать атом водорода у кольцевого атома углерода или у кольцевого гетероатома (например, атом водорода у атома азота может быть замещен заместителем), например, в насыщенных гетероциклических группах или в 5-членных ароматических кольцах, как указано в определении R¹⁸.

C(O) или C(=O) обозначает карбонильную группу.

S(=O)₂ или SO₂ обозначает сульфонильную группу.

Специалисту ясно, что -S(=O)(=N-R^{20a})-C₁₋₄алкил соответствует формуле



В контексте данного изобретения термин "насыщенный" означает "полностью насыщенный²", если не указано иное.

Het^{1a}, Het^{1c} и Het^{1d} могут быть присоединены к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода или азота в зависимости от ситуации, если не указано иное.

5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N, как указано в определении R¹⁸, может быть присоединено к остальной части молекулы формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода или азота в зависимости от ситуации, если не указано иное.

Понятно, что в случае, если насыщенная циклическая группа замещена у двух кольцевых атомов углерода одним заместителем, в обоих фрагментах, связанных с атомами углерода, заместители находятся в насыщенной циклической группе (один заместитель у каждого атома углерода).

Понятно, что в случае, если насыщенная циклическая группа замещена у двух кольцевых атомов углерода двумя заместителями, в четырех фрагментах, связанных с атомами углерода, заместители находятся в насыщенной циклической группе (два заместителя у каждого атома углерода).

Понятно, что в случае, если насыщенная циклическая группа замещена у трех кольцевых атомов углерода двумя заместителями, в шести фрагментах, связанных с атомами углерода, заместители находятся в насыщенной циклической группе (два заместителя у каждого атома углерода).

Понятно, что в случае, если насыщенная циклическая группа замещена у двух кольцевых атомов N заместителями, два заместителя, связанные с атомом азота, находятся в насыщенной циклической группе (один заместитель у каждого атома N).

Ясно, что насыщенная циклическая группа может, где это возможно, содержать заместители у обоих атомов углерода и азота, если не указано иное или иное не следует из контекста.

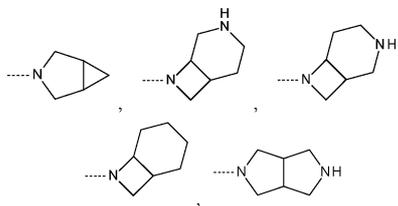
В контексте настоящего изобретения бициклические насыщенные гетероциклические группы включают конденсированные, спироконденсированные и мостиковые насыщенные гетероциклы.

Конденсированные бициклические группы представляют собой два цикла, которые содержат два общих атома и связь между этими атомами.

Бициклические спиро соединения представляют собой два цикла, которые соединены у одного атома.

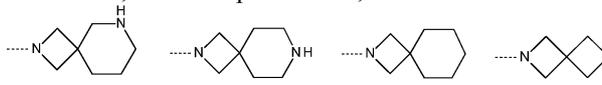
Мостиковые бициклические группы представляют собой два цикла, которые содержат более двух общих атомов.

Примеры N-присоединенных 6-11-членных конденсированных бициклических групп включают, но без ограничения,



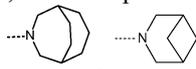
и т.д.

Примеры N-присоединенных 6-11-членных конденсированных спиробициклических насыщенных гетероциклических групп включают, но без ограничения,



и т.д.

Примеры N-присоединенных 6-11-членных конденсированных мостиковых бициклических насыщенных гетероциклических групп включают, но без ограничения,



и т.д.

Когда любая переменная встречается более одного раза в любой формуле (например, в формуле (I)), каждое ее определение является независимым.

Термин "субъект", используемый в данной заявке, относится к животному, предпочтительно млекопитающему (например, к кошке, собаке, примату или человеку), более предпочтительно к человеку, который является или был объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данной заявке, означает, что это количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский отклик в тканевой системе у животного или человека, которые являются объектами медицинской помощи исследователя, ветеринара, врача или клинициста, приводит к облегчению или купированию симптомов заболевания или расстройства, подвергавшихся лечению.

Термин "композиция" охватывает продукт, содержащий конкретные ингредиенты в конкретных количествах, а также любой продукт, который получается непосредственно или косвенно, при комбинации конкретных ингредиентов в конкретных количествах.

Термин "лечение", используемый в данной заявке, относится ко всем процессам, где может быть замедление, прерывание, остановка или прекращение развития заболевания, но вовсе не обязательно указывает на полное исчезновение всех симптомов.

Термин "соединение (ия) по (данному) изобретению" или "соединение (ия) для (данного) изобретения", используемый в данной заявке, означает, что он включает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли и сольваты.

Используемая в данной заявке любая химическая формула со связями, показанными только в виде сплошной черты, а не в виде клиновидных или пунктирных линий, или показанная другим образом как имеющая особую конфигурацию (например, R, S) вокруг одного или более атомов, означает любой возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Ранее и далее в этой заявке термин "соединение (ия) формулы (I)" означает, что он включает таутомеры данного соединения и его стереоизомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше и ниже в данной заявке используются как взаимозаменяемые.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений по изобретению или в виде чистых стереоизомеров, или в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, представляющие собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве. Смесь 1:1 пары энантиомеров является рацематом или рацемической смесью.

Атропизомеры (или атропоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые имеют особую пространственную конфигурацию, образующуюся из-за ограниченного вращения вокруг простой связи вследствие больших стерических препятствий. Все атропоизомерные формы соединений формулы (I) включены в объем данного изобретения.

Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, то есть они не являются зеркальными отражениями.

Если соединение содержит двойную связь, заместители могут быть в E- или Z-конфигурации.

Заместители у двухвалентных циклических насыщенных или частично насыщенных радикалов могут иметь или цис-, или транс-конфигурацию; например, если соединение содержит дизамещенную циклоалкильную группу, такие заместители могут иметь цис- или транс-конфигурацию.

Следовательно, настоящее изобретение включает энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры или их смеси, где это возможно с химической точки зрения.

Значение всех этих терминов, то есть энантиомеров, атропизомеров, диастереомеров, рацематов, E-изомеров, Z-изомеров, цис-изомеров, транс-изомеров или их смесей, хорошо известно специалистам в данной области.

Абсолютная конфигурация обозначается в соответствии с системой Кана-Ингольда-Прелога (Cahn-Ingold-Prelog). Конфигурация у асимметричного атома обозначается или R, или S. Разделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых не известна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, разделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых не известна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Когда конкретный стереоизомер идентифицирован, это означает, что указанный стереоизомер по существу является чистым, то есть он ассоциирован менее чем с 50%, предпочтительно менее чем с 20%, более предпочтительно менее чем с 10%, еще более предпочтительно менее чем с 5%, в особенности менее чем с 2% и наиболее предпочтительно менее чем с 1% других стереоизомеров. Таким образом, когда, например, соединение формулы (I) обозначено как (R), это означает, что соединение по существу не содержит (S)-изомера; когда, например, соединение формулы (I) обозначено как E, это означает, что соединение по существу не содержит Z-изомера; когда, например, соединение формулы (I) обозначено как цис-, это означает, что соединение по существу не содержит транс-изомера.

Некоторые из соединений формулы (I) могут также существовать в виде их таутомерных форм. Такие формы, если они могут существовать, хотя не указаны явно в формуле (I) выше, включены в объем данного изобретения. Таким образом, одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

Фармацевтически приемлемые аддитивные соли включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Такие соли могут быть получены обычными средствами, например, по реакции свободной кислоты или свободного основания с одним или более эквивалентами соответствующей кислоты или основания, необязательно в среде растворителя или в среде, в которой соль не растворяется, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с применением стандартных методов (например, в вакууме, сушкой при замораживании или фильтрованием). Соли могут быть также получены путем обмена противоиона соединения по изобретению в виде соли с другим противоионом, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

Фармацевтически приемлемые аддитивные соли, указанные выше или ниже в данной заявке, включают соли терапевтически активных нетоксичных кислоты и основания, которые способны образовывать соединения формулы (I) и их сольваты.

Подходящие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например соляная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксидуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (то есть этандиовая), малоновая, янтарная (то есть бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфокислота, этансульфокислота, бензолсульфокислота, *p*-толуолсульфокислота, цикламовая, салициловая, *p*-аминосалициловая, палмовая и подобные кислоты. Солевые формы могут быть превращены обработкой соответствующим основанием в свободное основание.

Соединения формулы (I) и их сольваты, содержащие кислый протон, могут быть превращены в их нетоксичную соль металла или соль присоединения амина путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями.

Соответствующие аддитивные соли оснований включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например первичными, вторичными и третичными аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-*n*-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; бензатин, *N*-метил-*D*-глюкамин, соли гидабамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п. Такая солевая форма может быть превращена в свободную кислотную форму путем обработки кислотой.

Термин "сольват" относится к формам присоединения растворителей, а также к их солям, которые способны образовывать соединения формулы (I). Примерами таких форм присоединения растворителей являются, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Соединения по изобретению, полученные способами, описанными ниже, могут быть синтезированы в виде смесей энантиомеров, в частности, конкретных рацемических смесей энантиомеров, которые могут быть отделены один от другого с применением следующих известных методов разрешения. Метод разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной стационарной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы могут также быть получены из соответствующих стереохимически чистых изомерных форм соответствующих исходных веществ, при условии, что реакция проходит стереоспецифически. Предпочтительно, если желателен конкретный стереоизомер, синтезировать указанное соединение стереоспецифическими способами получения. Эти способы используют преимущественно энантиомерно чистые исходные вещества.

Настоящее изобретение охватывает также изотопно меченные соединения по изобретению, которые идентичны описанным в данной заявке соединениям, но один или более атомов в них замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе.

Все изотопы и смеси изотопов любого конкретного атома или элемента, указанных в данной заявке, входят в объем данного изобретения, они могут быть природного происхождения или полученными синтетическими способами, или распространенными в природе или в изотопно обогащенной форме. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Предпочтительно, когда радиоактивный изотоп выбран из группы, состоящей из ^2H , ^3H , ^{11}C и ^{18}F . Более предпочтительно, когда радиоактивный изотоп является ^2H . В частности, в объем настоящего изобретения включены дейтерированные соединения.

Некоторые изотопно меченные соединения по изобретению (например, меченные ^3H и ^{14}C) подхо-

дят для проведения анализов распределения соединения в тканях субстрата. Меченные тритием (^3H) и углеродом-14 (^{14}C) изотопы полезны из-за легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (то есть ^2H), могут обеспечить некоторые терапевтические преимущества, вытекающие из большей метаболической стабильности (например, повышенного I N vivo периода полувыведения или уменьшенных требований к режиму дозирования) и, следовательно, в некоторых обстоятельствах могут быть предпочтительными. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , пригодны для позитронно-эмиссионной томографии (PET) для исследования занятости рецептора субстратом.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), указанной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;

R^2 обозначает C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним R^5 ;

Y обозначает CR^4 ;

R^4 обозначает водород или галоген;

R^5 обозначает Het^{3a} , $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ или $-\text{OR}^7$;

R^{6a} обозначает водород или C_{1-4} алкил;

R^{6b} обозначает водород, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил; $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил; $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^4$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ алкил; $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{NR}^{16a}\text{R}^{16b}$; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ алкила;

R^7 обозначает водород, C_{1-4} алкил, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$, $-\text{P}(=\text{O})_2-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}$ алкил- Ar^1 или $-\text{C}_{1-4}$ алкил- Het^{3b} ;

R^{8a} обозначает водород или C_{1-4} алкил;

R^{8b} обозначает водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^9 обозначает C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ и Het^6 ;

R^{16a} и R^{16b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^3 обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} алкила; $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ алкила; $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N}-\text{R}^{20a})-\text{C}_{1-4}$ алкила; $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила- R^{12} ; C_{3-6} циклоалкила; $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила; Het^{1a} ; $-\text{O}-\text{Het}^{1b}$; R^{18} ; R^{21} ; $-\text{P}(=\text{O})(-\text{C}_{1-4}$ алкила) $_2$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^{1g}$; $-\text{NR}^{17a}\text{R}^{17b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C_{1-4} алкила, замещенного одной, двумя или тремя группами $-\text{OH}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{13} ; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{18} ; C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкенила, замещенного одним R^{13} ;

R^{10} обозначает $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ или Het^2 ;

R^{18} обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; причем указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{21} обозначает 3,6-дигидро-2H-пирин-4-ил или 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил, причем 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил может быть необязательно замещенным у атома N C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $\text{S}(=\text{O})_p$ и N; или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, содержащие один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $\text{S}(=\text{O})_p$ и N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или указанный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещенными, где это возможно, у одного, двух или трех кольцевых атомов азота заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и C_{1-4} алкила; и

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или указанный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещенными у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$, галогена, C_{1-4} алкила, циано, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкила) и $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкила) $_2$;

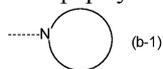
Het^{1b} , Het^{1c} , Het^{1g} и Het^4 , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанные Het^{1b} , Het^{1c} , Het^{1g} и Het^4 содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $\text{S}(=\text{O})_p$ и N;

и где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может

быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила; и

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄алкила, циано, -C(=O)-C₁₋₄алкила, -О-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) и -N(C₁₋₄алкила)₂;

Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, необязательно содержащие один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными C₁₋₄алкилом, и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, циано, C₁₋₄алкила, -О-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂ и C₁₋₄алкила-ОН;

R^{11b} обозначает водород; Het^{1c}; C₁₋₄алкил; -C₁₋₄алкил-Het⁵; C₁₋₄алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила; или C₃₋₆циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила;

R¹³ обозначает -О-C₁₋₄алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, C₃₋₆циклоалкил, Het^{1d} или -C(=O)-Het^{1f};

R¹² обозначает -ОН, -О-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-C₁₋₄алкил, -S(=O)(=N-R^{20b})-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, Ar² или Het^{1c};

Ar¹ обозначает фенил, необязательно замещенный одной гидроксильной группой;

Ar² обозначает фенил, необязательно замещенный одним C₁₋₄алкилом;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ и Het^{1f}, каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (c-1)



(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N;

причем в случае, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C₁₋₄алкилом или C₃₋₆циклоалкилом; и

(c-1) может быть необязательно замещенным у одного или двух кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} и R^{19a}, каждый независимо, обозначают водород или C₁₋₄алкил;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород; C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила;

R^{20a} и R^{20b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила;

p обозначает 1 или 2;

и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

R² обозначает C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴ или N;

R⁴ обозначает водород или галоген;

R⁵ обозначает галоген, Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} или -OR⁷;

R^{6a} обозначает водород или C₁₋₄алкил;

R^{6b} обозначает водород, C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил; -S(=O)₂-C₁₋₄алкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -NR^{16a}R^{16b}; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и

$-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила;

R^7 обозначает водород, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)-R^9$, $-S(=O)_2-OH$, $-P(=O)_2-OH$, $-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ar^1 или $-C_{1-4}$ алкил- Het^{3b} ;

R^{8a} обозначает водород или C_{1-4} алкил;

R^{8b} обозначает водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^9 обозначает C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-COOH$ и Het^6 ;

R^{16a} и R^{16b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^3 обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила; $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила; $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; $-O-C_{1-4}$ алкила- R^{12} ; C_{3-6} циклоалкила; $-O-C_{3-6}$ циклоалкила; Het^{1a} ; $-O-Het^{1b}$; R^{18} ; R^{21} ; $-P(=O)-(C_{1-4}$ алкила) $_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; $-NR^{17a}R^{17b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя, тремя атомами галогена; C_{1-4} алкила, замещенного одной, двумя, тремя группами $-OH$; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{13} ; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{18} ; C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкенила, замещенного одним R^{13} ; C_{2-6} алкинила и C_{2-6} алкинила, замещенного одним R^{13} ;

R^{10} обозначает $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-NR^{11a}R^{11b}$ или Het^2 ;

R^{18} обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N, при этом указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещено одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{21} обозначает 3,6-дигидро-2H-пирин-4-ил или 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил, при этом 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил может быть замещенным у атома N C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают 4-7-членную моноциклическую гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N;

при этом указанная 4-7-членная моноциклическая гетероциклическая группа может быть необязательно замещена, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила; и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

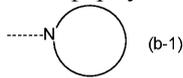
и при этом указанная 4-7-членная моноциклическая гетероциклическая группа может быть необязательно замещена у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила, циано, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$;

Het^{1b} , Het^{1e} , Het^{1g} , Het^7 и Het^8 , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанные Het^{1b} , Het^{1c} , Het^{1g} , Het^7 и Het^8 содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N;

и указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

и указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила, циано, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила) и $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$;

Het^2 обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, $S(=O)_p$ и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, необязательно содержащие один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N;

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и Het^7 ; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$, циано, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила), $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$ и C_{1-4} алкила- OH ;

R^{11b} обозначает водород; Het^{1c} ; C_{1-4} -алкил; $-C_{1-4}$ -алкил- Het^5 ; $-C_{1-4}$ -алкил- Het^8 ; C_{1-4} -алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ -алкила; C_{3-6} -циклоалкила; или C_{3-6} -циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ -алкила;

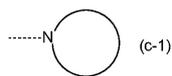
R^{13} обозначает $-O-C_{1-4}$ -алкил, $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$, $-NR^{19a}R^{19b}$, C_{3-6} -циклоалкил, Het^{1d} или $-C(=O)-Het^{1f}$;

R^{12} обозначает $-OH$, $-O-C_{1-4}$ -алкил, $-NR^{14a}R^{14b}$, $-C(=O)NR^{14c}R^{14d}$, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ -алкил, $-S(=O)(=N-R^{20b})-C_{1-4}$ -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, Ar^2 или Het^{1c} ;

Ar^1 обозначает фенил, необязательно замещенный одной гидроксильной группой;

Ar^2 обозначает фенил, необязательно замещенный одним C_{1-4} -алкилом;

Het^{3a} , Het^{3b} , Het^5 , Het^6 и Het^{1f} , каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (с-1)



(с-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, $S(=O)_p$ и N; причем в случае, когда (с-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C_{1-4} -алкилом или C_{3-6} -циклоалкилом;

и где (с-1) может быть необязательно замещенным у одного или двух кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} -алкила или C_{3-6} -циклоалкила;

R^{11a} , R^{14a} , R^{14c} , R^{15a} , R^{17a} и R^{19a} , каждый независимо, обозначают водород или C_{1-4} -алкил;

R^{14b} , R^{14d} , R^{15b} , R^{17b} и R^{19b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил; $-C(=O)-C_{1-4}$ -алкил; C_{1-4} -алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ -алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ -алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ -алкила или $-S(=O)_2-C_{1-4}$ -алкила;

R^{20a} и R^{20b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} -алкил; C_{3-6} -циклоалкил или C_{1-4} -алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ -алкила;

p обозначает 1 или 2;

и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R^1 обозначает C_{1-4} -алкил;

R^2 обозначает C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним R^5 ;

Y обозначает CR^4 ;

R^4 обозначает водород или галоген;

R^5 обозначает Het^{3a} , $-NR^{6a}R^{6b}$ или $-OR^7$;

R^{6a} обозначает водород или C_{1-4} -алкил;

R^{6b} обозначает водород, C_{1-4} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил; $-C(=O)-C_{1-4}$ -алкил; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ -алкил; $-C(=O)-C_{1-4}$ -алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-NR^{16a}R^{16b}$; или C_{1-4} -алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-S(=O)_2-C_{1-4}$ -алкила;

R^7 обозначает водород, C_{1-4} -алкил, $-C_{1-4}$ -алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)-R^9$, $-S(=O)_2-OH$, $-P(=O)_2-OH$, $-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ -алкил- Ar^1 или $-C_{1-4}$ -алкил- Het^{3b} ;

R^{8a} обозначает водород или C_{1-4} -алкил;

R^{8b} обозначает водород, C_{1-4} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

R^9 обозначает C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-COOH$ и Het^6 ;

R^{16a} и R^{16b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

R^3 обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} -алкила; $-O-C_{1-4}$ -алкила; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ -алкила; $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ -алкила; $-O-C_{1-4}$ -алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; $-O-C_{1-4}$ -алкила- R^{12} ; C_{3-6} -циклоалкила; $-O-C_{3-6}$ -циклоалкила; Het^{1a} , $-O-Het^{1b}$, R^{18} , R^{21} ; $-P(=O)-(C_{1-4} алкила)_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-4} алкила$; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; $-NR^{17a}R^{17b}$; $C_{1-4} алкила$, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; $C_{1-4} алкила$, замещенного одной, двумя или тремя группами $-OH$; $C_{1-4} алкила$, замещенного одним R^{13} ; $C_{1-4} алкила$, замещенного одним R^{18} ; $C_{2-6} алкенила$ и $C_{2-6} алкенила$, замещенного одним R^{13} ;

R^{10} обозначает $-OH$, $-O-C_{1-4}$ -алкил, $-NR^{11a}R^{11b}$ или Het^2 ;

R^{18} обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; причем указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила;

R^{21} обозначает 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил или 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил, при этом 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил может быть необязательно замещен у атома N C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают 4-7-членную моноциклическую гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

при этом указанная 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо

выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -O- C_{1-4} алкила;

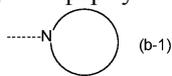
и при этом 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, циано, -C(=O)- C_{1-4} алкила, -O- C_{1-4} алкила, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкила) и -N(C_{1-4} алкила)₂;

Het^{1b} , Het^{1c} и Het^{1g} , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанные Het^{1b} , Het^{1c} и Het^{1g} содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

и указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -O- C_{1-4} алкила; и

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, циано, -C(=O)- C_{1-4} алкила, -O- C_{1-4} алкила, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкила) и -N(C_{1-4} алкила)₂;

Het^2 обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы и необязательно содержащий один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; и

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными C_{1-4} алкилом;

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, циано, C_{1-4} алкила, -O- C_{1-4} алкила, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкила), -N(C_{1-4} алкила)₂ и C_{1-4} алкила-ОН;

R^{11b} обозначает водород; Het^{1c} ; C_{1-4} алкил; - C_{1-4} алкил- Het^5 ; C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -O- C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила или C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и C_{1-4} алкила;

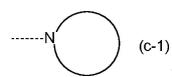
R^{13} обозначает -O- C_{1-4} алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, C_{3-6} циклоалкил, Het^{1d} или -C(=O)- Het^{1f} ;

R^{12} обозначает -ОН, -O- C_{1-4} алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂- C_{1-4} алкил, -S(=O)(=N-R^{20b})- C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, Ar² или Het^{1c} ;

Ar¹ обозначает фенил, необязательно замещенный одной гидроксильной группой;

Ar² обозначает фенил, необязательно замещенный одним C_{1-4} алкилом;

Het^{3a} , Het^{3b} , Het^5 , Het^6 и Het^{1f} , каждый независимо, обозначают гетероциклическую группу формулы (c-1)



(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N; причем в случае, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

и где (c-1) может быть необязательно замещенным у одного или двух кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,

C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} и R^{19a}, каждый независимо, обозначают водород или C₁₋₄алкил;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил или

C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила;

R^{20a} и R^{20b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила;

p обозначает 1 или 2;

и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

R² обозначает C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴ или N;

R⁴ обозначает водород или галоген;

R⁵ обозначает галоген, Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} или -OR⁷;

R^{6a} обозначает водород или C₁₋₄алкил;

R^{6b} обозначает водород, C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил; -C(=O)-Het⁴; -S(=O)₂-C₁₋₄алкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -NR^{16a}R^{16b}; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -S(=O)₂-C₁₋₄алкила;

R⁷ обозначает водород, C₁₋₄алкил, -C₁₋₄алкил-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-ОН, -P(=O)₂-ОН, -C(=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar¹ или C₁₋₄алкил-Het^{3b};

R^{8a} обозначает водород или C₁₋₄алкил;

R^{8b} обозначает водород, C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH₂, -COOH и Het⁶;

R^{16a} и R^{16b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил;

R³ обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -О-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -S(=O)(=N-R^{20a})-C₁₋₄алкила; -О-C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; -О-C₁₋₄алкил-R¹², C₃₋₆циклоалкила; -О-C₃₋₆циклоалкила; Het^{1a}; -О-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(C₁₋₄алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₄алкила; -NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C₁₋₄алкила, замещенного одной, двумя или тремя группами -ОН; C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³; C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹⁸; C₂₋₆алкинила и C₂₋₆алкинила, замещенного одним R¹³;

R¹⁰ обозначает -ОН, -О-C₁₋₄алкил, -NR^{11a}R^{11b} или Het²;

R¹⁸ обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; причем указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещено одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила;

R²¹ обозначает 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил или 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил, при этом 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил может быть необязательно замещенным у атома N C₁₋₄алкилом или C₃₋₆циклоалкилом;

Het^{1a}, Het^{1c} и Het^{1d}, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, содержащие один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; O, S, S(=O)_p и N;

при этом указанная 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещены, где это возможно, у одного, двух или трех кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила; и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила; и

при этом указанная 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещены у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним заместителем, который независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄алкила, циано, -C(=O)-C₁₋₄алкила, -О-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) и -N(C₁₋₄алкила)₂;

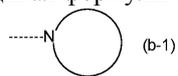
Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ и Het⁸, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанные Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ и Het⁸ содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и

N;

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила;

и где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним заместителем, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄алкила, циано, -C(=O)-C₁₋₄алкила, -О-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) и -N(C₁₋₄алкила)₂;

Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, необязательно содержащие один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

где в случае, если (b-1) содержит один или два дополнительных гетероатома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и Het⁷; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним заместителем, который независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, циано, C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила) и C₁₋₄алкила-ОН;

R^{11b} обозначает водород; Het^{1c}; C₁₋₄алкил; -C₁₋₄алкил-Het⁵; -C₁₋₄алкил-Het⁸; C₁₋₄алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила или C₃₋₆циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила;

R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, C₃₋₆циклоалкил, Het^{1d} или -C(=O)-Het^{1f};

R¹² обозначает -ОН, -O-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-O-C₁₋₄алкил, -S(=O)(=N-R^{20b})-O-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, Ar² или Het^{1c};

Ar¹ обозначает фенил, необязательно замещенный одной гидроксильной группой;

Ar² обозначает фенил, необязательно замещенный одним C₁₋₄алкилом;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ и Het^{1f}, каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (c-1)



(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N;

причем в случае, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C₁₋₄алкилом или C₃₋₆циклоалкилом;

и (c-1) может быть необязательно замещенным у одного или двух кольцевых атомов С одним заместителем, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} и R^{19a}, каждый независимо, обозначают водород или C₁₋₄алкил;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила; -C(=O)-C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила или -S(=O)₂-C₁₋₄алкила;

R^{20a} и R^{20b}, каждый независимо, обозначают водород; C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила;

r обозначает 1 или 2;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

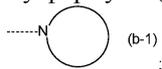
R² обозначает C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴;

R⁴ обозначает водород или галоген;

R^5 обозначает Het^{3a} , $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ или $-\text{OR}^7$;
 R^{6a} обозначает водород или C_{1-4} алкил;
 R^{6b} обозначает водород или C_{1-4} алкил; C_{3-6} циклоалкил; $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил; $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^4$;
 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ алкил; $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{NR}^{16a}\text{R}^{16b}$; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из OH и $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ алкила;
 R^7 обозначает водород, C_{1-4} алкил, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$, $-\text{P}(=\text{O})_2-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}$ алкил- Ar^1 или $-\text{C}_{1-4}$ алкил- Het^{3b} ;
 R^{8a} обозначает водород или C_{1-4} алкил;
 R^{8b} обозначает водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;
 R^9 обозначает C_{1-4} алкил, или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ и Het^6 ;
 R^{16a} и R^{16b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;
 R^3 обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} алкила; $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ алкила; $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N}-\text{R}^{20a})-\text{C}_{1-4}$ алкила; $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила- R^{12} ; C_{3-6} циклоалкила; $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила; Het^{1a} ; $-\text{O}-\text{Het}^{1b}$; R^{18} ; R^{21} ; $-\text{P}(=\text{O})-(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкил; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^{1g}$; $-\text{NR}^{17a}\text{R}^{17b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C_{1-4} алкила, замещенного одной, двумя или тремя группами $-\text{OH}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{13} ; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{18} ; C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкенила, замещенного одним R^{13} ;
 R^{10} обозначает $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ или Het^2 ;
 R^{18} обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; причем указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;
 R^{21} обозначает 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил или 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил, при этом 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил может быть необязательно замещен у атома N C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;
 Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $\text{S}(=\text{O})_p$ и N; или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, содержащие один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $\text{S}(=\text{O})_p$ и N; O, S, $\text{S}(=\text{O})_p$ и N;
при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещены, где это возможно, у одного, двух или трех кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила;
и при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещены у одного, двух или трех кольцевых атомов N заместителем, который независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила; и
где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклический радикал или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещены у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $-\text{OH}$, галогена, C_{1-4} алкила, циано, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})$ и $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})_2$;
 Het^{1b} , Het^{1e} , Het^{1g} и Het^4 , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, при этом указанные Het^{1b} , Het^{1e} , Het^{1g} и Het^4 содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $\text{S}(=\text{O})_p$ и N;
причем указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух атомов N заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила;
и где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $-\text{OH}$, галогена, C_{1-4} алкила, циано, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})$ и $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})_2$;

Het² обозначает гетероциклическую группу формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, необязательно содержащие один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными C₁₋₄алкилом; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех атомов C одним заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, циано, -C(=O)-C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂ и C₁₋₄алкил-OH;

R^{11b} обозначает водород; Het^{1e}; C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкил-Het⁵; C₁₋₄алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила или C₃₋₆циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила;

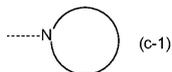
R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, C₃₋₆циклоалкил, Het^{1d} или -C(=O)-Het^{1f};

R¹² обозначает -OH, -O-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-O-C₁₋₄алкил, -S(=O)(=N-R^{20b})-O-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, Ar² или Het^{1c};

Ar¹ обозначает фенил, необязательно замещенный одной гидроксильной группой;

Ar² обозначает фенил, необязательно замещенный одним C₁₋₄алкилом;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ и Het^{1f}, каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (c-1)



(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N;

причем в случае, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C₁₋₄алкилом или C₃₋₆циклоалкилом; и

(c-1) может быть необязательно замещенным у одного или двух кольцевых атомов C одним заместителем, который независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} и R^{19a}, каждый независимо, обозначают водород или C₁₋₄алкил;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила;

R^{20a} и R^{20b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -O-C₁₋₄алкила;

p обозначает 1 или 2;

и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям или их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

R² обозначает C₁₋₆алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴ или N;

R⁴ обозначает водород или галоген;

R⁵ обозначает галоген, -NR^{6a}R^{6b} или -OR⁷;

R^{6a} обозначает водород или C₁₋₄алкил;

R^{6b} обозначает водород; C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил; -S(=O)₂-C₁₋₄алкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -NR^{16a}R^{16b}; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из группы, состоящей из -OH и -S(=O)₂-C₁₋₄алкила;

R⁷ обозначает водород; C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкил-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH, -P(=O)₂-OH или -C(=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar¹;

R^{8a} обозначает водород или C₁₋₄алкил;

R^{8b} обозначает водород, C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH₂ и -COOH;

R^{16a} и R^{16b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил;

R³ обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый

из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -S(=O)(=N-R^{20a})-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; -O-C₁₋₄алкила-R¹²; C₃₋₆циклоалкила; -O-C₃₋₆циклоалкила; -P(=O)-(C₁₋₄алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₄алкила; -NR^{17a}R^{17b}; C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C₁₋₄алкила, замещенного одной, двумя или тремя группами -OH; C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³; C₂₋₆алкинила и C₂₋₆алкинила, замещенного одним R¹³;

R¹⁰ обозначает -OH, -O-C₁₋₄алкил или -NR^{11a}R^{11b};

R^{11b} обозначает водород; C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила или C₃₋₆циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила;

R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b} или C₃₋₆циклоалкил,

R¹² обозначает -OH, -O-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-O-C₁₋₄алкил, -S(=O)(=N-R^{20b})-O-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил или Ar²;

Ar¹ обозначает фенил, необязательно замещенный одной гидроксильной группой;

Ar² обозначает фенил, необязательно замещенный одним C₁₋₄алкилом;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} и R^{19a}, каждый независимо, обозначают водород или C₁₋₄алкил;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород; C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH и -C(=O)-C₁₋₄алкила; или -S(=O)₂-C₁₋₄алкила;

R^{20a} и R^{20b}, каждый независимо, обозначают водород; C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -O-C₁₋₄алкила;

и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам, где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

R² обозначает C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵; Y обозначает CR⁴; R⁴ обозначает водород или галоген;

R⁵ обозначает -NR^{6a}R^{6b} или -OR⁷;

R^{6a} обозначает водород или C₁₋₄алкил;

R^{6b} обозначает водород, C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил; -S(=O)₂-C₁₋₄алкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -NR^{16a}R^{16b}; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -S(=O)₂-C₁₋₄алкил;

R⁷ обозначает водород, C₁₋₄алкил, -C₁₋₄алкил-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH, -P(=O)₂-OH или -(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar¹;

R^{8a} обозначает водород или C₁₋₄алкил;

R^{8b} обозначает водород, C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH₂ и -COOH;

R^{16a} и R^{16b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил;

R³ обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -S(=O)(=N-R^{20a})-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; -O-C₁₋₄алкила-R¹²; C₃₋₆циклоалкила; -O-C₃₋₆циклоалкила; -P(=O)-(C₁₋₄алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₄алкила; -NR^{17a}R^{17b}; C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C₁₋₄алкила, замещенного одной, двумя или тремя группами -OH; C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³; C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкенила, замещенного одним R¹³;

R¹⁰ обозначает -OH, -O-C₁₋₄алкил или -NR^{11a}R^{11b};

R^{11b} обозначает водород; C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила или C₃₋₆циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила;

R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b} или C₃₋₆циклоалкил,

R¹² обозначает -OH, -O-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-C₁₋₄алкил, -S(=O)(=N-R^{20b})-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил или Ar²;

Ar¹ обозначает фенил, необязательно замещенный одной гидроксильной группой;

Ar² обозначает фенил, необязательно замещенный одним C₁₋₄алкилом;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} и R^{19a}, каждый независимо, обозначают водород или C₁₋₄алкил;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH и -O-C₁₋₄алкила;

R^{20a} и R^{20b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -ОС $_{1-4}$ алкила; и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;

R^2 обозначает C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним R^5 ;

Y обозначает CR^4 или N;

R^4 обозначает водород или галоген;

R^5 обозначает $-NR^{6a}R^{6b}$ или $-OR^7$;

R^{6a} обозначает водород;

R^{6b} обозначает $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил или $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкил;

R^7 обозначает водород, $-C_{1-4}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)-R^9$, $-S(=O)_2-OH$ или $-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ar^1 ;

R^{8a} обозначает водород;

R^{8b} обозначает C_{3-6} циклоалкил;

R^9 обозначает C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-COOH$ и Het^6 ;

R^3 обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила- R^{12} ; C_{3-6} циклоалкила; $-O-C_{3-6}$ циклоалкила; Het^{1a} ; $-O-Het^{1b}$; R^{18} ; $-P(=O)-(C_{1-4}алкила)_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-4}алкила$; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; $-NR^{17a}R^{17b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C_{1-4} алкила, замещенного одной, двумя или тремя группами -ОН; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{13} ; C_{2-6} алкенила, замещенного одним R^{13} ; и C_{2-6} алкинила, замещенного одним R^{13} ;

R^{10} обозначает -ОН, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-NR^{11a}R^{11b}$ или Het^2 ;

R^{18} обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; при этом указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила;

Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N;

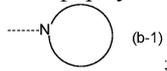
при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4}алкила)_2$;

Het^{1b} , Het^{1e} , Het^{1g} , Het^7 и Het^8 , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, при этом указанные Het^{1b} , Het^{1e} , Het^{1g} , Het^7 и Het^8 содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

и указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и галогена;

Het^2 обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые кольца, необязательно содержащие один или два дополнительных атома N;

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными заместителем, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и Het^7 ; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила-ОН;

R^{11b} обозначает Het^{1e} ; C_{1-4} алкил; $-C_{1-4}алкил-Het^5$; $-C_{1-4}алкил-Het^8$, C_{1-4} алкил, замещенный одной,

двумя или тремя группами OH; или C₃₋₆циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и -OH;

R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, C₃₋₆циклоалкил, Het^{1d} или -C(=O)-Het^{1f};

R¹² обозначает -OH, -O-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, Ar² или Het^{1c};

Ar¹ обозначает фенил;

Ar² обозначает фенил, необязательно замещенный одним C₁₋₄алкилом;

Het⁵, Het⁶ и Het^{1f}, каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (с-1)



(с-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O и N; где в случае, когда (с-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C₁₋₄алкилом;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} и R^{19a}, каждый независимо, обозначают водород или C₁₋₄алкил;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород; C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -O-C₁₋₄алкила; или -S(=O)₂-C₁₋₄алкила;

и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

R² обозначает C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴; R⁴ обозначает водород или галоген;

R⁵ обозначает -NR^{6a}R^{6b} или -OR⁷;

R^{6a} обозначает водород;

R^{6b} обозначает -C(=O)-C₁₋₄алкил или -S(=O)₂-C₁₋₄алкил;

R⁷ обозначает водород, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH или -(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar¹;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH₂, -COOH и Het⁶;

R³ обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкила-R¹²; C₃₋₆циклоалкила; -O-C₃₋₆циклоалкила; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(C₁₋₄алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₄алкила; -NH-C(=O)-Het^{1g}; C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C₁₋₄алкила, замещенного одной, двумя или тремя группами -OH; и C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³;

R¹⁰ обозначает -OH, -O-C₁₋₄алкил, -NR^{11a}R^{11b} или Het²;

R¹⁸ обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; при этом указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила;

Het^{1a}, Het^{1c} и Het^{1d}, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного, двух или трех кольцевых атомов N заместителем, который независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним -O-C₁₋₄алкилом;

и где 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, галогена, C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила и -N(C₁₋₄алкила)₂;

Het^{1b}, Het^{1c} и Het^{1g}, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, при этом указанные Het^{1b}, Het^{1c} и Het^{1g} содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила;

и указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями -OH;

Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые кольца, необязательно содержащие один или два дополнительных атома N;

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными C₁₋₄алкилом; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано и C₁₋₄алкила-ОН;

R^{11b} обозначает Het^{1c}; C₁₋₄алкил; -C₁₋₄алкил-Het⁵; C₁₋₄алкил, замещенный одной, двумя или тремя группами ОН; или C₃₋₆циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и -ОН;

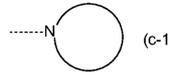
R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, C₃₋₆циклоалкил, Het^{1d}, или -C(=O)-Het^{1f};

R¹² обозначает -ОН, -O-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, Ar² или Het^{1c};

Ar¹ обозначает фенил;

Ar² обозначает фенил, необязательно замещенный одним C₁₋₄алкилом;

Het⁵, Het⁶ и Het^{1f}, каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (c-1)



(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O и N;

где в случае, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C₁₋₄алкилом;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a} и d R^{19a}, каждый независимо, обозначают водород или C₁₋₄алкил;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним -O-C₁₋₄алкилом;

и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

R² обозначает C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴;

R⁴ обозначает водород или галоген;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород или -C(=O)-R⁹;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил;

R³ обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкила-R¹²; C₃₋₆циклоалкила; -O-C₃₋₆циклоалкила; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(C₁₋₄алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₄алкила; -NH-C(=O)-Het^{1g}; C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C₁₋₄алкила, замещенного одной, двумя или тремя группами -ОН; и C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³;

R¹⁰ обозначает -O-C₁₋₄алкил, -NR^{11a}R^{11b} или Het²;

Het^{1a}, Het^{1c} и Het^{1d}, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного, двух или трех кольцевых атомов N заместителем, который независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним -O-C₁₋₄алкилом;

и где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила и -N(C₁₋₄алкила)₂;

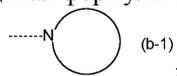
Het^{1b}, Het^{1c} и Het^{1g}, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный

гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, при этом указанные Het^{1b} , Het^{1c} и Het^{1g} содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

и указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями -OH;

Het^2 обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный атом N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые кольца, необязательно содержащие один или два дополнительных атома N;

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными C_{1-4} алкилом; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, циано и C_{1-4} алкила-OH;

R^{14b} , R^{14d} , R^{15b} и R^{19b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} алкил; C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним -O- C_{1-4} алкилом;

R^{11b} обозначает Het^{1c} ; C_{1-4} алкил; C_{1-4} алкил, замещенный одной, двумя или тремя группами OH; или C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и -OH;

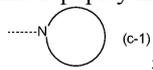
R^{13} обозначает -O- C_{1-4} алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, C_{3-6} циклоалкил, Het^{1d} или -C(=O)- Het^{1f} ;

R^{12} обозначает -OH, -O- C_{1-4} алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂- C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, Ar^2 или Het^{1c} ;

Ar^1 обозначает фенил;

Ar^2 обозначает фенил, необязательно замещенный одним C_{1-4} алкилом;

Het^{1f} обозначает гетероциклический радикал формулы (c-1)



(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O и N;

где в случае, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C_{1-4} алкилом;

R^{11a} , R^{14a} , R^{14c} и R^{15a} , каждый независимо, обозначают водород или C_{1-4} алкил;

R^{14b} , R^{14d} , R^{15b} и R^{19b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;

R^2 обозначает C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним R^5 ;

Y обозначает CR^4 ;

R^4 обозначает водород;

R^5 обозначает -OR⁷;

R^7 обозначает водород или -C(=O)- R^9 ;

R^9 обозначает C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем -NH₂;

R^3 обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} алкила; -O- C_{1-4} алкила; -C(=O)- R^{10} ; -S(=O)₂- C_{1-4} алкила; -O- C_{1-4} алкила- R^{12} ; -O- C_{3-6} циклоалкила; -O- Het^{1b} ; -NH-C(=O)- C_{1-4} алкила; -NH-C(=O)- Het^{1g} и C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{13} ;

R^{10} обозначает -NR^{11a}R^{11b} или Het^2 ;

Het^{1g} обозначает 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, при этом указанный Het^{1g} содержит один или два атома N;

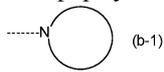
при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал мо-

жет быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атома N заместителем C₁₋₄алкил;

Het^{1b} обозначает 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, при этом указанный Het^{1b} содержит один или два атома N; при этом указанный 4-7-членный насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атома N C₁₋₄алкилом; и

где указанный 4-7-членный насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у кольцевого атома C одним атомом галогена;

Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный насыщенный гетероциклический радикал; при этом (b-1) может быть необязательно замещенным у одного атома C одной группой -ОН;

R^{11b} обозначает C₁₋₄алкил;

R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил;

R¹² обозначает -O-C₁₋₄алкил;

R^{11a} обозначает водород;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

R² обозначает C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴;

R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород или -C(=O)-R⁹;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил;

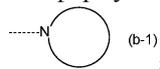
R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкила-R¹²; -NH-C(=O)-Het^{1g} и C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³;

R¹⁰ обозначает -NR^{11a}R^{11b} или Het²;

Het^{1g} обозначает 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, при этом указанный Het^{1g} содержит один или два атома N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атома N заместителем C₁₋₄алкил;

Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал;

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного атома C одной группой -ОН;

R^{11b} обозначает C₁₋₄алкил;

R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил;

R¹² обозначает -O-C₁₋₄алкил;

R^{11a} обозначает водород;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

R² обозначает C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴;

R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород или -C(=O)-R⁹;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем -NH₂;

R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкила-R¹²; -O-C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³;

R^{10} обозначает $-NR^{11a}R^{11b}$;
 R^{11b} обозначает C_{1-4} алкил;
 R^{13} represents $-O-C_{1-4}$ алкил;
 R^{12} обозначает $-O-C_{1-4}$ алкил;
 R^{11a} обозначает водород;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;
 R^2 обозначает C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним R^5 ;
 Y обозначает CR^4 ;
 R^4 обозначает водород;
 R^5 обозначает $-OR^7$;
 R^7 обозначает водород или $-C(=O)-R^9$;
 R^9 обозначает C_{1-4} алкил;

R^3 обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила- R^{12} ; $-O-C_{3-6}$ циклоалкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{13} ;

R^{10} обозначает $-NR^{11a}R^{11b}$;
 R^{11b} обозначает C_{1-4} алкил;
 R^{13} represents $-O-C_{1-4}$ алкил;
 R^{12} обозначает $-O-C_{1-4}$ алкил;
 R^{11a} обозначает водород;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;
 R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним R^5 ;
 Y обозначает CR^4 ;
 R^4 обозначает водород;
 R^5 обозначает $-OR^7$;
 R^7 обозначает водород или $-C(=O)-R^9$;
 R^9 обозначает C_{1-4} алкил; или C_{1-4} алкил; замещенный одним заместителем $-NH_2$;

R^3 обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-R^{10}$; $-O-C_{3-6}$ циклоалкила и $-O-Het^{1b}$;

R^{10} обозначает $-NR^{11a}R^{11b}$;

Het^{1b} обозначает 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, при этом указанный Het^{1b} содержит один или два атома N; при этом указанный 4-7-членный насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атома N C_{1-4} алкилом; и

где указанный 4-7-членный насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у кольцевого атома C одним атомом галогена;

R^{11b} обозначает C_{1-4} алкил;
 R^{11a} обозначает водород;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;
 R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним R^5 ;
 Y обозначает CR^4 ;
 R^4 обозначает водород;
 R^5 обозначает $-OR^7$;
 R^7 обозначает водород;

R^3 обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила- R^{12} ; $-O-C_{3-6}$ циклоалкила и $-O-Het^{1b}$; $NH-C(=O)-Het^{1g}$ и C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{13} ;

R^{10} обозначает $-NR^{11a}R^{11b}$;

Het^{1b} обозначает пирролидиновое кольцо, присоединенное к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, при этом атом N замещен метилом и один

кольцевой атом С замещен одним атомом галогена;

Het^{1g} обозначает 4-пиперидинил и при этом атом N замещен метилом;

R^{11b} обозначает C₁₋₄алкил;

R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил;

R¹² обозначает -O-C₁₋₄алкил;

R^{11a} обозначает водород;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

R² обозначает C₁₋₄алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴;

R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород;

R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкила-R¹²; -NH-C(=O)-Het^{1g} и C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³; в частности R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкила-R¹² и C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³;

R¹⁰ обозначает -NR^{11a}R^{11b};

Het^{1g} обозначает 4-пиперидинил и при этом атом N замещен метилом;

R^{11b} обозначает C₁₋₄алкил;

R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил;

R¹² обозначает -O-C₁₋₄алкил;

R^{11a} обозначает водород;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает C₁₋₄алкил;

R² обозначает C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴;

R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород или -C(=O)-R⁹;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH₂ и -COOH,

R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано и C₁₋₆алкила;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам, где R¹ обозначает C₁₋₄алкил; R² обозначает C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴;

R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород;

R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано и C₁₋₆алкила;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает метил;

R² обозначает метил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴;

R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород или -C(=O)-R⁹;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил, замещенный одной группой -NH₂;

R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и C₁₋₆алкила;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), приведенной в данной заявке, их таутомерам и стереоизомерным формам,

где R¹ обозначает метил;

R² обозначает метил, замещенный одним R⁵;

Y обозначает CR⁴;

R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород;

R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и C₁₋₆алкила;

и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам.

Согласно одному из вариантов данное изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам, или к любой подгруппе этих соединений, описанных в любом из других вариантов,

где R⁵ обозначает -NR^{6a}R^{6b} или -OR⁷;

R^{6b} обозначает водород, C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, -C(=O)-C₁₋₄алкил, -S(=O)₂-C₁₋₄алкил, -C(=O)-C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -NR^{16a}R^{16b}; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH и -S(=O)₂-C₁₋₄алкила;

R⁷ обозначает водород, C₁₋₄алкил, -C₁₋₄алкил-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH, -P(=O)₂-OH или -(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar¹.

Другой вариант данного изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе этих соединений, описанных в любом из других вариантов, где Y обозначает CR⁴ или N, в частности где Y обозначает CR⁴, и где применяется одно или более следующих ограничений:

(a) R⁵ обозначает галоген, -NR^{6a}R^{6b} или -OR⁷; в частности R⁵ обозначает -NR^{6a}R^{6b} или -OR⁷;

(b) R^{6a} обозначает водород;

(c) R^{6b} обозначает -C(=O)-C₁₋₄алкил или -S(=O)₂-C₁₋₄алкил;

(d) R⁷ обозначает водород, -C₁₋₄алкил-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH или -(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar¹; в частности R⁷ обозначает водород, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH или -(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar¹;

(e) R³ обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкила-R¹²; C₃₋₆циклоалкила; -O-C₃₋₆циклоалкила; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(C₁₋₄алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₄алкила; -NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями -OH; C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³; C₂₋₆алкинила, замещенного одним R¹³; и C₂₋₆алкинила, замещенного одним R¹³; в частности R³ обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкил-R¹²; C₃₋₆циклоалкила; -O-C₃₋₆циклоалкила; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(C₁₋₄алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₄алкила; -NH-C(=O)-Het^{1g}; -O-C₁₋₄alkyl-R¹²; C₃₋₆циклоалкила; -O-C₃₋₆циклоалкила; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(C₁₋₄алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₄алкила; -NH-C(=O)-Het^{1g}; C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями -OH; и C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³.

(f) R¹⁸ обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; при этом указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила;

(g) Het^{1a}, Het^{1c} и Het^{1d}, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N; при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, который независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним -O-C₁₋₄алкилом, и где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, галогена, C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила и -N(C₁₋₄алкила)₂;

(h) Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ и Het⁸, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанные Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ и Het⁸ содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N;

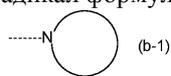
где 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть обяза-

тельно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила; и

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и галогена; в частности Het^{1b}, Het^{1c} и Het^{1g}, каждый, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, указанные Het^{1b}, Het^{1c} и Het^{1g} содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N; при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила; и

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одной или двумя группами -ОН;

(i) Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)

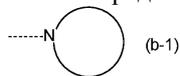


(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, необязательно содержащие один или два дополнительных атома N;

где, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и Het⁷; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых может быть независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкил C₁₋₄алкила -ОН;

в частности, Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный атом N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, необязательно содержащие один или два дополнительных атома N;

где, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными C₁₋₄алкилом; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых может быть независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, C₁₋₄алкил-ОН;

(j) R^{11b} обозначает Het^{1c}; C₁₋₄алкил; -C₁₋₄алкил-Het⁵; -C₁₋₄алкил-Het⁸, C₁₋₄алкил, замещенный одной, двумя или тремя группами ОН; или C₃₋₆циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей галогена и -ОН; в частности R^{11b} обозначает Het^{1c}; C₁₋₄алкил; -C₁₋₄алкил-Het⁵; C₁₋₄алкил, замещенный одной, двумя или тремя группами ОН; или C₃₋₆циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и -ОН;

(k) R¹³ обозначает -O-C₁₋₄алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, C₃₋₆циклоалкил, Het^{1d} или -C(=O)-Het^{1f};

(l) R¹² обозначает -ОН, -O-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-O-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, Ar² или Het^{1c};

(m) Ar¹ обозначает фенил;

(n) Het⁵, Het⁶ и Het^{1f}, каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (c-1)



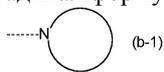
(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O и N; где в случае, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C₁₋₄алкилом;

(o) R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород; C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил;

$-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила или $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила; в частности R^{14b} , R^{14d} , R^{15b} и R^{19b} , каждый независимо, обозначают водород; C_{1-4} алкил; C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним $-O-C_{1-4}$ алкилом.

Другой вариант данного изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам, или к любой подгруппе этих соединений, описанных в любом из других вариантов, где Y обозначает CR^4 или N , в частности когда Y обозначает CR^4 ; и где применяется одно или более следующих ограничений:

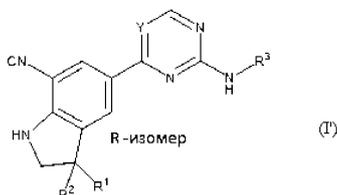
- (a) R^4 обозначает водород;
- (b) R^5 обозначает $-OR^7$;
- (c) R^7 обозначает водород или $-C(=O)-R^9$;
- (d) R^9 обозначает C_{1-4} алкил;
- (e) R^3 обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано, C_{1-6} алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила; $-O-C_{1-4}$ алкила- R^{12} ; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$ и C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{13} ;
- (f) R^{10} обозначает $-NR^{11a}R^{11b}$ или Het^2 ;
- (g) Het^{1g} обозначает 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанный Het^{1g} содержит один или два атома N ; где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем C_{1-4} алкилом;
- (h) Het^2 обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N -присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного атома C одной группой $-OH$;

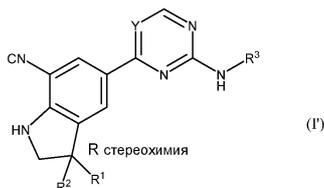
- (i) R^{11b} обозначает C_{1-4} алкил;
- (j) R^{13} обозначает $-O-C_{1-4}$ алкил;
- (k) R^{12} обозначает $-O-C_{1-4}$ алкил;
- (l) R^{11a} обозначает водород.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к подгруппе соединений формулы (I), называемых в данной заявке соединениями формулы (I'), и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам



- где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;
 R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем R^5 ;
 в частности, где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;
 R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем R^5 ;
 R^5 обозначает $-OR^7$;
 в частности, где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;
 R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем R^5 ;
 R^5 обозначает $-OR^7$; R^7 обозначает водород;
 и где все другие переменные имеют значение согласно любому из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к подгруппе соединений формулы (I), называемых в данной заявке соединениями формулы (I'') и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам



- где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;
 R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем R^5 ;
 в частности, где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;
 R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем R^5 ;

R^5 обозначает $-OR^7$;

предпочтительнее, когда R^1 обозначает C_{1-4} алкил;

R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем R^5 ;

R^5 обозначает $-OR^7$; R^7 обозначает водород;

и где все другие переменные имеют значение согласно любому из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к подгруппе соединений формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов,

где R^1 обозначает метил;

R^2 обозначает метил или $-CH_2-OH$.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к подгруппе соединений формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где R^1 обозначает метил; R^2 обозначает $-CH_2-OH$.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к подгруппе соединений формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где R^3 обозначает фенил, который замещен одним, двумя или тремя заместителями согласно любому из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к подгруппе соединений формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где R^3 обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями согласно любому из других вариантов, однако, при условии, что эти заместители не выбраны из группы, состоящей из $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила; $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ алкила и $-P(=O)-(C_{1-4}$ алкила) $_2$.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где R^4 обозначает водород или фтор.

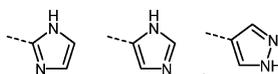
Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где R^4 обозначает водород.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где R^5 обозначает $-OR^7$; и R^7 обозначает водород.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где R^9 обозначает C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-COOH$ и Het^6 .

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где R^{18} присоединен к остальной части молекулы соединения формулы (I) через атом углерода.

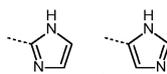
Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где R^{18} обозначает



или



в частности,

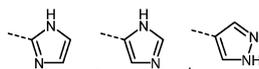


или



причем каждый радикал необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

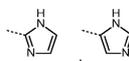
Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где R^{18} обозначает



или



в частности,



или

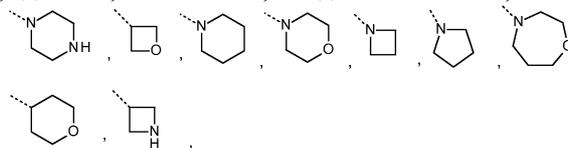


каждый из которых необязательно замещен у группы NH заместителем $C_{1,4}$ алкилом.

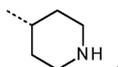
Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают морфолинил, пиперидинил, пирролидинил, оксетанил, азетидинил, пиперазинил, тетрагидро-2Н-пиранил, тетрагидрофуранил или гексагидро-1,4-оксазепинил, каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают морфолинил, пиперидинил, пирролидинил, оксетанил, азетидинил, пиперазинил, тетрагидро-2Н-пиранил или гексагидро-1,4-оксазепинил, каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают

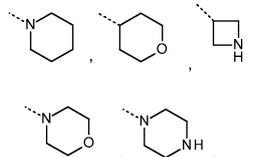


или



и каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1a} обозначает

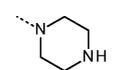


или

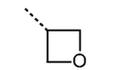


каждый из которых необязательно соответствует с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1c} обозначает



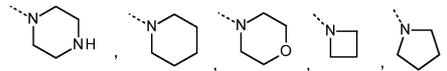
или



каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым

из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1d} обозначает



или

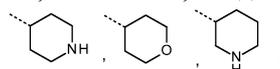


каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1b}, Het^{1c}, Het^{1g} и Het⁴, каждый независимо, обозначают морфолинил, пиперидинил, пирролидинил, оксетанил, азетидинил, пиперазинил, тетрагидро-2Н-пиранил, тетрагидро-фуранил или гексагидро-1,4-оксазепинил, присоединенные к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1b}, Het^{1c}, Het^{1g} и Het⁴, каждый независимо, обозначают пиперидинил, тетрагидро-2Н-пиранил или пирролидинил, присоединенные к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1b}, Het^{1c}, Het^{1g} и Het⁴, каждый независимо, обозначают



или



каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1g} обозначает



необязательно замещенный у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1c} обозначает

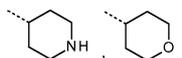


или



каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1b} обозначает

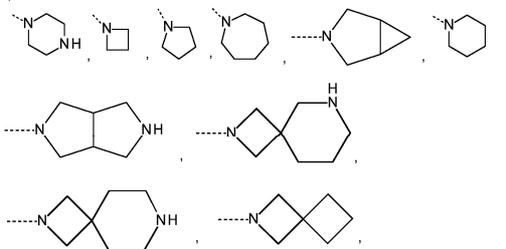


или

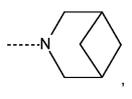


каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het² обозначает

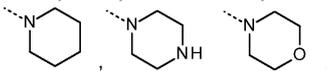


или



каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ и Het^{1f}, каждый независимо, обозначают



или



каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het⁴ обозначает пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, азетидинил или 1,1-диоксидтиопиранил; каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het⁵ обозначает

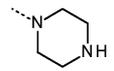


или

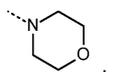


каждый из которых необязательно замещен в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het⁶ обозначает



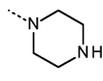
или



каждый из которых необязательно замещен у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их

фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1f} обозначает



необязательно замещенный у атомов углерода и/или азота в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^7 и Het^8 , каждый независимо, обозначают



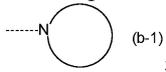
необязательно замещенный у атомов углерода в соответствии с любым из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

при этом 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила; и

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов углерода одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄алкила, циано, -C(=O)-C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) и -N(C₁₋₄алкила)₂.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Het^2 обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N;

где в случае, когда (b-1) содержит один дополнительный атом N, указанный атом N может быть необязательно замещенным C₁₋₄алкилом; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, циано, C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂ и C₁₋₄алкила-ОН.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов,

где Het^{1a} обозначает 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироциклические и мостиковые циклы, содержащие один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или указанный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещенными, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -O-C₁₋₄алкила; и

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или указанный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещенными у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄алкила, циано, -C(=O)-C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) и -N(C₁₋₄алкила)₂;

Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; или в случае, когда Het^{1c} и Het^{1d} присоединены к остальной части молекулы соединения формулы (I) через атом N, Het^{1c} и Het^{1d} могут также обозначать N-присоединенный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироциклические и мостико-

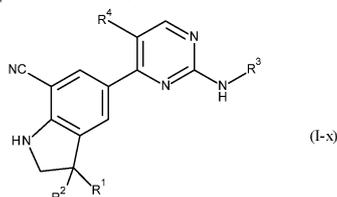
вые циклы, содержащие один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или указанный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещенными, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила; и

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или указанный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещенными у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄алкила, циано, -C(=O)-C₁₋₄алкила, -О-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) и -N(C₁₋₄алкила)₂.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Y обозначает CR⁴.

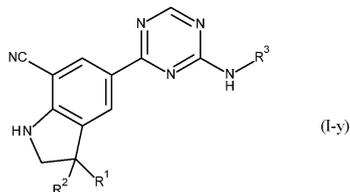
Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I-x) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам



где все переменные имеют значение, указанное в любом из других вариантов.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к тем соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам или к любой подгруппе, указанной в любом из других вариантов, где Y обозначает N.

Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к подгруппе соединений формулы (I), называемых в данной заявке соединениями формулы (I-y) и их фармацевтически приемлемым аддитивным солям и их сольватам



где все переменные имеют значение, указанное в любом из других вариантов. Согласно одному варианту настоящее изобретение относится к подгруппе соединений формулы (I), показанным на общих схемах реакций.

Согласно одному варианту соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 4, 45, 66, 68, 73, 74, 110, 125, 138, 155, 156 и 232, их таутомеров, стереоизомерных форм и свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых аддитивных солей и сольватов.

Согласно одному варианту соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 4, 45, 66, 68, 73, 74, 110, 125, 138, 155, 156 и 232.

Согласно одному варианту соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 138, 155, 156 и 232, их таутомеров, стереоизомерных форм и свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых аддитивных солей и их сольватов.

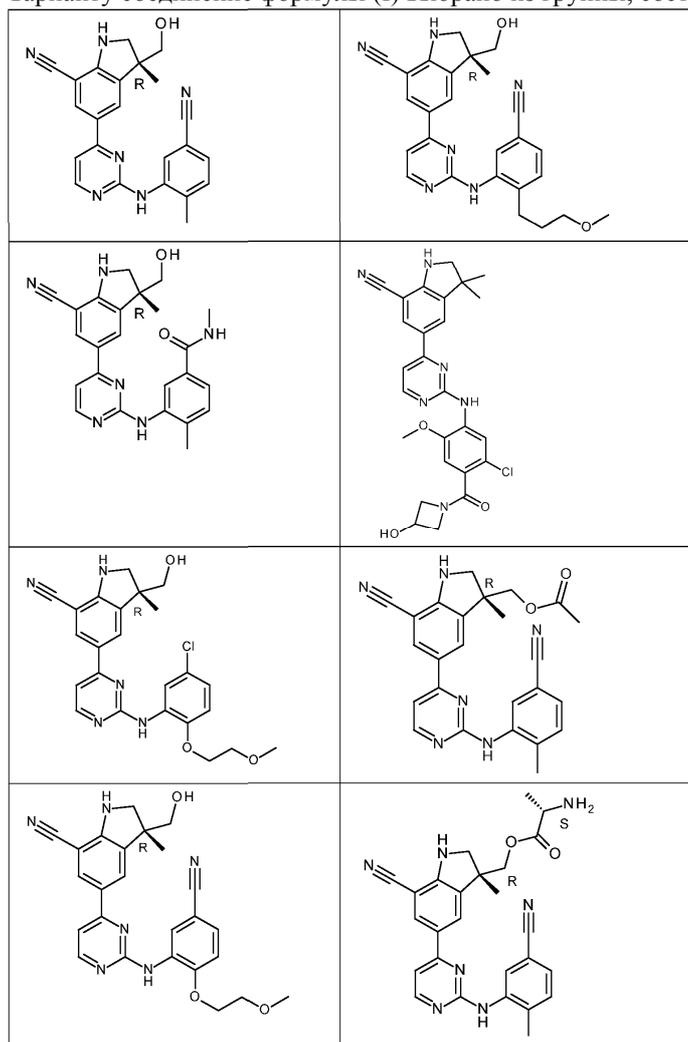
Согласно одному варианту соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 138, 155, 156 и 232.

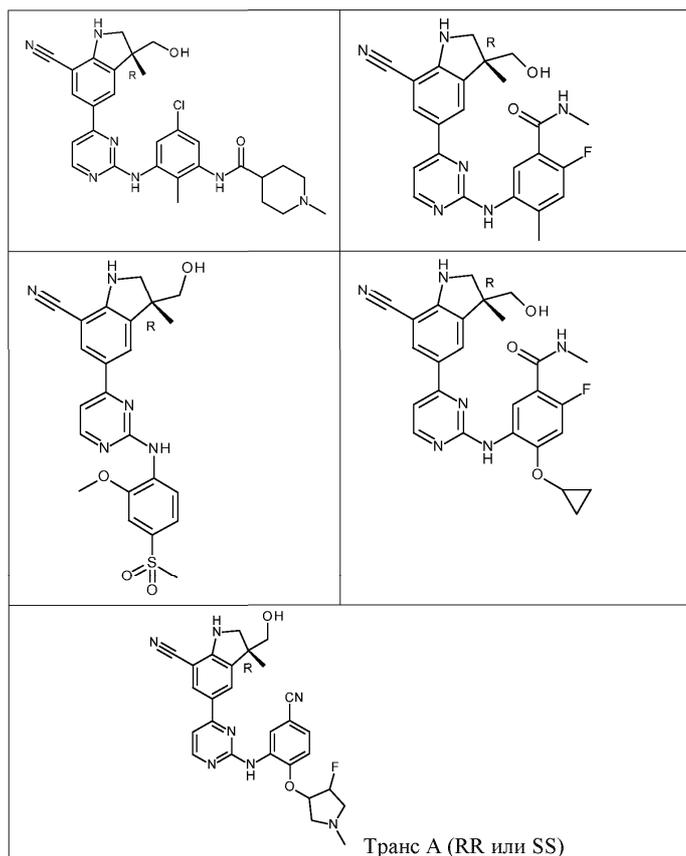
Согласно одному варианту соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 4, 45, 66, 68, 73, 74, 110 и 125, их таутомеров, стереоизомерных форм и свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых аддитивных солей и сольватов.

Согласно одному варианту соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 4, 45, 66, 68, 73, 74, 110 и 125.

Согласно одному варианту соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений, описанных в примерах, их таутомеров, стереоизомерных форм и свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых аддитивных солей и сольватов.

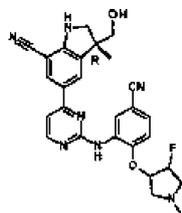
Согласно одному варианту соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из





их таутомеров, стереоизомерных форм и свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых аддитивных солей и сольватов.

Согласно одному варианту соединения формулы (I) выбрано из группы, состоящей из



их таутомеров, стереоизомерных форм и свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых аддитивных солей и сольватов.

Все возможные комбинации вышеуказанных вариантов рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

Способы получения соединений формулы (I).

В этом разделе, как и во всех других разделах, если из контекста не следует иное, соединения формулы (I) включают также все другие подгруппы и примеры всех соединений, описанных в данной заявке.

Общие способы получения некоторых типичных соединений формулы (I) описаны ниже и в конкретных примерах, и в общем соединения обычно получают из исходных веществ, которые или являются коммерчески доступными, или получают стандартными способами синтеза, обычно используемыми специалистами в данной области. Следующие далее схемы предназначены только для представления примеров по изобретению и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

Альтернативно, соединения по данному изобретению можно также получить по аналогичным протоколам реакций, описанных на общих схемах ниже, комбинированных со стандартными способами синтеза, обычно используемыми специалистами в области органической химии.

Специалистам в данной области очевидно, что реакции функционализации, показанные на схемах ниже для соединений формулы (I), где Y обозначает CR⁴, могут также осуществляться для соединений, где Y обозначает N. Специалист в данной области реализует такие подходы, например, и без ограничения на стадиях 3 и 4 схемы 2 и схемы 18.

Специалисту в данной области очевидно, что при проведении реакций, описанных на схемах, хотя это не всегда четко показано, может быть необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы (например, гидроксильные, аминогруппы и карбоксильные группы), когда они желательны в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в таких реакциях. Например, на схеме 6

группа NH в радикале пиримидинил может быть защищена трет-бутоксикарбонильной защитной группой. В общем, общепринятые защитные группы могут быть использованы в соответствии со стандартной практикой. Защитные группы могут быть удалены на удобной последующей стадии с использованием способов, известных в предшествующем уровне техники. Это проиллюстрировано в конкретных примерах.

Специалисту в данной области очевидно, что при проведении реакций, описанных на схемах, может быть целесообразно или необходимо осуществлять реакции в инертной атмосфере, например в атмосфере газообразного азота.

Специалисту в данной области очевидно, что может быть необходимо охлаждать реакционную смесь перед выделением продукта реакции (это относится к серии манипуляций, требуемых для выделения и очистки продукта (ов) химической реакции, например остановки реакции, колоночной хроматографии, экстракции).

Специалисту в данной области очевидно, что нагрев реакционной смеси при перемешивании может обеспечить увеличение выхода продукта. В некоторых реакциях может быть использован микроволновый нагрев вместо обычного нагрева для сокращения общего времени реакции.

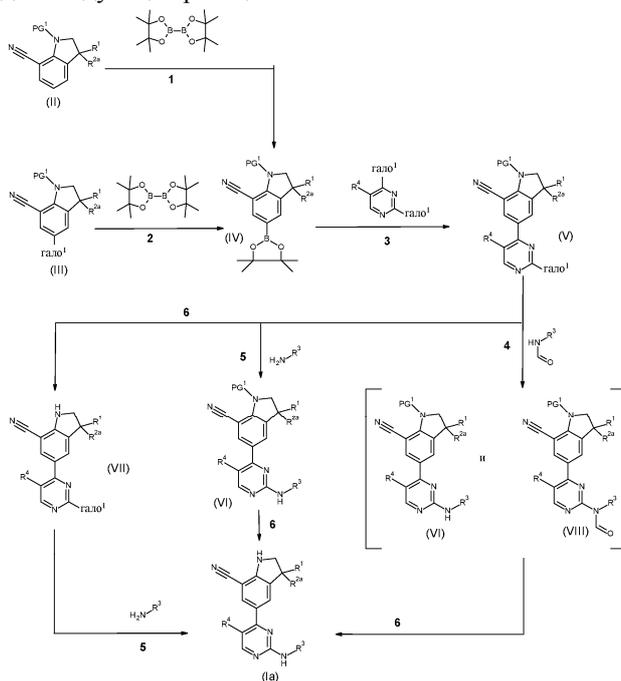
Специалисту в данной области очевидно, что другая последовательность химических реакций, показанная на Схемах ниже, может также привести к желаемому соединению формулы (I).

Специалисту в данной области очевидно, что промежуточные соединения (интермедиаты) и конечные соединения, показанные на схемах ниже, могут быть затем функционализированы способами, хорошо известными специалисту в данной области.

Схема 1.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает R^{2a} , являющийся C_{1-6} алкилом, Y обозначает CR^4 , и все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые соединениями формулы (Ia), могут быть получены согласно следующей схеме 1. На схеме 1 галоген¹ обозначен как Cl, Br или I; и PG^1 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-(бутоксикарбонил). Все другие переменные на схеме 1 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 1 происходят следующие реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил, подходящего катализатора, такого как, например, бис-(1,5-циклооктадиен)ди- μ -метоксидиридий (I) ($[Ir(OCH_3)(C_8H_{12})_2]_2$), и подходящего растворителя, такого как, например, гептан;

2: при подходящей температуре, такой как, например, 85°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцена]дихлорпалладий(II), необязательно в виде комплекса с дихлорметаном, подходящего основания, такого как, например, ацетат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан;

3: при подходящей температуре, такой как, например, 85°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, на основе палладия тетраakis-($Pd(PPh_3)_4$), подходящего основания, такого как, например, карбонат натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан;

4: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид;

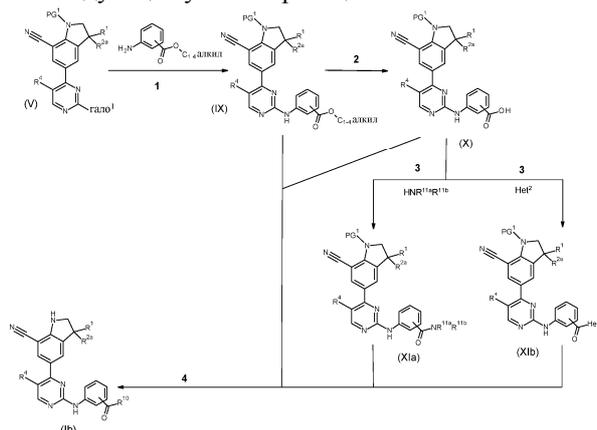
5: при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия (Pd(OAc)₂), подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфин)-1,1'-бинафтил (BINAP), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, необязательно при активации микроволновым излучением; или, альтернативно, при подходящей температуре, такой как, например, 95°C, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, *p*-толуолсульфокислота, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан;

6: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или при комнатной температуре, или при кипении, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты, с подходящим растворителем, таким как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 125°C, и в течение подходящего времени, например в течение 3 ч.

Схема 2.

В общем, соединения формулы (I), где R² обозначает R^{2a}, являющийся C₁₋₆алкилом, R³ обозначает фенил, замещенный -C(=O)-R¹⁰ и необязательно замещенный другими заместителями в объеме данного изобретения, Y обозначает CR⁴, и все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Ib), могут быть получены согласно следующей схеме 2. На схеме 2 галоген¹ обозначен как Cl, Br или I; и PG¹ обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-(бутоксикарбонил). Все другие переменные на схеме 2 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 2 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия (Pd(OAc)₂), подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфин)-1,1'-бинафтил (BINAP), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, необязательно при активации микроволновым излучением;

2: при подходящей температуре, такой как, например, 70°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид лития, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь тетрагидрофурана и воды;

3: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, гексафторфосфат 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (НАТУ), подходящего основания, такого как, например, *N,N*-диизопропилэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид;

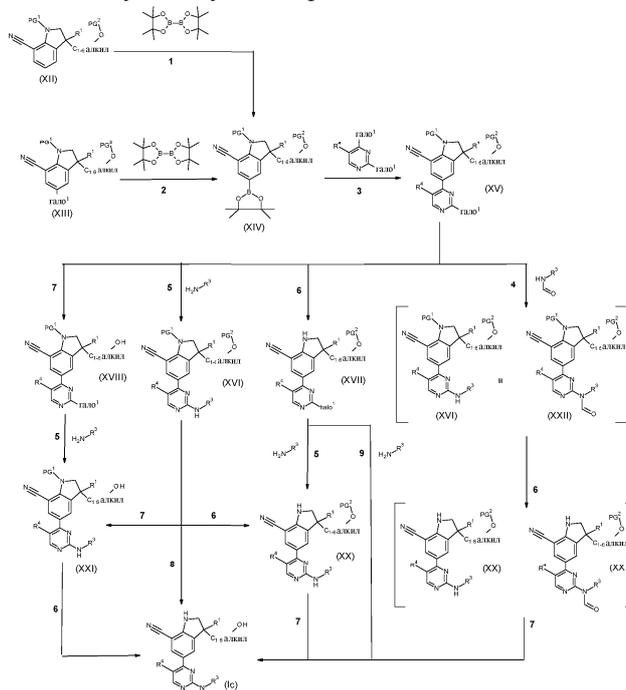
4: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или при комнатной температуре, или при кипячении, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты с подходящим растворителем, таким как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, и в течение подходящего времени, например в течение 3 ч.

Схема 3.

В общем, соединения формулы (I), где R² обозначает R^{2b}, являющийся C₁₋₆алкилом, замещенным одной группой OH, Y обозначает CR⁴, и все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Ic), могут быть получены согласно следующей схеме 3. На схеме 3 галоген¹ означает Cl, Br или I; и PG¹ обозначает подходя-

щую защитную группу, такую как, например, трет-(бутоксикарбонил) и PG² обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутилдиметилсилил. Все другие переменные на схеме 3 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 3 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, 4,4'-дитрет-бутил-2,2'-дипиридил, подходящего катализатора, такого как, например, бис-(1,5-циклооктадиен)ди- μ -метоксидиридий (I) ($[\text{Ir}(\text{OCH}_3)(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$), и подходящего растворителя, такого как, например, гептан;

2: при подходящей температуре, такой как, например, 85°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцена]дихлорпалладий(II), необязательно в виде комплекса с дихлорметаном, подходящего основания, такого как, например, ацетат калия и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан;

3: при подходящей температуре, такой как, например, 85°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, на основе палладия тетрафосфид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), подходящего основания, такого как, например, карбонат натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан;

4: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид;

5: при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфин)-1,1'-бинафтил (BINAP), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, необязательно под действием микроволнового излучения;

6: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или комнатная температура, или при кипячении, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты, вместе с подходящим растворителем, таким как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 125°C, и в течение подходящего времени, например 3 ч;

7: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего десилилирующего агента, такого как, например, тетра-*n*-бутиламмонийфторид, и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метилтетрагидрофуран или тетрагидрофуран;

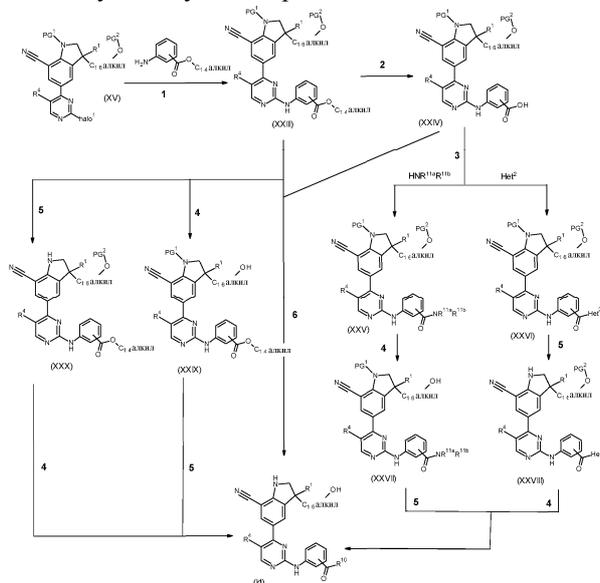
8: при подходящей температуре, такой как, например, температура при кипячении, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, водный раствор соляной кислоты, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, и в течение подходящего времени, например в течение 6 ч;

9: при подходящей температуре, такой как, например, 95°C, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, *p*-толуолсульфокислота, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан.

Схема 4.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает R^{2b} , являющийся C_{1-6} алкилом, замещенным одной группой OH, R^3 обозначает фенил, замещенный $-C(=O)-R^{10}$ и необязательно другими заместителями в соответствии с объемом данного изобретения, Y обозначает CR^4 , и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Id), могут быть получены согласно следующей схеме 4. На схеме 4 галоген¹ означает Cl, Br или I, и PG^1 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-(бутоксикарбонил) и PG^2 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутилдиметилсилил. Все другие переменные на схеме 4 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 4 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, $100^{\circ}C$, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфин)-1,1'-бинафтил (BINAP), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, необязательно под действием микроволнового излучения;

2: при подходящей температуре, такой как, например, $70^{\circ}C$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид лития, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь тетрагидрофурана и воды;

3: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, гексафторфосфат 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU), подходящего основания, такого как, например, N,N-диизопропилэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид;

4: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего десилилирующего агента, такого как, например, тетра-н-бутиламмонийфторид, и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метилтетрагидрофуран или тетрагидрофуран;

5: при подходящей температуре, такой как, например, $0^{\circ}C$ или комнатная температура, или при кипячении, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты, вместе с подходящим растворителем, таким как дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, $125^{\circ}C$, и в течение подходящего времени, например в течение 3 ч;

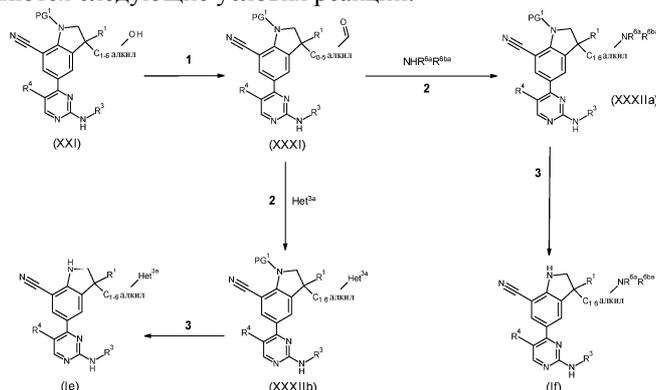
6: при подходящей температуре, такой как, например, температура при кипячении, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, водный раствор соляной кислоты, вместе с подходящим растворителем, таким как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, и в течение подходящего времени, например в течение 6 ч.

Схема 5.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает R^{2c} , являющийся C_{1-6} алкилом, замещенным одной группой Het^{3a} или $-NR^{6a}R^{6b}$, где R^{6b} обозначает R^{6ba} , являющийся H, C_{1-6} алкилом и C_{3-6} циклоалкилом, Y обозначает CR^4 , и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Ie) и формулы (If), могут быть получены согласно реакционной схеме 5. На схеме 5 PG^1 обозначает подходящую защитную группу, та-

кую как, например, трет-(бутоксикарбонил). Все другие переменные на схеме 4 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 5 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, -78°C , в присутствии оксалилхлорида и диметилсульфоксида в качестве реагентов, подходящего основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан;

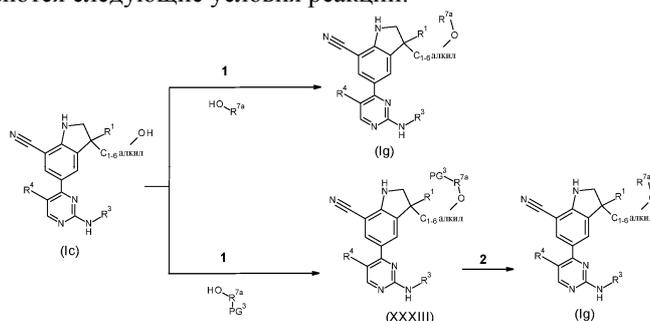
2: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота, подходящего восстановителя, такого как, например, триацетоксиборгидрид, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорэтан;

3: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или комнатная температура, или при кипячении, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты, вместе с подходящим растворителем, таким как дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 125°C , и в течение подходящего времени, например в течение 3 ч.

Схема 6

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним OR^{7a} , R^{7a} обозначает $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ или $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}$ алкил- Ar^1 , Y обозначает CR^4 , и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Ig), могут быть получены в соответствии с реакционной схемой 6. На схеме 6 PG^1 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-(бутоксикарбонил), трет-бутил или бензил. Все другие переменные на схеме 6 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 6 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, гексафторфосфат 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (НАТУ), подходящего основания, такого как, например, N,N-диизопропилэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь тетрагидрофурана и диметилформамида, с необязательно следующей стадией снятия защиты с использованием подходящей кислоты, такой как, например, соляная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан;

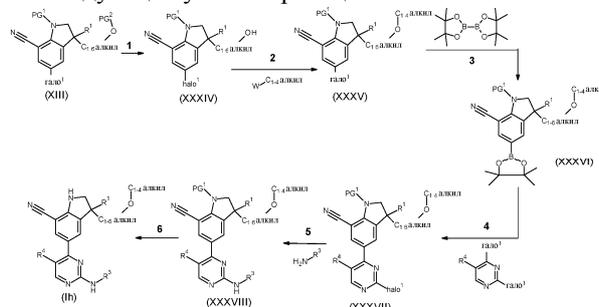
2: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или комнатная температура, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты, вместе с подходящим растворителем, таким как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 125°C , и в течение подходящего времени, например 3 ч.

Схема 7.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним OR^{7b} , R^{7b} обо-

значает C_{1-4} -алкил, Y обозначает CR^4 , и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Ih), могут быть получены в соответствии с реакционной схемой 7. На схеме 7 галоген¹ обозначает Cl, Br или I; PG^1 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутилдиметилсилил; W обозначает удаляемую группу, такую как, например, метансульфонатную или толуолсульфонатную, или галоген (Cl, Br или I). Все другие переменные на схеме 7 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 7 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего десилилирующего агента, такого как, например, тетра-*n*-бутиламмонийфторид, и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метилтетрагидрофуран или тетрагидрофуран;

2: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид;

3: при подходящей температуре, такой как, например, 85°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II), необязательно в виде комплекса с дихлорметаном, подходящего основания, такого как, например, ацетат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан;

4: при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладия тетракис-(Pd(PPh₃)₄), подходящего основания, такого как, например, карбонат натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан;

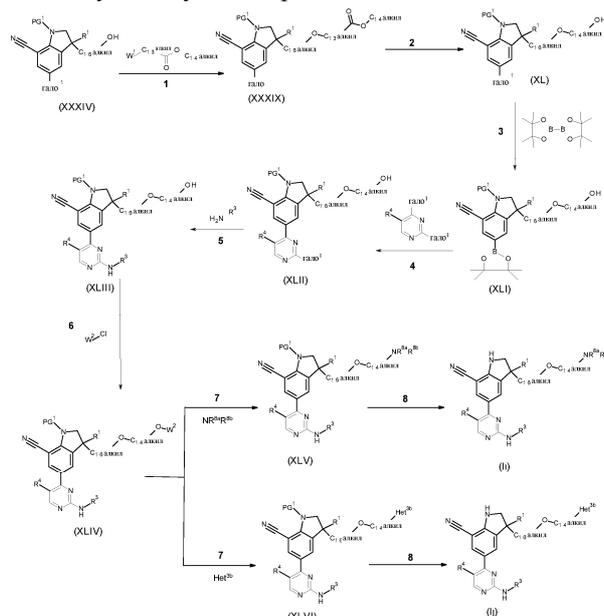
5: при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия (Pd(OAc)₂), подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфин)-1,1'-бинафтил (BINAP), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, необязательно под действием микроволнового излучения;

6: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или при комнатной температуре, или при кипячении, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты, вместе с подходящим растворителем, таким как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 125°C, и в течение подходящего времени, например в течение 3 ч.

Схема 8.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает C_{1-6} -алкил, замещенный одним OR^{7c} , R^{7c} обозначает C_{1-4} -алкил- $NR^{8a}R^{8b}$ или C_{1-4} -алкил- Net^{3b} , Y обозначает CR^4 , и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Ij), могут быть получены в соответствии с реакционной схемой 8. На схеме 8 галоген¹ обозначает Cl, Br или I; PG^1 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил; W^1 обозначает удаляемую группу, такую как, например, метансульфонатную или толуолсульфонатную, или галоген (Cl, Br или I). W^2 обозначает удаляемую группу, такую как, например, мезил или толил. Все другие переменные на схеме 7 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 8 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид,

2: при подходящей температуре, такой как, например, 55°C, в присутствии восстановителя, такого как, например, боргидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь тетрагидрофурана с метанолом,

3: при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцена]дихлорпалладий(II), необязательно в виде комплекса с дихлорметаном, подходящего основания, такого как, например, ацетат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан,

4: при подходящей температуре, такой как, например, 85°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладия тетракис (Pd(PPh₃)₄), подходящего основания, такого как, например, карбонат натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан;

5: при подходящей температуре, такой как, например, 120°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия (Pd(OAc)₂), подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфин)-1,1'-бинафтил (BINAP), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, необязательно под действием микроволнового излучения;

6: при подходящей температуре, такой как, например, 5°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

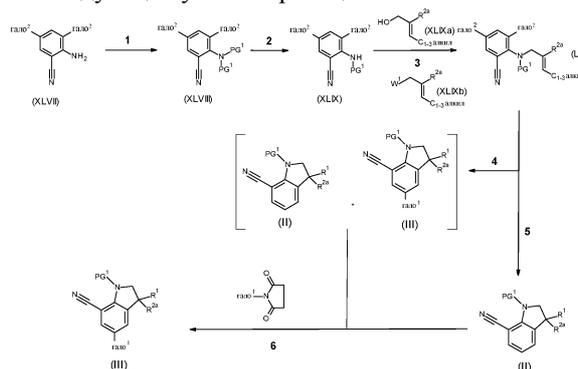
7: при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил;

8: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или при комнатной температуре, или при кипячении, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты вместе с подходящим растворителем, таким как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 125°C, и в течение подходящего времени, например в течение 3 ч.

Схема 9.

В общем, соединения формулы (II) и (III), где R² обозначает R^{2a}, являющийся C₁₋₆ алкилом, и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формул (II) и (III), могут быть получены по следующей схеме 9. На схеме 9 галоген¹ обозначает Cl, Br или I; PG¹ обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил; W¹ обозначает удаляемую группу, такую как, например, метансульфонатную или толуолсульфонатную, или галоген (Cl, Br или I). Все другие переменные на схеме 9 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 9 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, 45°C, в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилдикарбонат, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, 4-диметиламинопиридин (DMAP), и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан;

2: при подходящей температуре, такой как, например, 65°C в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, метанол;

3: в случае (XLIXa) при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии три-*n*-бутилфосфина и 1,1'-(азодикарбонил)пиперидина и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метилтетрагидрофуран;

В случае (XLIXb), при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия, подходящей добавки, такой как, например, йодид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил;

4: при подходящей температуре, такой как, например, 85°C, в присутствии ацетата натрия, формиата натрия и тетраэтиламмонийхлорида, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия (Pd(OAc)₂), и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид;

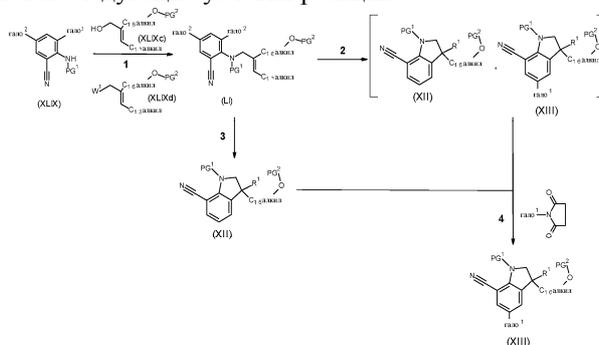
5: при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в присутствии ацетата натрия, дегидратированного формиата натрия и тетраэтиламмонийхлорида, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцена]дихлорпалладий(II), необязательно в виде комплекса с дихлорметаном, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид,

6: при подходящей температуре, такой как, например, 40°C, в присутствии *N*-галогенсукцинимид и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил. Альтернативно, в присутствии подходящего реагента, такого как, например, 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил

Схема 10

В общем, соединения формул (XII) и (XIII), где R^{2b} обозначает R^{2b}, являющийся C₁₋₆-алкилом, замещенным одним OH, и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формул (XII) и (XIII), могут быть получены по следующей реакционной схеме 10. На схеме 10 галоген¹ обозначает Cl, Br или I, галоген² обозначает Cl, Br, I, PG¹ обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил, и PG² обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутилдиметилсиллил. Все другие переменные на схеме 10 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 10 применяются следующие условия реакции:



1 в случае (XLIXc) при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии три-*n*-бутилфосфина и 1,1'-(азодикарбонил)пиперидина и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метилтетрагидрофуран, в случае (XLIXd) при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия, подходящей добавки, такой как, например, йодистый натрий, в подходящем растворителе, таком как, например,

ацетонитрил;

2: при подходящей температуре, такой как, например, 85°C, в присутствии ацетата натрия, формиата натрия и тетраэтиламмонийхлорида, подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия (Pd(OAc)₂), и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид;

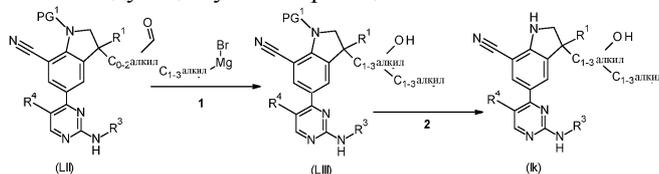
3: при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в присутствии ацетата натрия, дегидратированного формиата натрия и тетраэтиламмонийхлорида, подходящего катализатора, такого как, например, [1,1'-бис-(дифенилфосфинферроцен)]палладия(II) хлорид, необязательно в виде комплекса с дихлорметаном, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид;

4: при подходящей температуре, такой как, например, 40°C, в присутствии N-галогенсукциамида и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил. Альтернативно, в присутствии подходящего реагента, такого как, например, 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил.

Схема 11.

В общем, соединения формулы (I), где R² показан на схеме 11, Y обозначает CR⁴, и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Ik), могут быть получены по следующей реакционной схеме 11. На схеме 11 PG¹ обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил. Все другие переменные на схеме 11 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 1 применяются следующие условия реакции:



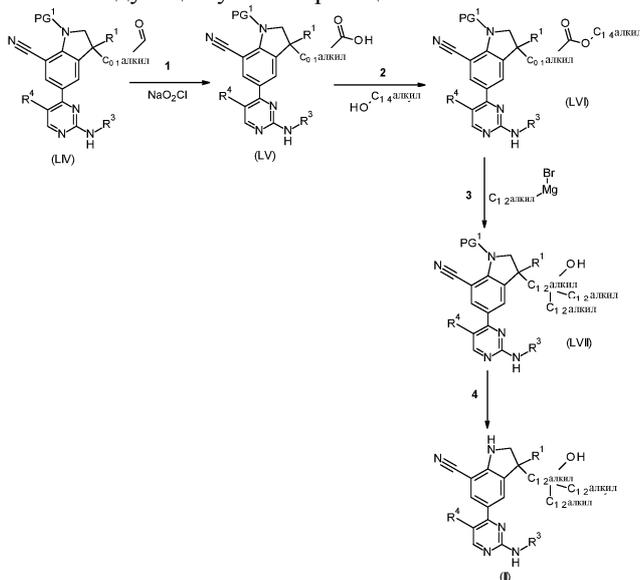
1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран;

2: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или комнатная температура, или при кипении в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 125°C, и в течение подходящего времени, например в течение 3 ч.

Схема 12.

В общем, соединения формулы (I), где R² показан на схеме 12, Y обозначает CR⁴, и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (II), могут быть получены по следующей реакционной схеме 12. На схеме 12 PG¹ обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил. Все другие переменные на схеме 11 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 12 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, и в присутствии трет-бутилового спирта, 2-метил-2-бутена, дигидрофосфата натрия и дистиллированной воды;

2: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, и в присутствии 1-

[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиния 3-оксидгексафторфосфата (НАТУ) и диметиламинопиридина (DМАР), подходящего основания, такого как, например, DИРЕА, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид;

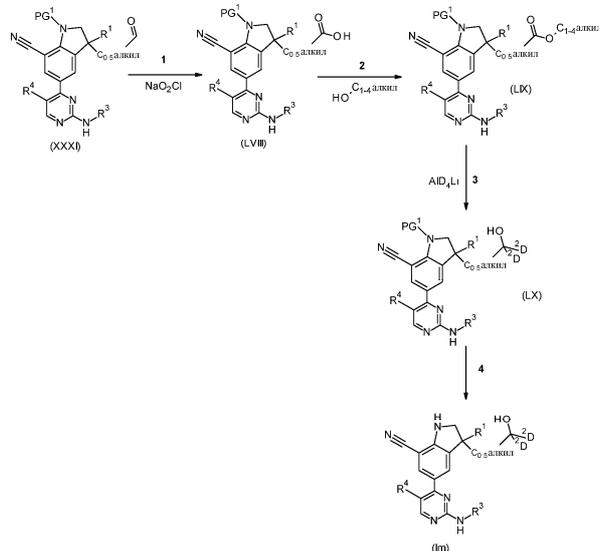
3: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран;

4: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или комнатная температура, или при кипении в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 125°C, и в течение подходящего времени, например в течение 3 ч.

Схема 13.

В общем, соединения формулы (I), где R² показан на схеме 13, Y обозначает CR⁴, и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Im), могут быть получены по следующей реакционной схеме 13. На схеме 13 PG¹ обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил. Все другие переменные на схеме 13 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 13 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, и в присутствии трет-бутилового спирта, 2-метил-2-бутена, дигидрофосфата натрия и дистиллированной воды,

2: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, и в присутствии 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиния 3-оксидгексафторфосфата (НАТУ) и диметиламинопиридина (DМАР), подходящего основания, такого как, например, DИРЕА, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид,

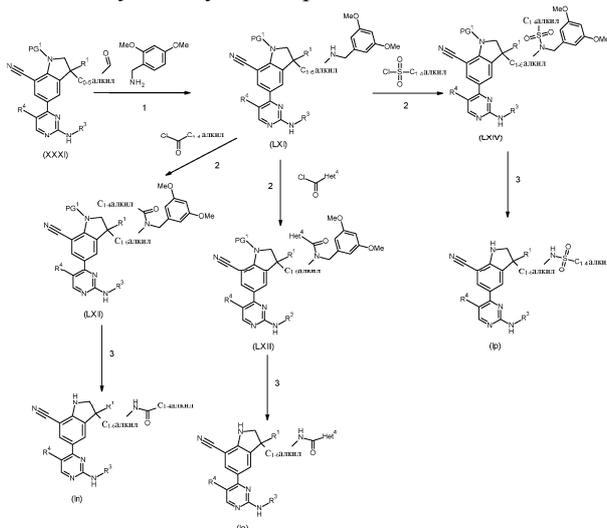
3: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран ("AlD₄Li" означает литийалюминийдейтерид),

4: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или комнатная температура, или при кипении в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 125°C, и в течение подходящего времени, например в течение 3 ч.

Схема 14.

В общем, соединения формулы (I), где R² обозначает C₁₋₆алкил, замещенный одним Het^{3a} или -NR^{6a}R^{6b}, где R^{6a} обозначает H, R^{6b} обозначает -C(=O)-C₁₋₄алкил; -C(=O)-Het⁴; -S(=O)₂-C₁₋₄алкил, Y обозначает CR⁴, и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (In), формулы (Io) и формулы (Ip), могут быть получены по следующей реакционной схеме 14. На схеме 14 PG¹ обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил. Все другие переменные на схеме 14 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 14 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорэтан;

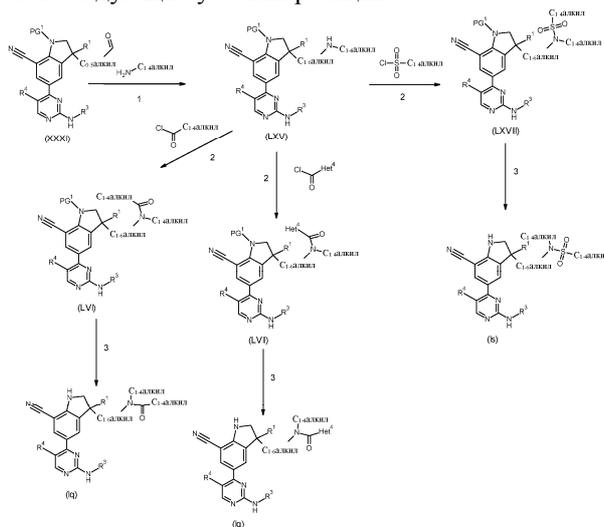
2: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран;

3: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан.

Схема 15.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним Het^{3a} или $-NR^{6a}R^{6b}$, где R^{6a} обозначает C_{1-4} алкил, R^{6b} обозначает $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; $-C(=O)-Het^4$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкил, Y обозначает CR^4 , и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Iq), формулы (Ir) и формулы (Is), могут быть получены по следующей реакционной схеме 15. На схеме 15 PG^1 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил. Все другие переменные на схеме 15 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 15 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорэтан;

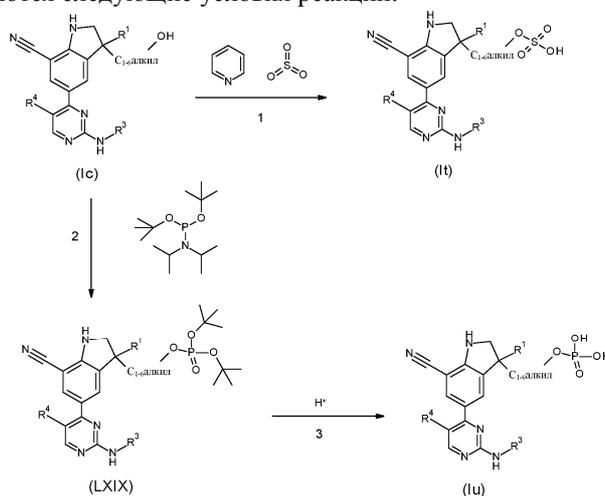
2: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран;

3: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан.

Схема 16.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним OR^{7d} , R^{7d} обозначает $-S(=O)_2-OH$ или $-P(=O)(OH)_2$, Y обозначает CR^4 , и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (It) и формулы (Iu), могут быть получены по следующей реакционной схеме 16. Все другие переменные на схеме 16 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 16 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид натрия;

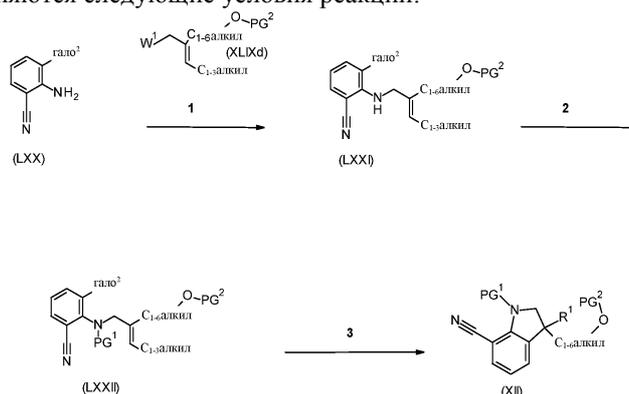
2: в присутствии подходящего реагента, такого как, например, тетразол, в присутствии подходящего окисляющего агента, такого как, например, мета-хлорпербензойная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил;

3: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в подходящей кислоте, такой как, например, соляная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил;

Схема 17.

В общем, интермедиаты формулы (XII), где все переменные имеют значение, охватываемое объемом данного изобретения, могут быть получены по следующей реакционной схеме 17.

На схеме 17 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре в пределах между -5 и 5°C в присутствии подходящего основания, такого как, например, трет-бутоксид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран;

2: при подходящей температуре в пределах между 65 и 70°C, в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилдикарбонат, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, 4-диметиламинопиридин (DMAP), и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран;

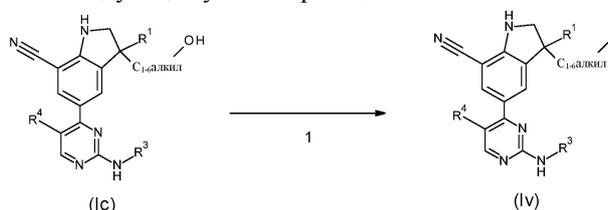
3: при подходящей температуре в пределах между 45 и 50°C, в присутствии ацетата натрия, дегидратированного формиата натрия и тетраэтиламмонийхлорида, подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) хлорид, необязательно в виде комплекса с дихлорметаном, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформа-

мид.

Схема 18.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одним R^5 , R^5 обозначает фтор, Y обозначает CR^4 , и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Iv), могут быть получены по следующей реакционной схеме 18. Все другие переменные на схеме 18 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 18 применяются следующие условия реакции:

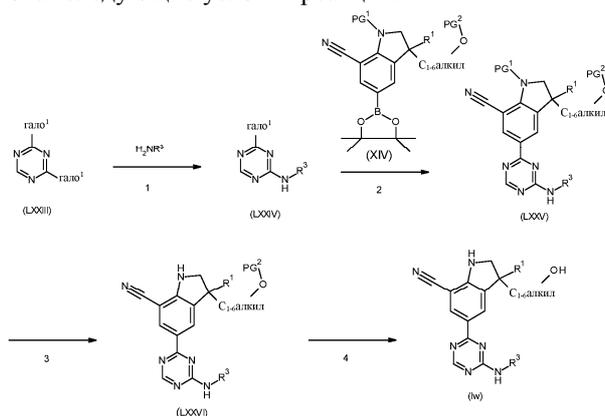


1: в присутствии подходящего фторирующего агента, такого как, например, диэтиламиносеры фторид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

Схема 19.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одной группой OH , Y обозначает N , и где все другие переменные имеют значение в соответствии с объемом данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Iw), могут быть получены по следующей реакционной схеме 19. На схеме 19 галоген¹ обозначает Cl , Br или I ; PG^1 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-(бутоксикарбонил) и PG^2 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутилдиметилсилил. Все другие переменные на схеме 19 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 19 применяются следующие условия реакции:



1: в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил;

2: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцена]дихлорпалладий(II), необязательно в виде комплекса с дихлорметаном, подходящего основания, такого как, например, основание в виде водного раствора гидрокарбоната, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

3: при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или комнатная температура, или при кипячении, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или водный раствор соляной кислоты, вместе с подходящим растворителем, таким как дихлорметан, метанол, этилацетат или 1,4-диоксан, или, альтернативно, в присутствии диоксида кремния в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 125°C, и в течение подходящего времени, например в течение 3 ч;

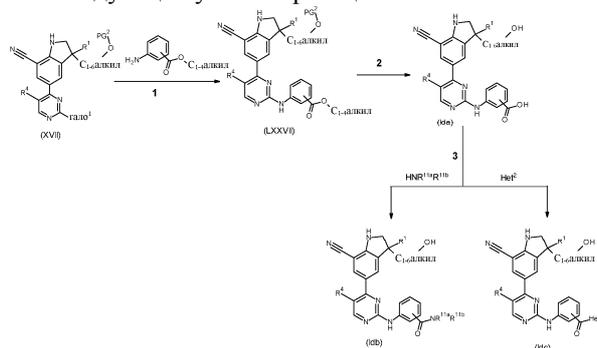
4: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего дилилирующего агента, такого как, например, тетра-н-бутиламмонийфторид, и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метилтетрагидрофуран или тетрагидрофуран.

Схема 20.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одной группой OH , R^3 обозначает фенил, замещенный $-C(=O)-R^{10}$ и необязательно замещенный другими заместителями, охватываемыми объемом данного изобретения, Y обозначает CR^4 , называемые в данной заявке соединениями формул (Ia), (Ib) и (Ic), могут быть получены по следующей реакционной схеме 20. На схеме 20 галоген¹ обозначает Cl , Br или I ; PG^1 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-

(бутоксикарбонил) и PG^2 обозначает подходящую защитную группу, такую как, например, трет-бутилдиметилсилил. Все другие переменные на схеме 20 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 20 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, $120^\circ C$, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфин)-1,1'-бинафтил (BINAP), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, необязательно под действием микроволнового излучения;

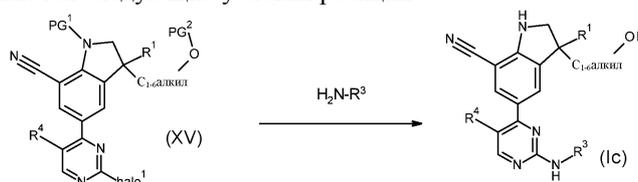
2: при подходящей температуре, такой как, например, $60^\circ C$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид лития, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь тетрагидрофурана и воды;

3: при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура, в присутствии подходящего реагента для реакции сочетания, такого как, например, гексафторфосфат 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU), подходящего основания, такого как, например, N,N-диизопропилэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид или дихлорметан.

Схема 21.

В общем, соединения формулы (I), где R^2 обозначает C_{1-6} алкил, замещенный одной группой OH , Y обозначает CR^4 , и где все другие переменные имеют значения согласно объему данного изобретения, называемые в данной заявке соединениями формулы (Ic), могут быть получены по следующей реакционной схеме 21. Все другие переменные на схеме 21 имеют значение, охватываемое данным изобретением.

На схеме 21 применяются следующие условия реакции:



1: при подходящей температуре, такой как, например, $90^\circ C$, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, *p*-толуолсульфокислота, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан.

Следует иметь в виду, что, там, где содержатся соответствующие функциональные группы, соединения различных формул или любые интермедиаты, применяемые для их получения, могут быть затем дериватизированы по одному или более стандартным методам синтеза с использованием реакций конденсации, замещения, окисления, восстановления или расщепления. Подходы к конкретным видам замещения включают обычное алкилирование, арилирование, гетероарилирование, ацилирование, сульфонилирование, галогенирование, нитрование, формилирование и сочетание этих модификаций.

Соединения формулы (I) могут быть синтезированы в виде рацемических смесей энантиомеров, которые могут быть отделены один от другого следующими известными методами разрешения. Рацемические соединения формулы (I), содержащие атом азота основания, могут быть превращены в соответствующие диастереомерные смеси солей по реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные диастереомерные солевые формы затем разделяются, например, путем селективной или фракционной кристаллизации и из них при помощи щелочи выделяются энантиомеры. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с использованием стационарной хиральной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы могут быть также получены из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм надлежащих исходных веществ, при условии, что реакция проходит стереоспецифически.

При получении соединений по настоящему изобретению может быть необходимой защита труднодоступных функциональных групп (например, первичных и вторичных аминогрупп) интермедиатов. Не-

обходимость такой защиты сильно зависит от природы удаленных функциональных групп и условий способов получения. Подходящими защитными группами для аминогрупп (NH-Pg) являются ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилэнокси-карбонил (Fmoc). Необходимость такой защиты легко определяется специалистом в данной области. Общее описание защитных групп и их применения см. в монографии T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups I N Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

Фармакология.

Было установлено, что соединения согласно настоящему изобретению ингибируют индуцируемую NF-κB киназу (NIK - известна также как MAP3K14). Некоторые из соединений по данному изобретению могут подвергаться метаболизму с получением более активной формы 1 N vivo (пролекарства). Следовательно, соединения по изобретению и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, могут быть полезными для лечения или профилактики заболеваний, таких как рак, воспалительные заболевания, метаболические расстройства, включая ожирение и диабет, и аутоиммунные заболевания. В частности, соединения по изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут быть полезными при лечении гематологических злокачественных новообразований или солидной опухоли. Согласно конкретному варианту указанные гематологические злокачественные новообразования выбраны из группы, состоящей из множественной миеломы, лимфомы не-Ходжкина, лимфомы Ходжкина, Т-клеточного лейкоза, лимфомы, связанной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани, большой диффузной В-клеточной лимфомы и лимфомы из клеток мантийной зоны. Согласно другому конкретному варианту данного изобретения солидный рак выбран из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака молочной железы, меланомы и немелкоклеточного рака легкого.

Примеры раковых заболеваний, которые можно лечить (или которые ингибируются), включают, но без ограничения, карциному, например карциному мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки (например, колоректальные карциномы, такие как аденокарцинома толстой кишки, аденома толстой кишки), почки, уротелиальную карциному, карциному матки, эпидермиса, печени, легкого (например, аденокарциному, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого, сквамозный рак легкого), пищевода, головы и шеи, желчного пузыря, яичника, щитовидной железы (например, экзокринную панкреатическую карциному), желудка, рак желудочно-кишечного тракта (известен также как рак желудка), (например, гастроинтестинальная стромальная опухоль), рак шейки матки, эндометрия, щитовидной железы, простаты или кожи (например, сквамозно-клеточная карцинома или дерматофибросаркома выбухающая; рак гипофиза, опухоль кроветворной ткани лимфатической системы, например лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточная лимфома (например, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны), Т-клеточный лейкоз/лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому не-Ходжкина, волосато-клеточную лимфому или лимфому Беркитта; опухоль кроветворной миелоидной ткани, например лейкоз, острый и хронический миелогенные лейкозы, хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), миелопролиферативное расстройство, миелопролиферативный синдром, миелодиспластический синдром или промиелоцитарный лейкоз; множественную миелому; фолликулярный рак щитовидной железы; гепатоклеточный рак, опухоль мезенхимального происхождения (например, саркома Эвинга), например фибросаркому или рабдомиосаркому, опухоль центральной или периферической нервной системы, например астроцитому, нейробластому, глиому (такую как мультиформная глиобластома) или шванному; меланому; семиному; тератоканциному; остеосаркому; ксеродерму пигментную; кератоакантому; фолликулярный рак щитовидной железы; или саркому Капоши.

Конкретные примеры раковых заболеваний, которые можно лечить (или которые ингибируются), включают В-клеточные злокачественные новообразования, такие как множественная миелома, лимфома Ходжкина, лимфома клеток мантийной зоны, диффузная В-крупноклеточная лимфома или хронический лимфоцитарный лейкоз, с мутациями в неканоническом сигнальном пути NFκB (например, в генах NIK (MAP3K14), TRAF3, TRAF2, BIRC2 или BIRC3).

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, фармацевтически приемлемым аддитивным солям и сольватам для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение относится также к применению соединения формулы (I), его таутомеру и стереоизомерной форме, фармацевтически приемлемой аддитивной соли и сольвату, или фармацевтической композиции по изобретению для приготовления лекарственного средства.

Настоящее изобретение относится также к соединению формулы (I), его таутомеру и стереоизомерной форме, фармацевтически приемлемой аддитивной соли и сольвату, или к фармацевтической композиции по изобретению для применения при лечении, профилактики, облегчения, регулирования или уменьшения риска заболеваний, ассоциированных с дисфункцией индуцируемой NF-κB киназы у млекопитающего, включая человека, при этом их лечение или профилактика подвержены влиянию или облегчаются путем ингибирования индуцируемой NF-κB киназы.

Настоящее изобретение относится также к применению соединения формулы (I), его таутомера и

стереоизомерной формы, фармацевтически приемлемой аддитивной соли и сольвата, или фармацевтической композиции по изобретению для применения при приготовлении лекарственного средства для лечения, профилактики, облегчения, регулирования или уменьшения риска заболеваний, ассоциированных с дисфункцией индуцируемой NF-κB киназы у млекопитающего, включая человека, при этом их лечение или профилактика подвержены влиянию или облегчается путем ингибирования индуцируемой NF-κB киназы.

Настоящее изобретение относится также к применению соединения формулы (I), его таутомера и стереоизомерной формы, фармацевтически приемлемой аддитивной соли и сольвата для применения для лечения или профилактики любого из заболеваний, упомянутых ранее в данной заявке.

Настоящее изобретение относится также к применению соединения формулы (I), его таутомера и стереоизомерной формы, фармацевтически приемлемой аддитивной соли и сольвата для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики любого из заболеваний, упомянутых ранее в данной заявке.

Соединения по данному изобретению могут вводиться млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или профилактики любого из заболеваний, упомянутых ранее в данной заявке.

Ввиду полезности соединения формулы (I), его таутомера и стереоизомерной формы, фармацевтически приемлемой аддитивной соли и сольвата в данной заявке предусмотрен способ лечения теплокровных животных, включая людей, страдающих от любого из заболеваний, упомянутых ранее в данной заявке.

Указанный способ включает введение, а именно, системное или топическое введение, предпочтительно пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его таутомера и стереоизомерной формы, фармацевтически приемлемой аддитивной соли и сольвата теплокровным животным, включая людей.

Следовательно, настоящее изобретение также относится к способу лечения любого из заболеваний, упомянутых ранее в данной заявке, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению пациенту, который нуждается в этом.

Специалисту в данной области очевидно, что терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению означает количество, достаточное для наличия терапевтической активности и что это количество меняется среди прочего в зависимости от вида болезни, концентрации этого соединения в терапевтическом составе и состояния пациента. Вообще количество соединения по данному изобретению, которое нужно ввести в качестве терапевтического агента, для лечения заболеваний, указанных в данной заявке, будет определяться от случая к случаю лечащим врачом.

Специалист по лечению таких заболеваний может определить эффективное терапевтическое ежедневное количество по результатам тестов, описанных ниже в данной заявке. Эффективное терапевтическое ежедневное количество составляет от примерно 0.005 до 50 мг/кг, в частности от 0.01 до 50 мг/кг веса, более конкретно от 0.01 до 25 мг/кг веса, предпочтительно от примерно 0.01 до примерно 15 мг/кг мг/кг, более предпочтительно от примерно 0.01 до примерно 10 мг/кг, еще более предпочтительно от примерно 0.01 до примерно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно примерно 0.05 до примерно 1 мг/кг веса пациента. Конкретное эффективное терапевтическое ежедневное количество может составлять от примерно 10 веса до 40 мг/кг веса пациента. Конкретное эффективное терапевтическое ежедневное количество может составлять 1, 2, 4 или 8 мг/кг веса. Количество соединения по настоящему изобретению, называемого в данной заявке активным ингредиентом, которое требуется для достижения терапевтического эффекта, может меняться от случая к случаю, в зависимости, например, от конкретного соединения, пути введения, возраста и состояния реципиента и конкретного заболевания или расстройства, подвергающихся лечению. Способ лечения может также включать введение активного ингредиента по схеме от одного до четырех приемов в день. В этих способах лечения соединения по данному изобретению предпочтительно до введения вводят в состав рецептуры. Как описано ниже, подходящие фармацевтические составы получают известными методами, используя хорошо известные и легкодоступные ингредиенты.

Настоящее изобретение предусматривает также композиции для профилактики или лечения заболеваний, указанных в данной заявке. Указанные композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его таутомера и стереоизомерной формы, фармацевтически аддитивной приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Хотя можно вводить один активный ингредиент, предпочтительно применять его в виде фармацевтической композиции. Соответственно настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и быть не вредными для реципиентов.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть приготовлены любыми методами, известными в фармацевтической отрасли, с применением методов, например, описанных в публикации Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, см. особенно Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Терапевтически эффективное количество

конкретного соединения, в виде основания или в виде аддитивной соли, в качестве активного ингредиента соединяется в однородной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, который может быть в самых разнообразных формах в зависимости от вида препарата, который желательно вводить. Желательно, чтобы эти фармацевтические композиции были в виде однократных лекарственных форм, предпочтительно для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или топического введения, такого как введение путем ингаляции, в виде спрея для носа, глазных капель или при помощи крема, геля, шампуня или т.п. Например, при приготовлении композиции в виде оральной лекарственной формы может быть использована любая из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае оральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы: или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие, дезинтегрирующие агенты и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря легкости их введения таблетки и капсулы представляют наиболее предпочтительную оральную лекарственную форму, когда применяются твердые фармацевтические носители. В случае парентеральных композиций носитель обычно включает стерильную воду, по крайней мере большую его часть, хотя могут быть включены другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, могут быть приготовлены растворы для инъекций, в которых носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы, когда могут применяться соответствующие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает агент, улучшающий проницаемость, и/или подходящий смачивающий агент, необязательно соединенные с подходящими добавками любой природы в небольших количествах, эти добавки не оказывают любого значительного неблагоприятного действия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и/или могут быть полезными при приготовлении желаемых композиций. Эти композиции можно вводить различными путями, например, в виде трансдермального пластыря, капельно или в виде мази.

Особенно предпочтительно готовить вышеупомянутые фармацевтические композиции в виде единичной дозированной формы для легкого введения и однородности дозирования. Термин "единичная дозированная форма", используемый в описании и формуле изобретения данной заявки, относится к физически дискретным формам, пригодным для однократного дозирования, причем каждая единица содержит заранее заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желательного терапевтического эффекта вместе с требуемым фармацевтическим носителем. Примеры таких единичных дозированных форм включают таблетки (включая таблетки с насечкой и таблетки с покрытием), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, растворы или суспензии для инъекций, введения количества, измеряемого чайной ложкой, столовой ложкой и т.п. и множественные их части.

Настоящее изобретение можно применять для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение, или топического введения, такого как введение путем ингаляции, в виде спрея для носа, глазных капель или при помощи крема, геля, шампуня или т.п. Предпочтительно вводить соединения перорально. Точность доз и частота введения зависят от используемого конкретного соединения формулы (I), конкретного состояния, подвергающегося лечению, степени серьезности состояния, подвергающегося лечению, возраста, веса, пола, степени развития заболевания и общего физического состояния конкретного пациента, а также другого вида лечения, которому может подвергаться пациент, как хорошо известно специалистам в данной области. Кроме того, очевидно, что указанное эффективное ежедневное количество может быть уменьшено или увеличено в зависимости от отклика субъекта, подвергающегося лечению и/или в зависимости от оценки врача, прописывающего соединения по данному изобретению.

Соединения по данному изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Комбинированная терапия включает введение единичной фармацевтической лекарственной формы, которая содержит соединение по данному изобретению и один или более дополнительных терапевтических агентов, а также введение соединения по данному изобретению и каждого дополнительного терапевтического агента в виде их отдельных фармацевтических лекарственных форм. Например, соединение по данному изобретению и терапевтический агент могут вводиться пациенту вместе в виде одной оральной дозированной формы, такой как таблетка или капсула, или каждый агент можно вводить в виде отдельных оральных фармацевтических лекарственных форм.

Следовательно, один из вариантов данного изобретения относится к продукту, содержащему в качестве первого активного агента соединение по изобретению и в качестве второго активного ингредиента один или более медицинских препаратов, более конкретно, один или более противораковых агентов или адъювантов в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения пациентов, страдающих от рака.

Соответственно для лечения состояний, указанных выше в данной заявке, соединения по изобретению преимущественно могут использоваться в комбинации с одним или более другими лекарственными агентами (называемыми также терапевтическими агентами), более конкретно с другими противораковыми агентами или адъювантами, используемыми для лечения рака. Примеры противораковых агентов или

адьювантов (дополнительных агентов в терапии) включают, но без ограничения:

- координационные соединения платины, например цисплатин, необязательно соединенный с амифостинном, карбоплатином или оксаплатином;

- таксаны, например паклитаксел, частицы паклитаксела, связанного с белком (Abraxane™), или доцетаксел;

- ингибиторы топоизомеразы I, такие как соединения камптотецина, например иринотекан, SN-38, топотекан, топотекана гидрохлорид;

- ингибиторы топоизомеразы II, такие как противоопухолевые эпиподофиллотоксины или производные подофиллотоксина, например этопозид, этопозид фосфат или тенопозид;

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

- противоопухолевые производные нуклеозидов, например, 5-флуорацил, лейковорин, гемцитабин, гемцитабина гидрохлорид, капецитабин, кладрибин, флударабин, неларабин;

- алкилирующие агенты, такие как хлорметин или нитрозомочевина, например циклофосфамид, хлорамбуцил, кармустин, тиотетпа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамин, бусульфид, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид, необязательно в комбинации с месна, пипоброманом, прокарабазином, стрептозоцином, темозоломидом, урацилом;

- противоопухолевые производные антрациклина, например даунорубин, доксорубин, необязательно в комбинации с дексразоксаном, доксилом, идарубицином, митоксантроном, эпирубицином, эпирубина гидрохлоридом, валрубицином;

- молекулы, которые нацелены на рецептор IGF-1, например пикроподофилин;

- производные тетракарбина, например тетракарбин А;

- глюкокортикоиды, например преднизон;

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

- антагонисты рецепторов эстрогена или селективные модуляторы рецепторов эстрогена или ингибиторы синтеза эстрогена, например тамоксифен, фулвестрант, торемифен, дролоксифен, фазлодекс, ралоксифен или летрозол;

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

- дифференцирующие агенты, такие как ретиноиды, витамин D или ретиноевая кислота и блокаторы метаболизма ретиноевой кислоты (RAMBA), например аккутан;

- ингибиторы ДНК метилтрансферазы, например азацитидин или децитабин;

- антифолаты, например пеметрексед натрия;

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

- антиметаболиты, например клофарабин, аминоптерин, цитозин арабинозид или метотрексат, азацитидин, цитарабин, флоксурин, пентостатин, тиогуанин;

- агенты индукции апоптоза и антиангиогенные агенты, такие как ингибиторы Vcl-2, например YC 137, BH 312, AVT 737, госсипол, HA 14-1, TW 37 или декановая кислота;

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

- ингибиторы киназ, например ингибиторы EGFR (рецептор эпителиального (фактора роста, МТК1 (многоцелевые ингибиторы киназ), ингибиторы mTOR, например флавоперидол, иматиниб мезилат, эрлотиниб, gefitinib, дазатиниб, лапатиниб, лапатиниб дитозилат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниб малеат, темсиролимус;

- ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;

- ингибиторы гистон-деацетилазы (HDAC), например бутират натрия, субероиланилид гидроксамовой кислоты (SANA), депсипептид (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, квизиностат, трихостатин А, вориноностат;

- ингибиторы сигнального пути убиквитин-протеасомы, например PS-341, велкад (MLN-341) или бортезомиб;

- йонделис;

- ингибиторы теломеразы, например теломестатин;

- ингибиторы матричной металлопротеиназы, например батимастан, маримастан, приностан или метастат;

- рекомбинантные интерлейкины, например алдеслейкин, денилейкин дифтитокс, интерферон альфа 2a, интерферон альфа 2b, пэгинтерферон альфа 2b;

- ингибиторы МАРК;

- ретиноиды, например алитретиноин, бексаротен, третиноин;

- триоксид мышьяка;

- аспарагиназа;

- стероиды, например дромостанолон припионат, мегестрол ацетат, нандролон (деканоат, фенпропионат), дексаметазон;

агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, например абареликс, госсерелин ацетат, гистрелин ацетат, лейпролид ацетат;
 талидомид, леналидомид;
 меркаптопурин, митотан, памидронат, пэгдемаза, пэгаспаргаза, расбуриказа;
 миметики ВНЗ, например АВТ-199;
 ингибиторы МЕК, например PD98059, AZD6244, CI-1040;
 аналоги колониестимулирующего фактора, например филграстим, пэгфилграстим, сарграмостим, эритропозтин или его аналоги (например, дарбепозтин альфа); интерлейкин 11; опрелвекин; золедронат, золедроновая кислота; фентанил; бисфосфонат; палефермин;
 стероидный ингибитор цитохром Р450-зависимой 17-альфа-гидроксилаза-17,20-лиазы (СYP17), например абиратерон, абиратерон ацетат.

Один или более лекарственных агентов и соединение по данному изобретению могут вводиться одновременно (например, в виде отдельных или единой композиций) или последовательно в любом порядке. В последнем случае два или более соединений будут вводиться в течение определенного периода и в количестве и способом, которые достаточны для того, чтобы обеспечить преимущественный или синергический эффект. Следует иметь в виду, что предпочтительные способ или порядок введения и соответствующие величины доз и схемы лечения для каждого компонента комбинации будут зависеть от вида вводимых конкретного медицинского агента и соединения по данному изобретению, способа введения, вида конкретной опухоли, подвергающейся лечению, и конкретного хозяина, подвергающегося лечению. Оптимальный способ и порядок введения и величина доз, и схема приема могут быть легко определены специалистами в данной области с использованием общепринятых методов и информации, приведенной в данной заявке.

Весовое отношение соединения по данному изобретению и одного или более других противоракового (ых) агента (агентов), когда применяют их в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области. Указанное отношение и точная дозировка и частота приема зависят от вида используемых конкретного соединения по изобретению и другого противоракового агента (агентов), конкретного состояния, подвергающегося лечению, степени серьезности состояния, подвергающегося лечению, возраста, веса, пола, питания, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также вида других лекарств, которые может принимать пациент, что хорошо известно специалистам в данной области. Кроме того, очевидно, что эффективное ежедневное количество может быть уменьшено или увеличено в зависимости от отклика субъекта, подвергающегося лечению и/или в зависимости от оценки врача, прописывающего соединения по данному изобретению. Конкретное весовое отношение соединения формулы (I) и другого противоракового агента может быть в пределах 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 вводится в дозе от 1 до 500 мг/м² площади поверхности тела, например от 50 до 400 мг/м², конкретно для цисплатина в дозе примерно 75 мг/м² и для карбоплатина в дозе примерно 300 мг/м² во время курса лечения.

Таксан преимущественно вводится в дозе от 50 до 400 мг/м² площади поверхности тела, например от 75 до 250 мг/м², конкретно для паклитаксела в дозе от примерно 175 до 250 мг/м² и для доцетаксела от примерно 75 до 150 мг/м² во время курса лечения.

Камптотецины преимущественно вводятся в дозе от 0.1 до 400 мг/м² площади поверхности тела, например от 1 до 300 мг/м², конкретно для иринотекана в дозе от примерно 100 до 350 мг/м² и для топоптекана от примерно 1 до 2 мг/м² во время курса лечения.

Противоопухолевое производное подофиллотоксина преимущественно вводится в дозе от 30 до 300 мг/м² площади поверхности тела, например от 50 до 250 мг/м², конкретно для этопозида в дозе от примерно 35 до 100 мг/м² и для тенипозида от примерно 50 до 250 мг/м² во время курса лечения.

Противоопухолевый винка-алкалоид преимущественно вводится в дозе от 2 до 30 мг/м² площади поверхности тела, например для винбластина в дозе от примерно 3 до 12 мг/м², для винкристина в дозе от примерно 1 до 2 мг/м² и для винорелбина в дозе от примерно 10 до 30 мг/м² во время курса лечения.

Противоопухолевое производное нуклеозида преимущественно вводится в дозе от 200 до 2500 мг/м² площади поверхности тела, например от 700 до 1500 мг/м², конкретно для 5-FU в дозе от 200 до 500 мг/м², для гемцитабина в дозе от примерно 800 до 1200 мг/м² и для капецитабина примерно от 1000 до 2500 мг/м² во время курса лечения.

Алкилирующие агенты, такие как хлорметин или нитрозомочевина, во время курса лечения преимущественно вводятся в дозе от 100 до 500 мг/м² площади поверхности тела, например в дозе от 120 до 200 мг/м² конкретно в случае циклофосфида в дозе от примерно 100 до 500 мг/м², в случае хлорамбуцила в дозе от примерно 0.1 до 0.2 мг/кг, в случае кармустина в дозе от примерно 150 до 200 мг/м² и в случае ломустина в дозе от примерно 100 до 150 мг/м².

Противоопухолевое производное антрациклина во время курса лечения преимущественно вводится в дозе от 10 до 75 мг/м² площади поверхности тела, например от 15 до 60 мг/м², конкретно в случае доксорубина в дозе от примерно 40 до 75 мг/м², в случае даунорубина в дозе от примерно 25 до 45 мг/м² и в случае идарубина в дозе от примерно 10 до 15 мг/м².

Антиэстрогенный агент преимущественно вводится в дозе от примерно 1 до 100 мг ежедневно в зависимости от конкретного агента и состояния, подвергающегося лечению. Тамоксифен преимущественно вводят перорально в дозе от 5 до 50 мг, предпочтительно от 10 до 20 мг дважды в день, продолжая лечение в течение времени, достаточного для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Торемифен преимущественно вводят перорально в дозе примерно 60 мг один раз в день, продолжая лечение в течение времени, достаточного для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Анастрозол преимущественно вводят перорально в дозе примерно 1 мг один раз в день. Дролоксифен преимущественно вводят перорально в дозе примерно 20-100 мг один раз в день. Ралоксифен преимущественно вводят перорально в дозе примерно 60 мг один раз в день. Эксеместан преимущественно вводят перорально в дозе примерно 25 мг один раз в день.

Антитела преимущественно вводят в дозе примерно от 1 до 5 мг/м² площади поверхности тела или, как известно из уровня техники, при наличии различий. Трастузумаб преимущественно вводят в дозе от 1 до 5 мг/м² площади поверхности тела, конкретно от 2 до 4 мг/м² во время курса лечения.

Эти дозы можно вводить, например, один раз, два раза или более во время курса лечения, который можно повторять, например, каждые 7, 14, 21 или 28 дней.

Далее настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Примеры

Несколько способов получения соединений по изобретению иллюстрируются следующими примерами. Если не отмечено иное, все исходные материалы были получены от коммерческих поставщиков и использовались без дальнейшей очистки.

Далее в данной заявке термины: "ACN" означает ацетонитрил, "AcOH" означает уксусную кислоту, "AcCl" означает ацетилхлорид, "Ar" означает аргон, "BINAP" означает 2,2'-бис-(дифенилфосфин)-1,1'-бинафтил, "BOC" или "Boc" означает трет-бутоксикарбонил, "Boc₂O" означает ди-трет-бутилдикарбонат, "celite® (целит)" означает диатомовую землю, "DCM" означает дихлорметан, "DIEA" или "DIPEA" означает диизопропилэтиламин, "DiPE" означает диизопропиловый эфир, "h" означает час (часы), "мин" означает минута (минуты), "DMAP" означает диметиламинопиридин, "DMF" означает диметилформамид, "Et₂O" означает диэтиловый эфир, "EtOAc" или "AcOEt" означает этилацетат, "HPLC" означает высокоэффективная жидкостная хроматография, "iPrNH₂" означает изопропиламин, "iPrOH" означает изопропиловый спирт, "KHMDS" означает бис-(триметилсилил)амид калия, "HATU" означает гексафторфосфат 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида, "LC/MS" означает жидкостная хроматография с масс-спектрометрией; "LiHMDS" означает бис-(триметилсилил)амид лития, "Me" означает метил, "Me-THF" означает 2-метилтетрагидрофуран, "MeOH" означает метанол, "NBS" означает N-бромсукцинимид, "NCS" означает N-хлорсукцинимид, "NMR" означает ядерный магнитный резонанс, "Pd/C 10%" означает палладий на угле с концентрацией 10%, "Pd(OAc)₂" означает ацетат палладия(II), "Pd(PPh₃)₂Cl₂" означает бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид "Pd(PPh₃)₄" означает тетракис(трифенил)палладий(0), "Pd(dppf)Cl₂" или "PdCl₂dppf" означает [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II), "Pd(t-Bu₃P)₂" означает бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), "rt" означает комнатная температура, "SFC" означает хроматография со сверхкритической подвижной фазой, "ee" означает энантиомерный избыток, "TBAF" означает тетрабутиламмонийфторид, "tBDMS", "TBDMS" или "SMDBT" означает трет-бутилдиметилсилил, "TEA" или г "Et₃N" означает триэтиламин, "TFA" означает трифторуксусная кислота, "THF" означает тетрагидрофуран, "CV" означает объем колонки, "Quant." означает количественный, "o/n" означает в течение ночи, "@" означает "в", "eq." или "equiv." означает эквивалент (ы), "Psi" означает фунты на квадратный дюйм (давление), "M.P.", "MP" или "m.p." означает температура плавления, "OR" означает оптическое вращение, "DSC" означает дифференциальная сканирующая калориметрия. Когда стереоцентр указан как "RS", это означает, что была получена рацемическая смесь. Такие соединения, как соединение 39 и соединение 124, которые имеют два стереоцентра, указанные как "RS" были получены в виде смеси диастереоизомеров.

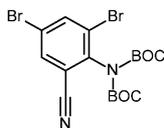
Специалисту хорошо известно, что защитные группы, такие как TBDMS, могут быть легко удалены при помощи TBAF в среде различных растворителей, таких как, например, THF. Точно так же, условия для удаления защитных групп BOC хорошо известны специалисту в данной области, обычно используется, например, TFA в растворителе, таком как, например, DCM, или HCl в растворителе, таком как, например, диоксан.

Для специалиста в данной области очевидно, что в некоторых случаях, когда в конце экспериментального протокола получается органический слой, этот органический слой необходимо сушить с помощью типичного осушающего агента, такого как, например, MgSO₄, или путем азеотропной отгонки, и выпаривать растворитель перед применением полученного продукта в качестве исходного вещества на следующей стадии реакции.

А. Получение интермедиатов.

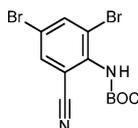
Пример А1.

Получение интермедиата 1

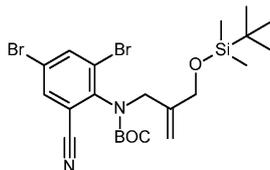


К раствору 2,4-дибром-6-циананилина (200.00 г, 724.82 ммоль) и DMAP (17.71 г, 144.96 ммоль) в DCM (3 л), добавляли Woc_2O (474.58 г, 2.17 моль) и перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 4 ч. Сырую смесь последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2 × 1 л) и рассолом (2×1 л), сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением 323 г интермедиата 1 (выход 56%, твердый продукт желтого цвета, степень чистоты 86% по данным LC/MS). Этот продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Получение интермедиата 2



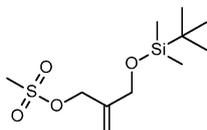
Смесь интермедиата 1 (620.00 г, 1.30 моль) и K_2CO_3 (539.02 г, 3.90 моль) в MeOH (6 л) перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток растворяли в EtOAc (4 л) и промывали органический слой рассолом (2 л), сушили над MgSO_4 и отфильтровывали. Фильтрат выпаривали в вакууме до 1/8 растворителя, фильтровали, собирая твердый продукт и сушили его при пониженном давлении с получением 300 г интермедиата 2 (выход 60%, твердый продукт желтого цвета). Этот продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.



Получение интермедиата 3.

Интермедиат 2 (100.00 г, 265.93 ммоль), 2-(((трет-бутилдиметилсиланил)окси)-метил)проп-2-ен-1-ол (80.72 г, 398.90 ммоль) и трибутилфосфан (107.61 г, 531.86 ммоль) растворяли в THF (2 л) и охлаждали до 0°C. По каплям в атмосфере N_2 добавляли раствор 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидина (147.61 г, 585.05 ммоль) в THF (50 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при 25°C в течение 12 ч. Полученную смесь растирали с петролейным эфиром (3 л), фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток растворяли в EtOAc (6 л), последовательно промывали водой (2×2 л) и рассолом (2×2 л), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Проводили параллельно три реакции (100 г каждая). Полученные остатки очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiO_2 , подвижная фаза: петролейный эфир/ EtOAc , 10:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель до сухого состояния в вакууме с получением 350 г интермедиата 3 (выход 78%, масло желтого цвета).

Получение интермедиата 3а



Триэтиламин (196.3 мл, 1.408 моль) добавляли к раствору 2-(((трет-бутилдиметилсиланил)окси)метил)проп-2-ен-1-ола (114 г, 563.3 ммоль) в DCM (1 л) при 0°C. К смеси медленно добавляли метансульфонилхлорид (56.0 мл, 704.2 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакцию заканчивали добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (500 мл × 2). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc , градиент от 0/100 до 5/1) с получением 50 г (32%; светло-желтое масло) интермедиата 3а.

Альтернативное получение интермедиата 3а.

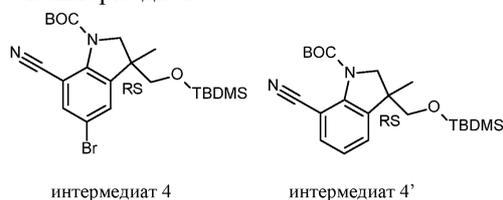
Раствор 1,3-гидрокси-2-метилпропана (100 г) в сухом THF (200 мл) по каплям при 0°C добавляли к суспензии гидроксида натрия (0.95 экв.) в сухом THF (600 мл). Через 30 мин к смеси по каплям добавляли раствор трет-бутилдиметилсилилхлорида (0.95 экв.) в сухом THF (200 мл). Примерно через 18 ч при 0-5°C после того, как реакция завершилась по данным GC, медленно добавляли воду (500 мл), поддерживая температуру между 0 и 5°C. После разделения фаз водный слой экстрагировали этилацетатом (500

мл) и соединенные органические слои промывали водой (500 мл). Органическую фазу концентрировали до получения остатка, который сушили методом азеотропной сушки совместным выпариванием с THF, получая 252.7 г сырого защищенного одной группой TBDMS диола. Часть диола, защищенного одной группой TBDMS (152.4 г), растворяли в сухом дихлорметане (610 мл) и добавляли триэтиламин (1.4 экв.). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли метансульфоновый ангидрид (1.2 экв.) в виде раствора в дихлорметане (950 мл), и смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре между -5 и 5°C. Добавляли дополнительную аликвоту метансульфонового ангидрида (0.1 экв.) и триэтиламин (0.2 экв.) и еще через 1 ч добавляли воду (500 мл). После разделения фаз органический слой дважды промывали водой (500 мл) и концентрировали до получения остатка, который повторно разбавляли THF и частично концентрировали с получением раствора интермедиата 3а (311.1 г, 57 вес% интермедиата 3а в растворе).

Альтернативное получение интермедиата 3.

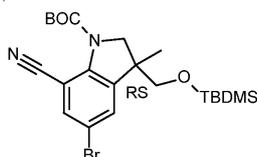
Интермедиат 2 (140 г; 372.3 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1.3 л). Добавляли интермедиат 3а (104.4 г; 372.3 ммоль), карбонат калия (128.6 г; 930.7 ммоль) и йодид натрия (5.58 г; 37.2 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (1 л) и экстрагировали этилацетатом (1 л × 2). Соединенные органические фазы промывали рассолом (1 л), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc, градиент от 100/0 до 40/1) с получением 180 г (86%; прозрачное масло) интермедиата 3.

Получение интермедиата 4 и интермедиата 4'



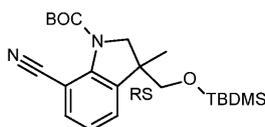
Суспензию интермедиата 3 (120.00 г, 214.14 ммоль), ацетата натрия (45.67 г, 556.76 ммоль), формиата натрия (37.86 г, 556.76 ммоль), Pd(OAc)₂ (4.81 г, 21.41 ммоль) и тетраэтиламмоний хлорида (44.35 г, 267.67 ммоль) в DMF (1.26 л) дегазировали в вакууме, промывали Ag три раза и перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Полученную смесь отфильтровывали через целит (celite®) и твердый продукт промывали DCM (2 л). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в этилацетате (4 л), последовательно промывали водой (2×2 л) и рассолом (2×2 л), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiO₂, подвижная фаза: петролейный эфир/EtOAc, 15:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха в вакууме с получением смеси интермедиатов 5 и 5'. Параллельно осуществляли три реакции (каждую с применением 100-120 интермедиата 3), которые в целом дали 160 г смеси интермедиатов 4 и 4', содержащей 38% интермедиата 4 (по данным LC/MS).

Альтернативное получение интермедиата 4



К смеси интермедиатов 4 и 4' в CH₃CN (1.60 л), добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (212.20 г, 1.19 моль) и перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли выпариванием при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (2 л), последовательно промывали NaHCO₃ (2×1 л) и рассолом (2×1 л), сушили над MgSO₄ и отфильтровывали. Фильтрат выпаривали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiO₂, подвижная фаза: петролейный эфир/EtOAc, 50:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха в вакууме с получением 110.00 г интермедиата 4 (выход 56%, желтое масло, степень чистоты 97% по данным LC/MS).

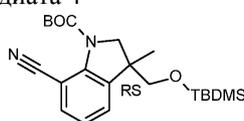
Альтернативное получение интермедиата 4'



К раствору интермедиата 3 (295.00 г, 473.70 ммоль), ацетата натрия (101.05 г, 1.23 моль), дигидрата формиата натрия (128.15 г, 1.23 моль) и комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцен]палладия(II) хлорида с дихлорметаном (19.34 г, 23.70 ммоль) в DMF (2 л), в атмосфере N₂ при rt добавляли тетра-N-бутиламмонийхлорид (164.60 г, 592.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при

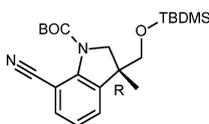
60°C, затем фильтровали через целит и твердый продукт промывали DCM (400 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в EtOAc (4 л) и органический слой последовательно промывали водой (2 л) и рассолом (2 л), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали с получением сырого продукта в виде черного масла. Этот остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiO₂, подвижная фаза: петролейный эфир/EtOAc, градиент от 100:0 до 10:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха в вакууме с получением 155 г интермедиата 4' (выход 70%, желтое масло).

Альтернативное получение интермедиата 4'



Интермедиат 550 (50.0 г) растворяли в DMF (250 мл). Добавляли дегидратированный формиат натрия (2.6 экв.), ацетат натрия (2.6 экв.), тетраэтиламмонийхлорид (1.25 экв.) и ацетат палладия (0.05 экв.). Смесь дегазировали с помощью азота (3 раза) и затем нагревали при 45-50°C до полной конверсии (обычно 24 ч с мониторингом методом HPLC). Затем добавляли воду (350 мл) с последующим добавлением гептана (350 мл). Смесь отфильтровывали и после разделения фаз водный слой экстрагировали гептаном (350 мл). Соединенные органические слои промывали водой (250 мл) и затем фильтровали через диатомовую землю (25 г; диатомит). Фильтрат концентрировали до получения объема 100-150 мл, охлаждали до температуры -10 - -5°C в течение 2 ч и фильтровали с получением 37.6 г интермедиата 4'. Дополнительное количество интермедиата 4' могло быть выделено путем фильтрования маточного раствора через силикагель для удаления примесей с последующим охлаждением фильтрата до -10°C для кристаллизации дополнительного количества интермедиата 4'.

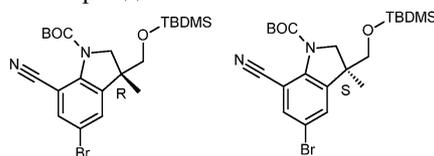
Получение интермедиата 4'R



Интермедиат 4'R

Интермедиат 4'R получали путем разделения методом хиральной хроматографии интермедиата 4' (колонка CHIRALPAK IC 5 см × 25 см; подвижная фаза: гексан/EtOH:80/20; скорость истечения: 60.0 мл/мин; длина волны: УФ 254 нм; температура: 35°C).

Получение интермедиата 4R и интермедиата 4S



Интермедиат 4R

Интермедиат 4S

Интермедиат 4 (500 г) очищали разделением методом нормально-фазовой хиральной хроматографии (неподвижная фаза: Daicel Chiralpak IC 2000 г, 10 мкм, подвижная фаза: гептан/EtOH, изократические условия: 80% гептана, 20% EtOH). Фракции, содержащие полученные продукты, смешивали и концентрировали, получая 266 г интермедиата 4R (выход 53%, ee > 98%) и 225 г интермедиата 4S (выход 45%, ee > 98%).

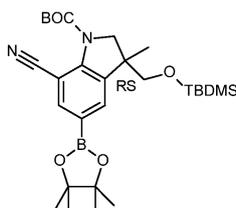
Альтернативно, интермедиат 4 (10 г) очищали методом хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK IC 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 85% CO₂, 15% iPrOH). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, получая 4.3 г интермедиата 4R (выход 43%, ee = 100%) и 4.5 г интермедиата 4S (выход 45%, ee = 100%).

Альтернативное получение интермедиата 4R.

К раствору интермедиата 4'R (10.0 г) в ACN (100 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (0.75 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 24-28 ч, непрерывно наблюдая за ходом реакции методом HPLC. После полной конверсии добавляли водный 5%-ный раствор NaHCO₃ (250 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли толуол (250 мл) и через 30 мин перемешивания при комнатной температуре давали смеси отстояться и слои разделяли. Органический слой дважды промывали водой (100 мл) и использовали непосредственно на следующей стадии (степень конверсии 99.6%).

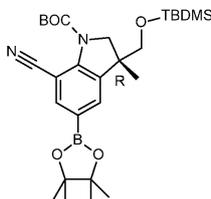
Пример А2.

Получение интермедиата 5



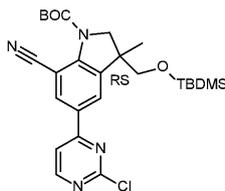
К раствору интермедиата 4 (127.00 г, 234.70 ммоль) в 1,4-диоксане (1.2 л), добавляли бис-(пинаколато)дибор (74.50 г, 293.40 ммоль) и ацетат калия (69.11 г, 704.24 ммоль). Затем добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцен]палладия(II) хлорид (8.59 г, 11.74 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при 85°C в атмосфере азота. Смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (2 л) и водой (500 мл) и отфильтровывали через целит. Органический и водный слои разделяли. Органический слой промывали последовательно водой (300 мл), рассолом (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси DCM/EtOAc (90:10, 600 мл), фильтровали через флэш-силикагель, промывали смесью DCM/EtOAc (90:10, 3 л). Фильтрат выпаривали с получением 125 г сырого интермедиата 5 (коричневое масло), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Получение интермедиата 5R



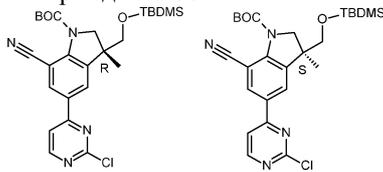
К раствору интермедиата 4R (20.00 г, 41.50 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл), добавляли бис-(пинаколато)дибор (13.20 г, 51.90 ммоль) и ацетат калия (12.20 г, 124.60 ммоль). Затем добавляли комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцен]палладия(II) хлорида с дихлорметаном (1.70 г, 2.08 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при 85°C в атмосфере N₂. Полученную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (200 мл) и водой (100 мл) и фильтровали через целит. Органический и водный слои разделяли. Органический слой последовательно промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси DCM/EtOAc (90:10, 200 мл), фильтровали через флэш-силикагель и промывали смесью DCM/EtOAc (90:10, 1 л). Фильтрат выпаривали с получением 25 г сырого интермедиата 5R (коричневое масло), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Получение интермедиата 6



Раствор интермедиата 5 (160.00 г, 302.70 ммоль) в 1,4-диоксане (1.2 л) обрабатывали раствором NaHCO₃ (76.30 г, 908.10 ммоль) в воде (400 мл). Затем в атмосфере N₂ добавляли 2,4-дихлорпиримидин (67.64 г, 545.06 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (17.50 г, 15.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂. Смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (2 л) и водой (800 мл) и фильтровали через целит. Органический и водный слои разделяли. Органический слой последовательно промывали водой (800 мл), рассолом (500 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на (SiO₂, подвижная фаза: петролейный эфир/EtOAc, градиент от 100:0 до 10:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель до сухого состояния в вакууме с получением 100 г интермедиата 6 (выход 71% после 2 стадий, твердый продукт желтого цвета).

Получение интермедиата 6R и интермедиата 6S



Интермедиат 6R

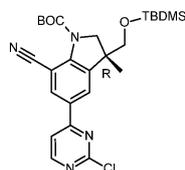
Интермедиат 6S

Интермедиат 6 (52.00 г) очищали методом хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK IC 5 мкм, 250 × 30 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% MeOH). Нужные фракции собирали и концентрирова-

ли растворитель досуха в вакууме с получением 25 г интермедиата 6R, содержащего небольшие примеси (выход 48%), и 25.1 г интермедиата 6S (выход 48%).

Несколько соединенных партий интермедиата 6R (всего 50.10 г) затем очищали методом хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK IA 5 мкм, 250 × 20 мм, подвижная фаза: 87.5% CO₂, 12.5% MeOH). Чистые фракции смешивали и выпаривали растворитель с получением 49.10 г интермедиата 6R.

Альтернативное получение интермедиата 6R

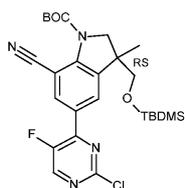


Раствор интермедиата 5R (25.00 г, 41.90 ммоль) в 1,4-диоксане (1.2 л) обрабатывали раствором NaHCO₃ (10.50 г, 125.72 ммоль) в воде (80 мл). Затем в атмосфере N₂ добавляли 2,4-дихлорпиримидин (9.36 г, 62.86 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (2.42 г, 2.09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂. Смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (300 мл) и водой (100 мл) и фильтровали через целит. Органический слой промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток соединяли с тремя другими партиями, полученными в результате реакций с 25 г интермедиата 5R. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (SiO₂, подвижная фаза: петroleйный эфир/EtOAc, градиент от 100:0 до 10:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха в вакууме с получением 63 г интермедиата 6R (выход 70% после двух стадий, твердый продукт желтого цвета).

Альтернативное получение интермедиата 6R.

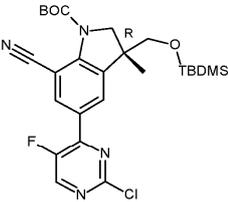
К раствору интермедиата 4R (50.0 г) в толуоле (400 мл) добавляли бис-(пинокато)дибор (1.3 экв.), ацетат калия (3.0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (0.05 экв.). Смесь дегазировали 3 раза с помощью азота и нагревали до 90°C в течение 12-14 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, который промывали толуолом (150 мл). Фильтрат промывали водой (250 мл) и затем фильтровали через силикагель (10 г) с получением толуольного раствора, содержащего 49 г интермедиата 5R. К этому раствору добавляли 2,4-дихлорпиримидин (1.5 экв.), NaHCO₃ (3.0 экв.), воду (25 мл) и Pd(PPh₃)₄ (0.05 экв.). После трехкратной дегазации азотом смесь перемешивали при 90°C, постоянно наблюдая за степенью конверсии методом HPLC. После достижения полной конверсии (24-48 ч) смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали водой (250 мл). К органическому слою добавляли силикагель, содержащий тиольные группы (10 г), и перемешивали смесь при 90°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворитель заменяли полностью изопропанолом путем повторяющейся перегонки до тех пор, пока не оставалось примерно 100 мл изопропанола. Раствор нагревали до 50°C и добавляли 250 мл метанола. После перемешивания при 50°C в течение 4 ч, смесь охлаждали до 0°C в течение 4 ч, выдерживали при этой температуре в течение 16 ч и наконец фильтровали для получения 26 г интермедиата 6R.

Получение интермедиата 6a



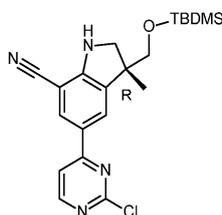
К раствору интермедиата 5 (3.89 г, 4.92 ммоль), 5-фтор-2,4-дихлорпиримидина (1.07 г, 6.40 ммоль) и Cs₂CO₃ (4.81 г, 14.80 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и дистиллированной воде (2.5 мл), добавляли Pd(PPh₃)₄ (0.28 г, 0.25 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение ночи при 95°C. Эту смесь выливали на лед и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (240 г, 15-40 мкм, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 1:0 до 0:1). Чистые фракции смешивали и выпаривали с получением 1.92 г интермедиата 6a (выход 73%).

Интермедиат в таблице ниже получали аналогично из соответствующих исходных материалов.

Номер Интермедиата	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 6aR	 <p>из интермедиата 5R и 5-фтор-2,4-дихлорпиримидина</p>	1820	83

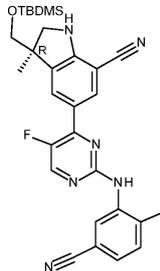
Пример A3.

Получение интермедиата 7R



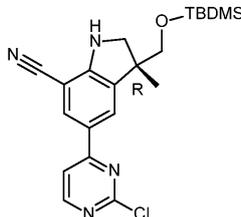
В трехгорлой круглодонной колбе к раствору интермедиата 6R (45.00 г, 87.36 ммоль) в толуоле (640 мл) при rt добавляли SiO₂ (35-70 мкм) (200 г). Реакционную смесь кипятили (температура бани 125°C) в течение 6 ч при механическом перемешивании. Затем SiO₂ (35-70 мкм) отфильтровывали, последовательно промывали THF и EtOAc и выпаривали фильтрат досуха с получением 37.2 г сырого интермедиата 7R, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Получение интермедиата 392



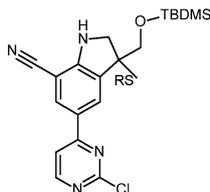
Интермедиат 392 получали, используя аналогичный протокол реакции, описанный выше для получения интермедиата 7R, но исходя из интермедиата 391 (310 мг; 98%).

Получение интермедиата 7R



TFA (135 мл, 1.76 моль) по каплям добавляли при -10°C (в течение 50 мин) к раствору интермедиата 6R (20.00 г, 38.82 ммоль) в DCM (550 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре ниже 0°C еще в течение 15 мин, затем выливали в смесь измельченного льда и насыщенного водного раствора K₂CO₃. После экстракции с помощью DCM (дважды) органические слои соединяли, промывали водным раствором K₂CO₃, сушили над MgSO₄ и выпаривали досуха. Остаток (17.40 г) очищали методом хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 80 г, подвижная фаза: NH₄OH/MeOH/DCM, градиент от 0% NH₄OH, 0% MeOH, 100% DCM до 0.2% NH₄OH, 2% MeOH, 98% DCM). Собирали нужные фракции и в вакууме концентрировали досуха растворитель с получением 12.1 г интермедиата 7R (выход 75%).

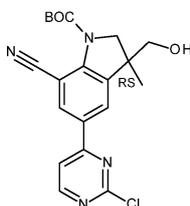
Получение интермедиата 7



К раствору интермедиата 6 (1.50 г, 2.91 ммоль) в DCM (30 мл) при 0-5°C добавляли TFA (7 мл, 91.50 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, затем при rt в течение 1 ч. Сырой продукт выливали в смесь измельченного льда и насыщенного водного раствора NaHCO₃. После экстракции с помощью DCM (дважды) органические слои соединяли, промывали водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 мкм, подвижная фаза: NH₄OH/MeOH/DCM, градиент от 0% NH₄OH, 0% MeOH, 100% DCM до 0.1% NH₄OH, 2% MeOH, 98% DCM). Собирали нужные фракции и концентрировали досуха растворитель в вакууме с получением 524 мг интермедиата 7 (выход 65%).

Пример А4.

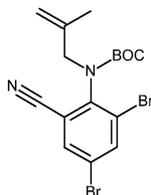
Получение интермедиата 150



Раствор интермедиата 6 (500.00 мг, 0.97 ммоль) в THF (5.71 мл, 70.21 ммоль) обрабатывали TBAF (1M в THF) (1.16 мл, 1.16 ммоль) и перемешивали при rt в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в EtOAc. Органические слои промывали водой и затем рассолом, сушили над MgSO₄ и выпаривали в вакууме. Остаток (483 мг) очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 мкм, 40 г, подвижная фаза: DCM/MeOH/NH₄OH, градиент от 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH, 0.2% NH₄OH). Собирали нужные фракции и выпаривали растворитель с получением 358 мг интермедиата 150 (выход 92%).

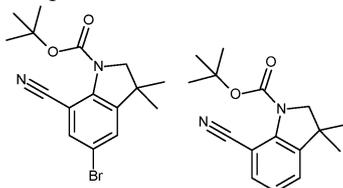
Пример А5.

Получение интермедиата 271



Раствор интермедиата 2 (10.00 г, 26.59 ммоль) и 2-метил-2-пропен-1-ола (4.50 мл, 53.69 ммоль) в Me-THF (200 мл) охлаждали на бане с EtOH/лед в атмосфере N₂ до достижения внутренней температуры равной -5°C. Добавляли три-н-бутилфосфин (13.30 мл, 53.19 ммоль). Затем в течение 25 мин по каплям добавляли раствор 1,1'-(азодикарбонил)пиперидина (14.80 г, 58.62 ммоль) в Me-THF (120 мл). Раствор перемешивали при этой температуре еще в течение 5 мин, затем удаляли охлаждающую баню и перемешивали раствор при rt в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали досуха. Остаток (20 г) отбирали гептаном и путем фильтрации удаляли нерастворимое вещество. Фильтрат концентрировали до объема равного 20 мл и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 80 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 88:12). Собирали нужные фракции и выпаривали растворитель досуха с получением 10.80 г интермедиата 271 (выход 94%).

Получение интермедиата 272 и интермедиата 272'



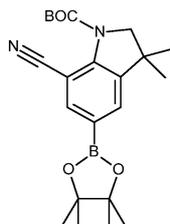
Интермедиат 272

Интермедиат 272'

Смесь интермедиата 271 (10.80 г, 25.11 ммоль), ацетата натрия (5.35 г, 65.28 ммоль), формиата на-

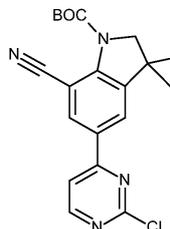
трия (4.44 г, 65.28 ммоль) и тетраэтиламмонийхлорида (5.20 г, 31.38 ммоль) в DMF (100 мл) дегазировали ультразвуком в течение 10 мин в потоке Ar. Добавляли Pd(OAc)₂ (563.00 мг, 2.51 ммоль) и полученную оранжевую суспензию перемешивали затем при 85°C (температура по показанию датчика) в течение 4 ч. Остаток разбавляли EtOAc и водой, затем фильтровали через слой целита. Органический слой декантировали, последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток (8.3 г, смесь интермедиатов 272 и 272') растворяли в CH₃CN (230 мл) и добавляли NBS (4.47 г, 25.11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C (температура по показанию датчика) в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток отбирали смесью гептан/DCM. Осадок отфильтровывали (1 г производного) и фильтрат (10 г) очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 120 г, впрыск в DCM, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 80:20). Собирали нужные фракции и выпаривали растворитель досуха с получением 4 г интермедиата 272 (выход 45%).

Получение интермедиата 273



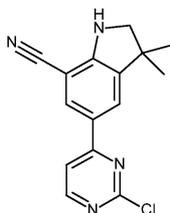
Комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (243.00 мг, 0.30 ммоль) добавляли в раствор интермедиата 272 (2.09 г, 5.95 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1.90 г, 7.44 ммоль) и ацетата калия (1.75 г, 17.85 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) и нагревали реакционную смесь в течение 18 ч при 85°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой, органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из DiPE, остаток отфильтровывали и сушили с получением 1.85 г интермедиата 273 (выход 78%).

Получение интермедиата 274



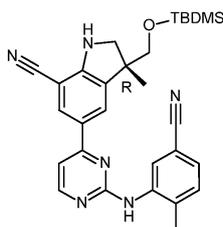
Дегазированную суспензию интермедиата 273 (1.12 г, 2.81 ммоль), 2,4-дихлорпиридина (502.00 мг, 3.37 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (162.00 мг, 0.14 ммоль) и раствор Na₂CO₃, 2 M (4.20 мл, 8.14 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) нагревали до 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток (2 г) очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 70:30 до 50:50). Собирали нужные фракции и выпаривали растворитель досуха с получением 933 мг интермедиата 274 (выход 86%, степень чистоты 85% по данным LC/MS).

Получение интермедиата 361



TFA (6 мл) по каплям добавляли при 5°C к раствору интермедиата 274 (3.00 г, 7.79 ммоль) в DCM (60 мл) и перемешивали реакционную смесь при 5°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и выливали в смесь льда и 10% водного раствора K₂CO₃. Нерастворимое вещество отфильтровывали, промывали водой, затем Et₂O и сушили с получением 1.93 г интермедиата 361 (выход 87%). Т.пл. = 207°C (К).

Пример А6.
Получение интермедиата 8R



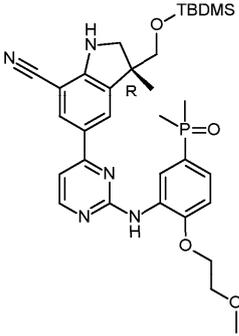
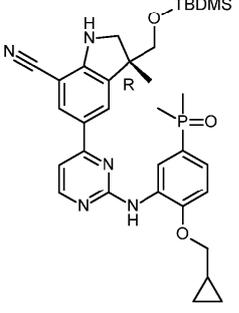
Метод А.

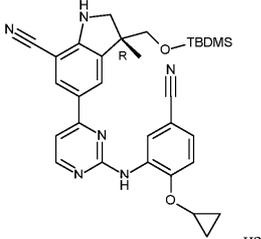
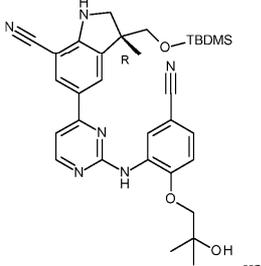
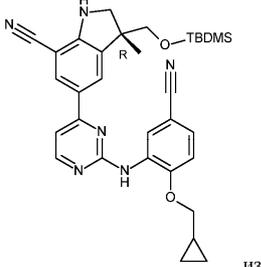
В герметичном сосуде раствор интермедиата 7R (14.75 г, 35.54 ммоль) в 1,4-диоксане (285 мл) продували N_2 . Последовательно добавляли 3-амино-4-метилбензонитрил (7 г, 53.312 ммоль) и Cs_2CO_3 (23.16 г, 71.083 ммоль) и после добавления каждого компонента суспензию дегазировали. Затем добавляли $Pd(OAc)_2$ (798.00 мг, 3.55 ммоль) и BINAP (2.21 г, 3.55 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом и перемешивали при 120°C (предварительно нагретая баня) в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до *rt*, выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой декантировали, промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали через слой целита (Celite®) и концентрировали в вакууме. Остаток (30 г) очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 400 г, подвижная фаза: DCM/EtOAc, градиент от 100:0 до 85:15 (12 × 200 мл)). Собирали нужные фракции и выпаривали растворитель до сухого состояния в вакууме с получением 14.3 г интермедиата 8R (выход 79%, загрязнен 7% 3-амино-4-метилбензонитрила по данным 1H NMR). Этот твердый продукт суспендировали в Et_2O/CH_3CN и обрабатывали смесь ультразвуком при *rt* в течение 15 мин. Остаток отфильтровывали, промывали CH_3CN и сушили с получением 8.6 г интермедиата 8R (выход 47%). Выпаривали фильтрат и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 80 г, подвижная фаза: DCM/EtOAc, градиент от 100:0 до 90:10). Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и выпаривали досуха. Полученное твердое вещество суспендировали в Et_2O/CH_3CN и обрабатывали смесь ультразвуком при *rt* в течение 15 мин. Осадок отфильтровывали, промывали CH_3CN и сушили с получением дополнительных 2.6 г интермедиата 8R (выход 14%). Общий выход в результате реакции составил 62% (11.2 г).

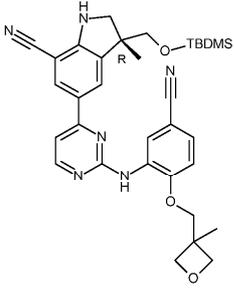
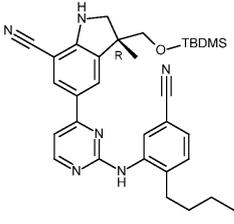
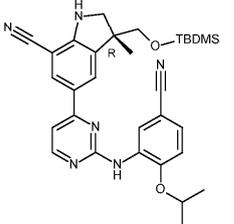
Метод В.

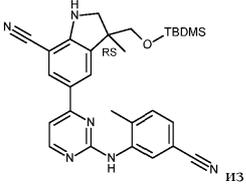
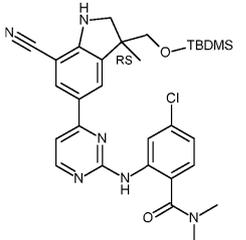
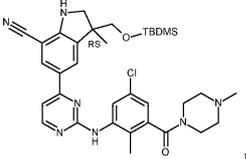
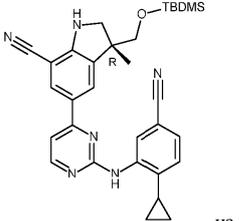
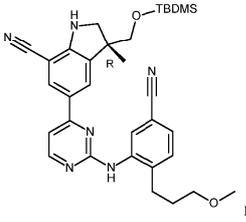
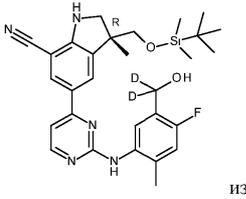
SiO_2 , 35-70 мкм (25 г) при *rt* добавляли к раствору интермедиата 9R (6.10 г, 10.00 ммоль) в толуоле (75 мл). Реакционную смесь кипятили (температура бани 125°C) в течение 6 ч при энергичном перемешивании. Затем отфильтровывали SiO_2 , 35-70 мкм, последовательно промывали THF и EtOAc и выпаривали досуха. Остаток отбирали Et_2O и осадок отфильтровывали и сушили с получением 4.34 г интермедиата 8R (выход 85%).

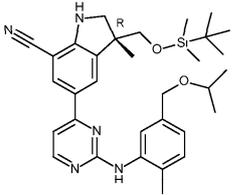
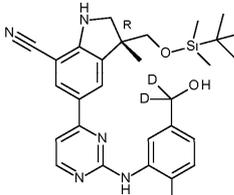
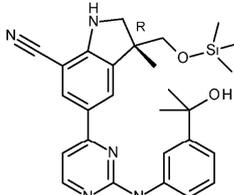
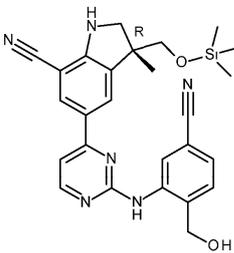
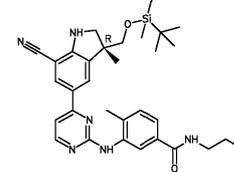
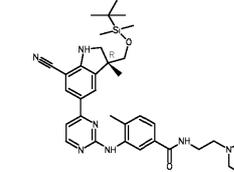
Интермедиаты, указанные в таблице ниже, были получены по аналогичному методу, как описано выше в методе А из соответствующих исходных материалов. Наиболее релевантные небольшие отклонения от первоначального метода указаны в колонке "Метод".

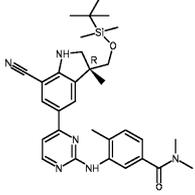
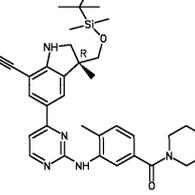
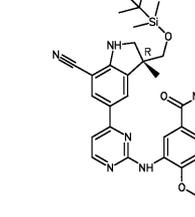
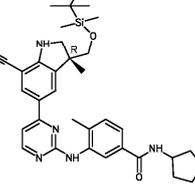
Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	Метод
Интермедиат 20	 <p data-bbox="536 629 855 685">из интермедиата 7R и интермедиата 24</p>	247 (степень чистоты 82 % по данным LC/MS)	33	A
Интермедиат 21	 <p data-bbox="536 1037 855 1059">из интермедиата 7R и интермедиата 27</p>	325	44	A

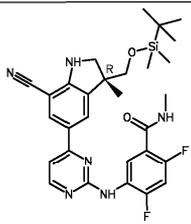
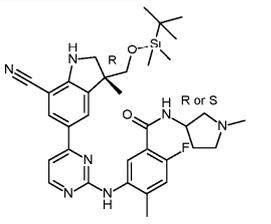
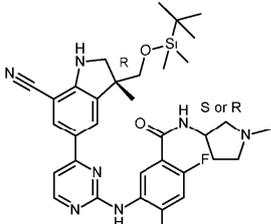
<p>Интермедиат 42</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 41</p>	<p>618 <i>оранжевое масло</i></p>	<p>32</p>	<p>A</p>
<p>Интермедиат 49</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 48</p>	<p>292 (степень чистоты 96 % по данным LC/MS) 365 мг (степень чистоты 79 % по данным LC/MS)</p>	<p>30 37</p>	<p>A</p>
<p>Интермедиат 52</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 51</p>	<p>843 (степень чистоты 80 % по данным LC/MS) <i>оранжевое масло</i></p>	<p>93</p>	<p>A</p>

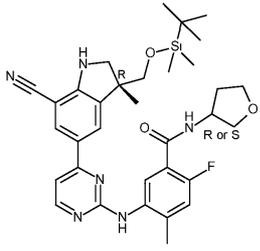
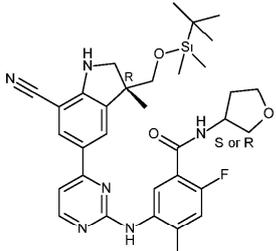
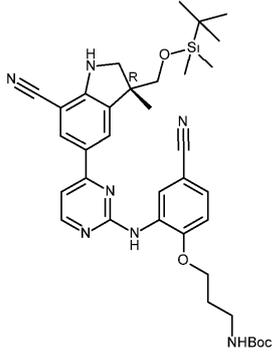
<p>Интермедиат 55</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 54</p>	<p>1293 (степень чистоты 94 % по данным LC/MS) <i>жёлтый порошок</i></p>	<p>К олич..</p>	<p>А</p>
<p>Интермедиат 57</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 56</p>	<p>344 (степень чистоты 98 % по данным LC/MS)</p>	<p>63</p>	<p>А</p>
<p>Интермедиат 60</p>	 <p>из интермедиата 7 R и интермедиата 59</p>	<p>1010 (степень чистоты 73 % по данным LC/MS) <i>твёрдый продукт оранжевого цвета</i></p>	<p>-</p>	<p>А</p>

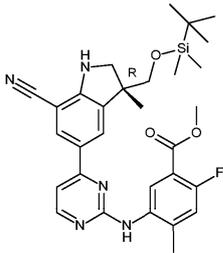
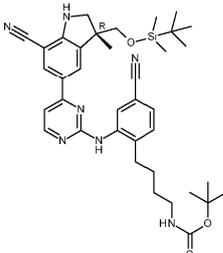
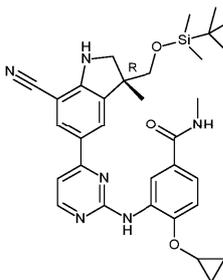
Интермедиат 104	 из интермедиата 7 и 3-амино-4-метилбензонитрила	261 <i>твёрдый продукт жёлтого цвета</i>	47	А при T = 95°C
Интермедиат 195	 из интермедиата 7 и 2-амино-4-хлор-N,N-диметилбензамида	275 (степень чистоты 94 % по данным LC/MS)	66	А при T = 90 °C
Интермедиат 199	 из интермедиата 7 и интермедиата 198	270 (степень чистоты 80 % по данным LC/MS)	74	А при T = 90 °C
Интермедиат 246	 из интермедиата 7R и интермедиата 245	423	65	А
Интермедиат 256	 из интермедиата 7R и интермедиата 255	1190 (степень чистоты 94 % по данным LC/MS)	87	А
Интермедиат 394	 из интермедиата 7R и интермедиата 393	3100	55	А

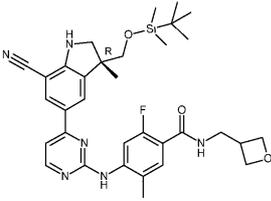
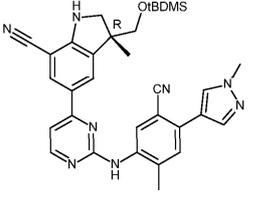
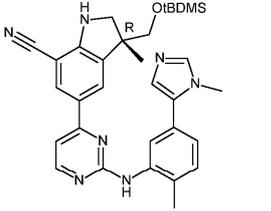
Интермедиат 398	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 397</p>	220	52	A при T = 80°C
Интермедиат 404	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 403</p>	167	31	A при T = 80° C
Интермедиат 407	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 406</p>	190	26 %	A при T = 80°C
Интермедиат 412	 <p>из интермедиата 7R и 3-амино-4- (гидроксиетил)бензонитрила</p>	185	36	A
Интермедиат 433	 <p>из интермедиата 432 и интермедиата 7R</p>	81	13	A
Интермедиат 435	 <p>из интермедиата 434 и интермедиата 7R</p>	192	75	A

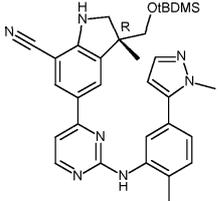
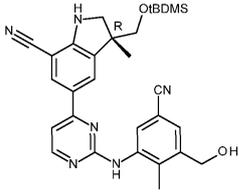
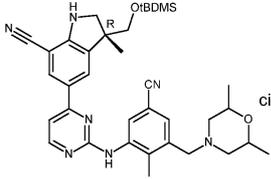
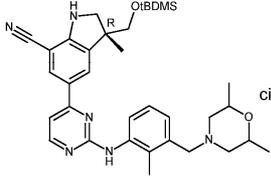
Интермедиат 437	 <p>из интермедиата 436 и интермедиата 7R</p>	362	57	A
Интермедиат 439	 <p>из интермедиата 438 и интермедиата 7R</p>	467 (степень чистоты 70% по данным LC/MS)	67	A
Интермедиат 440	 <p>из 3-амино-4-изопропокси-N- метилбензамида и интермедиата 7R</p>	597	89	A
Интермедиат 442	 <p>из интермедиата 441 и</p>	366 (степень чистоты 81 % по данным LC/MS)	52	A

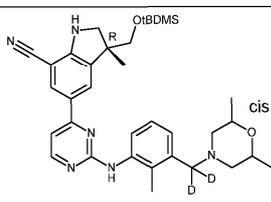
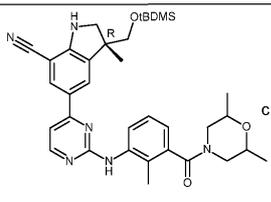
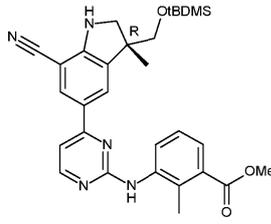
	интермедиата 7R			
Интермедиат 444	 <p>из интермедиата 443 и интермедиата 7R</p>	423 (степень чистоты 100 % по данным LC/MS)	80	A
Интермедиат 448	 <p>из интермедиата 447 и интермедиата 7R</p>	180	30	A
Интермедиат 449	 <p>из интермедиата 447 и интермедиата 7R</p>	377 (степень чистоты 100 % по данным LC/MS)	54	A

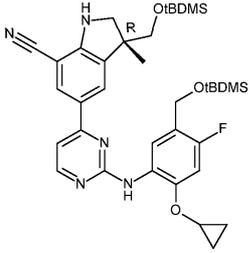
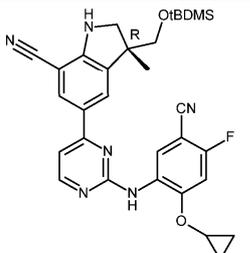
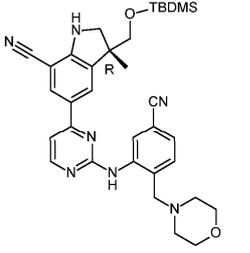
<p>Интермедиат 453</p>	 <p>из интермедиата 452 и интермедиата 7R</p>	124	19	A
<p>Интермедиат 454</p>	 <p>из интермедиата 452 и интермедиата 7R .</p>	315	47	A
<p>Интермедиат 482</p>	 <p>из интермедиата 481 и интермедиата 7R .</p>	<p>690</p> <p>(степень чистоты 66 % по данным LC/MS)</p>	86	A

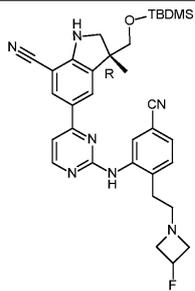
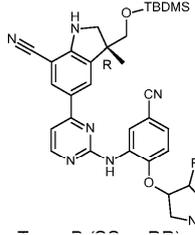
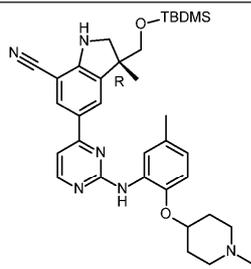
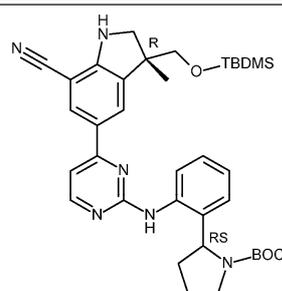
<p>Интермедиат 483</p>	 <p>из интермедиата 7R и метил- 5-амино-2-фтор-4-метилбензоата</p>	<p>570</p> <p>(степень чистоты 79 % по данным LC/MS)</p>	<p>84</p>	<p>A</p>
<p>Интермедиат 486</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 485</p>	<p>572</p> <p>(степень чистоты 83 % по данным LC/MS)</p>	<p>74</p>	<p>A</p>
<p>Интермедиат 491</p>	 <p>из интермедиата 490</p>	<p>147</p>	<p>26</p>	<p>A</p>

<p>Интермедиат 496</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 495</p>	165	19	A
<p>Интермедиат 502</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 499</p>	568	80 %	A (3 ч 30@120°C)
<p>Интермедиат 503</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 500</p>	88	29 %	A (3 ч (C 30@120°C) тепень чистоты 82 % по данным L CMS)

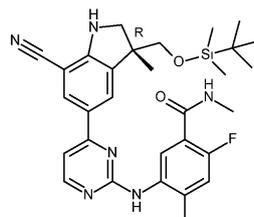
Интермедиат 504	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 500B</p>	442	65 %	A (3 ч @ 120°C)
Интермедиат 511	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 510</p>	233	49 %	A (3 ч @ 120°C)
Интермедиат 514	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 513</p>	591	77 %	A (5 ч @ 120°C) тепень чистоты 54 % (по данным LCMS)
Интермедиат 518	 <p>Из интермедиата 7R и <i>rel</i>-3-[дис-</p>	142	86 %	A (4 ч @ 120°C) тепень чистоты 70 %

	2,6-диметил-4-морфолинил]метил]- 2-метилбензоламина		(п о данным LCMS)	
Интермедиат 520	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 519Степень чистот</p>	221	61 %	A (4 ч @120°C)
Интермедиат 521	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 521b</p>	282	54 %	A (4 ч @120°C)
Интермедиат 522	 <p>Из интермедиата 7R и метил 3- амино-2-метилбензоата</p>	1050	53 %	A(3 ч @120°C)

<p>Интермедиат 528</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 527</p>	306	%	43 A(4 ч @120°C)
<p>Интермедиат 531</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 530</p>	527	%	77 A(4 ч @120°C)
<p>Интермедиат 581</p>	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 580</p>	215	<i>бледно-коричневое масло</i>	65 A

Интермедиат 600	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 599</p>	500	К олич.	А
Интермедиат 619	 <p>Транс В (SS или RR) из интермедиата 7R и интермедиата 617</p>	226	88	А
Интермедиат 622	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 621</p>	70 <i>твёрдое вещество жёлтого цвета</i>	23	А
Интермедиат 637	 <p>из интермедиата 7R и интермедиата 636</p>	571	64	А

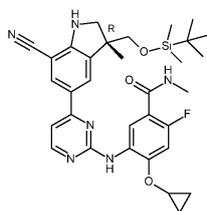
Получение интермедиата 423



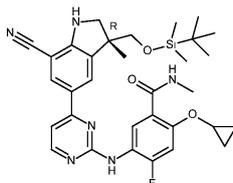
Смесь интермедиата 422 (8.68 г, 47.6 ммоль), интермедиата 7R (13.18 г, 31.8 ммоль) и Cs_2CO_3 (20.7 г, 63.5 ммоль) в 1,4-диоксане (260 мл) продували N_2 . Затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (713 мг, 3.18 ммоль) и BINAP (1.98 г, 3.18 ммоль). Круглодонную колбу герметизировали, продували реакционную смесь азотом и перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Полученную смесь выливали в воду и DCM. Затем ее фильтровали через целит (Celite®), декантировали и отделяли органический слой, сушили его над

MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали. Остаток (22.5 г) очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 мкм, 120 г, подвижная фаза: гептан/ЕtOAc/MeOH: 60/35/5). Собирали чистые фракции и выпаривали растворитель с получением 10.66 г (60%) интермедиата 423 в виде бедно-оранжевой пены.

Получение интермедиата 430



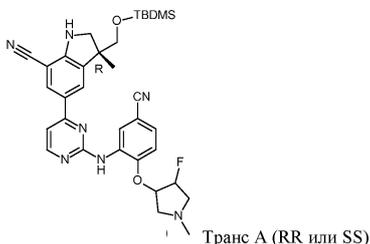
и интермедиата 431



В запаянной трубке продували азотом смесь интермедиата 7R (936 мг; 2.25 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл). Последовательно добавляли смесь интермедиатов 428 и 429 (758 мг; 3.38 ммоль) и карбоната цезия (1.47 г; 4.51 ммоль), после каждого добавления суспензию дегазировали. Затем добавляли Pd(OAc)₂ (51 мг, 0.226 ммоль) и BINAP (140 мг, 0.226 ммоль). Сосуд герметизировали и реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 120°C (на предварительно нагретой бане) в течение 4 ч.

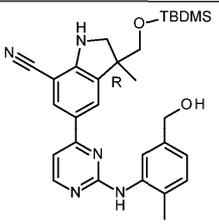
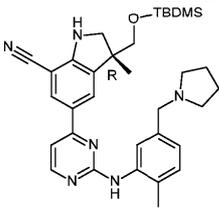
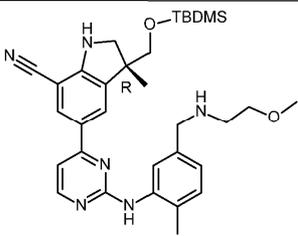
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали через целит и выпаривали досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 80 г; подвижная фаза: градиент от 20% EtOAc, 80% гептана до 40% EtOAc, 60% гептана). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 451 мг интермедиата 430 (33%) и 530 мг (39%) интермедиата 431.

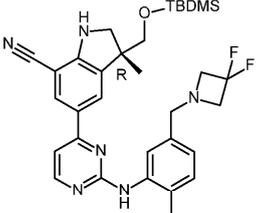
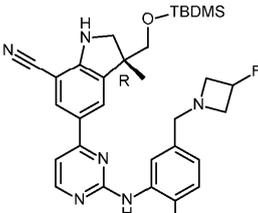
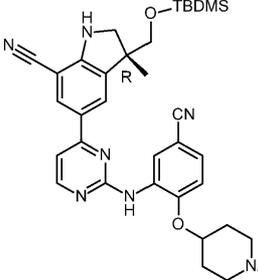
Получение интермедиата 618

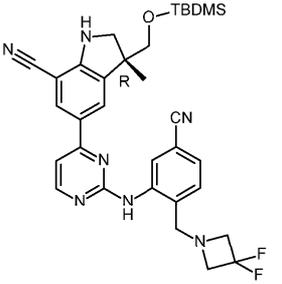
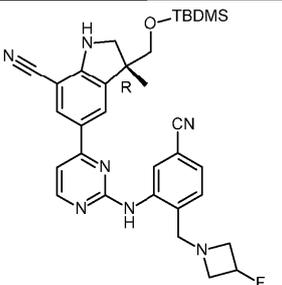
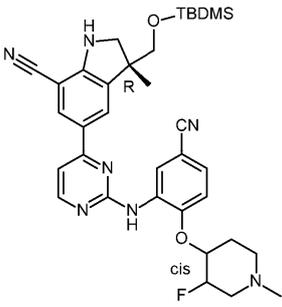
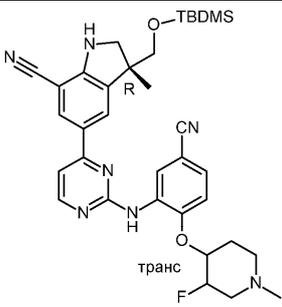
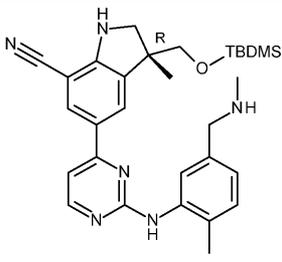


Смесь интермедиата 7R (184 мг; 0.443 ммоль) в диоксане (11 мл) продували N₂ в герметичном сосуде. Последовательно добавляли интермедиат 616 (156 мг; 0.663 ммоль) и карбонат цезия (289 мг; 0.886 ммоль), после каждого добавления суспензию дегазировали. Затем добавляли Pd(OAc)₂ (10 мг; 0.044 ммоль) и BINAP (27 мг; 0.044 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂ и перемешивали при 120°C (на предварительно нагретой бане) в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, промывали водой и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 50 г; подвижная фаза: градиент от 0% MeOH, 100% DCM до 5% MeOH, 95% DCM). Собирали фракции, содержащие полученный продукт, и выпаривали досуха с получением 234 мг (выход 86%, степень чистоты 87% по данным LCMS) интермедиата 618.

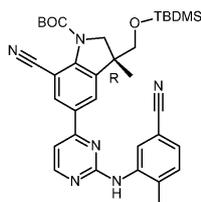
Интермедиаты в таблице ниже были получены способом, аналогичным описанному в методе В, из соответствующих исходных материалов. Наиболее релевантные отклонения от эталонного метода указаны в колонке "Метод".

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	Метод
Интермедиат 552	 <p>из интермедиата 551</p>	197 <i>жёлтое масло</i>	78	В
Интермедиат 556	 <p>из смеси интермедиата 555 и интермедиата 556</p>	50 <i>оранжевое масло</i>	60	В
Интермедиат 558	 <p>из смеси интермедиата 557 и интермедиата 558</p>	390 <i>жёлтое масло</i>	94	В

<p>Интермедиат 561</p>	 <p>из смеси интермедиата 560 и интермедиата 561</p>	<p>419 <i>жёлтое масло</i></p>	<p>Колич.</p>	<p>В</p>
<p>Интермедиат 563</p>	 <p>из смеси интермедиата 562 и интермедиата 563</p>	<p>117 <i>жёлтое масло</i></p>	<p>48</p>	<p>В</p>
<p>Интермедиат 577</p>	 <p>из интермедиата 576</p>	<p>363 <i>твёрдое вещество серого цвета</i></p>	<p>69</p>	<p>В</p>

Интермедиат 593	 <p>из интермедиата 592</p>	240	93	B
Интермедиат 597	 <p>из интермедиата 596</p>	170	100	B
Интермедиат 606	 <p>из интермедиата 605</p>	260 (степень чистоты 75 % по данным LCMS)	97	B
Интермедиат 612	 <p>из интермедиата 611</p>	90	87	B
Интермедиат 641	 <p>из интермедиата 640</p>	106	63	B

Пример А7.
Получение интермедиата 9R



Метод С.

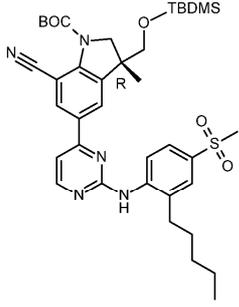
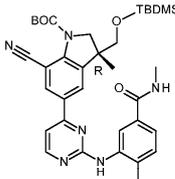
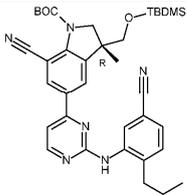
В герметичном сосуде продували азотом смесь 6R (5.15 г, 10.00 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл). Последовательно добавляли 3-амино-4-метилбензонитрил (2.00 г, 15.00 ммоль) и Cs_2CO_3 (6.51 г, 20.00 ммоль), после каждого добавления полученную суспензию дегазировали. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (224.45 мг, 1.00 ммоль) и BINAP (622.53 мг, 1.00 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 120°C (на предварительно нагретой бане) в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до гт, выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой декантировали, промывали рас-соллом, сушили над MgSO_4 , фильтровали через слой целита и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH , с зернами неправильной формы, 120 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 85:15 до 70:30). Собирали чистые фракции и выпаривали досуха с получением 4.17 г интермедиата 9R (выход 68%).

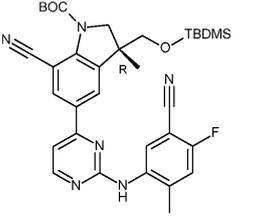
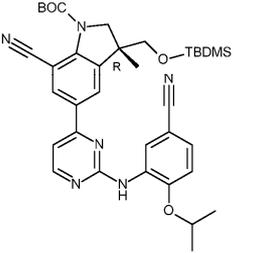
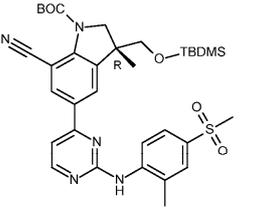
Метод D.

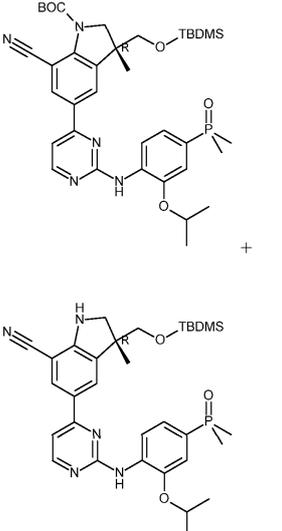
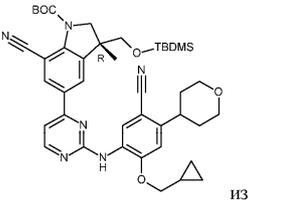
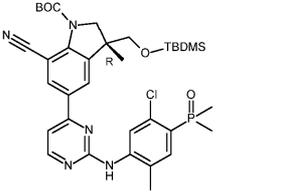
NaN (60% дисперсия в минеральном масле) (0.90 г, 22.49 ммоль) порциями добавляли в перемешиваемый раствор N-(5-циан-2-метилфенил)формамида (2.40 г, 15.00 ммоль) в DMF (100 мл) при гт в атмосфере азота и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли интермедиат 6R (5.15 г, 1.00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при гт в течение 18 ч. Полученный сырой продукт выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой декантировали, последовательно промывали водой и рас-соллом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением 7.8 г сырого интермедиата 9R, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

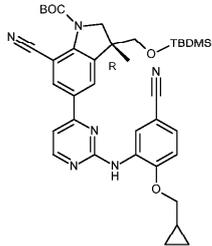
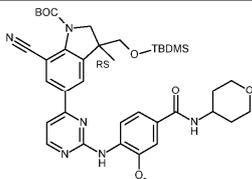
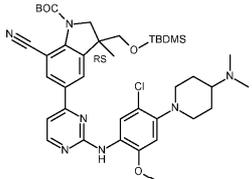
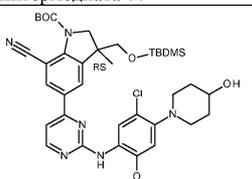
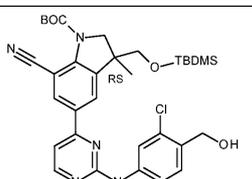
Интермедиаты в таблице ниже были получены способом, аналогичным описанному в методе С, из соответствующих исходных материалов. Наиболее релевантные отклонения от эталонного метода указаны в колонке "Метод".

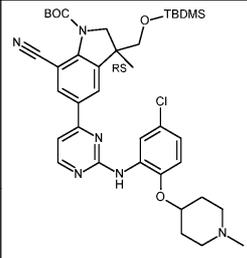
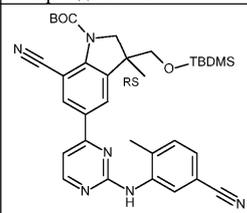
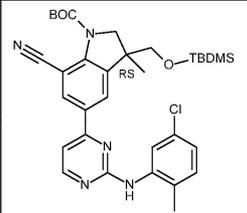
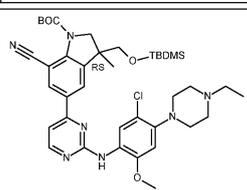
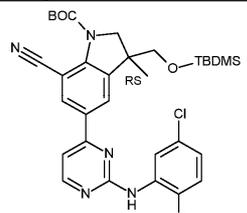
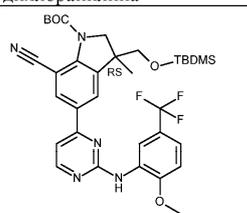
Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	Метод
Смесь интермедиат 11/интермедиат 12		1210	-	С
		Смесь интермедиата 11 и интермедиата 12 (74:14 по данным LC/MS)		

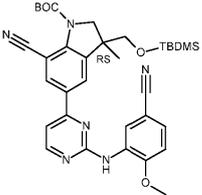
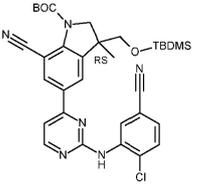
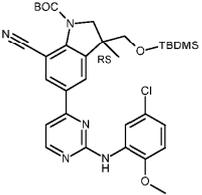
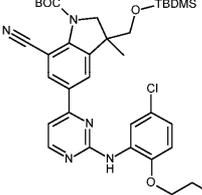
	 <p>из интермедиата 6R и смеси интермедиатов 16 и 17</p>			
Интермедиат 18	 <p>из интермедиата 6R и 3-амино-<i>N</i>,4-диметилбензамида</p>	477 <i>почти белая пена</i>	76	C
Интермедиат 29	 <p>из интермедиата 6R и интермедиата 28</p>	337 (степень чистоты 92 % по данным LC/MS)	41	C

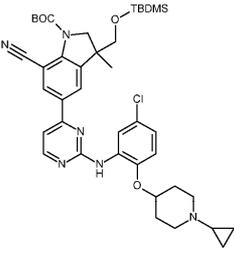
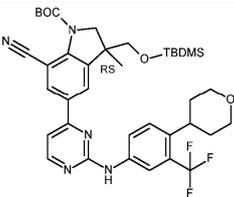
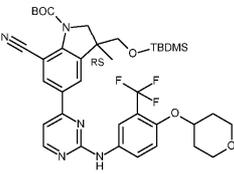
<p>Интермедиат 45</p>	 <p>из интермедиата 6R и интермедиата 44</p>	<p>1090</p> <p>(степень чистоты 93 % по данным LC/MS)</p> <p><i>твёрдый продукт бежевого цвета</i></p>	<p>89</p>	<p>C</p>
<p>Интермедиат 61</p>	 <p>из интермедиата 6R и интермедиата 59</p>	<p>525</p> <p>(степень чистоты 93 % по данным LC/MS)</p> <p><i>светло- жёлтый порошок</i></p>	<p>83</p>	<p>C</p>
<p>Интермедиат 63</p>	 <p>из интермедиата 6R и метил-4- (метилсульфонил)анилина</p>	<p>536</p> <p>(степе нь чистот ы 46 % по данны м LC/MS)</p>	<p>36</p>	<p>C</p>

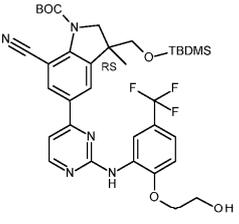
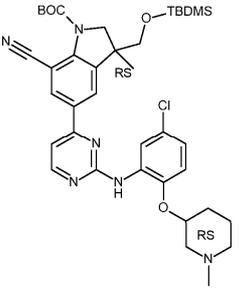
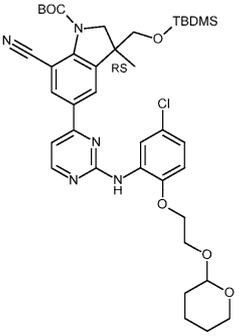
<p>Смесь интермедиат 68/интермедиат 69</p>	 <p>интермедиата 6R и интермедиата 67</p>	<p>1210 (смесь интермедиатов 68/69: 98.7/1.3) <i>пена бледно- жёлтого цвета</i></p>	<p>93</p>	<p>С при T = 80°C</p>
<p>Интермедиат 74</p>	 <p>интермедиата 6R и интермедиата 73</p>	<p>2420 (степень чистоты 73 % по данным LC/MS) <i>коричневая пена</i></p>		<p>С при T = 90°C</p>
<p>Интермедиат 77</p>		<p>2500 (степень чистоты 81 % по данным LC/MS)</p>		<p>С</p>

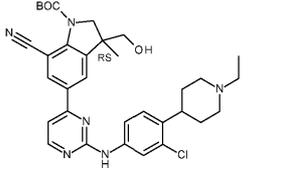
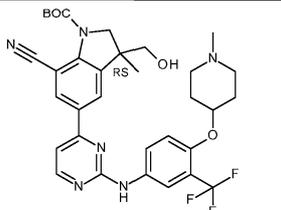
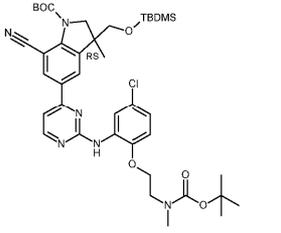
	из интермедиата 6R и интермедиата 76	<i>твёрдое вещество коричневого цвета</i>		
Интермедиат 79	 из интермедиата 6R и интермедиата 51	919 (степень чистоты 96 % по данным LC/MS) <i>оранжевый порошок</i>	86	C
Интермедиат 85	 из интермедиата 6 и интермедиата 84	292 <i>оранжевое масло</i>	-	C при T = 85°C
Интермедиат 89	 из интермедиата 6 и интермедиата 88	247 <i>пена глубокого чёрного цвета</i>	-	C при T = 95°C
Интермедиат 93	 из интермедиата 6 и интермедиата 92	698 <i>степень чистоты 70% по дан- ным LC/MS)</i>	68	C при T = 95°C
Интермедиат 96	 из интермедиата 6 и интермедиата 95	387 <i>оранжевое вязкое масло</i>	-	C

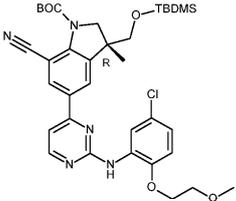
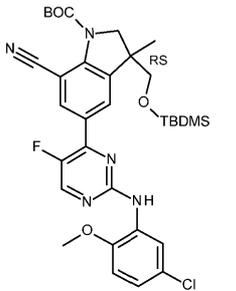
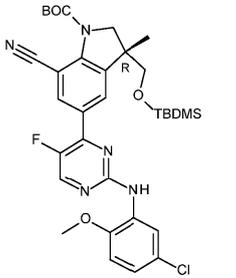
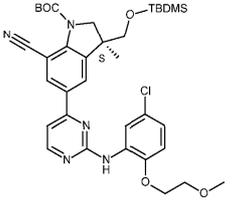
Интермедиат 100	 <p>из интермедиата 6 и интермедиата 99</p>	360	-	С при Т = 85°C
Интермедиат 102	 <p>Из интермедиата 6 и 3-амино-4- метилбензонитрила</p>	356	-	С при Т = 95°C
Интермедиат 105	 <p>Из интермедиата 6 и 5-хлор-2- метиланилина</p>	540	-	С при Т = 95°C
Интермедиат 110	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 109</p>	249	98	С при Т = 95°C
Интермедиат 112	 <p>Из интермедиата 6 и 2,5- дихлоранилина</p>	530	Колич.	С при Т = 95°C
Интермедиат 114	 <p>Из интермедиата 6 и 2-метокси- 5-(трифторметил)анилина</p>	390	-	С при Т = 95°C

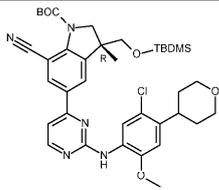
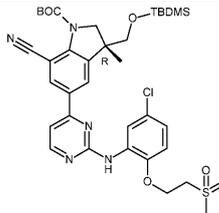
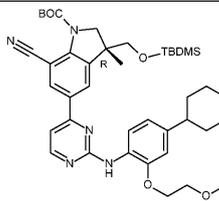
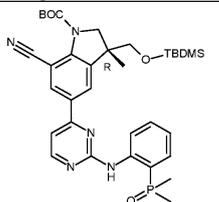
Интермедиат 116	 <p>Из интермедиата 6 и 3-амино-4-хлорбензонитрила</p>	365 <i>коричневое масло</i>	-	С при T = 95°C
Интермедиат 118	 <p>Из интермедиата 6 и 3-амино-4-хлорбензонитрила</p>	504 <i>(степень чистоты 70 % по данным NMR)</i> <i>твёрдое вещество белого цвета</i>	82	С при T = 95°C
Интермедиат 120	 <p>Из интермедиата 6 и 5-хлор-2-метоксанилина</p>	960 <i>(степень чистоты 64 % по данным LC/MS)</i> <i>твёрдое вещество коричневого цвета</i>	Колич.	С при T = 95°C
Интермедиат 124	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 123</p>	308 <i>(степень чистоты 86 % по данным LC/MS)</i>	47	С при T = 95°C

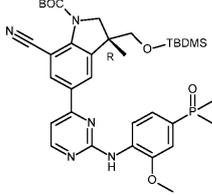
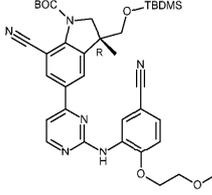
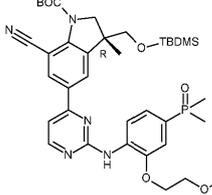
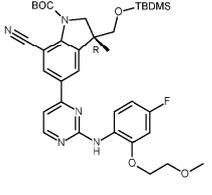
Интермедиат 128	 <p>Из интермедиата 6 из интермедиата 127</p>	530 (степень чистоты 68 % по данным LC/MS)	85	С при Т = 95 °С
Интермедиат 131	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 130</p>	530 М.Р. (К) = 136 °С	75	С при Т = 95 °С
Интермедиат 135	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 134</p>	268 М.Р. (К) = 133°С	37	С при Т = 95°С

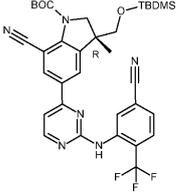
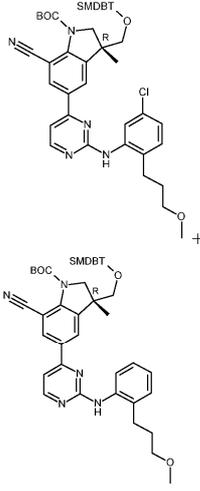
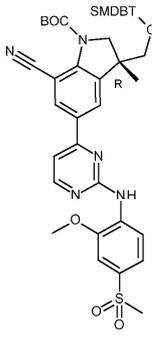
Интермедиат 139	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 138</p>	308	45	С при T = 95 °С
Интермедиат 143 (смесь 4 нераз- делённых диа- стереомеров)	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 142</p>	197 (степень чистоты 87 % по данным LC/MS) 200	25 27	С при T = 95 °С
Интермедиат 146	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 145</p>	370	64	С при T = 95 °С

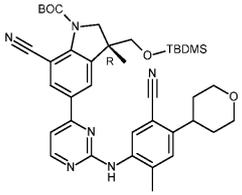
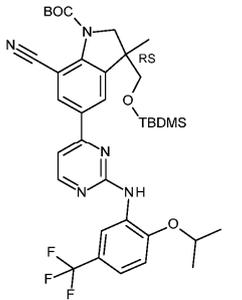
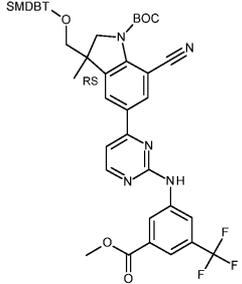
<p>Интермедиат 151</p>	 <p>Из интермедиата 150 и интермедиата 149</p>	<p>139</p>	<p>38 (исход я из степен и чистот ы 74 % по данны м LC/MS)</p>	<p>С при T = 95°C</p>
<p>Интермедиат 157</p>	 <p>Из интермедиата 150 и интермедиата 156</p>	<p>119 (степень чистоты 98% по данным LC/MS)</p>	<p>25</p>	<p>С при T = 95°C</p>
<p>Интермедиат 161</p>	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 160</p>	<p>205 (степень чистоты 95 % по данным LC/MS) <i>белый порошок</i> 80 (степень чистоты 59 % по данным LC/MS) <i>Жёлтое масло</i></p>	<p>34 13</p>	<p>С</p>

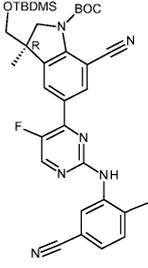
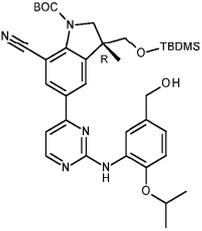
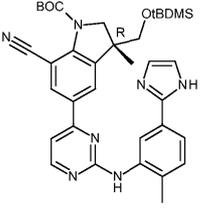
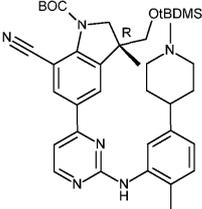
Интермедиат 164	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 123</p>	269 (степень чистоты 71 % по данным LC/MS)	41	С при T = 95°C
Интермедиат 169	 <p>Из интермедиата 6a и 5-хлор-2- метоксанилина</p>	411 (степень чистоты 97 % по данным LC/MS)	96	С
Интермедиат 171	 <p>Из интермедиата 6aR и 5-хлор- 2-метоксанилина</p>	418 (степень чистоты 91 % по данным LC/MS)	97	С
Интермедиат 196	 <p>Из интермедиата 6S и</p>	269	41	С при T = 95°C

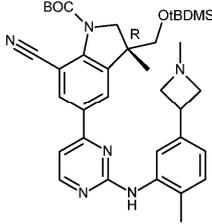
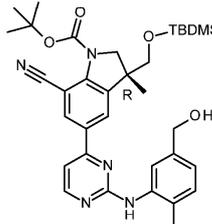
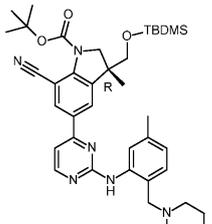
	интермедиата 123			
Интермедиат 203	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 202</p>	582 (степень чистоты 59 % по данным Г.С/MS) <i>твёрдое вещество жёлтого цвета</i>	Колич.	С при T = 95°C
Интермедиат 205	 <p>Из интермедиата 6R и 5-хлор-2- [2-метилсульфонил] этокси]- бензамина</p>	190	27	С
Интермедиат 210	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 209</p>	620 <i>чёрная пена</i>	Колич.	С при T = 95°C
Интермедиат 212	 <p>Из интермедиата 6R и 2-(аминофенил)диметилфос фин оксид</p>	740 (степень чистоты 59 % по данным LC/MS) <i>коричневая пена</i>	99	С при T = 95 °C

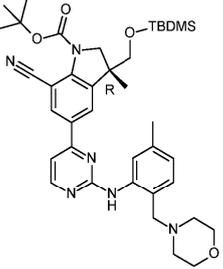
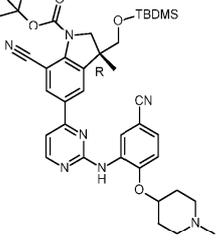
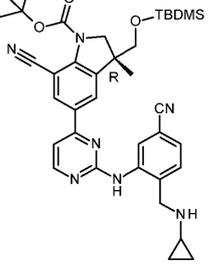
Интермедиат 222	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 221</p>	760 (степень чистоты 66 % по оценке методом LC/MS)	Колич.	С при T = 95°C
Интермедиат 228	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 227</p>	400 (степень чистоты 97 % по оценке методом LC/MS)	61	С
Интермедиат 232	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 231</p>	630 (степень чистоты 85 % по оценке методом LC/MS)	Колич.	С при T = 90°C
Интермедиат 240	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 239</p>	494 (степень чистоты 93 % по опре делению методом NMR)	77	С

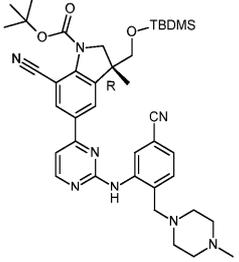
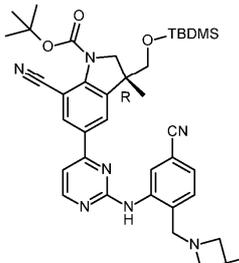
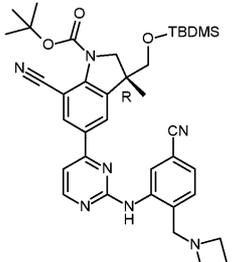
Интермедиат 242	 <p>Из интермедиата 6R и 3-амино-4-(трифторметил) бензонитрила</p>	613	95	C
Смесь интермедиат 247/интермедиат 247'	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 377/378</p>	381	48	C
Интермедиат 252	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 251</p>	397	60	C

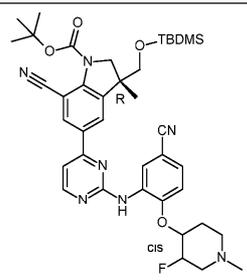
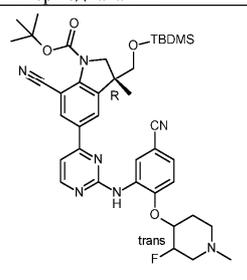
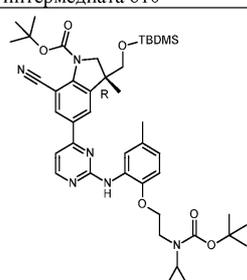
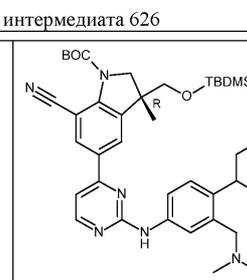
Интермедиат 261	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 260</p>	553 (степень чистоты 84 % по оценке LC/MS) <i>оранжевый порошок</i>	82	C
Интермедиат 265	 <p>Из интермедиата 6 и 2- изопропокси-5- (трифторметил)анилина</p>	502 (степень чистоты 57 % по данным LC/MS)	44	C
Интермедиат 269	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 268</p>	372 (степень чистоты 78 % по данным LC/MS)	55	C при T = 90°C

Интермедиат 391	 <p>Из интермедиата 6aR и 3-амино-4-метилбензонитрила</p>	375	90	C
Интермедиат 417	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 416</p>	340	45	C при T = 80°C
Интермедиат 505	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 501</p>	360	57%	C Степень чистоты 84 % (LCMS)
Интермедиат 508		100	17%	C (в течение но-чи при 80 °C)

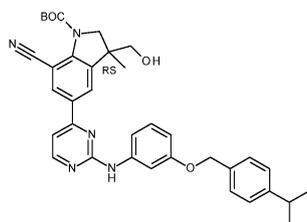
	Из интермедиата 6R и 2-метил-5-(1-метил-4-пиперидинил)-анилина			
Интермедиат 537	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 536</p>	488	16% Степень чистоты 49% (LCMS)	С (3ч при 95°C)
Интермедиат 551	 <p>Из интермедиата 6R и 3-амино-4-метилбензилового спирта</p>	4690 <i>жёлтая пена</i>	78	С
Интермедиат 568	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 567</p>	540	80	С

Интермедиат 572	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 571</p>	850	98	C
Интермедиат 576	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 575</p>	633 <i>бледно-коричневое масло</i>	82	C
Интермедиат 584	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 583</p>	180	56	C

<p>Интермедиат 588</p>	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 587</p>	<p>315 (Степень чистоты 85 % по данным LCMS)</p>	<p>77</p>	<p>C</p>
<p>Интермедиат 592</p>	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 591</p>	<p>300</p>	<p>74</p>	<p>C При 100°C в течение 1 часа</p>
<p>Интермедиат 596</p>	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 595</p>	<p>240</p>	<p>53</p>	<p>C При 100 °C в течение 1 часа</p>

Интермедиат 605	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 604</p>	310 (Степень чистоты 85 % по данным LCMS)	73	С
Интермедиат 611	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 610</p>	121 (Степень чистоты 55% по данным LCMS)	70	С При 100°C в течение 1 часа
Интермедиат 627	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 626</p>	505	59	С
Интермедиат 633	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 632</p>	552	80	С При 85°C в течение ночи

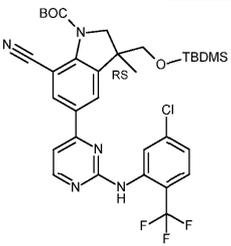
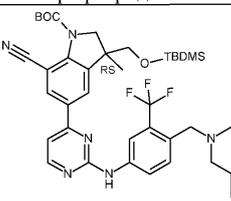
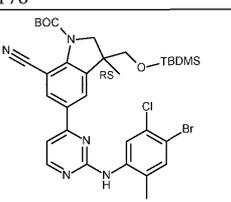
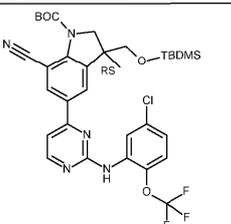
Пример A8.
Получение интермедиата 154

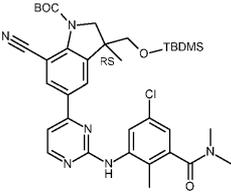
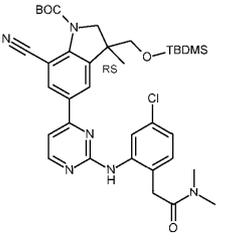
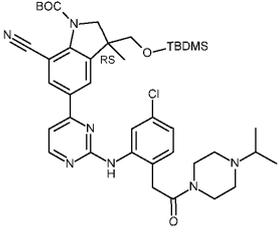
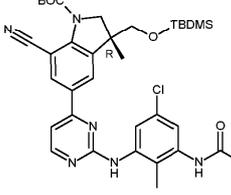


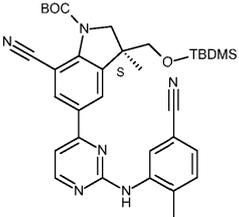
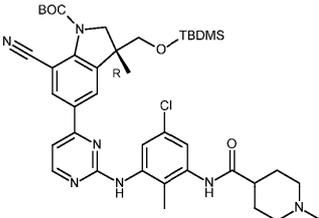
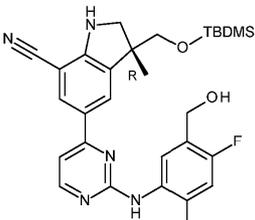
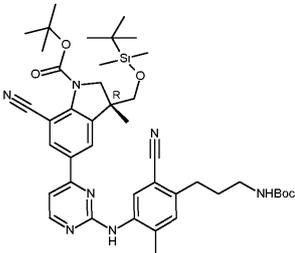
Смесь интермедиата 150 (300.00 мг, 0.75 ммоль), интермедиата 153 (198.67 мг, 0.82 ммоль) и Cs_2CO_3 (609.59 мг, 1.87 ммоль) в 1,4-диоксане (12.77 мл) продували N_2 . Затем в герметизируемую пробирку добавляли каталитическое количество $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13.44 мг, 59.87 мкмоль) и BINAP (37.28 мг, 59.87 мкмоль). Реакционную смесь продували N_2 и перемешивали при 120°C в микроволновом одномодовом реакторе (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Полученную смесь выливали в воду и DCM. Затем фильтровали через слой целита, декантировали и органический слой отделяли, сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток (948 мг) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH , с зернами неправильной формы, 40 мкм, 40 г, подвижная

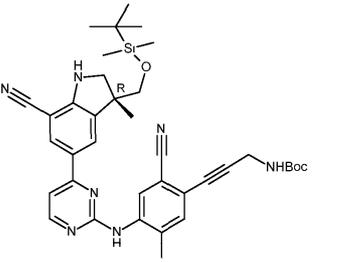
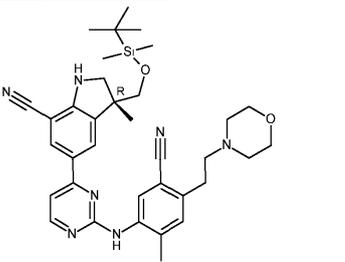
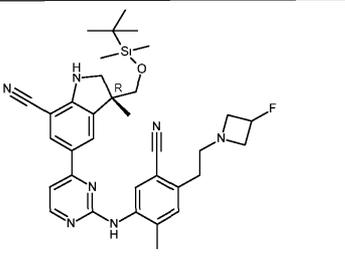
фаза: гептан/EtOAc/MeOH/NH₄OH, градиент от 50% гептана, 50% EtOAc до 40% гептана, 10% MeOH, 50% EtOAc, 1% NH₄OH). Фракции с чистым веществом объединяли и растворитель упаривали, получали 300 мг интермедиата 154 (выход 66%).

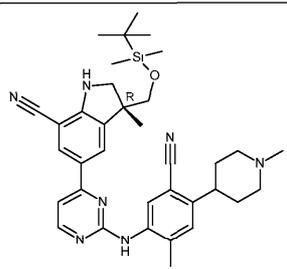
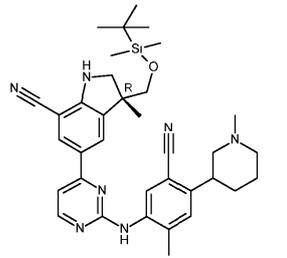
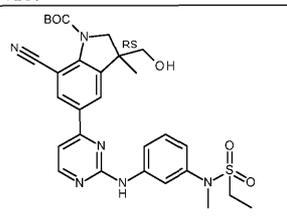
Интермедиаты в представленной ниже таблице получали методами, аналогичными методу получения интермедиата 154, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат, номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 173	 <p>Из интермедиата 6 и 2-амино-4-хлор бензотрифторида</p>	418	64
Интермедиат 179	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 178</p>	499	66
Интермедиат 181	 <p>Из интермедиата 6 и 4-бром-5-хлор-2-метиланилина</p>	180	27
Интермедиат 183	 <p>Из интермедиата 6 и 5-хлор-2-(трифторметокси)анилина</p>	600	76

<p>Интермедиат 187</p>	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 186</p>	<p>600 (Степень чистоты 69 % по данным LC/MS)</p>	<p>89</p>
<p>Интермедиат 190</p>	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 189</p>	<p>600</p>	<p>89</p>
<p>Интермедиат 193</p>	 <p>Из интермедиата 6 и интермедиата 192</p>	<p>300</p>	<p>40</p>
<p>Интермедиат 218</p>	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 217</p>	<p>387</p>	<p>59</p>

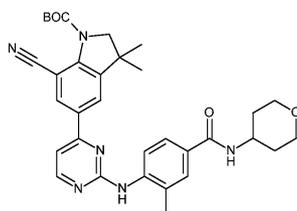
<p>Интермедиат 224</p>	 <p>Из интермедиата 6S и 3-амино-4-метилбензонитрила</p>	<p>329 (Степень чистоты 82 % по данным LC/MS)</p>	<p>55 <i>жёлтый порошок</i></p>
<p>Интермедиат 236</p>	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 235</p>	<p>207 (Степень чистоты 92 % по данным LC/MS)</p>	<p>35</p>
<p>Интермедиат 411</p>	 <p>Из интермедиата 7R и интермедиата 410</p>	<p>610</p>	<p>95</p>
<p>Интермедиат 458</p>	 <p>Из интермедиата 6R и интермедиата 457</p>	<p>604</p>	<p>97</p>

<p>Интермедиат 463</p>	 <p>Из интермедиата 7R и интермедиата 462</p>	629	78
<p>Интермедиат 468</p>	 <p>Из интермедиата 7R и интермедиата 467</p>	396	100
<p>Интермедиат 471</p>	 <p>Из интермедиата 7R и интермедиата 470</p>	261	68 (Степень чистоты 68 % по данным LC/MS)

Интермедиат 474	 Из интермедиата 473 и интермедиата 7R .	137	52
Интермедиат 479	 Из интермедиата 478 и интермедиата 7R .	377	54
Интермедиат 644	 Из интермедиата 150 и интермедиата 643	298 (Степень чистоты 85 % по данным LC/MS)	45

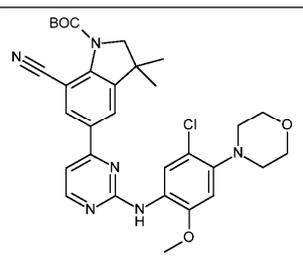
Пример А9.

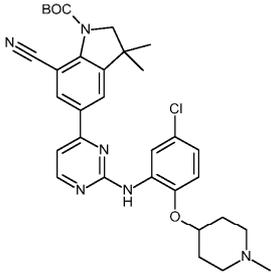
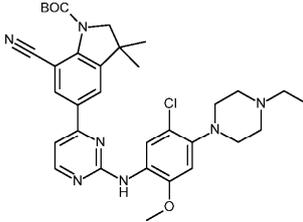
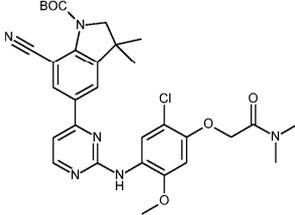
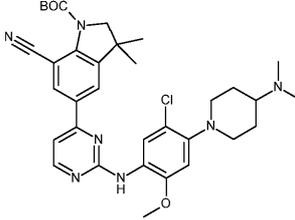
Получение интермедиата 277

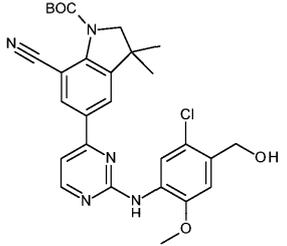
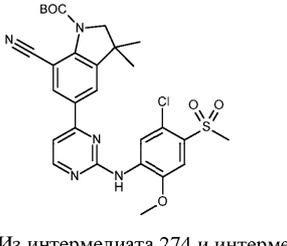
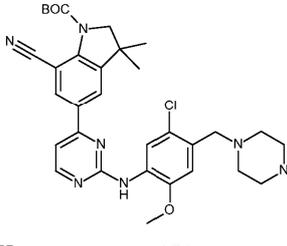
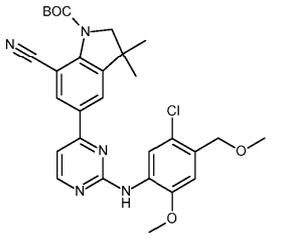


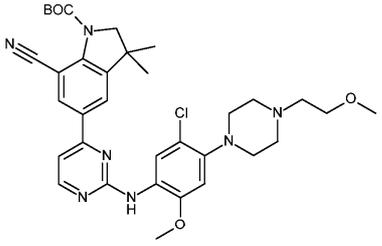
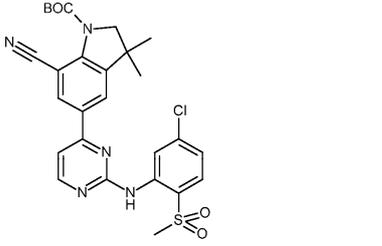
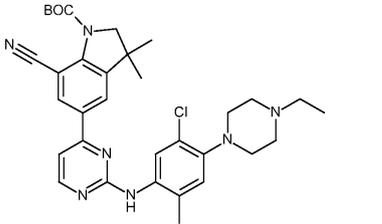
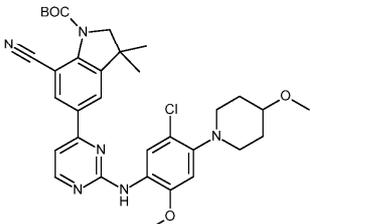
К раствору интермедиата 274 (0.10 г, 0.24 ммоль), интермедиата 276 (56.70 мг, 0.24 ммоль), BINAP (14.90 мг, 0.024 ммоль), Cs₂CO₃ (237.00 мг, 0.73 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) прибавляли Pd(OAc)₂ (5.39 мг, 0.024 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 30 мин при 95°C. К реакционной смеси добавляли EtOAc, промывали водой и рассолом. Органический слой сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме, получали 227 мг интермедиата 277 (степень чистоты 65% по данным LC/MS, желтое масло) и использовали в таком виде на следующей стадии.

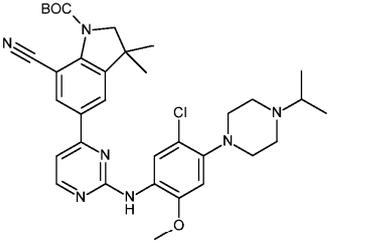
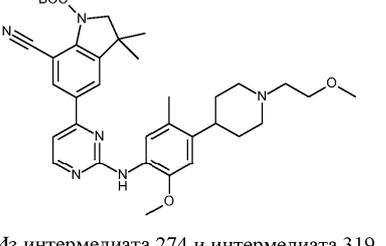
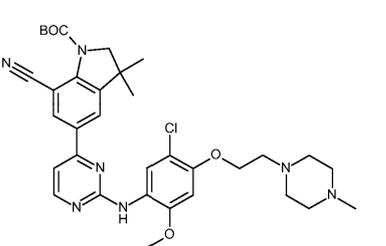
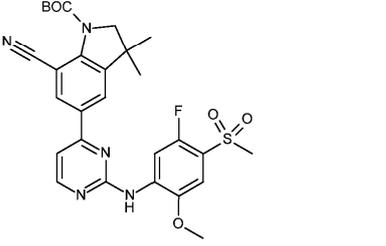
Интермедиаты в представленной ниже таблице получали, используя метод, аналогичный методу получения интермедиата 277, из соответствующих исходных веществ.

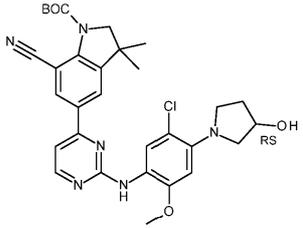
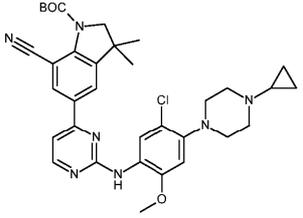
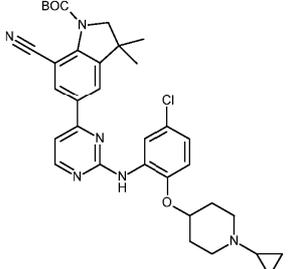
Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 280	 Из интермедиата 274 и интермедиата 279	124 (69 % по данным LC/MS)	-

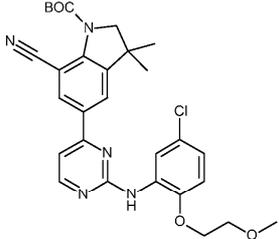
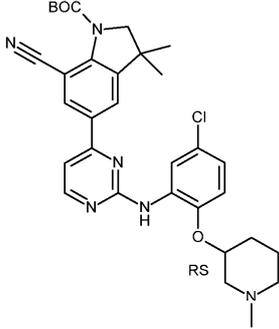
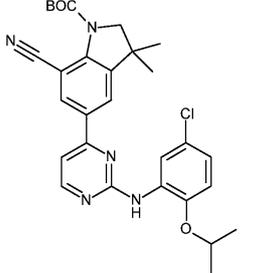
Интермедиат 281	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 99</p>	153 (90 % по данным LC/MS) <i>коричневое масло</i>	-
Интермедиат 282	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 109</p>	124 (степень чистоты 95 % по данным LC/MS) <i>коричневое масло</i>	Колич.
Интермедиат 286	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 285</p>	157 (90 % по данным LC/MS) <i>коричневое масло</i>	Колич.
Интермедиат 287	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 88</p>	126 (90 % по данным LC/MS) <i>коричневое масло</i>	Колич.

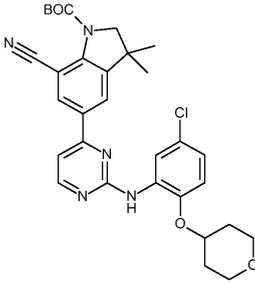
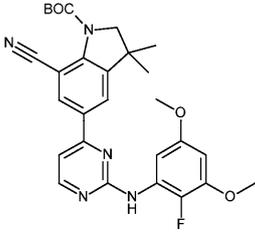
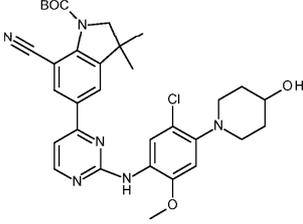
Интермедиат 288	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 95</p>	107 (89 % по данным LC/MS) <i>коричневое масло</i>	Колич.
Интермедиат 292	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 291</p>	152 (87% по данным LC/MS) <i>коричневое масло</i>	Колич.
Интермедиат 298	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 297</p>	101 (87 % по данным LC/MS) <i>коричневое масло</i>	Колич.
Интермедиат 301	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 300</p>	199 (36 % по данным LC/MS) <i>коричневое твёрдое вещество</i>	-

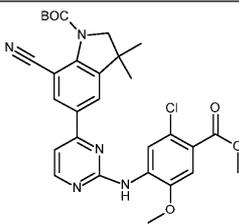
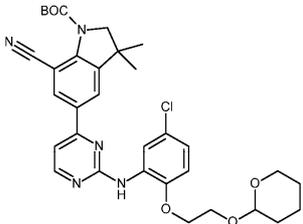
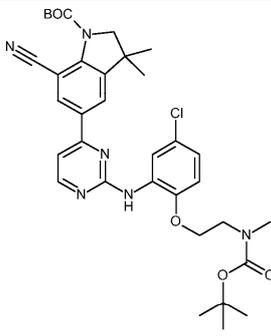
Интермедиат 304	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 303</p>	84 (93 % по данным LC/MS)	Колич. <i>коричневое масло</i>
Интермедиат 306	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 305</p>	143 (20 % по данным LC/MS)	- <i>твёрдое вещество коричневого цвета</i>
Интермедиат 309	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 308</p>	152 (47 % по данным LC/MS)	-
Интермедиат 312	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 311</p>	111 (85 % по данным LC/MS)	Колич.

<p>Интермедиат 315</p>	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 314</p>	<p>114</p> <p><i>коричневое масло</i></p> <p>(87 % по данным LC/MS)</p>	<p>Колич.</p>
<p>Интермедиат 320</p>	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 319</p>	<p>113</p> <p><i>коричневое масло</i></p> <p>(51 % по данным LC/MS)</p>	<p>Колич.</p>
<p>Интермедиат 323</p>	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 322</p>	<p>159</p> <p><i>твёрдое вещество коричневого цвета</i></p> <p>(45 % по данным LC/MS)</p>	<p>-</p>
<p>Интермедиат 327</p>	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 326</p>	<p>153</p> <p><i>твёрдое вещество коричневого цвета</i></p> <p>(63 % по данным LC/MS)</p>	<p>-</p>

<p>Интермедиат 330</p>	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 329</p>	<p>106 <i>твёрдое вещество коричневого цвета</i> (84 % по данным LC/MS)</p>	<p>Колич.</p>
<p>Интермедиат 333</p>	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 332</p>	<p>81 <i>коричневое масло</i> (90 % по данным LC/MS)</p>	<p>Колич.</p>
<p>Интермедиат 337</p>	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 127</p>	<p>210 (80 % по данным LC/MS)</p>	<p>75</p>

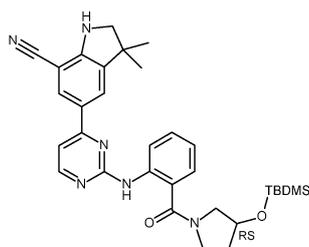
Интермедиат 338	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 123</p>	194	78
Интермедиат 339	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 142</p>	182 (90 % по данным LC/MS)	70
Интермедиат 342	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 341</p>	61 (66 % по данным LC/MS)	25

<p>Интермедиат 345</p>	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 344</p>	<p>505 (80 % по данным LC/MS)</p>	<p>59</p>
<p>Интермедиат 346</p>	 <p>Из интермедиата 274 и 2-фтор-3,5- диметоксанилина</p>	<p>273 (91 % по данным LC/MS)</p>	<p>81</p>
<p>Интермедиат 347</p>	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 92</p>	<p>559 (61 % по данным LC/MS)</p>	<p>62</p>

Интермедиат 352	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 351</p>	1306	84
Интермедиат 353	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 145</p>	81	22
Интермедиат 356	 <p>Из интермедиата 274 и интермедиата 160</p>	151	27
		112	13

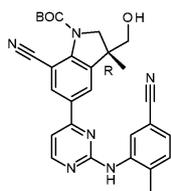
Пример A10.

Получение интермедиата 362



В герметизируемой пробирке Pd(OAc)₂ (16.00 мг, 70.20 мкмоль) и BINAP (44.00 мг, 70.20 мкмоль) добавляли к предварительно дегазированному раствору интермедиата 361 (200.00 мг, 0.70 ммоль), интермедиата 360 (250.00 мг, 0.78 ммоль) и Cs₂CO₃ (686.00 мг, 2.11 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь нагревали при 120°C в микроволновом одномодовом реакторе (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 20 мин. Реакционную смесь объединяли с другой партией (50.00 мг интермедиата 361) с целью обработки, добавляли EtOAc и выливали в воду. Органический слой декантировали, промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 80:20 до 60:40). Фракции с чистым веществом собирали и упаривали досуха, получали 168 мг интермедиата 362 (выход 34%)

Пример A11.
Получение интермедиата 10R

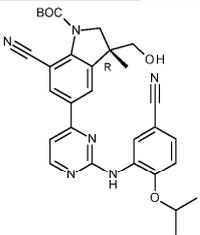
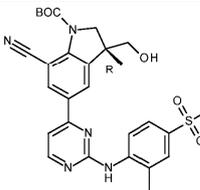
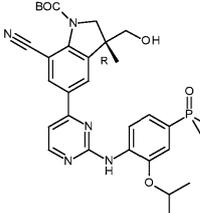
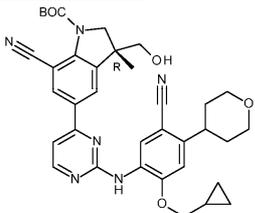
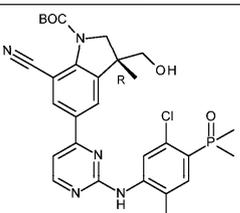
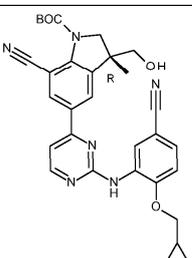
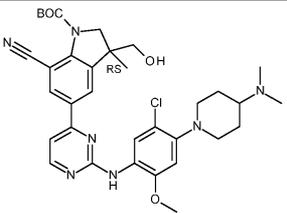


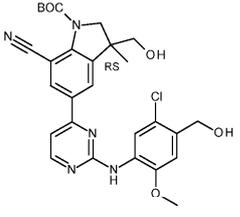
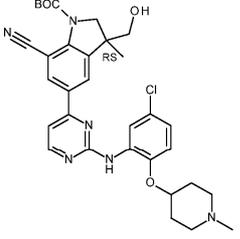
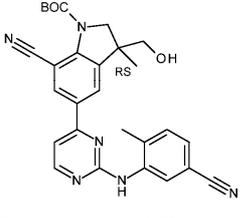
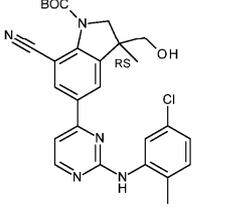
Метод E.

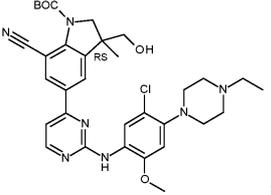
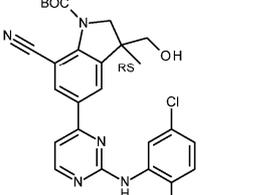
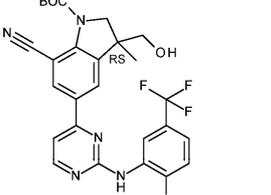
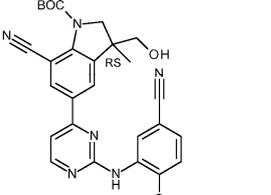
Смесь интермедиата 9R (5.30 г, 8.68 ммоль) и TBAF (1 М в THF, 17.3 мл, 17.35 ммоль) в Me-THF (90 мл) перемешивали при гт в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 , добавляли EtOAc, а затем насыщенный раствор NaCl (чтобы способствовать декантации). Органический слой декантировали, снова промывали 10% водным раствором K_2CO_3 (+ 100 мл насыщенного раствора NaCl), затем насыщенным раствором NaCl. Органический слой сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток извлекали CH_3CN и осадок отфильтровывали и сушили, получали 2.72 г интермедиата 10R (выход 63%).

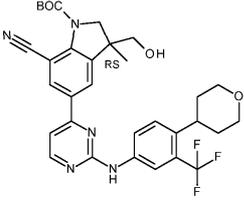
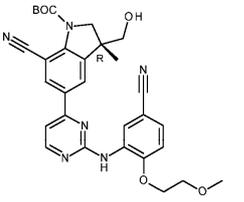
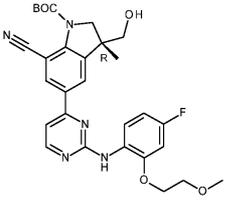
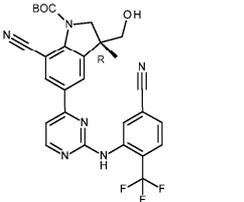
Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали аналогично описанному в методе E, из соответствующих исходных веществ. Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода указаны в колонке "Метод".

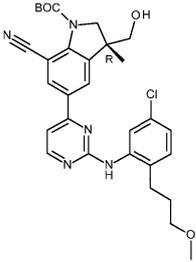
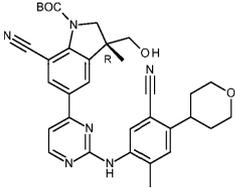
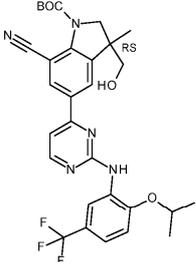
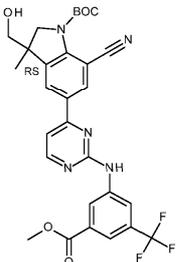
Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	Метод
Интермедиат 30	<p>Из интермедиата 29</p>	270 (степень чистоты 95 % по данным LC/MS)	98	E
Интермедиат 35	<p>Из интермедиата 33</p>	560 (степень чистоты 97 % по данным LC/MS) <i>Жёлтый порошок</i>	84	E

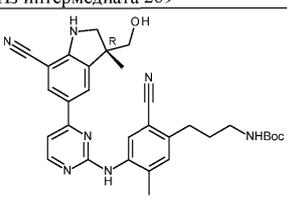
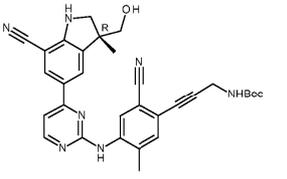
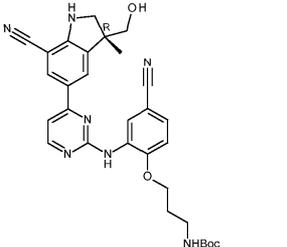
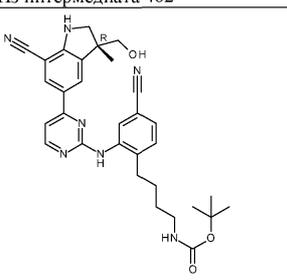
Интермедиат 62	 <p>Из интермедиата 61</p>	373 (степень чистоты 90 % по данным LC/MS) <i>Жёлтый порошок</i>	93	Е
Интермедиат 64	 <p>Из интермедиата 63</p>	267	Колич.	Е с 1.4 эквив. ТВАФ
Интермедиат 70	 <p>Из интермедиата 68</p>	893 <i>Пена почти белого цвета</i>	97	Е с 1 эквив. ТВАФ
Интермедиат 75	 <p>Из интермедиата 74</p>	887	60	Е с 1.7 эквив. ТВАФ
Интермедиат 78	 <p>Из интермедиата 77</p>	952 (степень чистоты 90 % по данным LC/MS) <i>Белая пена</i>	56	Е с 1 эквив. ТВАФ
Интермедиат 80	 <p>Из интермедиата 79</p>	653 <i>Жёлтый порошок</i>	86	Е
Интермедиат 90	 <p>Из интермедиата 89</p>	182 <i>Коричнево е масло</i>	-	Е с THF в качестве растворителя и 1 эквив. ТВАФ

Интермедиат 97	 <p>Из интермедиата 96</p>	272 <i>Твёрдое вещество оранжево го цвета</i>	-	Е с THF в качестве растворителя и 1 эквив. TBAF
Интермедиат 101	 <p>Из интермедиата 100</p>	302 <i>Жёлтое масло</i>	-	Е с THF в качестве растворителя и 1 эквив. TBAF
Интермедиат 103	 <p>Из интермедиата 102</p>	289	-	Е с THF в качестве растворителя и 1.1 эквив. TBAF
Интермедиат 106	 <p>Из интермедиата 105</p>	390 <i>Твёрдое вещество жёлтого цвета</i>	-	Е с THF в качестве растворителя и 1.1 эквив. TBAF

Интермедиат 111	 <p>з интермедиата 110</p>	246 (степень чистоты 68 % по данным LC/MS) И <i>Тёмное масло</i>	Колич.	Е с THF в качестве растворителя и 1 эквив. TBAF
Интермедиат 113	 <p>Из интермедиата 112</p>	424 <i>Твёрдое вещество жёлтого цвета</i>	-	Е с THF в качестве растворителя и 1.1 эквив. TBAF
Интермедиат 115	 <p>Из интермедиата 114</p>	323 (степень чистоты 77 % по данным LC/MS)	Колич.	Е с THF в качестве растворителя и 1.1 эквив. TBAF
Интермедиат 117	 <p>Из интермедиата 116</p>	298 <i>Твёрдое вещество жёлтого цвета</i>	Колич.	Е с THF в качестве растворителя и 1.2 эквив. TBAF

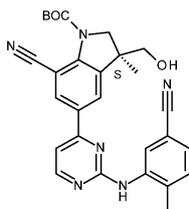
Интермедиат 132	 <p>Из интермедиата 131</p>	289 M.P. (K) = 203 °C	59	Е с THF в качестве растворителя и 1.2 эквив. TBAF
Интермедиат 229	 <p>Из интермедиата 228</p>	3350	-	Е и 1.2 эквив. TBAF
Интермедиат 241	 <p>Из интермедиата 240</p>	406	99	Е
Интермедиат 243	 <p>Из интермедиата 242</p>	313	73	Е

<p>Интермедиат 248</p>	 <p>Из интермедиата 247</p>	227	82	Е с 1.2 эквив. ТВАФ
<p>Интермедиат 262</p>	 <p>Из интермедиата 261</p>	373	81	Е <i>Желтый порошок</i>
<p>Интермедиат 266</p>	 <p>Из интермедиата 265</p>	234	56	Е
<p>Интермедиат 270</p>		230	46	Е с THF и 1.9 эквив. ТВАФ

	Из интермедиата 269			
Интермедиат 461		84	48	Е с 1.1 эквив. ТВАФ
	Из интермедиата 459			
Интермедиат 464		263	49	Е с 1.1 эквив. ТВАФ
	Из интермедиата 463			
Интермедиат 482bis		63	17	с 0.5 эквив. ТВАФ
	Из интермедиата 482			
Интермедиат 487		460	100	
	Из интермедиата 486			

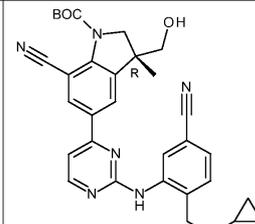
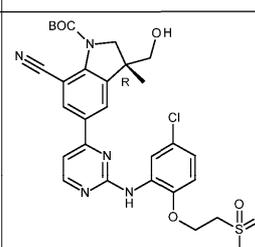
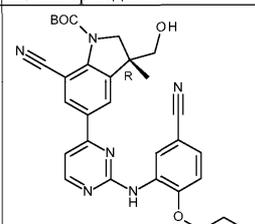
Пример A12.

Получение интермедиата 225



ТВАФ (на силикагеле 1.5 ммоль/г) (1.08 г, 1.62 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 224 (329.00 мг, 0.54 ммоль) в Me-THF (13.5 мл) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 ч. На следующий день проверка показала, что реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли EtOAc, дважды добавляли воду и также NaCl. Слои разделяли и органический слой сушили MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток (300 мг) объединяли с другой партией (400 мг) для очистки. Оба сырых продукта очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 96:4). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 632 мг интермедиата 225 (светло-розовый порошок).

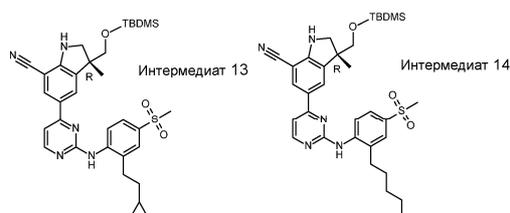
Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу, описанному для получения интермедиата 225, из соответствующих исходных веществ. Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса (мг)".

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 39	 <p>Из интермедиата 38</p>	310 (степень чистоты 94 % по данным LC/MS)	48
		ТВАФ	
Интермедиат 206	 <p>Из интермедиата 205</p>	91 Методика с 6 эквив. ТВАФ	58
Интермедиат 229	 <p>Из интермедиата 228</p>	227	68

Пример A13.

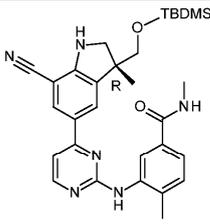
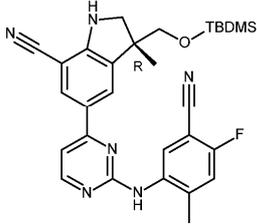
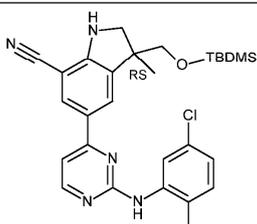
Получение интермедиата 13 и интермедиата 14.

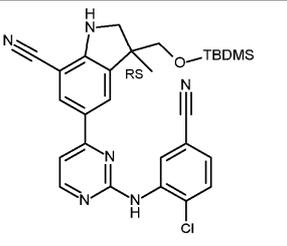
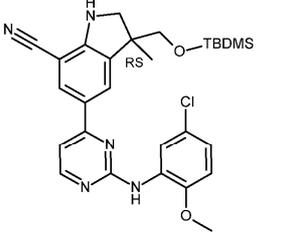
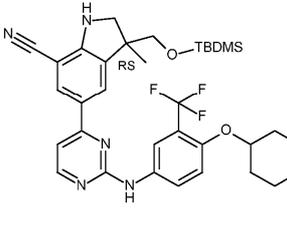
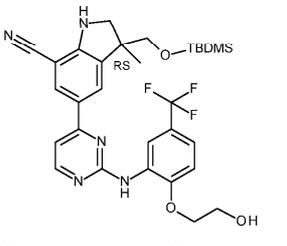
Метод F

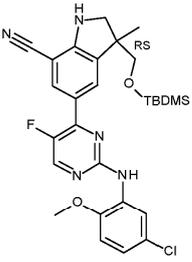
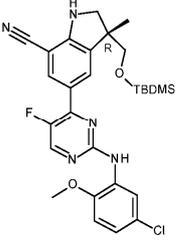
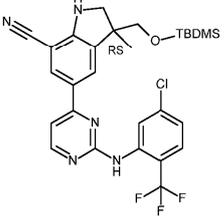
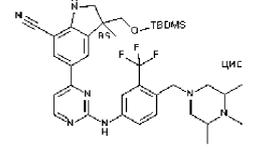


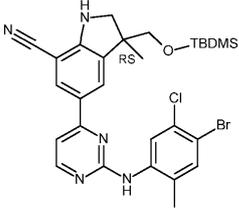
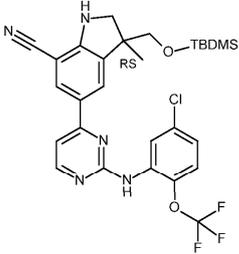
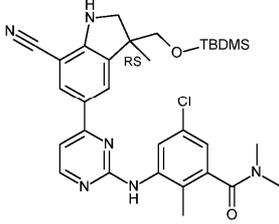
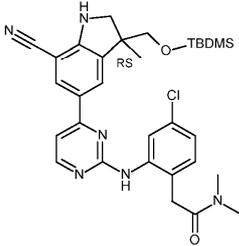
К раствору интермедиата 11 и интермедиата 12 (85/15) (1.11 г, 1.55 ммоль) в DCM (35 мл) добавляли TFA (3.50 мл, 45.70 ммоль) и перемешивали при гт в течение 30 мин. К смеси добавляли DCM и выливали в водный раствор NaHCO₃. Органический и водный слой разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток (960 мг) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH в зернах неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г, нанесение в сухом виде на целите, подвижная фаза: гептан/EtOAc/MeOH, градиент от 85% гептана, 15% EtOAc/MeOH (9:1) до 60% гептана, 40% EtOAc/MeOH (9:1)). Нужные фракции объединяли и растворитель упаривали досуха в вакууме, получали 695 мг смеси интермедиата 13 и интермедиата 14 (85/15) (выход 73%).

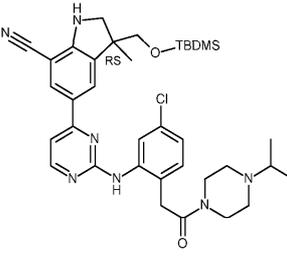
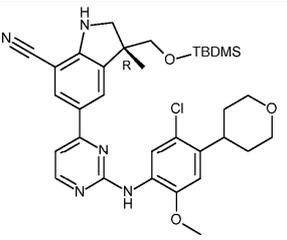
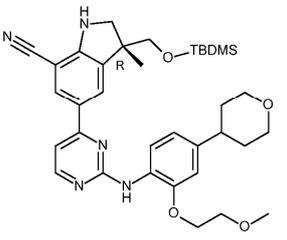
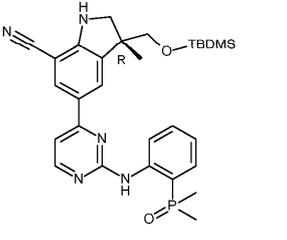
Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали аналогично описанному в методе F, из соответствующих исходных веществ. Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода указаны в колонке "Метод".

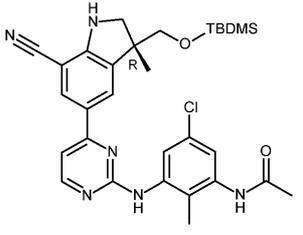
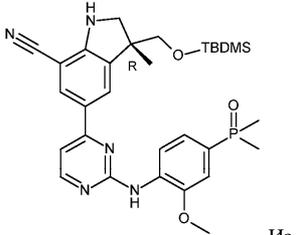
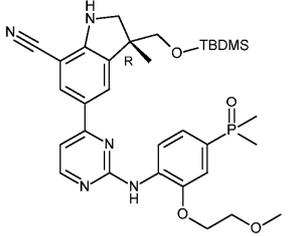
Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	Метод
Интермедиат 19	 <p>Из интермедиата 18</p>	403	-	F
Интермедиат 46	 <p>Из интермедиата 45</p>	500	67 (степень чистоты 67% по данным LC/MS) твёрдое бледно-жёлтое вещество	F с DCM/ TFA (6:1, об/об)
Интермедиат 107	 <p>Из интермедиата 105</p>	363	51 Твёрдое вещество белого цвета	F с DCM/ TFA (5:1, об/об)

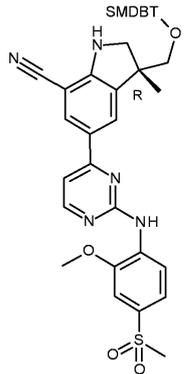
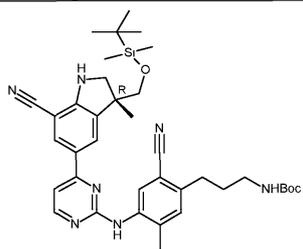
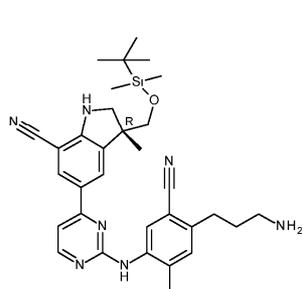
Интермедиат 119	 <p>Из интермедиата 118</p>	251 (степень чистоты 83 % по данным LC/MS)	63	F с DCM/ TFA (7:1, об/об)
Интермедиат 121	 <p>Из интермедиата 120</p>	176 (Степень чистоты 34 % по данным LC/MS)	34	F с DCM/ TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 136	 <p>Из интермедиата 135</p>	97 M.P. (K) = 224 °C	66	F с DCM/ TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 140	 <p>Из интермедиата 139</p>	195	74	F с DCM/ TFA (4:1, об/об)

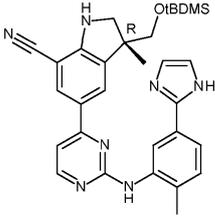
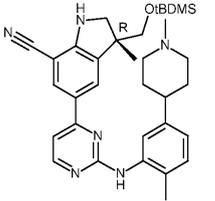
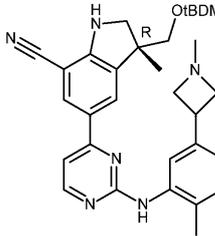
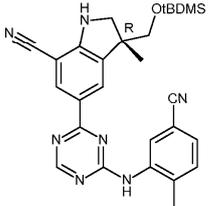
Интермедиат 170	 <p>Из интермедиата 169</p>	145 (степень чистоты 96 % по данным LC/MS)	42	F при T = 5 °C с DCM/ TFA (9:1, об/об)
Интермедиат 172	 <p>Из интермедиата 171</p>	133	38	F при T = 5 °C с DCM/ TFA (9:1, об/об)
Интермедиат 174	 <p>Из интермедиата 173</p>	207	58	F при T = 5 °C с DCM/ TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 180	 <p>Из интермедиата 179</p>	231	-	F при T = -5 °C с DCM/ TFA (4:1, об/об)

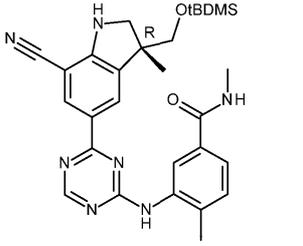
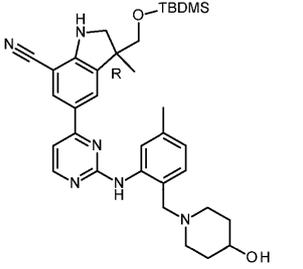
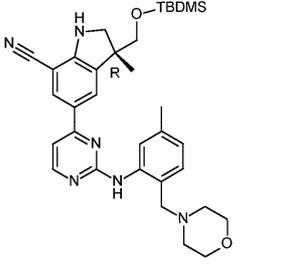
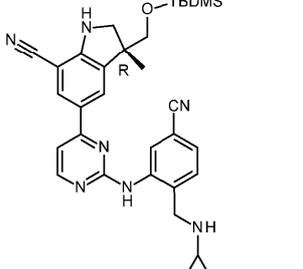
Интермедиат 182	 <p>Из интермедиата 181</p>	104 (степень чистоты 70 % по данным LC/MS)	67	F при T =0- 5 °C с DCM/ TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 184	 <p>Из интермедиата 183</p>	337	77	F при T =0- 5 °C с DCM/ TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 188	 <p>Из интермедиата 187</p>	213	60	F при T =0- 5 °C с DCM/ TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 191	 <p>Из интермедиата 190</p>	384 (степень чистоты 65 % по данным LC/MS)	49	F при T =0- 5 °C с DCM/ TFA (4:1, об/об)

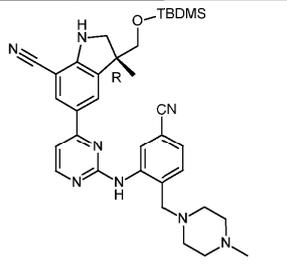
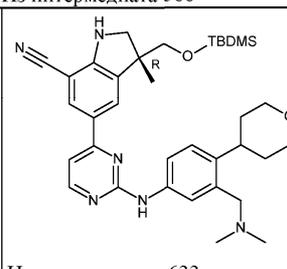
<p>Интермедиат 194</p>	 <p>Из интермедиата 193</p>	<p>252 (степень чистоты 97 % по данным LC/MS)</p>	<p>96</p>	<p>F при T =0- 5°C с DCM/ TFA (4:1, об/об)</p>
<p>Интермедиат 204</p>	 <p>Из интермедиата 203</p>	<p>168 <i>Твёрдое вещество белого цвета</i></p>	<p>57</p>	<p>F с DCM/ TFA (6:1, об/об)</p>
<p>Интермедиат 211</p>	 <p>Из интермедиата 210</p>	<p>207 <i>Белая пена</i></p>	<p>48</p>	<p>F с DCM/ TFA (7:1, об/об)</p>
<p>Интермедиат 213</p>	 <p>Из интермедиата 212</p>	<p>240 <i>Твёрдое вещество оранжево- го цвета</i></p>	<p>65</p>	<p>F с DCM/ TFA (4:1, об/об)</p>

<p>Интермедиат 219</p>	 <p>Из интермедиата 218</p>	179	54	<p>F</p> <p>при T = 0 °C</p> <p>с DCM/ TFA (6:1, об/об)</p>
<p>Интермедиат 223</p>	 <p>Из интермедиата 222</p>	324	76	<p>F</p> <p>с DCM/ TFA (4:1, об/об)</p>
<p>Интермедиат 233</p>	 <p>Из интермедиата 232</p>	349	76	<p>F</p> <p>с DCM/ TFA (7:1, об/об)</p> <p><i>Твёрдое вещество оранжево- го цвета</i></p>
<p>Интермедиат 237</p>	 <p>Из интермедиата 236</p>	132	73	<p>F при T = 0°C</p> <p>с DCM/ TFA (6:1, об/об)</p> <p>(степень чистоты 81 % по данным LC/MS)</p>

Интермедиат 253	 <p>Из интермедиата 252</p>	221	65	F с DCM/ TFA (17:1, об/об)
Интермедиат 459	 <p>Из интермедиата 458</p>	213	44	F При T = 5°C с DCM/ TFA (7:1, об/об)
Интермедиат 460	 <p>Из интермедиата 458</p>	91	22	F При T = 5 °C с DCM/ TFA (7:1, об/об)

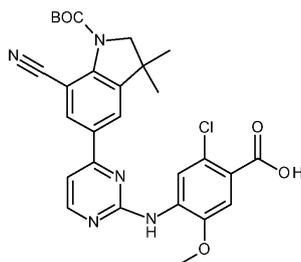
Интермедиат 506	 <p>Из интермедиата 505</p>	370	Колич. Степень чистоты 69% (LCMS)	F с DCM/ TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 509	 <p>Из интермедиата 508</p>	85	83% Степень чистоты 81% (LCMS)	F с DCM/ TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 538	 <p>Из интермедиата 537</p>	355	89%	F с DCM/ TFA (5:1, об/об)
Интермедиат 545	 <p>Из интермедиата 544</p>	1100	94 % Степень чистоты 43 % (LC/MS)	F с DCM/ TFA (9:1, об/об)

Интермедиат 548	 <p>Из интермедиата 547</p>	473	77% Степень чистоты 77 % (LCMS)	F с DCM/ TFA (8:1, об/об)
Интермедиат 569	 <p>Из интермедиата 658</p>	260	56	F при T = 0°C и DCM/ TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 573	 <p>Из интермедиата 572</p>	210	58	F при T = 0 °C и DCM/ TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 585		98	89	F при T = 0°C и DCM/ TFA (5:1, об/об)

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)	Метод
	Из интермедиата 584			
Интермедиат 589	 Из интермедиата 588	270	100	F при T = 0°C и DCM/TFA (4:1, об/об)
Интермедиат 634	 Из интермедиата 633	166	-	F с DCM/TFA (18:1, об/об) в течение 15 часов

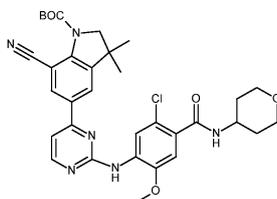
Пример A14.

Получение интермедиата 354



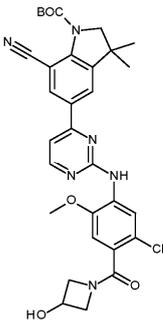
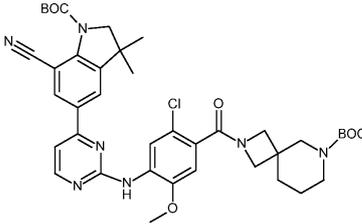
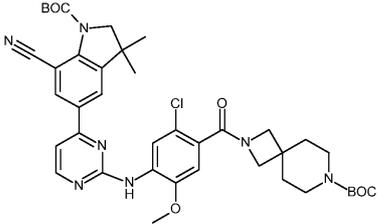
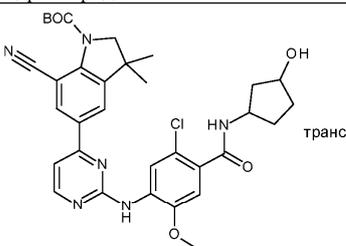
В круглодонной колбе интермедиат 352 (0.10 г, 0.18 ммоль) суспендировали в смеси THF (1 мл) и воды (1 мл). Затем добавляли LiOH (37.90 мг, 0.89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 5 ч 30 мин. К реакционной смеси прибавляли DCM и смесь подкисляли водн. HCl 1 М. Органический слой быстро отделяли (во избежание малейшего отщепления группы BOC), сушили MgSO₄ и упаривали, получали 98 мг интермедиата 354 (колич. выход). Интермедиат 354 сразу же, без дополнительной очистки, использовали на следующей стадии.

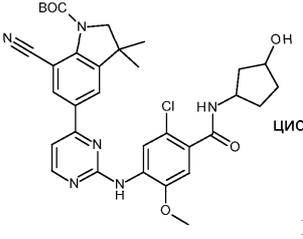
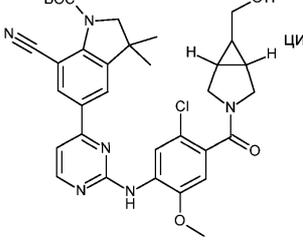
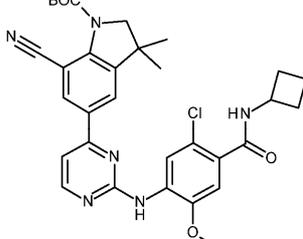
Получение интермедиата 355

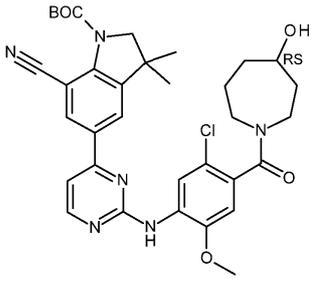
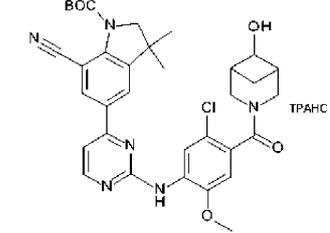
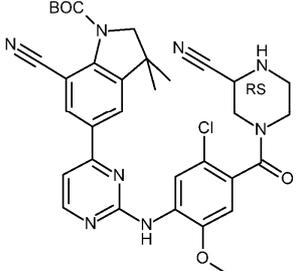


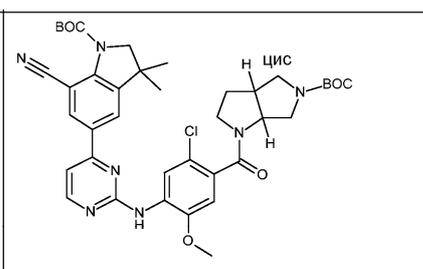
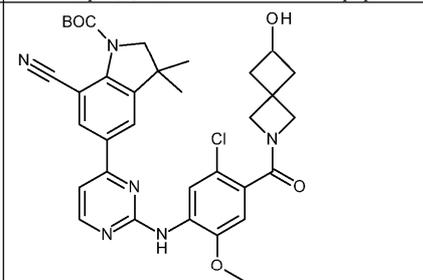
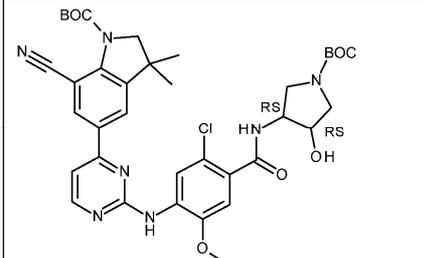
В круглодонной колбе интермедиат 354 (98.00 мг, 0.18 ммоль) и 4-аминотетрагидропиран (18.60 мг, 0.18 ммоль) разводили в DMF (2.5 мл) при rt. Затем прибавляли NATU (135.00 мг, 0.36 ммоль) и DIEA (92.10 мкл, 0.53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 12 ч. Затем реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и органический слой промывали водой, рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂, с зернами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5). Фракции, содержащие продукт, смешивали и упаривали, получали 80 мг интермедиата 355 (выход 71%).

Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 355, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 357	 <p>Из интермедиата 354 и 3-гидроксиазетидина гидрохлорида</p>	160 (степень чистоты 70 % по данным LC/MS)	68
Интермедиат 364	 <p>Из интермедиата 354 и 6-Вос-2,6-диаза Spiro[3.5]нонана оксалата</p>	126	65
Интермедиат 365	 <p>Из интермедиата 354 и трет-бутил 2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорида</p>	90	46
Интермедиат 366	 <p>Транс Из интермедиата 354 и (1S,3S)-3-аминоциклопентанола</p>	120 (степень чистоты 90 % по данным LC/MS) <i>Твёрдое вещество</i>	62 <i>белого цвета</i>

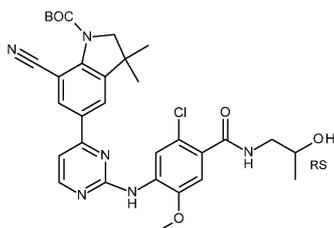
<p>Интермедиат 367</p>	 <p>Из интермедиата 354 и цис-3-аминоциклопентанола</p>	<p>140 (степень чистоты 89 % по данным LC/MS) <i>Жёлтое масло</i></p>	<p>86</p>
<p>Интермедиат 368</p>	 <p>Из интермедиата 354 и 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-метанола</p>	<p>150 Степень чистоты 86 % по данным LC/MS) <i>Твёрдое вещество во жёлтого цвета</i></p>	<p>86</p>
<p>Интермедиат 369</p>	 <p>Из интермедиата 354 и 3,3-дифторциклобутанамина гидрохлорид</p>	<p>110 (степень чистоты 97 % по данным LC/MS)</p>	<p>61</p>

<p>Интермедиат 370</p>	 <ul style="list-style-type: none"> Из интермедиата 354 и 4-гидроксигексаметиленмина 	<p>160</p> <p>(степень чистоты 94% по данным LC/MS)</p>	<p>92</p>
<p>Интермедиат 371</p>	 <p>Транс Из интермедиата 354 и 3-азабицикло [3.1.1]гептан-6-ола гидрохлорида</p>	<p>150</p> <p>(степень чистоты 86 % по данным LC/MS)</p>	<p>79</p>
<p>Интермедиат 372</p>	 <p>Из интермедиата 354 и 2-цианопиперазина</p>	<p>170</p> <p>(степень чистоты 43 % по данным LC/MS)</p>	<p>39</p>

Интермедиат 373	 <p>Цис Из интермедиата 354 и цис- пирроло[3,4-<i>b</i>] пиррол-5(1<i>H</i>)-карбоновой кислоты, гексагидро-, 1,1-димилэтилового эфира</p>	130	68 (степень чистоты 86 % по данным LC/MS)
Интермедиат 374	 <p>Из интермедиата 354 и 2-азаспиро[3.3] гептан-6-ола</p>	200	46 (степень чистоты 38 % по данным LC/MS)
Интермедиат 375 (смесь 4 неразделённых диастереомеров)	 <p>Из интермедиата 354 и транс-3-амино-1-бос-4-гидроксипирролидина</p>	120	58 (степень чистоты 96 % по данным LC/MS) <i>Жёлтое масло</i>

Пример A15.

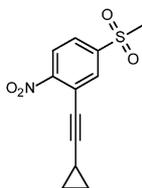
Получение интермедиата 363



В круглодонной колбе интермедиат 354 (0.10 г, 0.17 ммоль) и amino-2-пропанол (14.60 мкл, 0.19 ммоль) смешивали в DMF (2.33 мл). Затем добавляли EDC-HCl (53.1 мг, 0.34 ммоль) и DIEA (147.00 мкл, 0.85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Поскольку наблюдалась очень невысокая степень превращения, добавляли HATU (0.13 г, 0.34 ммоль) и DIEA (2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали один раз водой, затем рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 96:4). Фракции, содержащие продукт, смешивали и упаривали, получили 81 мг интермедиата 363 (выход 78%).

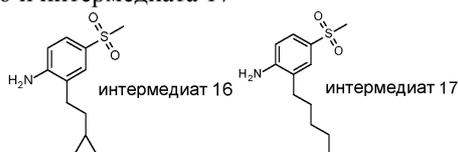
Пример A16.

Получение интермедиата 15



В реакторе Шленка смесь 2-бром-4-(метилсульфонил)анилина (2.00 г, 8.00 ммоль), этинилциклопропана (1.06 г, 16.00 ммоль) и TEA (5.56 мл, 40.00 ммоль) в сухом DMF (40 мл) продували N₂ газом. Затем добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (281.00 мг, 0.40 ммоль) и CuI (152.00 мг, 0.80 ммоль). Смесь продували N₂ и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем добавляли новую порцию этинилциклопропана (1.06 г, 16.00 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (281 мг, 0.4 ммоль) и CuI (152.00 мг, 0.80 ммоль). Смесь продували N₂ и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем снова добавляли этинилциклопропан (1.06 г, 16.00 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (281 мг, 0.4 ммоль) и CuI (152.00 мг, 0.80 ммоль). Смесь продували N₂ и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до rt и упаривали в вакууме. Остаток (7 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 220 г, нанесение в сухом виде на целите, подвижная фаза: DCM/EtOAc, градиент от 100:0 до 98:2). Нужные фракции объединяли и растворитель упаривали в вакууме досуха, получали 1.59 г интермедиата 15 (выход 84%, согласно ¹H NMR содержит 21% 2-бром-4-(метилсульфонил)анилина, твердое вещество оранжевого цвета).

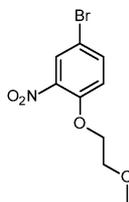
Получение интермедиата 16 и интермедиата 17



В герметизируемую пробирку помещали раствор интермедиата 15 (930.00 мг, 3.95 ммоль), формиата аммония (15.00 г, 237.14 ммоль) и Pd/C (10 вес.%) (2.50 г, 2.37 ммоль) в смеси iPrOH (32 мл) и Me-THF (16 мл) и перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Сырой продукт фильтровали через слой целита и целит промывали EtOAc и iPrOH. Фильтрат упаривали в вакууме и оставшееся масло извлекали DCM и промывали водой. Органический слой сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток (880 мг) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г, нанесение в сухом виде на целите, подвижная фаза: гептан/EtOAc/MeOH, градиент от 85% гептана, 13.5% EtOAc и 1.5% MeOH до 30% гептана, 63% EtOAc и 7% MeOH). Нужные фракции объединяли и растворитель упаривали в вакууме досуха, получали 552 мг смеси интермедиата 16 и интермедиата 17 (выход 58%, масло бледно-желтого цвета, по данным ¹H NMR соотношение 85/15).

Пример A17.

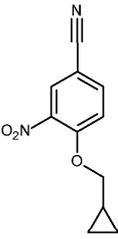
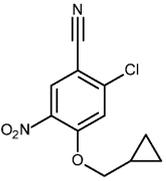
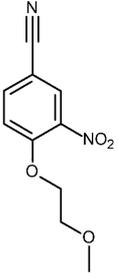
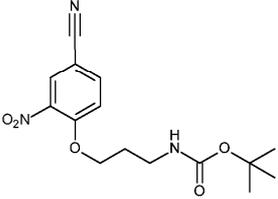
Получение интермедиата 22

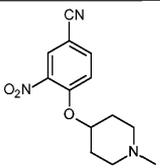
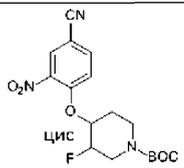
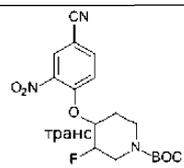
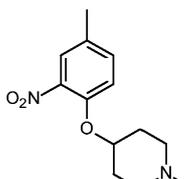


К раствору 2-метоксиэтанола (721.00 мкл, 9.09 ммоль) в THF (24 мл) при 5°C по каплям прибавляли LiHMDS (1.5 M в толуоле, 6.06 мл, 9.09 ммоль). Через 30 мин быстро прибавили 4-фтор-3-нитробромбензол (1.11 мл, 9.09 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до rt и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси прибавляли (гасили) воду и добавляли EtOAc. Органический слой декантировали, промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂, 120 г, 15-40 мкм, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 0:100). Нужные фракции объединяли и растворитель упаривали в вакууме досуха, получали 1.923 г интермедиата 22 (выход 77%).

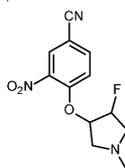
Интермедиаты, представленные в приведенной ниже Таблице, получали методами, аналогичными методу получения интермедиата 22, из соответствующих исходных веществ. Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода даются в виде дополнительной информации в колонке "Масса (г)".

Интермедиат номер	Структура	Масса (г)	Выход (%)
Интермедиат 25	<p>Из 4-фтор-3-нитробромбензола</p>	2.02	82

Интермедиат 50	 <p>Из 4-фтор-3-нитробензонитрила</p>	3.90	99
Интермедиат 71	 <p>Из 2-хлор-4-фтор-5-нитробензонитрила</p>	2.35 <i>Коричневое твёрдое вещество</i>	93 Методика с Me-THF
Интермедиат 226	 <p>Из 4-фтор-3-нитробензонитрила</p>	1.28 Методика с Me-THF	96
Интермедиат 480	 <p>Из 3-(<i>tert</i>-бутоксикарбониламино)-1-пропанола и 4-хлор-3-нитробензонитрила</p>	10.67 Методика с LiHMDS 1N в THF	40

Интермедиат 574	 <p>Из 4-фтор-3-нитробензонитрила и 4-гидрокси-1-метилпиперидина</p>	0.425	54
И 601	 <p>Из 4-фтор-3-нитробензонитрила и цис-1-вос-3-фтор-4-гидрокси пиперидина</p>	0.420	92
Интермедиат 607	 <p>Из 4-фтор-3-нитробензонитрила и транс-1-вос-3-фтор-4-гидрокси пиперидина</p>	0.200	73
Интермедиат 620	 <p>Из 4-фтор-3-нитротолуола и 4-гидрокси-1-метилпиперидина</p>	0.273	34

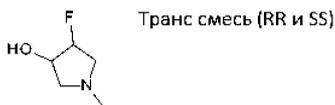
Получение интермедиата 614 и интермедиата 615



интермедиат 614: Транс А (RR или SS)
интермедиат 615: Транс В (SS или RR)

Раствор LiHMDS 1.5M в THF (5.6 мл; 8.42 ммоль) при 5°C по каплям добавляли к раствору интермедиата 614а (590 мг; 4.95 ммоль) в Me-THF (18.4 мл). Через 30 мин. быстро прибавили 4-фтор-3-нитробензонитрил (823 мг; 4.95 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в охлаждаемый ледяной водой 10% водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой декантировали, промывали рас-соллом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток (1.16 г; твердое вещество желтого цвета) очищали хроматографией на силикагеле (SiO₂, 40 г, элюент: от 98% DCM, 2% MeOH, 0.2% NH₄OH до 95% DCM, 5% MeOH, 0.5% NH₄OH). Фракции, содержащие продукты, объединяли и растворитель упаривали, получали 486 мг твердого рацемического транс-продукта желтого цвета (37%). Рацемический транс-продукт очищали хиральной SFC (колонка Chiralpak AD-H 5 мкм 250 × 30 мм, подвижная фаза: 95.7% CO₂, 4.3% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Фракции с чистым продуктом собирали и растворитель упаривали, получали 177 мг (13%) интермедиата 614 (транс А; RR или SS; элюируемый первым) и 174 мг (13%) интермедиата 615 (транс В; SS или RR; элюируемый вторым).

Получение интермедиата 614a

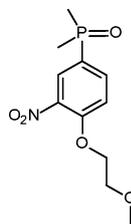


Формальдегид (10.6 мл; 141.3 ммоль) добавляли к смеси транс-4-фтор-3-гидрокси-пирролидина гидрохлорида (1 г; 7.06 ммоль) и уксусной кислоты (809 мкл; 14.13 ммоль) в метаноле (55 мл) при *rt*. Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 30 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3.74 г; 17.66 ммоль) и перемешивали при *rt* в течение 3 ч. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO_3 при 5°C .

К смеси добавляли диэтиловый эфир и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Затем водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза), но интермедиат 614a все еще был в водном слое. Затем водный слой экстрагировали EtOAc (3 раза), но интермедиат 614a все еще был в водном слое. Затем водный слой экстрагировали DCM (3 раза). Органические слои объединяли, сушили MgSO_4 , фильтровали и растворитель упаривали при комнатной температуре, получали 1.09 г интермедиата 614a в виде бесцветного легколетучего масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Пример A18.

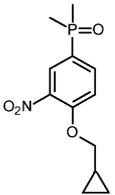
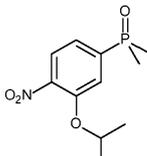
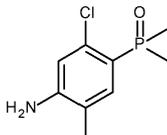
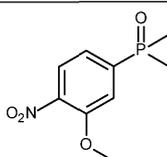
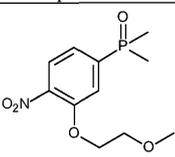
Получение интермедиата 23



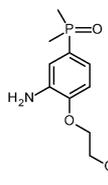
В герметизируемой пробирке раствор интермедиата 22 (500.00 мг, 1.81 ммоль), диметилфосфин-оксид (167.00 мг, 1.99 ммоль) и K_3PO_4 (423.00 мг, 1.99 ммоль) в сухом DMF (7.5 мл) продували N_2 . Затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40.70 мг, 0.18 ммоль) и 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (105 мг, 0.18 ммоль). Смесь продували N_2 и перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Реакцию проводили дважды с одним и тем же количеством интермедиата 22. Объединяли 2 партии. Полученную смесь фильтровали через слой целита и этот слой целита промывали EtOAc . Фильтрат упаривали в вакууме, получали коричневое масло. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH , с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г, нанесение в сухом виде на целите, подвижная фаза: DCM/MeOH , градиент от 99.5:0.5 до 95:5). Нужные фракции объединяли и растворитель упаривали в вакууме досуха, получили 0.895 г интермедиата 23 (выход 90%, оранжевое масло).

Интермедиаты, представленные на приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 23, из соответствующих исходных веществ.

Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса".

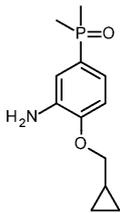
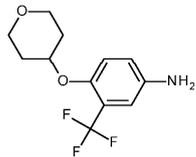
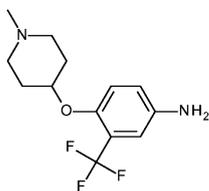
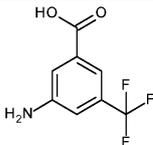
Интермедиат номер	Структура	Масса	Выход (%)
Интермедиат 26	 Из интермедиата 25	569 мг	58
Интермедиат 66	 Из интермедиата 65	765 мг <i>Оранжевая смола</i>	74
Интермедиат 76	 Из 4-бром-5-хлор-2-метиланилина	1 г <i>Твёрдое вещество белого цвета</i> Методика с температурой реакции=150°C	51
Интермедиат 220	 Из 4-бром-2-метокси-1-нитробензола	334 мг <i>Коричневое твёрдое вещество</i> Методика с температурой реакции = 150°C	68
Интермедиат 230	 Из интермедиата 207	552 мг <i>Красное твёрдое вещество</i> Методика с температурой реакции = 150°C	83

Получение интермедиата 24

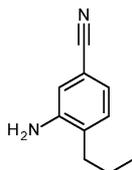


К раствору интермедиата 23 (877.00 мг, 3.21 ммоль) в MeOH (23 мл) в атмосфере N₂ добавляли никель Ренея (19.00 мг, 0.32 ммоль). Смесь перемешивали при rt под давлением H₂ 1.5 бара (150 кПа) в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой целита и целит промывали EtOH. Фильтрат упаривали в вакууме, получали 726 мг интермедиата 24 (выход 93%).

Интермедиаты, представленные на приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 24, из соответствующих исходных веществ. Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса".

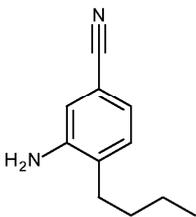
Интермедиат номер	Структура	Масса	Выход (%)
Интермедиат 27	 Из интермедиата 26	490 мг	97
Интермедиат 134	 Из интермедиата 133	1.37 г Реакцию проводили при давлении H ₂ 3 бара (450 кПа)	94
Интермедиат 156	 Из интермедиата 155	2.1 г Реакцию проводили при давлении H ₂ 3 бара	97
Интермедиат 268	 Из интермедиата 267	16.7 г Реакцию проводили при давлении H ₂ 3 бара	100

Пример A19.
Получение интермедиата 28



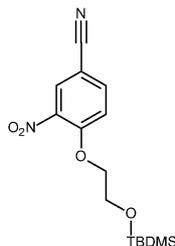
К раствору 3-амино-4-иодбензонитрила (0.50 г, 2.05 ммоль) в THF (10 мл) добавляли предварительно приготовленный раствор Pd(t-Bu₃P)₂ (105 мг, 0.20 ммоль) в растворе н-пропилцинкбромида в THF (0.5 М, 8.20 мл, 0.41 ммоль) и перемешивали при rt в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и добавляли EtOAc. Сырой продукт фильтровали через слой целита и органический слой декантировали, промывали водой, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc: градиент от 90% гептана, 10% EtOAc до 70% гептана, 30% EtOAc). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 250 мг интермедиата 28 (выход 76%).

Интермедиат, представленный на приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 28, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса	Выход (%)
Интермедиат 56	 Из 3-амино-4-нитробензонитрила	212 мг	59

Пример А20.

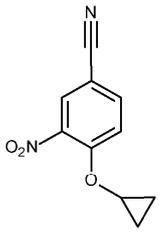
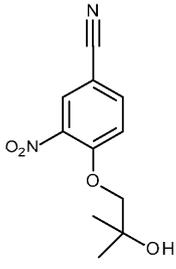
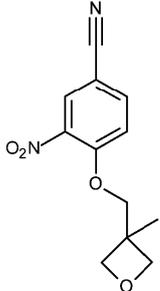
Получение интермедиата 31

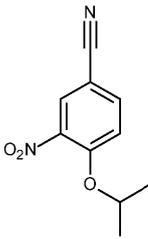
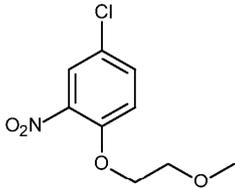
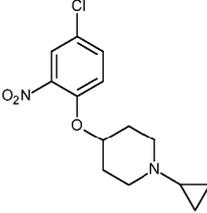
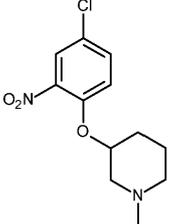


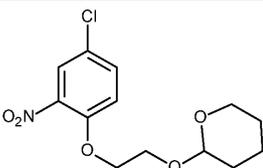
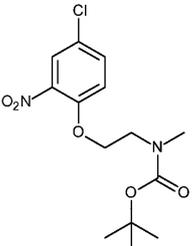
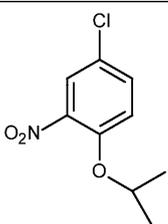
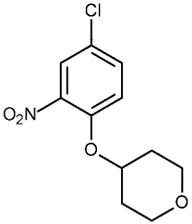
4-Фтор-3-нитробензонитрил (1.00 г, 6.02 ммоль) и 2-(трет-бутилдиметилсилокси)этанол (1.32 мл, 6.62 ммоль) растворяли в перегнанном THF (7 мл) (получали 0.1-0.2 М раствор) в атмосфере Ar и охлаждали до 0°C. Прибавляли по каплям KHMDS (6.62 мл, 6.62 ммоль), растворенный в перегнанном THF (5.3 мл) (получали 0.5 М раствор), при этом цвет изменился с бесцветного на темный. Этот раствор перемешивали при температуре от 0°C до rt в течение 3 ч, затем к реакционной смеси прибавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Водный слой подвергали одноразовой обратной экстракции (реэкстракции), используя DCM. Органические вытяжки объединяли, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток (1.5 г, черное масло) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 80 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 100% гептана, 0% EtOAc до 70% гептана, 30% EtOAc). Нужные фракции объединяли и упаривали досуха, получали 0.30 г интермедиата 31 (выход 15%, оранжевый порошок). Тем не менее, снова очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 80 г, нанесение в твердом виде, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 70:30).

Нужные фракции объединяли и упаривали досуха, получали 0.659 г интермедиата 31 (выход 34%, оранжевый порошок) с общим выходом 49%.

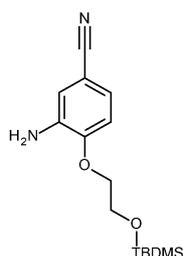
Интермедиаты, представленные на приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 31, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса (г)	Выход (%)
Интермедиат 40	 <p>Из 4-фтор-3-нитробензонитрила</p>	1.354 <i>Жёлтый порошок</i>	44
Интермедиат 47	 <p>Из 4-фтор-3-нитробензонитрила</p>	1.636 <i>Жёлтый порошок</i>	76
Интермедиат 53	 <p>Из 4-фтор-3-нитробензонитрила</p>	0.922 <i>оранжевый порошок</i>	62

Интермедиат 58	 <p>Из 4-фтор-3-нитробензонитрила</p>	0.305 <i>Оранжевый порошок</i>	34
Интермедиат 122	 <p>Из 5-хлор-2-фтор-нитробензонитрила</p>	0.514 <i>оранжевый порошок</i>	78
Интермедиат 126	 <p>Из 5-хлор-2-фтор-нитробензонитрила</p>	0.515 <i>Оранжевое масло</i>	61%
Интермедиат 141	 <p>Из 5-хлор-2-фтор-нитробензонитрила</p>	0.578 <i>Светло-жёлтое масло</i>	75

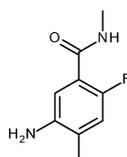
Интермедиат 144	 <p>Из 5-хлор-2-фтор-нитробензонитрила</p>	1.159	64
Интермедиат 159	 <p>Из 5-хлор-2-фтор-нитробензонитрила</p>	0.999	51
Интермедиат 340	 <p>Из 5-хлор-2-фторнитробензола</p>	0.545	89
Интермедиат 343	 <p>Из 5-хлор-2-фторнитробензола</p>	0.653	89

Получение интермедиата 32



Железный порошок (0.83 г, 14.87 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 31 (0.96 г, 2.97 ммоль), NH₄Cl (0.64 г; 11.90 ммоль) в EtOH (8.34 мл) и дистиллированной воде (4.19 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали DCM. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали DCM. Органический слой сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха, получали 701 мг интермедиата 32 (выход 81%, коричневое масло).

Получение интермедиата 422

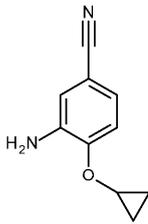
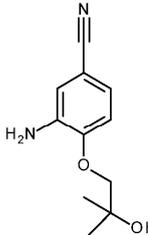
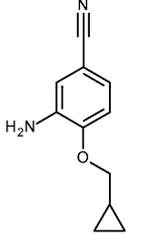
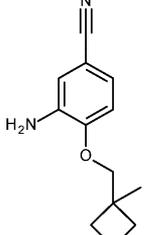


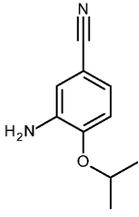
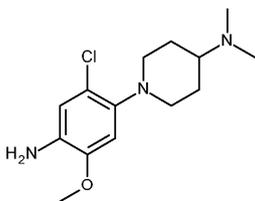
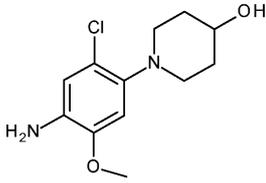
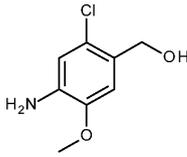
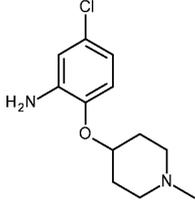
Смесь интермедиата 421 (10.47 г; 49.35 ммоль), железный порошок (13.78 г; 246.72 ммоль) и хлорид аммония (10.56 г; 197.38 ммоль) в EtOH (350 мл) и воде (118 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реак-

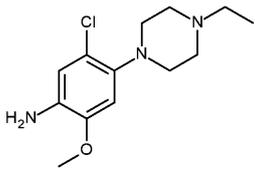
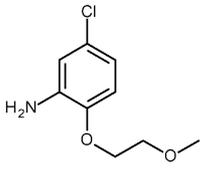
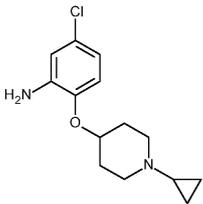
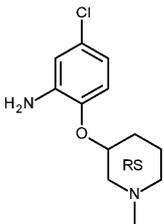
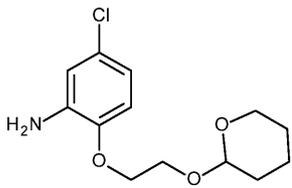
ционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли DCM, фильтровали через целит и подщелачивали 10% водным раствором K_2CO_3 . Органический слой декантировали, сушили $MgSO_4$, фильтровали и растворитель упаривали, получали 8.68 г (97%) интермедиата 422 в виде твердого вещества оранжевого цвета, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

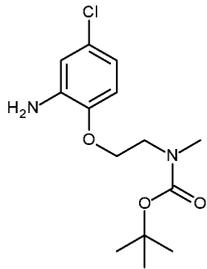
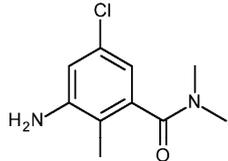
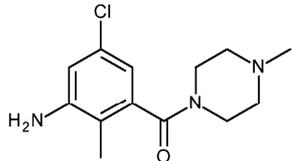
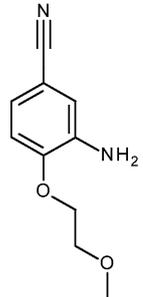
Интермедиаты, представленные на приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 32, из соответствующих исходных веществ.

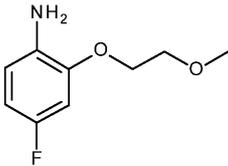
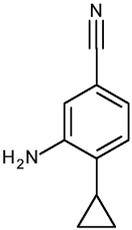
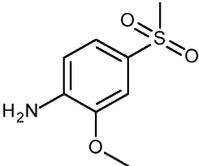
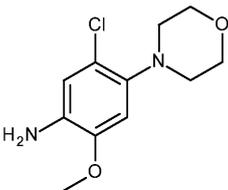
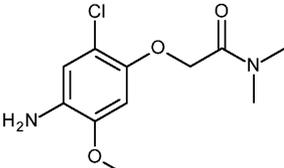
Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса" (мг).

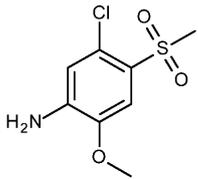
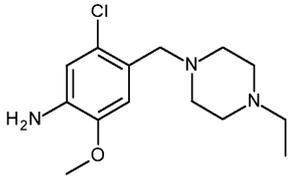
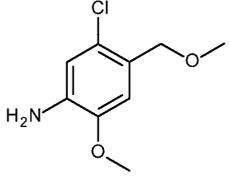
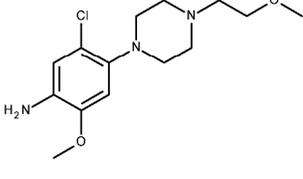
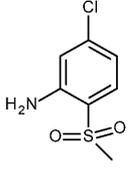
Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 41	 <p>Из интермедиата 40</p>	981 (степень чистоты 90 % по данным NMR)	84
Интермедиат 48	 <p>Из интермедиата 47</p>	938 <i>жёлтый порошок</i>	66
Интермедиат 51	 <p>Из интермедиата 50</p>	2440 (степень чистоты 95 % по данным LC/MS)	65
Интермедиат 54	 <p>Из интермедиата 53</p>	738 <i>оранжевый порошок</i>	91

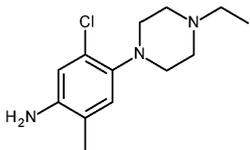
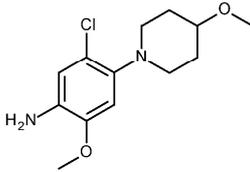
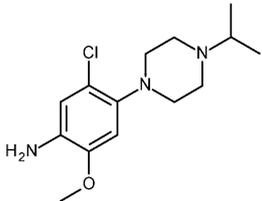
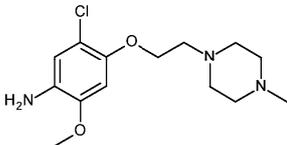
Интермедиат 59	 Из интермедиата 58	650 <i>коричневое масло</i> Проводят при темпе- ратуре реакции = 85°C	95
Интермедиат 88	 Из интермедиата 87	414 <i>твёрдое вещество тёмно- красного цвета</i>	86
Интермедиат 92	 Из интермедиата 91	997	68
Интермедиат 95	 Из интермедиата 94	351 <i>твёрдое вещество бледно- жёлтого цвета</i>	89
Интермедиат 99	 Из интермедиата 98	1280 <i>твёрдое вещество почти белого цвета</i>	85

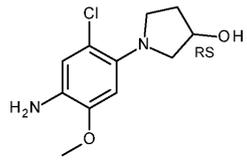
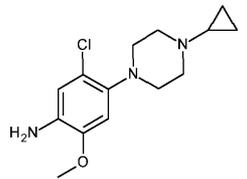
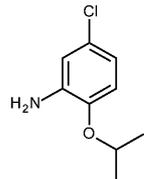
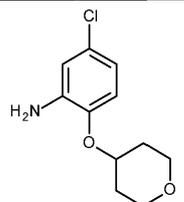
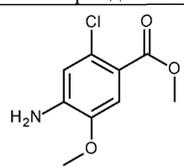
Интермедиат 109	 Из интермедиата 108	436 <i>твёрдое вещество тёмно- красного цвета</i>	95
Интермедиат 123	 Из интермедиата 122	580 <i>жёлтое масло</i>	-
Интермедиат 127	 Из интермедиата 126	512 Методика: реакция при температу- ре = 85°C <i>жёлтое масло</i>	-
Интермедиат 142	 Из интермедиата 141	429 Методика: реакция при температу- ре = 85°C <i>оранжевый порошок</i>	85
Интермедиат 145	 Из интермедиата 144	650 Методика: реакция при температу- ре = 85°C <i>жёлтое масло</i>	62

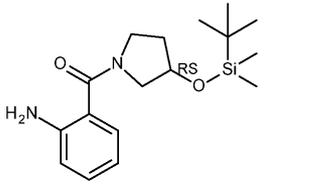
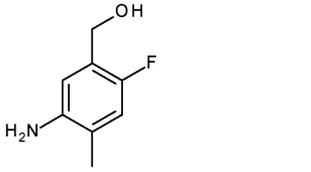
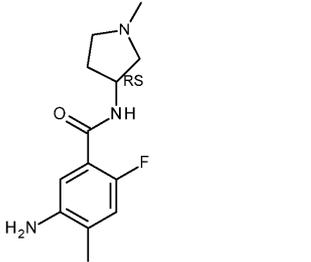
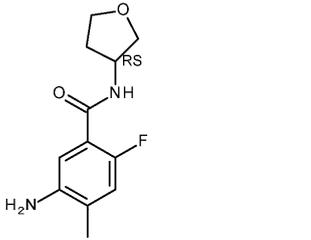
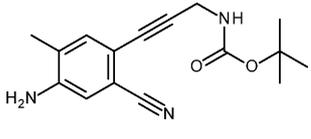
	Из интермедиата 144		
Интермедиат 160	 <p>Из интермедиата 159</p>	771	85
Интермедиат 186	 <p>Из интермедиата 185</p>	315	-
Интермедиат 198	 <p>Из интермедиата 197</p>	380	95
Интермедиат 227		1.08	97

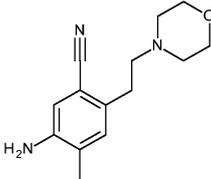
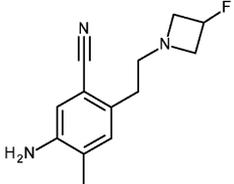
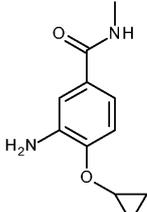
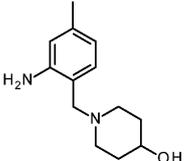
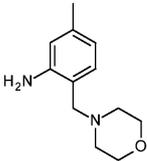
	Из интермедиата 226		
Интермедиат 239	 <p>Из интермедиата 238</p>	255	85
Интермедиат 245	 <p>Из интермедиата 244</p>	264	57
Интермедиат 251	 <p>Из интермедиата 250</p>	1360	96
Интермедиат 279	 <p>Из интермедиата 278</p>	625 (83 % по данным LC/MS)	-
Интермедиат 285	 <p>Из интермедиата 284</p>	158 <i>твёрдое вещество светло- коричнево- го цвета</i>	28

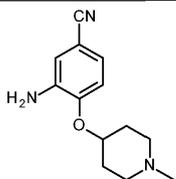
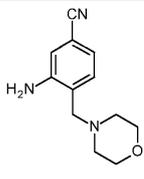
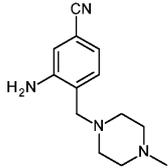
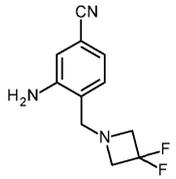
Интермедиат 291	 <p>Из интермедиата 290</p>	492 <i>твёрдое вещество светло- коричнево- го цвета</i>	64
Интермедиат 297	 <p>Из интермедиата 296</p>	313 <i>бледно- жёлтая пена</i>	82
Интермедиат 300	 <p>Из интермедиата 299</p>	221 <i>оранжево- коричневый сироп</i>	96
Интермедиат 303	 <p>Из интермедиата 302</p>	257 (степень чистоты 58 % по данным LC/MS) <i>коричневое масло</i>	97
Интермедиат 305	 <p>Из 4-хлор-1-метансульфонил-2-нитробензола</p>	450 (степень чистоты 83 % по данным LC/MS)	-

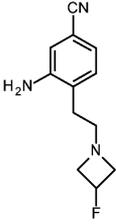
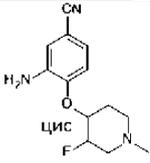
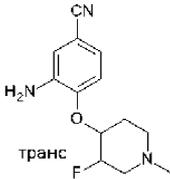
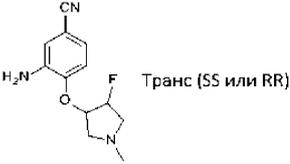
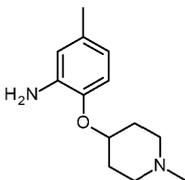
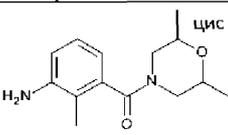
		<i>коричневый сироп</i>	
Интермедиат 308	 <p>Из интермедиата 307</p>	371 (степень чистоты 40 % по данным LC/MS) <i>твёрдое вещество коричневого цвета</i>	84
Интермедиат 311	 <p>Из интермедиата 310</p>	246 <i>коричневое масло</i>	94
Интермедиат 314	 <p>Из интермедиата 313</p>	255 <i>коричневое масло</i>	98
Интермедиат 322	 <p>Из интермедиата 321</p>	143 (степень чистоты 17 % по данным LC/MS) <i>коричневое масло</i>	92

Интермедиат 329	 Из интермедиата 328	217 <i>коричневое масло</i>	93
Интермедиат 332	 Из интермедиата 331	221 (степень чистоты 90 % по данным LC/MS) <i>коричневое масло</i>	80
Интермедиат 341	 Из интермедиата 340	370 <i>жёлтое масло</i>	79
Интермедиат 344	 Из интермедиата 343	679	-
Интермедиат 351	 Из интермедиата 350	750	Колич.

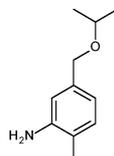
<p>Интермедиат 360</p>	 <p>Из интермедиата 359</p>	720	87
<p>Интермедиат 410</p>	 <p>Из интермедиата 409</p>	980	100
<p>Интермедиат 447</p>	 <p>Из интермедиата 446</p>	481	84
<p>Интермедиат 452</p>	 <p>Из интермедиата 451</p>	447	100
<p>Интермедиат 462</p>	 <p>Из интермедиата 456</p>	522	87

Интермедиат 467	 <p>Из интермедиата 466</p>	260	99
Интермедиат 470	 <p>Из интермедиата 469</p>	202 (степень чистоты 74 % по данным LC/MS)	92
Интермедиат 490	 <p>Из интермедиата 489</p>	298	96
Интермедиат 567	 <p>Из интермедиата 566</p>	320	73
Интермедиат 571	 <p>Из интермедиата 570</p>	390	89

Интермедиат 575	 <p>Из интермедиата 574</p>	376	100
Интермедиат 580	 <p>Из интермедиата 579</p>	180 <i>жёлтое масло</i>	93
Интермедиат 587	 <p>Из интермедиата 586</p>	200	90
Интермедиат 591	 <p>Из интермедиата 590</p>	150	43
Интермедиат 595	 <p>Из интермедиата 594</p>	140	94

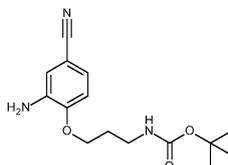
Интермедиат 599	 <p>Из интермедиата 598</p>	375	99
Интермедиат 604	 <p>Из интермедиата 603</p>	160	72
Интермедиат 610	 <p>Из интермедиата 609</p>	64	72
Интермедиат 617	 <p>Из интермедиата 615</p>	148	96
Интермедиат 621	 <p>Из интермедиата 620</p>	173	73
Интермедиат 521b	 <p>Из интермедиата 521a</p>	836	количественный

Получение интермедиата 397



Интермедиат 396 (2.1 г; 10 ммоль) растворяли в смеси THF (40 мл), метанола (20 мл) и воды (20 мл). Добавляли железо (2.8 г; 50.18 ммоль) и NH₄Cl (2.68 г; 50.18 ммоль). Смесь кипятили в течение 2 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получали 1.75 г (97%) интермедиата 397 в виде коричневого масла.

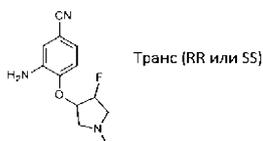
Получение интермедиата 481



Интермедиат 481 получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 397, исходя из

интермедиата 480 (5.5 г; 99%).

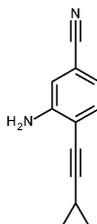
Получение интермедиата 616



Смесь интермедиата 614 (177 мг; 0.667 ммоль), железного порошка (186 мг; 3.337 ммоль) и хлорида аммония (143 мг; 2.67 ммоль) в этаноле (6 мл) и воде (1 мл) нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли DCM, фильтровали через целит и подщелачивали 10% водным раствором K₂CO₃. Органический слой декантировали, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха, получали 156 мг (99%) интермедиата 616.

Пример A21.

Получение интермедиата 36

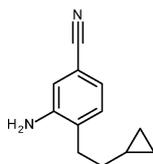


В герметизируемой пробирке раствор 3-амино-4-иодбензонитрила (1.70 г, 6.97 ммоль), циклопропилацетилена (1.50 мл, 17.42 ммоль) и TEA (3.00 мл, 20.90 ммоль) в DMF (50 мл) дегазировали (продувание N₂). Добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (244.00 мг; 0.35 ммоль) и CuI (267.00 мг; 1.39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при гт в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали Et₂O/EtOAc. Органический слой декантировали, промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 80% гептана, 20% EtOAc до 60% гептана, 40% EtOAc). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 1.13 г интермедиата 36 (выход 89%).

Интермедиаты, представленные в нижеприведенной таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 36, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 254	<p>Из 3-амино-4-иодбензонитрила</p>	745	99
Интермедиат 484	<p>Из 3-амино-4-иодбензонитрила и <i>tert</i>-бутил бут-3-ин-1-илкарбамата</p>	7600	81

Получение интермедиата 37



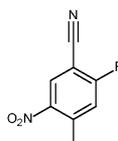
Суспензию активированного угля (одну мерную ложку) и интермедиата 36 (1.10 г, 6.04 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение субботы и воскресенья. Твердые вещества удаляли фильтрованием через целит и фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли в MeOH (30 мл) и добавляли Pd/C (10 вес.%, 220 мг). Суспензию гидрировали при атм. давлении H₂ при rt в течение 3 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 90% гептана, 10% EtOAc до 70% гептана, 30% EtOAc). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 509 мг интермедиата 37 (выход 45%).

Интермедиаты, представленные в нижеприведенной таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 37, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 255	<p>Из интермедиата 254</p>	577	91
Интермедиат 485	<p>Из интермедиата 484</p>	6300	81

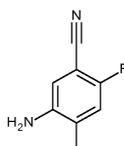
Пример A22.

Получение интермедиата 43



Раствор 2-фтор-4-метилбензонитрила (5.50 г, 40.70 ммоль) в H₂SO₄ (45 мл) охлаждали до 0°C. Затем порциями прибавляли KNO₃ (8.23 г, 81.40 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч реакционную смесь выливали при перемешивании в раствор NaHCO₃ (103.00 г, 1.22 моль) в 1 л ледяной воды. Гетерогенную смесь фильтровали через стеклянный фильтр. Осадок дважды промывали водой и объединяли. Твердый продукт сушили в вакууме при 50°C в течение 12 ч, получали 6.68 г интермедиата 43 (выход 91%, твердое вещество белого цвета).

Получение интермедиата 44

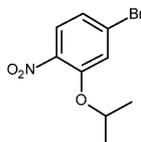


Раствор интермедиата 43 (2.00 г, 11.10 ммоль) в Me-THF (20 мл) и EtOH (20 мл) гидрировали при rt и давлении H₂ 1 бар (100 кПа) в присутствии каталитического количества Pd/C (10 вес.%, 591.00 мг, 0.55 ммоль) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток сольбилизировали в Me-THF (20 мл) и EtOH (20 мл), гидрировали при rt при давлении H₂ 1 бар (100 кПа) в присутствии каталитического количества Pd/C (10 вес.%, 591.00 мг, 0.55 ммоль) в те-

ние 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали в вакууме, получали твердое вещество черного цвета. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г, загрузка жидкой фазой, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент: от 80% гептана, 20% EtOAc до 60% гептана, 40% EtOAc). Нужную фракцию собирали и упаривали досуха, получали 610 мг интермедиата 44 (выход 37%, твердое вещество бледно-желтого цвета).

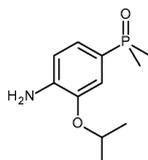
Пример A23.

Получение интермедиата 65



Смесь 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (3.00 г, 13.60 ммоль) и Cs₂CO₃ (13.50 г, 41.40 ммоль) в iPrOH (30 мл) перемешивали и кипятили в течение 2 ч. Смесь охлаждали до rt и фильтровали через слой целита. Слой целита промывали iPrOH и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток извлекали EtOAc и водой. Слои разделяли и водный органический слой промывали водой, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получали жидкость оранжевого цвета. Остаток (3.6 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г, нанесение в сухом виде на целите, подвижная фаза: гептан/DCM, градиент: от 80% гептана, 20%DCM до 50% гептана, 50% DCM). Нужную фракцию собирали и упаривали досуха, получали 3.12 г интермедиата 65 (выход 88%, жидкость желтого цвета (которая кристаллизовалась при стоянии)).

Получение интермедиата 67



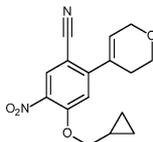
Pd/C (10 вес.%, 310.00 мг, 0.29 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 66 (750.00 мг, 2.92 ммоль) в EtOH (30 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при rt в атмосфере H₂ (P атм) в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой целита и этот слой промывали EtOH. Фильтрат упаривали в вакууме, получали 630 мг интермедиата 67 (выход 89%, темно-зеленое масло).

Интермедиат, представленный в нижеприведенной таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 67, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 326	<p>Из интермедиата 325</p>	533 (степень чистоты 94 % поданным LC/MS)	96

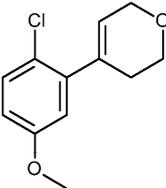
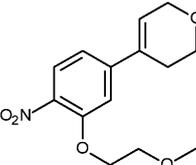
Пример A24.

Получение интермедиата 72

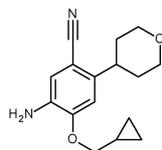


Смесь интермедиата 71 (2.35 г, 9.30 ммоль), пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (3.00 г, 14.30 ммоль) и K₂CO₃ (1.64 г, 11.80 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (80 мл) и дистиллированной воды (15 мл) продували N₂. Добавляли 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (630.00 мг, 0.97 ммоль) и смесь продували N₂ и перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Смесь распределяли в системе EtOAc/вода. Органический слой промывали рассолом, сушили MgSO₄, упаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г, ввод в виде жидкости (DCM), подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:05 в 10 CV (объемах колонки)), получали 1.86 г интермедиата 72 (выход 66%, твердое вещество коричневого цвета).

Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методами, аналогичными методу получения интермедиата 72, из соответствующих исходных веществ. Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода даются в виде дополнительной информации в колонке "Масса (мг)".

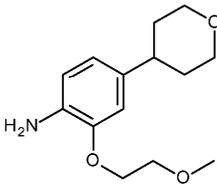
Интермедиат номер	Структура	Mass (mg)	Yield (%)
Интермедиат 200	 <p>Из 4-хлор-3-ноданизола</p>	660 (степень чистоты 70 % по данным LC/MS) <i>светло-коричневое масло</i>	86
Интермедиат 208	 <p>Из интермедиата 207</p>	1130 <i>твёрдое вещество бледно-коричневого цвета</i>	99

Получение интермедиата 73



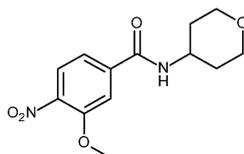
Смесь интермедиата 72 (0.80 г, 2.66 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 140.00 мг, 0.13 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали при rt (комнатной температуре) в атмосфере H₂ в течение 2 ч 15 мин. Смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH, получали 525 мг интермедиата 73 (выход 72%, твердое вещество белого цвета). Затем целит снова промывали смесью DCM/MeOH (80:20), получали 200 мг смеси интермедиатов 72 и 73.

Интермедиат, представленный в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 73, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса	Выход (%)
Интермедиат 209	 <p>Из интермедиата 208</p>	1 г <i>бледно-коричневое масло</i>	98

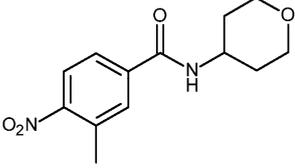
Пример A25.

Получение интермедиата 83

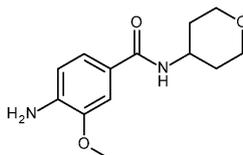


К раствору 3-метокси-4-нитробензойной кислоты (0.50 г, 2.54 ммоль), НАТУ (1.25 г, 3.30 ммоль) и DIEA (1.32 мл, 7.61 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4-аминотetraгидропиран (0.26 г, 2.54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли DCM, промывали водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток растирали с минимальным количеством DCM, твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме, получая интермедиат 83 (выход 72%, твердое вещество бледно-желтого цвета).

Интермедиат, представленный в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 83, из соответствующих исходных веществ.

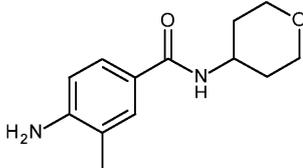
Интермедиат номер	Структура	Масса	Выход (%)
Интермедиат 275	 <p>Из 3-метил-4-нитробензойной кислоты</p>	2.12 г <i>твёрдое вещество жёлтого цвета</i>	81

Получение интермедиата 84



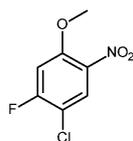
Суспензию интермедиата 83 (0.51 г, 1.84 ммоль), Pd/C (10 вес.%, 0.26 г) и формиата аммония (1.16 г, 18.37 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и раствор упаривали в вакууме. Остаток наносили на картридж Isolute® SCX-2 (катионообменная хроматография), который промывали MeOH, а затем продукт элюировали 2 М раствором аммиака в MeOH. 2 М раствор аммиака в MeOH упаривали в вакууме, получали интермедиат 84 (выход 96%, твердое вещество белого цвета).

Интермедиат, представленный в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 84, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса	Выход (%)
Интермедиат 276	 <p>Из интермедиата 275</p>	1.97 г <i>твёрдое вещество почти белого цвета</i>	-

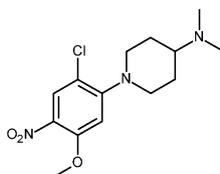
Пример A26.

Получение интермедиата 86



К раствору 4-хлор-5-фтор-2-нитрофенола (10.00 г, 52.21 ммоль) в сухом DMF (50 мл) добавляли K₂CO₃ (11.00 г, 79.60 ммоль), а затем иодметан (4.00 мл, 64.25 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при rt в течение 2.5 дней. Полученную суспензию темно-оранжевого цвета упаривали в вакууме для удаления растворителя DMF и остаток распределяли между EtOAc (300 мл) и 1 N HCl (100 мл). Образовавшиеся слои разделяли и органический слой последовательно промывали 1 M NaOH (100 мл), водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получали 10.34 г интермедиата 86 (выход 96%, твердое вещество темно-оранжевого цвета).

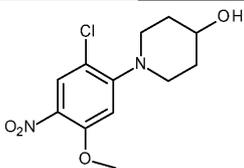
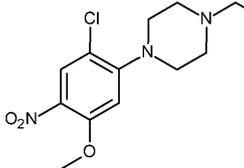
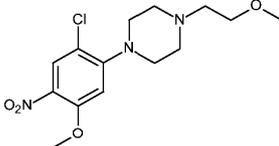
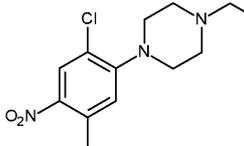
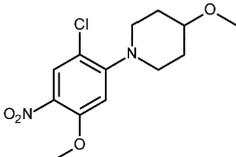
Получение интермедиата 87

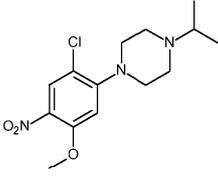
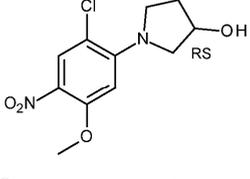
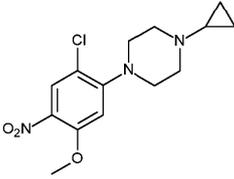


Суспензию интермедиата 86 (0.35 г, 1.70 ммоль), 4-(диметиламино)пиперидина (0.41 г, 1.87 ммоль) и CsCO₃ (1.10 г, 3.41 ммоль) в DMF (4 мл) нагревали при 80°C в течение 15 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме, получали 553 мг интермедиата 87 (количественный выход,

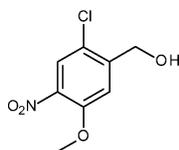
желтое масло).

Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 87, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 91	 <p>Из интермедиата 86</p>	1630	78
Интермедиат 108	 <p>Из интермедиата 86</p>	510 <i>жёлтое масло</i>	Колич.
Интермедиат 302	 <p>Из интермедиата 86</p>	294 <i>жёлтое масло</i>	92
Интермедиат 307	 <p>Из 4-хлор-5-фтор-2-нитротолуола</p>	507 (степень чистоты 46 % по данным LC/MS) <i>оранжево-коричневое твёрдое вещество</i>	97
Интермедиат 310	 <p>Из интермедиата 86</p>	292 (степень чистоты 46 % по данным LC/MS) <i>жёлтое</i>	Колич.

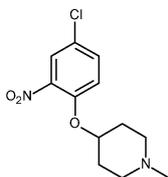
Интермедиат 313	 <p>Из интермедиата 86</p>	масло 290 (степень чистоты 52 % по данным LC/MS) <i>жёлтое масло</i>	95
Интермедиат 328	 <p>Из интермедиата 86</p>	262 (степень чистоты 47 % по данным LC/MS) <i>оранжевое твёрдое вещество</i>	99
Интермедиат 331	 <p>Из интермедиата 86</p>	302 <i>жёлтое масло</i>	Колич.

Пример A27.
Получение интермедиата 94



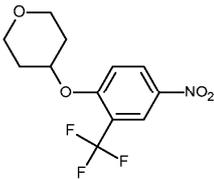
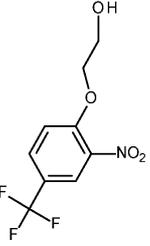
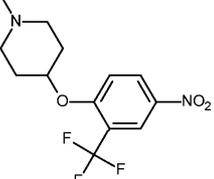
Суспензию 3-метокси-4-нитробензойной кислоты (0.50 г, 2.73 ммоль) и NCS (0.41 г, 3.00 ммоль) в CH_3CN (5 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Si-PPC, 40 г, подвижная фаза циклогексан/EtOAc, градиент от 100:0 до 20:80). Нужную фракцию собирали и упаривали досуха, получали 460 мг интермедиата 94 (выход 77%, твердое вещество желтого цвета).

Пример A28.
Получение интермедиата 98



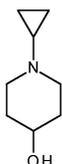
NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (0.41 г, 10.19 ммоль) прибавляли к раствору N-метил-4-пиперидинола (1.08 г, 9.34 ммоль) в DMF (9 мл) при 0°C и смесь нагревали до rt (комнатной температуры) в течение 15 мин. Добавляли 5-хлор-2-фторнитробензол (1.49 г, 8.49 ммоль) и смесь перемешивали при rt еще в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом и сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Si-PPC, 40 г, подвижная фаза: DCM/2 M раствор аммиака в MeOH, градиент от 100:0 до 90:10). Нужную фракцию собирали и упаривали досуха, получали 1.69 г интермедиата 94 (выход 74%, желтое масло).

Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 98, из соответствующих исходных веществ. Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода даются в виде дополнительной информации в колонке "Структура".

Интермедиат номер	Структура	Масса	Выход (%)
Интермедиат 133	 <p>Из 2-фтор-5-нитробензотрифторида</p>	1.63 г	57
Интермедиат 137	 <p>Из 4-фтор-3-нитробензотрифторида</p>	451 мг	47
Интермедиат 155	 <p>Из 2-фтор-5-нитробензотрифторида. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи после прибавления всех реагентов</p>	2.4 г	81

Пример A29.

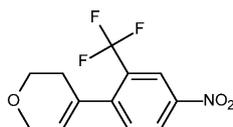
Получение интермедиата 125



Натрийборгидрид (0.54 г, 14.36 ммоль) порциями добавляли к раствору N-циклопропил-4-пиперидинона (1.00 г, 7.18 ммоль) в смеси DCM (33 мл) и MeOH (3.3 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Смесь перемешивали в течение 1 ч и оставляли нагреваться до rt. Смесь бледно-желтого цвета выливали в 1 M NaOH (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Объединенные органические вытяжки пропускали через фазовый разделитель и растворитель упаривали при пониженном давлении, получали 1.25 г интермедиата 125 (желтое масло). Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример A30.

Получение интермедиата 129



Раствор 2-бром-5-нитробензотрифторида (1.00 г, 3.704 ммоль) и пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (1.01 г, 4.82 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (15.28 мл) и дистиллированной воды (2.59 мл) обрабатывали K₂CO₃ (2.36 г, 11.11 ммоль) и продували N₂. Затем добавляли аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино) ферроцен]палладий(II), DCM (303.20 мг, 370.36 мкмоль) и реакционную смесь снова продували N₂ и перемешивали при 120°C в микроволновом одномодовом реакторе (Biotope Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 10 мин [фиксирован-

ное время выдержки]. Затем добавляли воду. Водный слой дважды экстрагировали DCM, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($SiOH$, с зернами неправильной формы, 40 мкм, подвижная фаза DCM, 100% DCM). Фракции с чистым продуктом объединяли и растворитель упаривали, получали 900 мг интермедиата 129.

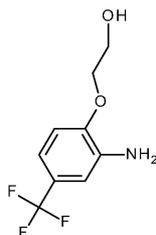
Получение интермедиата 130



Раствор интермедиата 129 (690.00 мг, 2.53 ммоль) в MeOH (10.23 мл) гидрировали при 60°C в присутствии Pd/C (10 вес.%, 71.64 мг, 67.30 мкмоль) в качестве катализатора при давлении 8 бар (800 кПа) в течение 24 ч. Катализатор отфильтровывали через слой целита и фильтрат упаривали, получали 609 мг интермедиата 130.

Пример A31.

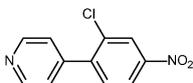
Получение интермедиата 138



Смесь интермедиата 137 (0.67 г, 2.65 ммоль) гидрировали при rt в EtOAc (15.50 мл) и MeOH (15.60 мл) в присутствии Pd/C (10 вес.%, 0.12 г, 0.11 ммоль) в качестве катализатора в аппарате Парра® для гидрирования под давлением при давлении H_2 4 бара (400 кПа). Через 4 ч катализатор отфильтровывали через слой целита. Растворитель упаривали досуха, получали 535 мг интермедиата 138 (выход 91%). Этот продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

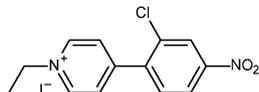
Пример A32.

Получение интермедиата 147



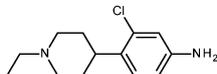
К раствору 1-бром-2-хлор-4-нитробензола (1.00 г, 4.42 ммоль) и пинаколового эфира пиридин-4-бороновой кислоты (1.10 г, 5.36 ммоль), K_3PO_4 (2.70 г, 12.72 ммоль), дихлор [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий II, DCM аддукт (0.350 г, 0.43 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (15.00 мл) и дистиллированной воды (2.50 мл) добавляли и снова продували N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 110°C в микроволновом одномодовом реакторе (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 10 мин [фиксированное время выдержки]. Эту процедуру осуществляли с тремя партиями 1-бром-2-хлор-4-нитробензола по 1 г. Реакционные смеси из трех реакций объединяли и добавляли воду. Водный слой дважды экстрагировали DCM, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Остаток (4.40 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($SiOH$, с зернами неправильной формы, 40 мкм, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 60:40 до 50:50). Фракции с чистым продуктом объединяли и растворитель упаривали, получали 1.97 г интермедиата 147 (выход 66%), который использовали на следующей стадии без очистки.

Получение интермедиата 148



Иодэтан (2.80 мл, 35.01 ммоль) прибавляли к смеси интермедиата 147 (1.95 г, 8.31 ммоль) в толуоле (20 мл). Эту реакционную смесь перемешивали в герметизируемой пробирке при кипячении (115°C) в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt. Снова добавляли иодэтан (1.50 мл, 18.75 ммоль) и смесь перемешивали еще в течение 5 ч при кипячении (120°C). Растворитель упаривали досуха, получали 2.89 г интермедиата 148 (выход 89%), который использовали в таком виде (без очистки, непосредственно) на следующей стадии

Получение интермедиата 149

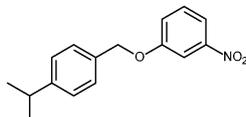


Смесь интермедиата 148 (1.00 г, 2.56 ммоль) гидрировали при rt в EtOH (35 мл) с оксидом платины (IV) (300 мг, 1.30 ммоль) в качестве катализатора при давлении 3 бара. На следующий день катализатор отфильтровывали через слой целита и растворитель упаривали досуха. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 мкм, 40 г, подвижная фаза: NH₄OH/DCM/MeOH, градиент от 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH до 1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Фракции с чистым продуктом объединяли и растворитель упаривали досуха, получали 0.690 г интермедиата 149 (выход 98%, степень чистоты = 84% по определению методом LC/MS), который использовали непосредственно на следующей стадии.

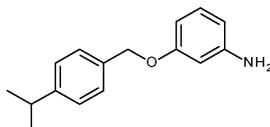
Пример А33.

Получение интермедиата 152



Смесь 4-изопропилбензилбромида (4.18 г, 19.61 ммоль), 3-нитрофенола (3.00 г, 21.57 ммоль), K₂CO₃ (4.06 г, 29.41 ммоль) в DMF нагревали при 100°C. По завершении добавляли воду и EtOAc. Органический слой промывали водой, декантировали, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали из DiPE, получали 2.87 г интермедиата 152 (выход 54%). Т.пл. = 88°C (К).

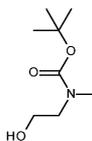
Получение интермедиата 153



К раствору интермедиата 152 (2.80 г, 10.32 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (20 мл) и воды (5 мл) добавляли железный порошок (5.80 г, 103.20 ммоль) и сульфат железа(II) гептагидрат (6.30 г, 41.28 ммоль). Полученный раствор нагревали при кипячении в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали DCM. Органический слой промывали водой и K₂CO₃, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали, получали 2.35 г интермедиата 153 (выход 94%).

Пример А34.

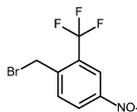
Получение интермедиата 158



TEA (3.52 мл, 25.00 ммоль) добавляли к раствору WO₃O (3.00 г, 13.77 ммоль) и 2-(метиламино)этанол (1.00 мл, 12.52 ммоль) в DCM (80 мл) и перемешивали при rt в течение ночи. Смесь промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали, получали 2.40 г интермедиата 158 (бесцветное масло).

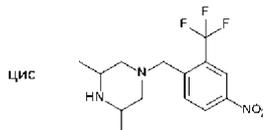
Пример А36.

Получение интермедиата 175



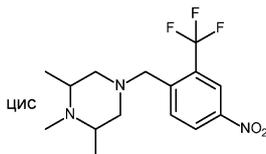
К суспензии 2-метил-5-нитробензотрифторида (14.00 г, 68.25 ммоль) в AcOH (58.60 мл, 1.02 моль) добавляли NBS (12.75 г, 71.66 ммоль) и бензоил пероксид (1.65 г, 6.83 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипячении в течение ночи (120°C). По охлаждении растворитель удаляли в вакууме, добавляли EtOAc и водный раствор NaHCO₃ и слои разделяли. Органический слой сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали, получали 18 г интермедиата 175 (выход 93%). Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение интермедиата 176 (цис)



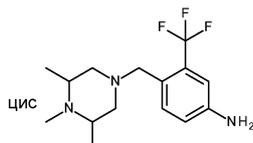
цис-2,6-Диметилпиперазин (1.00 г, 8.49 ммоль) прибавляли к перемешиваемому раствору интермедиата 175 (3.62 г, 12.74 ммоль) и TEA (4.72 мл, 33.98 ммоль) в DCM (10.88 мл) при rt (комнатной температуре) в течение 48 ч. Реакционную смесь промывали 10% раствором K₂CO₃. Органический слой сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Si-OH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г, подвижная фаза: DCM/MeOH/NH₄OH, градиент от DCM: 100% до DCM: 98%, MeOH: 2%, NH₄OH: 0.1%), получали 1.82 г интермедиата 176 (выход 68%).

Получение интермедиата 177 (цис)



Цианоборгидрид натрия (403.89 мг, 6.43 ммоль) прибавляли при перемешивании к раствору интермедиата 176 (1.70 г, 5.36 ммоль) и формальдегида (37 вес.% в воде) (481.96 мкл, 6.43 ммоль) в смеси MeOH (6.39 мл, 157.64 ммоль) и AcOH (756.69 мкл, 13.22 ммоль) при rt в атмосфере N₂ и перемешивали при rt в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду, подщелачивали порошком K₂CO₃, экстрагировали DCM, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали, получали интермедиат 177 (выход 96%). Его использовали на следующей стадии без очистки.

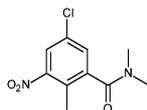
Получение интермедиата 178 (цис)



Интермедиат 177 (500.00 мг, 1.51 ммоль) в MeOH (12.41 мл) гидрировали с никелем Ренея (RaNi) (329.95 мг, 5.62 ммоль) в качестве катализатора при rt и при давлении 3 бара (300 кПа) в течение 12 ч. Катализатор отфильтровали через слой целита и фильтрат упаривали, получали 489 мг интермедиата 178.

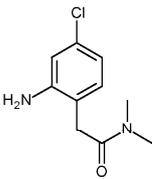
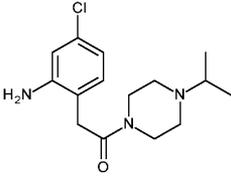
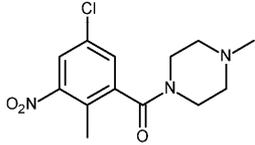
Пример А37.

Получение интермедиата 185



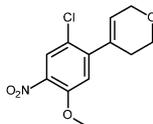
В атмосфере N₂ при rt раствор диметиламина в THF (2.0 M, 1.18 мл, 2.37 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-2-метил-3-нитробензойной кислоты (340.00 мг, 1.58 ммоль), HBTU (598.09 мг, 1.58 ммоль) и DIPEA (679.42 мкл, 3.94 ммоль) в DMF (9.77 мл, 126.16 ммоль). Раствор перемешивали при rt в течение 6 ч. Раствор выливали в охлажденную воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток (2.07 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂, 40 г, подвижная фаза: DCM/MeOH/NH₄OH, градиент от 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0.3% NH₄OH). Фракции с чистым продуктом объединяли и растворитель упаривали досуха, получали 315 мг интермедиата 185 (выход 82%).

Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 185, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса	Выход (%)
Интермедиат 189	 Из (2-амино-4-хлорфенил)уксусной кислоты	530 мг	66
Интермедиат 192	 Из (2-амино-4-хлорфенил)уксусной кислоты	950 мг	85
Интермедиат 197	 5-хлор-2-метил-3-нитробензойная кислота	444 мг	80

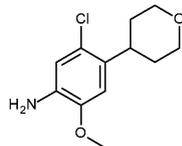
Пример А38.

Получение интермедиата 201



Смесь интермедиата 200 (68.00 мг, 0.21 ммоль) и нитрата натрия (18.00 мг; 0.21 ммоль) в TFA (0.70 мл) перемешивали при rt в течение 6 ч. Смесь выливали в смесь льда и водного раствора NaHCO₃, экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили MgSO₄ и упаривали. Остаток (60 г, темное масло) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г, ввод в виде жидкости (DCM), подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от: 100:0 до 95:05 в 10 CV (объемах колонки)), получали 40 мг остатка в виде масла светло-желтого цвета 2, содержащего интермедиат 201 (степень чистоты 66%). Последующая очистка методом ахиральной SFC (неподвижная фаза: CYANO 6 мкм 150 × 21.2 мм, подвижная фаза: 95% CO₂, 5% MeOH) дала 17 мг интермедиата 201 (выход 30%, твердое вещество белого цвета).

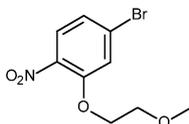
Получение интермедиата 202



Смесь интермедиата 201 (650.00 мг, 2.41 ммоль) и оксида платины (IV) (130.00 мг, 0.57 ммоль) в смеси MeOH (20 мл) и THF (5 мл) перемешивали при rt в атмосфере H₂ в течение 20 мин. (продували H₂, 3 раза (общее время реакции: 1 ч)). Смесь фильтровали через слой целита. Органический слой упаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г, ввод в виде жидкости (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 0:100 в 10 CV). Фракции с чистым веществом объединяли и растворитель упаривали досуха, получали 174 мг интермедиата 202 (выход 30%, твердое вещество белого цвета).

Пример А39.

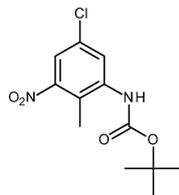
Получение интермедиата 207



NaN (60% дисперсия в минеральном масле) (182.00 мг, 4.55 ммоль) медленно добавляли при 0°C к 2-метоксиэтанолу (0.36 мл, 4.55 ммоль) в THF (20 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 0°C в течение 30 мин. Добавляли 4-бром-2-фторнитробензол (1.00 г, 4.55 ммоль) и смесь перемешивали и медленно нагревали до rt в течение 5 ч. Смесь нейтрализовали HCl 1 N (pH 7), затем экстрагировали смесью EtOAc/NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, сушили MgSO₄, упаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г, ввод в виде жидкости (DCM), подвижная фаза; гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 50:50 в 10 CV), получали 1.13 г интермедиата 207 (выход 90%, твердое вещество белого цвета).

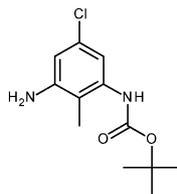
Пример А40.

Получение интермедиата 214



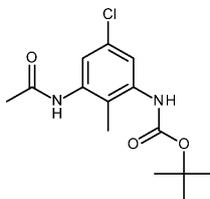
5-Хлор-2-метил-3-нитробензойную кислоту (3.00 г, 13.91 ммоль), дифенилфосфорил азид (4.49 мл, 20.87 ммоль) и TEA (2.71 мл, 19.48 ммоль) в смеси Me-THF (3.75 мл, 37.44 ммоль) и 2-метил-2-пропанола (3.91 мл, 41.74 ммоль) кипятили в течение 3 ч. Смесь выливали в NH₄Cl и органический слой дважды экстрагировали EtOAc, сушили MgSO₄ и растворитель упаривали досуха. Остаток (5.08 г) извлекали EtOAc, появившийся осадок отфильтровывали (примеси). Фильтрат упаривали досуха. Остаток (4.77 г) извлекали CH₃CN и появившийся осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, и Si 60 15-40 мкм, 40 мкм, 80 г, нанесение в твердом виде, подвижная фаза: гептан/EtOAc, 80:20). Фракции с чистым продуктом объединяли и растворитель упаривали, получали 3.42 г интермедиата 214 (выход 86%).

Получение интермедиата 215



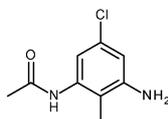
К раствору интермедиата 214 (200.00 мг, 0.70 ммоль) в AcOH (8 мл) при перемешивании прибавляли железо (389.56 мг, 6.98 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. К неочищенной смеси добавляли EtOAc, фильтровали через целит и слой целита промывали EtOAc. К фильтрату добавляли воду, затем порошок K₂CO₃ до получения основного pH. Органический слой промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток (180 мг) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 мкм, 24 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, 60:40). Фракции с чистым продуктом объединяли и растворитель упаривали, получали 95 мг интермедиата 215 (выход 53%).

Получение интермедиата 216



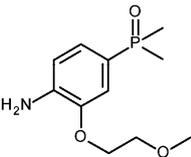
Интермедиат 215 (1.00 г, 3.89 ммоль), ацетилхлорид (0.35 мл, 4.87 ммоль) и TEA (3.25 мл, 23.37 ммоль) при перемешивании при 0°C добавляли в DCM (50 мл) и перемешивали при rt в течение ночи. Смесь выливали в NH₄Cl и органический слой экстрагировали DCM, промывали NaCl и сушили. Осадок отфильтровывали, получали 483 мг интермедиата 216 (выход 42%). Фильтрат упаривали досуха и остаток (750 мг) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 98:2). Фракции с чистым продуктом объединяли и растворитель упаривали, получали 236 мг интермедиата 216 (выход 20%). Объединяли две партии, получали 719 мг интермедиата 216 (выход 62%).

Получение интермедиата 217



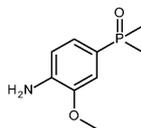
При 0°C раствор HCl 4 M в диоксане (2.76 мл, 11.04 ммоль) прибавляли при перемешивании к раствору интермедиата 216 (660.00 мг, 2.21 ммоль) в CH₃CN (49.5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при rt в течение 1 ч. Смесь выливали в охлажденную воду и подщелачивали, добавляя NH₄OH. Органический слой дважды экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток извлекали в DCM, промывали рассолом, упаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 24 г, нанесение в твердом виде, подвижная фаза: гептан/MeOH/EtOAc/NH₄OH, 60:38:2:0.1). Фракции с чистым продуктом объединяли и растворитель упаривали, получали 210 мг интермедиата 217 (выход 48%).

Интермедиат, представленный в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 217, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса	Выход (%)
Интермедиат 235	 Из интермедиата 234	251 мг	Колич.

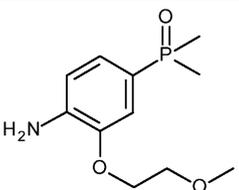
Пример A41.

Получение интермедиата 221



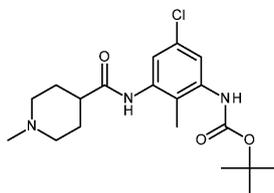
Смесь интермедиата 220 (334.00 мг, 1.46 ммоль), цинка (953.00 мг, 14.60 ммоль) и AcOH (0.83 мл, 14.60 ммоль) в MeOH (8 мл) перемешивали при rt в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита, а затем экстрагировали EtOAc и 1 N раствором HCl. Водный слой подщелачивали 1 N раствором NaOH и экстрагировали EtOAc (10 раз). Органические вытяжки промывали рассолом, сушили MgSO₄ и упаривали, получали 226 мг интермедиата 221 (выход 78%, коричневое масло).

Интермедиат, представленный в приведенной ниже таблице, получали аналогичным методом из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса	Выход (%)
Интермедиат 231	 Из интермедиата 230	496 мг <i>бледно-коричневое масло</i>	97

Пример A42.

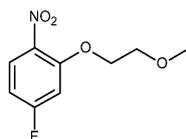
Получение интермедиата 234



Раствор NATU (2.02 г, 5.32 ммоль), DIPEA (1.85 мл, 10.63 ммоль) и этил 1-метил-4-пиперидин карбоксилата, HCl соли (827.80 мг, 4.61 ммоль) в Me-THF (9.10 мл, 90.86 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Затем добавляли интермедиат 215 (910.00 мг, 3.54 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь выливали в воду и органический слой дважды экстрагировали DCM, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток (776 мг) извлекали MeOH и DCM, растирали и фильтровали. Осадок сушили досуха, получали 315 мг интермедиата 234 (выход 23%).

Пример А43.

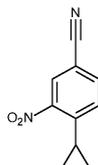
Получение интермедиата 238



DIAD (3.00 мл, 15.28 ммоль) по каплям прибавляли при 5°C к смеси 5-фтор-2-нитрофенола (1.60 г, 10.18 ммоль), 2-метоксиэтанола (807.00 мкл, 10.18 ммоль) и PPh₃ (1.4 ммоль/г на полистироле) (10.90 г, 15.28 ммоль) в THF (30 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 2 ч. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 80:20 до 60:40). Фракции объединяли и упаривали досуха, получали 954 мг интермедиата 238 (выход 43%).

Пример А44.

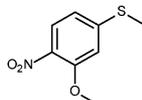
Получение интермедиата 244



Ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин (157.00 мг, 0.44 ммоль) и Pd(OAc)₂ (98.00 мг, 0.44 ммоль) добавляли к дегазированному посредством пропускания N₂ раствору 4-хлор-3-нитробензонитрила (800.00 мг, 4.38 ммоль), циклопропилтрифторбората калия (972.00 мг, 6.57 ммоль) и CsCO₃ (2.85 г, 8.76 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (18 мл) и дистиллированной воды (4 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Затем ее охлаждали до rt, добавляли DCM и выливали в воду. Органический слой декантировали, сушили MgSO₄, фильтровали через целит и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 98:2). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 546 мг интермедиата 244 (выход 66%).

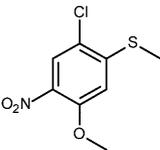
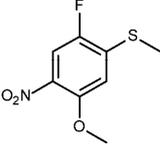
Пример А45.

Получение интермедиата 249

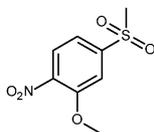


К раствору 4-фтор-2-метокси-1-нитробензола (2.00 г, 11.70 ммоль) в MeOH (38 мл) по каплям прибавляли раствор тиометоксида натрия (1.50 г, 21.00 ммоль) в дистиллированной воде (6.5 мл) и MeOH (38 мл) и полученную смесь перемешивали при кипячении в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь охлаждали до rt и упаривали в вакууме. Остаток растирали в смеси DCM и MeOH (1:1) и твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат очищали колоночной хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 240 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 100:0 до 50:50). Фракции с чистым продуктом смешивали и растворитель упаривали, получали 2.11 г интермедиата 249 (выход 91%).

Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 249, из соответствующих исходных веществ. Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода даются в виде дополнительной информации в колонке "Масса (мг)".

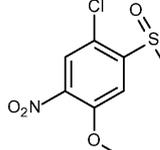
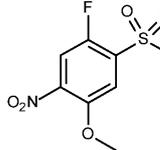
Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 289	 <p>Из интермедиата 86</p>	1194 (Реакцию проводили в EtOH и дистиллированной воде) <i>твёрдое вещество жёлтого цвета</i>	Колич.
Интермедиат 324	 <p>Из 3,4-дифтор-6-нитроанизола</p>	195 (Реакцию проводили в EtOH и дистиллированной воде)	8

Получение интермедиата 250



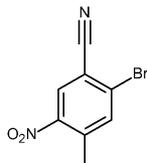
К раствору интермедиата 249 (2.11 г, 10.60 ммоль) в DCM (106 мл) в атмосфере Ar прибавляли mCPBA (5.49 г, 31.80 ммоль) и перемешивали при rt в течение 24 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат упаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂, нанесение в сухом виде, подвижная фаза: гептан/EtOAc, градиент от 1:0 до 0:1). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 1.65 г интермедиата 250 (выход 67%, кристаллическое вещество бледно-желтого цвета).

Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 250, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 290	 <p>Из интермедиата 289</p>	864 <i>кристаллическое вещество бледно-жёлтого цвета</i>	65
Интермедиат 325	 <p>Из интермедиата 324</p>	629 <i>твёрдое вещество белого цвета</i>	62

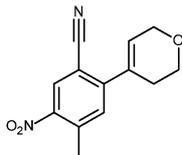
Пример A46.

Получение интермедиата 257



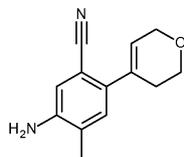
К раствору 2-бром-4-метилбензонитрила (2.00 г, 10.20 ммоль) в H₂SO₄ (7 мл) при 0°C добавляли раствор KNO₃ в H₂SO₄ (5 мл) (1.03 г, 10.20 ммоль). Перемешивали при 0°C в течение 1.5 ч, затем реакционную смесь выливали в 500 мл ледяной воды. Осадок отфильтровывали и промывали большими количествами воды. Осадок сушили, получали 2.01 г интермедиата 257 (выход 82%, белый порошок).

Получение интермедиата 258



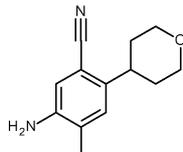
В герметизируемой пробирке раствор интермедиата 257 (1.00 г, 4.15 ммоль), пинаколового эфира 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты (1.05 г, 4.98 ммоль) и K_3PO_4 (1.76 г, 8.30 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (29 мл) и дистиллированной воды (3.86 мл) дегазировали, пропуская ток N_2 . Добавляли комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (340.00 мг, 0.41 ммоль) и реакционную смесь дегазировали, пропуская ток N_2 , и нагревали при $80^\circ C$ в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до гт, выливали в воду и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Остаток (2 г, темное (черное) масло) очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($SiOH$, с зернами неправильной формы, 80 г, подвижная фаза: гептан/ $EtOAc$, градиент от 100:0 до 75:25). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 0.787 г интермедиата 258 (выход 78%, белый порошок).

Получение интермедиата 259



Смесь интермедиата 258 (0.79 г, 3.22 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 72.00 мг, 0.067 ммоль) в $EtOAc$ (10 мл) перемешивали при гт в атмосфере H_2 в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и упаривали досуха, получали интермедиат 259 (твердое вещество белого цвета). Этот остаток использовали как таковой на следующей стадии реакции.

Получение интермедиата 260



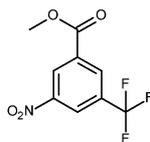
Смесь интермедиата 259 (0.70 г, 3.27 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 174.00 мг, 0.16 ммоль) в $EtOH$ (11.5 мл) перемешивали при гт в атмосфере H_2 в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита. Органический слой упаривали, получали 512 мг интермедиата 260 (выход 72%, степень чистоты 90% по данным LC/MS, твердое вещество белого цвета).

Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 259, из соответствующих исходных веществ. Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода даются в виде дополнительной информации в колонке "Масса".

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 583	<p>Из интермедиата 582</p>	225	93
Интермедиат 626	<p>Из интермедиата 625</p>	500	78

Пример А47.

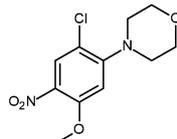
Получение интермедиата 267



AcCl (19.5 мл) по каплям прибавляли к раствору 3-нитро-5-(трифторметил)бензойной кислоты (19.50 г, 83.00 ммоль) в MeOH (195 мл) при гт и перемешивали в течение 18 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме, промывали 10% раствором K_2CO_3 , дважды экстрагировали DCM, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали в вакууме, получали 19 г интермедиата 267 (выход 92%).

Пример А48.

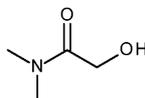
Получение интермедиата 278



Смесь 1-бром-2-хлор-5-метокси-4-нитробензола (1.00 г, 3.75 ммоль), морфолина (395.00 мкл, 4.12 ммоль), K_2CO_3 (1.04 г, 7.51 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали и нагревали при $80^\circ C$ в течение 18 ч. Добавляли еще порцию морфолина (35.00 мкл, 0.40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали и нагревали при $80^\circ C$ еще в течение 23 ч. Реакционную смесь добавляли в смесь лед/вода и перемешивали, при этом выпал желтый осадок. Этот осадок отфильтровывали, промывали водой и EtO_2 , сушили $MgSO_4$ и упаривали в вакууме, получали твердое вещество желтого цвета. Фильтрат далее экстрагировали $EtOAc$ (дважды) и объединенные органические вытяжки промывали последовательно водой и насыщенным раствором, сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме, получали твердое вещество коричневого цвета (100 мг), которое объединяли с осадком и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (картридж с силикагелем 80 г, подвижная фаза: циклогексан/ $EtOAc$, содержащая 0-40% $EtOAc$), получали 703 мг интермедиата 278 (выход 69%, твердое вещество желтого цвета).

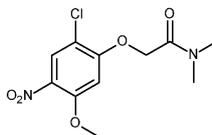
Пример А49.

Получение интермедиата 283



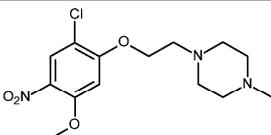
Этилгликолат (0.91 мл, 9.61 ммоль) растворяли в диметиламине (40% в воде) (10 мл) и полученную смесь перемешивали при гт в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток извлекали в $EtOH$ и упаривали при пониженном давлении (дважды), получали бесцветное масло. Остаток (950 мг) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2 , 25 г, подвижная фаза DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали при пониженном давлении, получали 576 мг интермедиата 283 (выход 58%, бесцветное масло).

Получение интермедиата 284



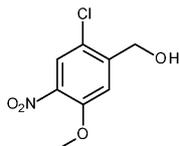
К раствору интермедиата 283 (376.00 мг, 3.65 ммоль) в THF (20 мл) порциями добавляли NaNH (60%, диспергированный в минеральном масле) (145.92 мг, 3.65 ммоль) и полученную смесь перемешивали при гт в атмосфере N_2 в течение 30 мин. Добавляли интермедиат 86 (0.50 г, 2.43 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили, добавляя 1 М водный раствор NH_4Cl , и трижды экстрагировали $EtOAc$. Органический слой отделяли, объединяли, сушили Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2 , 40 г, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали при пониженном давлении, получали 619 мг интермедиата 284 (выход 88%, твердое вещество почти белого цвета).

Интермедиат, представленный в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиата 284, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса (mg)	Выход (%)
Интермедиат 321	 <p>Из интермедиата 86 и 1-(2-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин</p>	344 (степень чистоты 43 % по данным LC/MS) <i>твёрдое вещество жёлтого цвета</i>	72

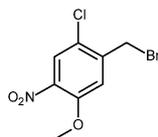
Пример A50.

Получение интермедиата 294



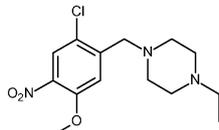
Суспензию (3-метокси-4-нитрофенил)метанола (1.00 г, 5.46 ммоль) и NCS (1.14 г, 8.54 ммоль) в CH_3CN (10 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2 , подвижная фаза: циклогексан/ EtOAc , градиент от 1:0 до 1:1). Нужные фракции объединяли, получали 1.093 г интермедиата 294 (выход 89%, твердое вещество желтого цвета).

Получение интермедиата 295



Смесь интермедиата 294 (0.60 г, 2.76 ммоль), CBr_4 (1.19 г, 3.59 ммоль), PPh_3 (0.94 г, 3.59 ммоль) и THF (5.5 мл) при перемешивании в атмосфере N_2 при 0°C нагревали до rt и перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли воду и экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили MgSO_4 , фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2 , подвижная фаза: циклогексан/ EtOAc , градиент от 1:0 до 0:1). Нужные фракции объединяли, получали 714 мг интермедиата 295 (выход 95%, твердое вещество почти белого цвета).

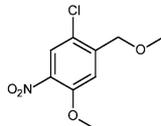
Получение интермедиата 296



Смесь интермедиата 295 (0.41 г, 1.45 ммоль), 1-этилпиперазина (0.41 мл, 3.20 ммоль), K_2CO_3 (0.44 г, 3.20 ммоль) и DMF (6 мл) при перемешивании нагревали при 80°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до rt и распределяли между водой и EtOAc . Органическую фазу сушили Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2 , подвижная фаза: пентан и EtOAc (от 1:1 до 0:1), а затем DCM и MeOH (от 1:0 до 9:1)). Нужные фракции объединяли, получали 421 мг интермедиата 296 (выход 92%, желтое масло).

Пример A51.

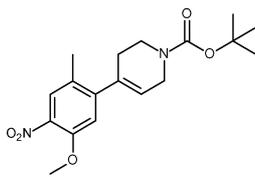
Получение интермедиата 299



К суспензии интермедиата 294 (100.00 мг, 0.46 ммоль) и Cs_2CO_3 (0.450 г, 1.38 ммоль) в смеси THF (0.5 мл) и DMF (0.5 мл) в атмосфере Ar при перемешивании прибавляли иодметан (286 мкл, 4.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические вытяжки промывали насыщенным раствором, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2 , картридж 12 г диоксида кремния, подвижная фаза: циклогексан/ EtOAc , градиент от 100:0 до 70:30). Нужные фракции объединяли, получали 39 мг интермедиата 299 (выход 36%, твердое вещество очень бледного желтого цвета).

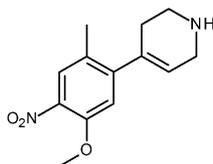
Пример A52.

Получение интермедиата 316



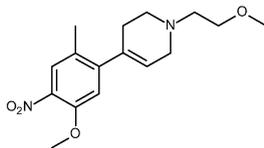
Раствор 5-бром-4-метил-2-нитроанизола (60.00 мг, 0.24 ммоль) и пинаколового эфира N-Вос 1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (202.00 мг, 0.65 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали, в течение 10 мин продувая Ag через раствор при перемешивании в реакционной пробирке на 10 мл с заворачивающейся крышкой. Прибавляли свежеприготовленный 2 М водный раствор карбоната натрия (0.50 мл, 1.0 ммоль), дегазированный продуванием N₂ через раствор при перемешивании в течение 15 мин, а затем катализатор [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорметан(II), комплекс с дихлорметаном (20.00 мг, 0.027 ммоль). Реакционную пробирку герметизировали в токе Ag и смесь нагревали при 100°C (температура блока) в течение 16 ч. Смесь охлаждали до rt и добавляли EtOAc (50 мл) и воду (25 мл). Водный слой отделяли и дополнительно экстрагировали EtOAc (25 мл). Объединенные органические вытяжки промывали водой (25 мл), рассолом (10 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали через слой целита и упаривали, получая смолу красного цвета. Этот остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (картридж с SiO₂, 4 г, 50 мкм, подвижная фаза: циклогексан/EtOAc, 1CV 100% циклогексан, затем в линейном градиенте от 1:0 до 0:1). Нужные фракции объединяли и упаривали, получали 94 мг интермедиата 316 (количественный выход, стекловидное вещество красного цвета).

Получение интермедиата 317



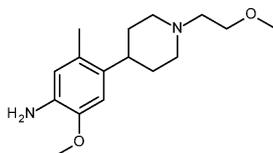
Раствор интермедиата 316 (850.00 мг, 2.40 ммоль) и TFA (1.90 мл, 24.80 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при rt в течение 6 ч. Реакционную смесь сразу же очищали катионообменной хроматографией (картридж Isolute SCX-2 50 г, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 1:0 (200 мл), 1:1 (100 мл) до 0:1 (50 мл). Приемную колбу (приемник) заменяли и продукт выделяли из картриджа 2 М раствором аммиака в MeOH (150 мл). Полученный красный раствор продукта упаривали досуха, получали 566 мг интермедиата 317 (выход 93%, стекловидное вещество красного цвета).

Получение интермедиата 318



Раствор интермедиата 317 (566.00 мг, 2.28 ммоль), 2-бром-1-метоксиэтана (520.00 мкл, 2.77 ммоль) и DIEA (1.20 мл, 7.01 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при rt в течение 18 ч. Реакция прошла не полностью, поэтому снова порциями добавляли 260 мкл (2.77 ммоль) 2-бром-1-метоксиэтана и перемешивание продолжали еще в течение 7 ч. Затем смесь оставляли при rt на субботу и воскресенье. К реакционной смеси добавляли DCM (20 мл) и сразу же очищали катионообменной хроматографией (картридж 50 г Isolute SCX-2, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 1:0 (100 мл), 1:1 (100 мл) до 0:1 (50 мл). Приемную колбу (приемник) заменяли и картридж элюировали 2 М раствором аммиака в MeOH, выделяя продукт в виде красного раствора. Растворители упаривали и сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂, картридж 12 г, 15 мкм SiO₂, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 95:5). Соответствующие фракции объединяли и упаривали, получали 461 мг интермедиата 318 (выход 66%, смола бледно-желтого цвета).

Получение интермедиата 319

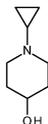


Суспензию интермедиата 318 (461.00 мг, 1.51 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 100 мг) в DCM (15 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали при rt в атмосфере H₂ в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и упаривали в вакууме. Остаток ресуспендировали в DCM (15 мл) и MeOH (5 мл) с Pd/C (10 вес.%, (100 мг) и перемешивали в атмосфере H₂ еще в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали

через слой целита и упаривали в вакууме, получали 420 мг интермедиата 319 (колич. выход, желтое масло).

Пример A53.

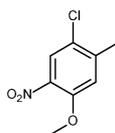
Получение интермедиата 334



NaBH_4 (0.54 г, 14.36 ммоль) порциями добавляли к раствору N-циклопропил-4-пиперидина (1.00 г, 7.18 ммоль) в смеси DCM (33 мл) и MeOH (3.3 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Смесь перемешивали в течение 1 ч и оставляли нагреваться до rt. Смесь бледно-желтого цвета выливали в 1 M раствор NaOH (20 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл). Объединенные органические вытяжки пропускали через фазовый разделитель и растворитель упаривали при пониженном давлении, получали 1.25 г интермедиата 334 (желтое масло). Остаток использовали непосредственно на следующей стадии.

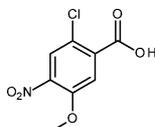
Пример A54.

Получение интермедиата 348



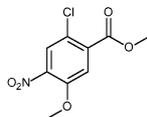
NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (1.28 г, 31.99 ммоль) порциями добавляли к раствору 4-хлор-3-метил-6-нитрофенола (5.00 г, 26.66 ммоль) в DMF (60 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 15 мин при этой температуре. Добавляли иодметан (1.83 мл, 29.33 ммоль) и смесь нагревали до rt и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Si-PPC, 80 г, подвижная фаза: циклогексан/EtOAc, градиент от 1:0 до 4:1). Нужную фракцию объединяли и упаривали в вакууме, получали 4.09 г интермедиата 348 (выход 76%, твердое вещество бледно-желтого цвета).

Получение интермедиата 349



Суспензию интермедиата 348 (4.00 г, 19.80 ммоль) и KMnO_4 (6.27 г, 39.70 ммоль) в дистиллированной воде (400 мл) нагревали при кипячении в течение 24 ч. Добавляли вторую порцию KMnO_4 (6.27 г, 39.70 ммоль) и продолжали нагревание еще в течение 24 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 2 концентрированной HCl. Водный слой несколько раз экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили MgSO_4 и упаривали в вакууме. Остаток извлекали DCM и осадок отфильтровывали, получали 1.81 г интермедиата 349 (выход 23% с учетом чистоты 60% по данным $^1\text{H NMR}$). Интермедиат 349 непосредственно использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

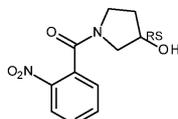
Получение интермедиата 350



Интермедиат 349 (1.81 г, 4.69 ммоль) растворяли в MeOH (90 мл). Затем добавляли конц. H_2SO_4 (1.81 мл) и полученную смесь нагревали при кипячении в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до rt, смешивали с другой партией (из 498 мг интермедиата 349) и распределяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли, сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂ с зернами неправильной формы, 80 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc, 80:20). Фракции, содержащие продукты, смешивали и растворитель упаривали, получали 830 мг интермедиата 350 (выход 77%).

Пример A55.

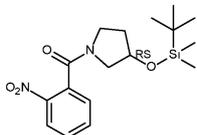
Получение интермедиата 358



Смесь 2-нитробензойной кислоты (1.00 г, 5.98 ммоль), 3-пирролидинола (727.00 мкл, 8.97 ммоль), NATU (3.40 г, 8.97 ммоль) и TEA (2.50 мл, 17.95 ммоль) в смеси DCM/THF (40 мл, 1:1, об/об) перемешивали.

вали при *rt* в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли DCM и ее выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 . Органический слой декантировали, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Остаток (2.6 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($SiOH$, с зернами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: $NH_4OH/MeOH/DCM$, градиент от 0% NH_4OH , 0% $MeOH$, 100% DCM до 1% NH_4OH , 10% $MeOH$, 90% DCM). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 2 г интермедиата 358, который использовали непосредственно на следующей стадии.

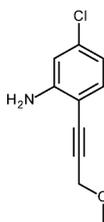
Получение интермедиата 359



Раствор TBDMS-Cl (1.08 г, 7.18 ммоль) в DCM (5 мл) прибавляли к смеси интермедиата 358 (1.41 г, 5.98 ммоль) и имидазола (1.22 г, 17.95 ммоль) в *Me*-THF (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при *rt*. К реакционной смеси добавляли DCM и выливали в воду. Органический слой декантировали, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($SiOH$, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: $DCM/MeOH$, градиент от 100:0 до 97:3). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 921 мг интермедиата 359 (выход 44%). Интермедиат 359 использовали непосредственно на следующей стадии.

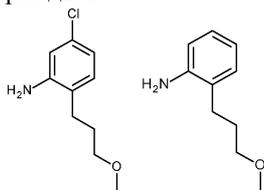
Пример A56.

Получение интермедиата 376



В круглодонной колбе 5-хлор-2-иоданилин (2.00 г, 7.89 ммоль), метилпропаргиловый эфир (1.00 мл, 11.84 ммоль) и TEA (1.92 мл, 13.41 ммоль) растворяли в DMF. Смесь дегазировали (продувание N_2) и добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.28 г, 0.39 ммоль) и CuI (0.30 г, 1.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и *EtOAc*. Органический слой промывали рассолом, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2 с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: гептан/*EtOAc*, градиент от 90:10 до 80:20). Фракции, содержащие продукт, упаривали, получали 1.013 г интермедиата 376 (выход 70%, оранжевая жидкость, которая затвердевает при стоянии).

Получение интермедиата 377 и интермедиата 378

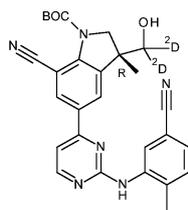


Интермедиат 377 Интермедиат 378

В круглодонной колбе интермедиат 376 (1.01 г, 5.58 ммоль) растворяли в *MeOH* (50.8 мл). Затем раствор дегазировали, пропуская N_2 , и добавляли Pd/C (10 вес.%, 0.50 г, 4.74 ммоль). После этого реакционную смесь гидрировали при давлении 1 бар (100 кПа) в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали. Затем остаток растворяли в *MeOH* (50 мл) и дегазировали током N_2 . Добавляли Pd/C (10 вес.%, 0.50 г, 4.74 ммоль) и затем реакционную смесь гидрировали при давлении 1 бар (100 кПа) в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($SiOH$, с зернами неправильной формы, 80 г, подвижная фаза: гептан/*EtOAc*, градиент от 95:5 до 80:20). Фракции, содержащие продукт, смешивали и упаривали, получали 336 мг смеси интермедиатов 377 и 378 (выход 21%, степень чистоты 70:30 по данным NMR).

Пример A58.

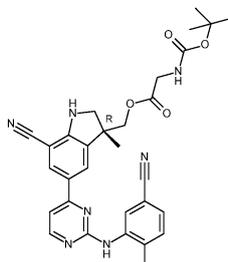
Получение интермедиата 383



В круглодонной колбе интермедиат 382 (164.00 мг, 0.30 ммоль) растворяли в THF (5.2 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли алюмодейтерид лития (34.72 мг, 0.61 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, промывали 10% водным раствором NaHCO₃ и смешивали с другой партией (из 87 мг интермедиата 382). Затем к смеси прибавляли EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и растворитель упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 99:1 до 95:5). Фракции, содержащие продукт, смешивали и упаривали, получали интермедиат 384 (168 мг; 72% из расчета на эти две партии).

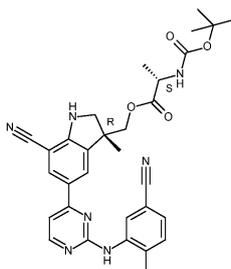
Пример A59.

Получение интермедиата 385



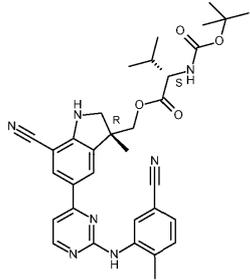
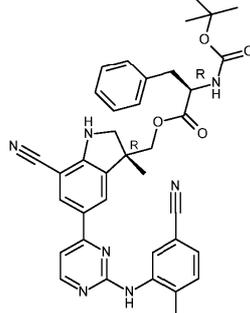
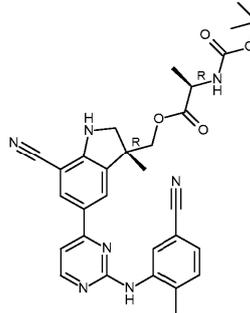
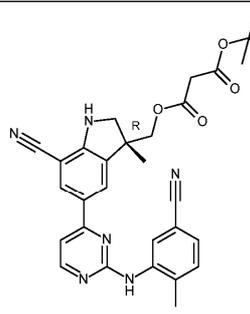
Смесь соединения 1 (4 г; 10.1 ммоль), Вос-глицина (4.4 г; 25.22 ммоль), NATU (9.6 г; 25.22 ммоль), DIPEA (8.7 мл; 50.45 ммоль) и DMAP (67 мг; 0.546 ммоль) в DMF (120 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор выливали в ледяную воду. Затем осадок фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в EtOAc. Органический слой промывали H₂O, затем рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 120 г; подвижная фаза: 65% гептана, 5% MeOH (+10% NH₄OH), 35% AcOEt). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 3.57 г (64%) интермедиата 385.

Получение интермедиата 386

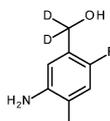


Смесь соединения 1 (2.1 г; 5.30 ммоль), Вос-L-аланина (2.5 г; 13.24 ммоль), NATU (5 г; 13.24 ммоль), DIPEA (4.5 мл; 26.48 ммоль) и DMAP (35 мг; 0.29 ммоль) в DMF (63 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали H₂O, затем рассолом, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 150 г; подвижная фаза: 65% гептана, 5% MeOH (+10% NH₄OH), 35% AcOEt). Фракции с чистым продуктом объединяли и упаривали досуха, получали 2.73 г (91%) интермедиата 386.

Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу получения интермедиатов 385 и 386, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 387	 <p>Из соединения 1 и Вос-L-валина</p>	438	58
Интермедиат 388	 <p>Из соединения 1 и Вос-D-фенилаланина</p>	800	98
Интермедиат 389	 <p>Из соединения 1 и Вос-D-аланина</p>	288	Количес- венный
Интермедиат 390	 <p>Из соединения 1 и 3-<i>tert</i>-бутоксипропановой кислоты</p>	364	54

Пример А60.
Получение интермедиата 393

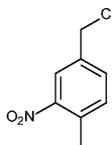


Алюмодейтерид лития (263 мг; 6.27 ммоль) порциями добавляли при 5°C к раствору метил-5-амино-2-фтор-4-метилбензоату (383 мг; 2.09 ммоль) в THF (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь осторожно гасили, добавляя EtOAc, и вы-

ливали в ледяную воду. Затем прибавляли еще EtOAc и органический слой декантировали, промывали рассолом, сушили $MgSO_4$, фильтровали и растворитель упаривали, получали 337 мг (колич.) твердого вещества коричневого цвета, которое использовали без очистки на следующей стадии.

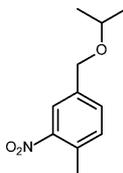
Пример А61.

Получение интермедиата 395



Смесь 4-метил-3-нитробензилового спирта (2.5 г; 14.95 ммоль) и тионилхлорида (10 мл) в DCM (40 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь упаривали в вакууме. Неочищенное соединение (3 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат: 10/1). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме, получали 2.7 г (97%) интермедиата 395 в виде твердого вещества желтого цвета.

Получение интермедиата 396

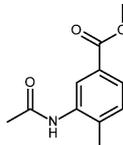


Смесь интермедиата 395 (2.7 г; 14.55 ммоль) и изопропоксида натрия (8.63 г; 105.14 ммоль) в изо-пропаноле перемешивали при 100°C в течение ночи. Добавляли воду (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме.

Неочищенное соединение (3 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат: 10/1). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме, получали 2.1 г (69%) интермедиата 396 в виде прозрачного масла.

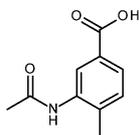
Пример А62.

Получение интермедиата 399



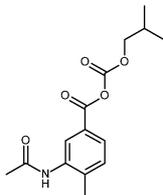
К раствору метил 3-амино-4-метилбензоата (5 г; 30.27 ммоль) и триэтиламина (4.59 г; 45.4 ммоль) в DCM (50 мл) по каплям прибавляли ацетилхлорид (3.09 г; 39.35 ммоль) при 0°C. реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (30 мл × 2) и петролейным эфиром (30 мл × 2). Осадок сушили в вакууме, получали 5.6 г (88%) интермедиата 399 в виде твердого вещества белого цвета.

Получение интермедиата 400



К раствору интермедиата 399 (3.4 г; 16.24 ммоль) в 1/2 смеси THF/вода (30 мл) добавляли гидроксид натрия (3.25 г; 81.2 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и выливали в смесь воды (30 мл) и этилацетата (30 мл). Водный слой отделяли и подкисляли HCl (12 M) до pH 2. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили, получали 2.7 г (86%) интермедиата 400 в качестве твердого вещества белого цвета.

Получение интермедиата 401

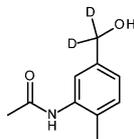


К раствору интермедиата 400 (2.7 г; 13.97 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли изобутил хлорформиат (2.3 г; 16.8 ммоль) при 0°C. Затем при 0°C добавляли DIPEA (5.42 г; 41.93 ммоль) и смесь

перемешивали при 0°C в течение 2 ч.

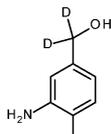
К смеси добавляли этилацетат (30 мл) и органический слой промывали водой (15 мл × 3). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получали 3.87 г (94%) интермедиата 401 в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Получение интермедиата 402



К раствору интермедиата 401 (2 г; 6.82 ммоль) в дейтерированном метаноле (50 мл) медленно, при 0°C, добавляли бордейтерид натрия (1.43 г; 34.1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: бензин/этилацетат: от 100:0 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель упаривали, получали 988 мг (80%) интермедиата 402 в виде твердого вещества белого цвета.

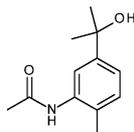
Получение интермедиата 403



Смесь интермедиата 402 (980 мг; 5.41 ммоль) и натрия гидроксида (18.2 г; 324.45 ммоль) в смеси 4/1 метанол/вода (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 48 ч. Смесь упаривали, добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, получали 650 мг (86%) интермедиата 403 в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Пример А63.

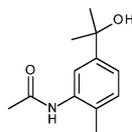
Получение интермедиата 405



К раствору интермедиата 399 (1 г; 4.82 ммоль) в THF (30 мл) по каплям при -78°C в атмосфере N₂ добавляли метилмагнийбромид (3 М в Et₂O; 8.04 мл; 24.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор NH₄Cl (60 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получали сырое соединение.

Это сырое соединение (0.9 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/ этилацетат: 1/3). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме, получали 700 мг (70%) интермедиата 405 в виде твердого вещества белого цвета.

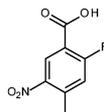
Получение интермедиата 406



Интермедиат 406 получали по методике, аналогичной методике получения интермедиата 403, используя в качестве исходного интермедиат 405 (490 мг; 89%; твердое вещество желтого цвета).

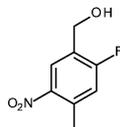
Пример А64.

Получение интермедиата 408



К раствору 2-фтор-4-метилбензойной кислоты (1 г; 6.5 ммоль) в серной кислоте (15 мл) по каплям, при 0°C, в течение 3 мин прибавляли свежеприготовленные С (0.415 мл) и В (0.44 мл; 10.5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч и осторожно добавляли к 66 мл смеси лед/ледяная вода. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме при 50°C, получали 1.26 г (98%) интермедиата 408 в виде твердого вещества белого цвета.

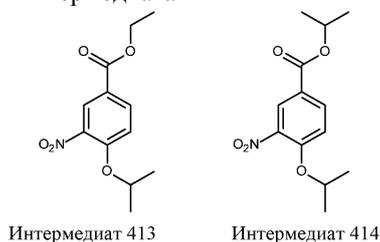
Получение интермедиата 409



Интермедиат 408 (1.26 г; 6.32 ммоль) растворяли в THF (15.7 мл). По каплям при 0°C прибавляли комплекс боран-THF (1 M; 19 мл; 19 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C. Смесь "гасили", добавляя 60 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили MgSO₄ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме, получали 1.17 г (100%) интермедиата 409 в виде твердого вещества желтого цвета.

Пример A65.

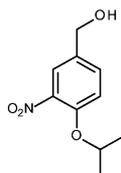
Получение интермедиата 413 и интермедиата 414



бис-(Триметилсилил)амид натрия (28.15 мл; 28.15 ммоль) при 0°C по каплям добавляли к раствору изопропанола (2.15 мл; 28.15 ммоль) и THF (150 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученный раствор добавляли к раствору этил-4-фтор-3-нитробензоата (4 г; 18.76 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (80 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получали твердое вещество желтого цвета.

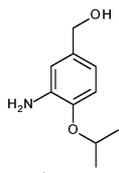
Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 60/40). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель упаривали досуха в вакууме, получали 3.2 г неопределенной смеси интермедиатов 413 и 414 в виде твердого вещества желтого цвета.

Получение интермедиата 415



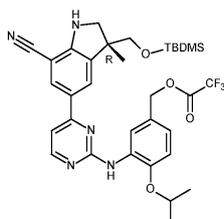
Алюмогидрид лития (0.7 г; 18.44 ммоль) добавляли к раствору интермедиатов 413 и 414 (3.2 г) в THF (60 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при rt. При 0°C добавляли воду (0.49 мл), а затем 10% водный раствор NaOH (0.49 мл) и снова воду (1.47 мл). Смесь сушили MgSO₄, фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 60/40). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель упаривали в вакууме досуха, получали 420 мг (32%) интермедиата 415 в виде желтого масла.

Получение интермедиата 416



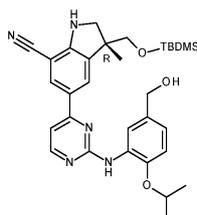
Смесь интермедиата 415 (500 мг; 2.37 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали при rt (15 Psi, 103.4 кПа) в присутствии платины на активированном угле в качестве катализатора. После поглощения H₂ (3 эквив.) смесь перемешивали в течение ночи при rt. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали, получали 400 мг (93%) интермедиата 416 в виде коричневого масла.

Получение интермедиата 418



К раствору интермедиата 417 (340 мг; 0.41 ммоль) в DCM добавляли трифторуксусную кислоту (0.8 мл; 10.45 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при rt, затем выливали в воду (15 мл) и значение pH довели до 10 насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Смесь экстрагировали DCM (30 мл × 3), сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали, получали 420 мг (59%) интермедиата 418 в виде твердого вещества желтого цвета.

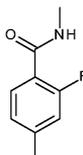
Получение интермедиата 419



Смесь интермедиата 418 (400 мг; 0.36 ммоль) и карбоната калия (178.5 мг; 1.29 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали 30 мин при 80°C. Суспензию фильтровали через слой целита, который промывали этилацетатом (EtOAc) (10 мл × 3). Объединенные фильтраты упаривали досуха, получали 320 мг (95%) интермедиата 419 в виде желтого масла.

Пример А66.

Получение интермедиата 420

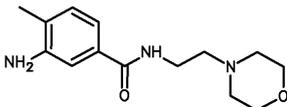
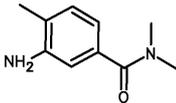
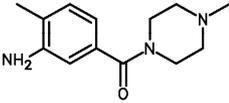


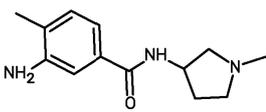
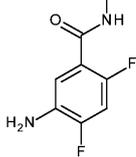
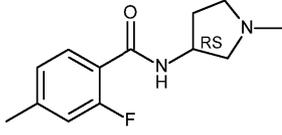
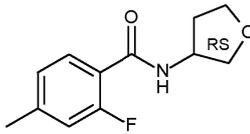
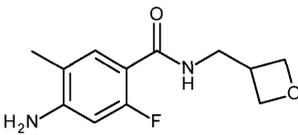
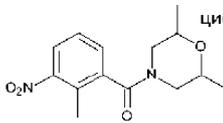
В эту реакцию, которую проводили дважды, каждый раз вводили 5 г 2-фтор-4-метилбензойной кислоты. Смесь 2-фтор-4-метилбензойной кислоты (5 г; 32.4 ммоль), НАТУ (13.6 г; 35.7 ммоль) и DIPEA (12.3 мл; 71.4 ммоль) перемешивали в DCM (129 мл) в течение 30 мин и добавляли метиламин (17.8 мл г; 35.7 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение 5 ч. Смесь упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 120 г, элюент: гептан/EtOAc: от 80/20 до 10/90). Фракции с чистым продуктом смешивали и растворитель упаривали, получали 9.07 г (84%) интермедиата 420.

Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу, описанному для получения интермедиата 420, из соответствующих исходных веществ.

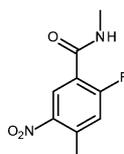
Наиболее важные малейшие отклонения от референсного метода даются в виде дополнительной информации в колонке "Масса".

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 432	<p>Из 3-амино-4-метилбензойной кислоты и 1-(2-аминоэтил)пирролидина</p>	288	36

Интермедиат 434	 <p>Из 3-амино-4-метилбензойной кислоты и 2-(4-морфолино)этиламина</p>	126	12
Интермедиат 436	 <p>Из 3-амино-4-метилбензойной кислоты и диметиламина</p>	700	100
Интермедиат 438	 <p>Из 3-амино-4-метилбензойной кислоты и 2-(4-морфолино)этиламина</p>	1530	100

Интермедиат 441	 <p>Из 3-амино-4-метилбензойной кислоты и 1-метилпирролидин-3-амина</p>	441	53
Интермедиат 443	 <p>Из 2-фтор-4-метилбензойной кислоты и метиламина</p>	356	66
Интермедиат 445	 <p>Из 2-фтор-4-метилбензойной кислоты и 1-метилпирролидин-3-амина</p>	773	100
Интермедиат 450	 <p>Из 2-фтор-4-метилбензойной кислоты и 3-аминотетрагидрофурана гидрохлорида</p>	554	77
Интермедиат 495	 <p>Из оксетан-3-илметанамина и интермедиата 494</p>	900	76
Интермедиат 521a	 <p>Из 2-метил-3-нитробензойной кислоты и цис-2,6-диметилморфолина</p>	1500	98

Получение интермедиата 421

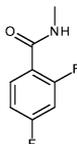


Смесь дымящей азотной кислоты (3.3 мл; 79.28 ммоль) в серной кислоте (4 мл) по каплям прибавляли при 5°C в течение 3 минут (ледяная баня) к раствору интермедиата 420 (9 г; 53.83 ммоль) в серной кислоте (120 мл) [экзотермия не наблюдается]. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 3 ч и гасили, принимая меры предосторожности, с использованием системы лед/лед-вода (500 мл) при 0-5°C.

Смесь энергично перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали льдом с водой (3 × 300 мл) и сушили. Полученное твердое вещество солибилизировали в DCM и органический слой сушили MgSO₄, фильтровали и растворитель упаривали, получали 10.47 г (92%) интермедиата 421 в виде твердого вещества белого цвета.

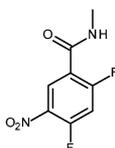
Пример А67.

Получение интермедиата 424



Смесь 2,4-дифторбензойной кислоты (2 г; 12.65 ммоль), NATU (5.3 г; 13.915 ммоль) и DIPEA (4.8 мл; 27.83 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивали в течение 30 мин и добавляли 2 N раствор метиламина в THF (7 мл; 13.915 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, выливали в воду и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, фильтровали, пропуская через колонку chromabond®, и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г; градиент: от 20% EtOAc, 80% гептана до 40% EtOAc, 60% гептана). Фракции с чистым веществом объединяли и упаривали досуха, получали 1.68 г (77%) интермедиата 424.

Получение интермедиата 425

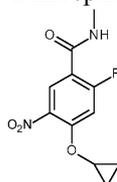


Смесь дымящей азотной кислоты (0.6 мл; 14.456 ммоль) в концентрированной серной кислоте (1 мл) при 5°C по каплям прибавляли к раствору интермедиата 424 (1.68 г; 9.816 ммоль) в концентрированной серной кислоте (21 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 4 ч и выливали в ледяную воду. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. И осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, получали 1.38 г (65%) интермедиата 425.

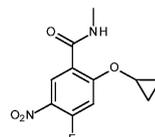
Интермедиаты, представленные в приведенной ниже таблице, получали методом, аналогичным методу, описанному для получения интермедиата 425, из соответствующих исходных веществ.

Интермедиат номер	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 446	 Из интермедиата 445	638	70
Интермедиат 451	 Из интермедиата 450	426	65
Интермедиат 489	 Из интермедиата 488	354	53

Получение интермедиата 426 и интермедиата 427



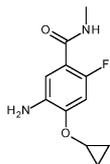
Интермедиат 426



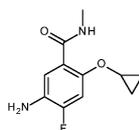
Интермедиат 427

Смесь интермедиата 425 (1.15 г; 5.32 ммоль), циклопропанола (337 мкл; 5.32 ммоль) и карбоната цезия (3.5 г; 10.64 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли DCM. Органический слой промывали водой, фильтровали через колонку chromabond® и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 50 г; подвижная фаза: градиент от 20% EtOAc, 80% гептана до 40% EtOAc, 60% гептана). Фракции, содержащие продукты, объединяли и упаривали досуха, получали 860 мг (63%) смеси интермедиатов 426 и 427, которую непосредственно использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Получение интермедиата 428 и интермедиата 429



Интермедиат 428



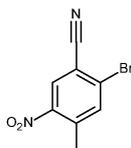
Интермедиат 429

Смесь интермедиатов 426 и 427 (860 мг; 3.38 ммоль), железного порошка (945 мг; 16.91 ммоль) и хлорида аммония (724 мг; 13.53 ммоль) в смеси этанола (22 мл) и воды (5.6 мл) нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли DCM, фильтровали через слой целита и подщелачивали 10% водным раствором K₂CO₃. Органический слой декантировали, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха, получали 791 мг смеси интермедиатов 428 и 429, ко-

торые сразу же использовали на следующей стадии.

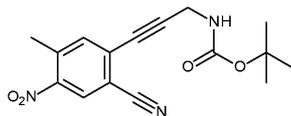
Пример А68.

Получение интермедиата 455



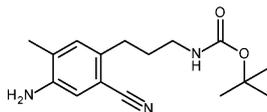
К раствору 2-бром-4-метилбензонитрила (4.0 г; 20.40 ммоль) в серной кислоте (6 мл) при 0°C добавляли нитрат калия (2.063 г; 20.40 ммоль) в серной кислоте (18 мл). После перемешивания при 0°C в течение 1,5 ч реакционную смесь выливали в 500 мл ледяной воды. Осадок собирали путем фильтрации и промывали большим количеством воды. Осадок сушили с получением 4.5 г (91%) интермедиата 455.

Получение интермедиата 456:



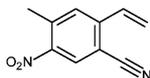
Смесь интермедиата 455 (500 мг; 2.07 ммоль), N-вос-пропаргиламина (483 мг; 3.11 ммоль), три-трет-бутилфосфина (0.0287 мл; 0.122 ммоль), диизопропиламина (0.33 мл; 2.41 ммоль), йодида меди (I) (4.7 мг; 0.024 ммоль) и дихлорбис-(трифенилфосфин)палладия (57 мг; 0.081 ммоль) в 1,4-диоксане (8.8 мл) продували три раза N₂ и нагревали при 45°C в течение 1 ч. Смесь выливали на лед и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (80 г; 15-40 мкм, элюент: гептан/EtOAc: от 100/0 до 0/100). Чистые фракции смешивали, и растворитель выпаривали с получением 0.594 г (91%) интермедиата 456.

Получение интермедиата 457



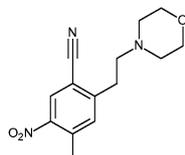
Смесь интермедиата 456 (555 мг; 1.76 ммоль) и Pd (10%) на активированном угле (187 мг) в EtOAc (11 мл) гидрировали при комнатной температуре при давлении H₂ 1 бар в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением 0.352 г (69%) интермедиата 457. Пример А69

Получение интермедиата 465



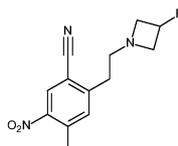
Смесь интермедиата 455 (0.5 г; 2.074 ммоль), 2-винил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0.528 мл; 3.11 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (120 мг; 0.104 ммоль) в 2 N Na₂CO₃ (1.82 мл; 3.63 ммоль) и 1,4-диоксане (5.2 мл) дегазировали и затем нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь выливали на лед и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (80 г, 15-40 мкм, элюент: гептан/EtOAc: от 100/0 до 0/100). Чистые фракции смешивали, и растворитель выпаривали с получением 0.181 г (46%) интермедиата 465.

Получение интермедиата 466



Смесь интермедиата 465 (250 мг; 1.33 ммоль) и морфолина (821 мг; 6.64 ммоль) в MeOH (4.7 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч в герметично закрытой пробирке. Смесь выливали на лед и экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 24 г, элюент: DCM/MeOH: от 100/0 до 95/5). Чистые фракции смешивали, и растворитель выпаривали с получением 0.329 г (90%) интермедиата 466.

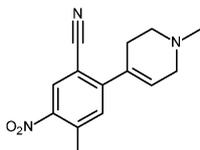
Получение интермедиата 469



Интермедиат 469 получали способом, аналогичным способу, используемому для получения интермедиата 466, начиная с интермедиата 465 и 3-фторазетидина гидрохлорида (247 мг; 67%).

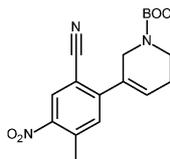
Пример А70.

Получение интермедиата 472



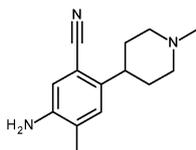
Смесь интермедиата 455 (500 мг; 2.07 ммоль), сложного пинаколового эфира 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (509 мг; 2.28 ммоль) и фосфата калия (881 мг; 41.5 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (4 мл) дегазировали N_2 . Добавляли 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорид в виде комплекса с дихлорметаном (17 мг; 0.0207 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 15 мин с использованием одного микроволнового одномодового реактора (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт. Смесь выливали в воду и экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 80 г; подвижная фаза: DCM/MeOH: от 100/0 до 95/5). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0.515 г (96%) интермедиата 472.

Получение интермедиата 475



Интермедиат 475 синтезировали с использованием такого же способа, который использовали для получения интермедиата 472, начиная с интермедиата 455 и трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1.45 г; 93%).

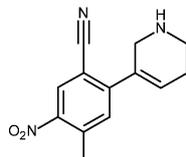
Получение интермедиата 473



Раствор интермедиата 472 (0.478 мг; 1.86 ммоль) в MeOH (21.9 мл) гидрировали при давлении H_2 2 бара при комнатной температуре в присутствии 10% палладия на активированном угле (54.8 мг) в течение ночи. Смесь отфильтровывали через целит и фильтрат выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 15-40 мкм, элюент: DCM/MeOH: от 100/0 до 90/10). Фракции, содержащие продукт, смешивали, и растворитель выпаривали с получением 0.155 г (36%) интермедиата 473.

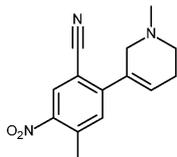
Пример А71.

Получение интермедиата 476



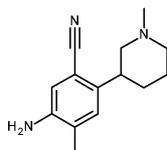
TFA (4.4 мл; 58 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 475 (1.45 г; 4.22 ммоль) в DCM (22 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем выливали на лед, подщелачивали K_2CO_3 и экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 0.89 г (87%) интермедиата 476.

Получение интермедиата 477



Формальдегид (0.54 мл; 7.24 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 476 (0.873 г; 3.59 ммоль) и ацетата натрия (0.295 г; 3.6 ммоль) в MeOH (30 мл) и DCM (15 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1.53 г; 7.19 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь выливали на лед, подщелачивали K_2CO_3 и экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, элюент: DCM/MeOH: от 100/0 до 90/10). Чистые фракции смешивали, и растворитель выпаривали с получением 1.15 г (99%) интермедиата 477.

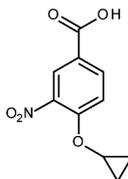
Получение интермедиата 478



Интермедиат 478 синтезировали способом, аналогичным способу, который использовали для получения интермедиата 473, начиная с интермедиата 477 (1.04 г; степень чистоты 84% по данным LC/MS).

Пример A72.

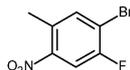
Получение интермедиата 488



Смесь интермедиата 40 (575 мг; 2.816 ммоль) в концентрированной HCl (11 мл) нагревали при $100^\circ C$ в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали Et_2O . Органический слой декантировали, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 632 мг интермедиата 488.

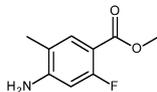
Пример A73.

Получение интермедиата 492



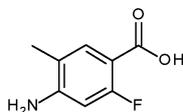
Раствор нитрата калия (2.46 г; 0.024 моль) в концентрированной серной кислоте (36 мл) добавляли по каплям при температуре ниже $5^\circ C$ к раствору 3-бром-4-фтортолуола (2.52 мл; 0.02 моль) в концентрированной серной кислоте (4 мл). Смесь перемешивали при $5^\circ C$ в течение 2 ч, затем выливали в ледяную воду. Полученный осадок фильтровали и сушили с получением 3.94 г (84%) интермедиата 492.

Получение интермедиата 492



В автоклав (300 мл), продутый N_2 , загружали интермедиат 492 (2.93 г; 12.5 ммоль) в MeOH (117 мл). Добавляли триэтиламин (3.58 мл; 25 ммоль), затем 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид (0.615 г; 0.751 ммоль). Автоклав продували, и смесь перемешивали в течение ночи под давлением монооксида углерода 30 бар при $90^\circ C$. Смесь выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, элюент: гептан/EtOAc: от 100/0 до 0/100). Чистые фракции смешивали, и растворитель выпаривали с получением 1.22 г (28%) интермедиата 493.

Получение интермедиата 494

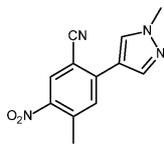


Раствор гидроксида лития (0.9 г; 21.4 ммоль) в воде (4.4 мл) добавляли к раствору интермедиата 494 (0.982 г; 5.36 ммоль) в THF (47 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь выливали на лед, подкисляли 3 N водным раствором HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали с полу-

чением 907 мг интермедиата 494, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Пример А74.

Получение интермедиата 497

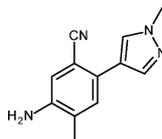


В герметичной пробирке раствор 2-бром-4-метил-5-нитробензонитрила (1.0 г; 4.15 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1.29 г; 6.22 ммоль) и K_3PO_4 (2.64 г; 12.44 ммоль) в 1,4-диоксане (30.8 мл) в дистиллированной воде (9.7 мл) продували N_2 . Добавляли $PdCl_2dppf$ (340 мг; 415 мкмоль), реакционную смесь снова продували N_2 и нагревали при $80^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле ($SiOH$, с зернами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: градиент от 0% EtOAc, 100% гептана до 40% EtOAc, 60% гептана). Фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 800 мг (80%) интермедиата 497.

Соединение в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, который описанному для получения интермедиата 497, начиная с соответствующих исходных материалов.

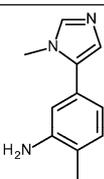
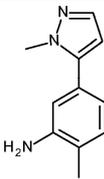
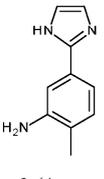
Номер интермедиата	Структура	Количество	Выход
Интермедиат 498	<p>из 5-бром-1-метил-1H-имидазола и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метил-3-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана</p>	170 мг	52 %

Интермедиат 499

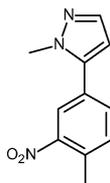


Смесь интермедиата 497 (800 мг; 3.30 ммоль) и Pd/C (10% масс, 176 мг) в MeOH (8.3 мл) перемешивали при комнатной температуре при давлении H_2 1 атм в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением 700 мг интермедиата 499.

Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения интермедиата 499, начиная с соответствующих исходных материалов.

Номер интермедиата	Структура	Количество	Выход
Интермедиат 500	 из интермедиата 498	147 мг	100 %
Интермедиат 500B	 из интермедиата 500A	700 мг	93 %
Интермедиат 501	 из 2-(4-метил-3-нитрофенил)-1H-имидазола	1.4 г	87 %

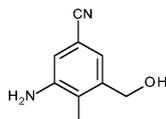
Пример A75.
Интермедиат 500A



Смесь 2-нитро-4-бромтолуола (1 г; 4.629 ммоль), 1-метил-7H-пиразол-5-бороновой кислоты (874 мг; 6.94 ммоль), K_2CO_3 (1.024 г; 7.406 ммоль), $PdCl_2dppf$ (339 мг; 0.463 ммоль) в DMF (19 мл) перемешивали при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc. Органический слой промывали водой, затем рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния.

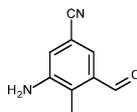
Остаток очищали хроматографией на силикагеле (подвижная фаза: градиент от 0% EtOAc, 100% гептана до 30% EtOAc, 70% гептана). Фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 870 мг (87%) интермедиата 500A.

Пример A76.
Интермедиат 510



1 M раствор алюмогидрида лития в THF (1.5 мл; 1.56 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к раствору сложного метилового эфира 3-амино-5-циано-2-метилбензойной кислоты (297 мг; 1.56 ммоль) в THF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой декантировали, промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 216 мг (85%) интермедиата 510.

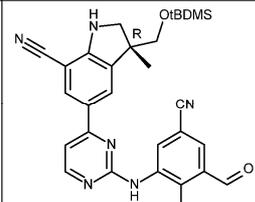
Интермедиат 512



Смесь интермедиата 510 (341 мг; 2.10 ммоль) и диоксида марганца (913 мг; 10.51 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM, фильтровали через слой целита и выпаривали до сухого состояния с получением 300 мг (89%) интермедиата 512, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Соединение в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения интермедиата 512, начиная с соответствующих исходных материалов. Наиболее значимые незначитель-

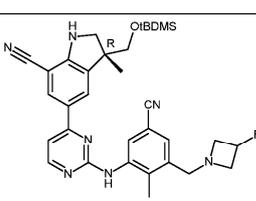
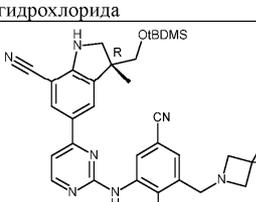
ные отклонения от исходного способа указаны в колонке "Количество".

Номер интермедиата	Структура	Количество	Выход
Интермедиат 515	 из интермедиата 511	120 мг Изменение процедуры: 18ч, 100 °С	42 %

Получение интермедиата 513.

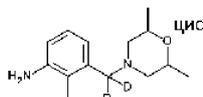
Смесь интермедиата 512 (551 мг; 3.44 ммоль), цис-2,6-диметилморфолина (847 мкл; 6.88 ммоль) и AcOH (387 мкл; 6.76 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1.45 г; 6.88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией (SiOH с зернами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 20% EtOAc, 80% гептана до 40% EtOAc, 60% гептана). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 632 мг (52%, степень чистоты 73% по данным LC/MS) интермедиата 513, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения интермедиата 513, начиная с соответствующих исходных материалов.

Номер интермедиата	Структура	Количество	Выход
Интермедиат 516	 из интермедиата 515 и 3-фторазетидина гидрохлорида	100 мг	55 %
Интермедиат 517	 из интермедиата 515 и 3,3-дифторазетидина	106 мг Степень чистоты 81 % (LCMS)	31 %

Пример A77.

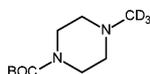
Получение интермедиата 519



Дейтерид лития- алюминия (203 мг; 4.832 ммоль) добавляли порциями при 5°C к раствору интермедиата 521b (400 мг; 1.61 ммоль) в THF (16 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь осторожно гасили путем добавления EtOAc, выливали в ледяную воду и добавляли дополнительное количество EtOAc. Органический слой декантировали, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 12 г; подвижная фаза: градиент от 0% MeOH, 100% DCM до 5% MeOH, 95% DCM). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 286 мг (75%) интермедиата 519.

Пример A78.

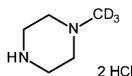
Получение интермедиата 523



Смесь 1-Вос-пиперазина (5 г; 26.845 ммоль), йодметана-D₃ (1.7 мл; 26.845 ммоль) и карбоната калия (11 г; 80.54 ммоль) в ACN (200 мл) нагревали до 85°C в течение 18 ч. Суспензию фильтровали и не-

растворимое вещество промывали EtOAc. Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали DCM и нерастворимое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: градиент от 5% MeOH, 95% DCM до 10% MeOH, 90% DCM). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 3.25 г (59%) интермедиата 523.

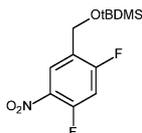
Получение интермедиата 524



Раствор HCl 4 N в 1,4-диоксане (11 мл; 44.27 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 523 (3 г; 14.757 ммоль) в ACN (70 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Осадок фильтровали, промывали ACN, затем Et₂O и сушили с получением 2.54 г (98%) интермедиата 524.

Пример A79.

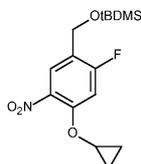
Получение интермедиата 525



Раствор хлор трет-бутилдиметилсилана (391 мг; 2.59 ммоль) в DCM (1.7 мл) добавляли по каплям при 5°C к раствору 2,4-дифтор-5-нитробензолметанола (490 мг; 2.59 ммоль) и Et₃N (720 мкл; 5.18 ммоль) в DCM (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

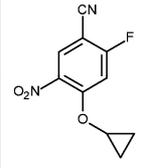
Альтернативно, такую же реакцию выполняли с использованием таких же условий, начиная с 2,4-дифтор-5-нитробензолметанола (500 мг; 2.644 ммоль) и сложного трет-бутилдиметилсилильного эфира трифторметансульфоновой кислоты (0.607 мл; 2.64 ммоль). Две реакционные смеси объединяли для обработки: добавляли DCM и суспензию выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl. Органический слой декантировали, промывали водой, затем 10% водным раствором K₂CO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: градиент от 10% EtOAc, 90% гептана до 30% EtOAc, 70% гептана). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 858 мг интермедиата 525 (количественный выход).

Получение интермедиата 526

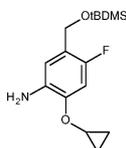


Смесь интермедиата 525 (858 мг; 2.83 ммоль), циклопропанола (717 мкл; 11.3 ммоль) и карбоната цезия (1.84 г; 5.66 ммоль) в 1,4-диоксане (9.5 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуре и разбавляли DCM. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали DCM (три раза). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: градиент от 10% EtOAc, 90% гептана до 20% EtOAc, 80% гептана). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 581 мг (60%) интермедиата 526.

Интермедиат в таблице ниже получают способом, аналогичным способу, описанному для получения интермедиата 526, начиная с соответствующих исходных веществ. Наиболее значимое незначительное отклонение от исходной процедуры указано в колонке "выход".

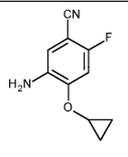
Номер интермедиата	Структура	Количество	Выход
Интермедиат 529	 <p>Из 2,4-дифтор-5-нитробензонитрила</p>	790 мг	65 % Измерение во время процедуры: 1 ч, 80°C

Получение интермедиата 527



Смесь интермедиата 526 (527 мг; 1.543 ммоль), порошка железа (431 мг; 7.717 ммоль) и NH_4Cl (330 мг; 6.174 ммоль) в EtOH (10 мл) и дистиллированной воде (2.5 мл) нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM, фильтровали через целит и подщелачивали 10% водным раствором K_2CO_3 . Органический слой декантировали, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 485 мг (количественный выход) интермедиата 527, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения интермедиата 527, начиная с соответствующего исходного вещества.

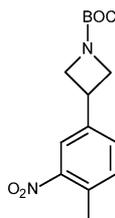
Номер интермедиата	Структура	Количество	Выход
Интермедиат 530	 из интермедиата 529	670 мг	98 %

Пример А80.

Получение интермедиата 532.

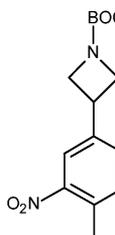
В высушенной колбе суспендировали цинк (4.05 г; 62 ммоль) в высушенном диметилацетамиде (200 мл) в атмосфере N_2 . Суспензию нагревали до 65°C , а затем добавляли дибромэтан (0.45 г; 2.39 ммоль) и хлортриметилсилан (0.207 г; 1.91 ммоль), и затем нагревали при 65°C в течение 0.5 ч. По каплям добавляли 1-трет-бутоксикарбонил-3-иодазетидин (13.5 г; 47.68 ммоль) в диметилацетамиде (100 мл) при 65°C , и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сырой продукт использовали непосредственно без обработки и очистки на следующей стадии.

Получение интермедиата 533



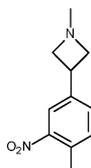
Смесь 4-бром-1-метил-2-нитробензола (6.06 г; 28.08 ммоль), интермедиата 532 (16.62 г; 47.68 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (703 мг; 0.86 ммоль) и йодида меди(I) (323.7 мг; 1.7 ммоль) в диметилацетамиде (300 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере N_2 . Добавляли воду (900 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (600 мл $\times 2$). Органические слои объединяли, промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Сырой интермедиат (8 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат=3/1). Фракции, содержащие продукт, смешивали и выпаривали в вакууме с получением 5 г интермедиата 533 (61%) в виде желтого масла.

Получение интермедиата 534



Раствор интермедиата 533 (5 г; 17.1 ммоль) и 4 М раствор HCl в диоксане (50 мл; 200 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме с получением 3.91 г сырого интермедиата 534, который использовали непосредственно на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

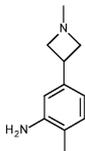
Получение интермедиата 535



Смесь интермедиата 534 (3.9 г; 17.10 ммоль), параформальдегида (3 г; 102.62 ммоль) и ацетата натрия (1.4 г; 17.10 ммоль) в MeOH (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. До-

бавляли триацетоксиборогидрид натрия (21.7 г; 102.62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь медленно подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (400 мл) и экстрагировали DCM (2×300 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир/EtOAc (1/2)). Желаемые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 1.58 г (45%) интермедиата 535.

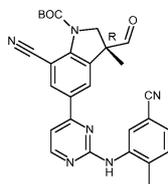
Получение интермедиата 536



Интермедиат 535 (1.58 г; 7.66 ммоль) растворяли в THF (20 мл), MeOH (10 мл) и дистиллированной воде (10 мл). Добавляли порошок железа (2.1 г; 38.35 ммоль) и NH_4Cl (2 г; 38.30 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали 80 мл смеси EtOAc/MeOH (8/1). Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (подвижная фаза: EtOAc/MeOH (5/1)). Желаемые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 880 мг (65%) интермедиата 536.

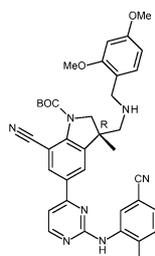
Пример A81.

Альтернативное получение интермедиата 380



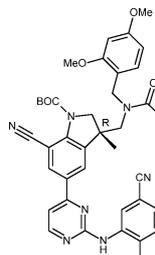
DCM (5 мл) охлаждали до -78°C и добавляли оксалилхлорид (3 мл; 6.04 ммоль) с последующим добавлением DMSO (865 мкл; 12.1 ммоль). Через 30 мин по каплям добавляли суспензию интермедиата 10R (2 г; 4.03 ммоль) в DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C , затем добавляли DIPEA (4.1 мл; 24.17 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 3 ч при -78°C и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли разбавленный водный раствор NH_4Cl и водный слой экстрагировали DCM (дважды). Объединенные слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из Et_2O и осадок фильтровали, промывали DiPE и сушили с получением 2 г интермедиата 380.

Получение интермедиата 540



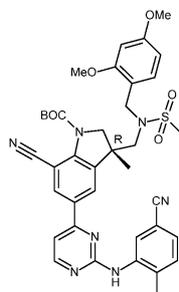
Раствор интермедиата 380 (2 г; 4.044 ммоль), 2,4-диметоксибензиламина (3.6 мл; 24.26 ммоль) и AcOH (1.4 мл; 24.26 ммоль) в DCE (100 мл) перемешивали в течение 3 ч и добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8.5 г; 40.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и водный слой экстрагировали DCM. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 80 г; подвижная фаза: градиент от 40% EtOAc, 60% гептана до 2% MeOH, 60% EtOAc, 40% гептана). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 1 г (38%) интермедиата 540 и 855 мг интермедиата 380.

Получение интермедиата 541



Смесь интермедиата 540 (500 мг; 0.77 ммоль), ацетилхлорида (66 мкл; 0.93 ммоль) и Et₃N (215 мкл; 1.55 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0% MeOH, 100% DCM до 6% MeOH, 94% DCM). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 540 мг (количественный выход) интермедиата 541.

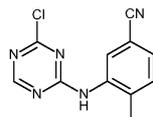
Получение интермедиата 542



Смесь интермедиата 540 (415 мг; 0.64 ммоль), метансульфонилхлорида (74 мкл; 0.96 ммоль) и Et₃N (223 мкл; 1.61 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: 0.1% NH₄OH, 99.5% DCM, 0.5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 318 мг (68%) интермедиата 542.

Пример A82.

Получение интермедиата 543

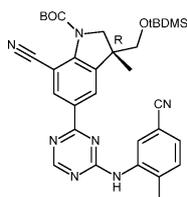


DIPEA (1 мл; 5.8 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-4-метилбензонитрила (661 мг; 5 ммоль) и 2,4-дихлор-1,3,5-триазина (750 мг; 5 ммоль) в ACN (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли путем выпаривания, и остаток разделяли между водой и EtOAc. Органический слой декантировали, промывали водой, затем рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH; с зернами неправильной формы; подвижная фаза: градиент от 0% EtOAc, 100% петролейного эфира до 50% EtOAc, 50% петролейного эфира). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 700 мг (57%) интермедиата 543.

Интермедиат в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения интермедиата 243, начиная с соответствующих исходных веществ. Наиболее значимое незначительное отклонение от исходного способа указано в колонке "Количество".

Номер интермедиата	Структура	Количество	Выход
Интермедиат 546	<p>вз 3-амино-N,4-диметилбензамида и 2,4-дихлор-1,3,5-триазина</p>	740 мг Процедура с ацетоном в качестве растворителя вместо ACN	40 %

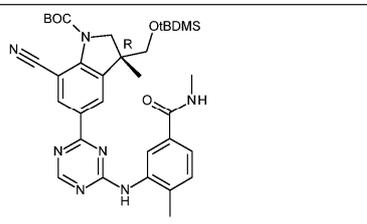
Получение интермедиата 544



Раствор интермедиата 5R (1.58 г; 3 ммоль), интермедиата 243 (663 мг; 2.7 ммоль) и водного 2 M NaHCO₃ (6 мл; 12 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) продували N₂. Добавляли PdCl₂dppf (219 мг; 0.3 ммоль), реакционную смесь снова продували N₂ и нагревали при 80°C в течение 10 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали

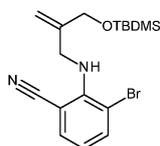
до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы; подвижная фаза: градиент от 0% EtOAc, 100% петролейного эфира до 50% EtOAc, 50% петролейного эфира). Фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 600 мг (32%) интермедиата 544.

Интермедиат в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения интермедиата 544, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер интермедиата	Структура	Количество	Выход
Интермедиат 547	 <p>Из интермедиата 5R и интермедиата 546</p>	560 мг	46 %

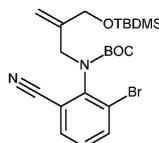
Пример A83.

Получение интермедиата 549



К раствору 2-амино-3-бромбензонитрила (30.0 г) в THF (240 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (1.1 экв.) и смесь перемешивали при температуре от -5 до 5°C в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор интермедиата 3a в THF (85.0 г) и смесь перемешивали в течение 2-4 ч, контролируя превращение с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Затем по каплям добавляли воду (210 мл) и смесь концентрировали для удаления большей части THF. Затем добавляли гептан (300 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. После разделения фаз органический слой промывали водой (210 мл), концентрировали до 2-3 объемов и фильтровали через слой силикагеля (60 г), промывая слой гептаном (300 мл), с получением 63.3 г интермедиата 549.

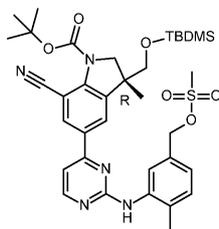
Получение интермедиата 550



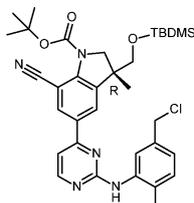
К раствору интермедиата 549 (50.0 г) в сухом THF (500 мл) добавляли диметиламинопиридин (0.5 экв.) и температуру устанавливали на уровне 65-70°C. Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2.2 экв.) и смесь перемешивали в течение 2 ч, контролируя превращение с помощью HPLC. Добавляли воду (350 мл) и смесь концентрировали до 350-400 мл. Добавляли гептан (500 мл) и pH регулировали до 4-6 путем добавления 20% водного раствора AcOH. Слои разделяли и добавляли воду (350 мл). После доведения pH до 7-8 с помощью 8% водного раствора NaHCO₃ слои разделяли и органический слой промывали водой (350 мл), и концентрировали с получением 64 г (количественный выход) интермедиата 550.

Пример A84.

Получение интермедиата 553



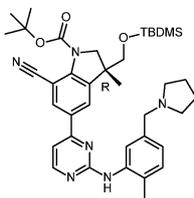
и интермедиата 554



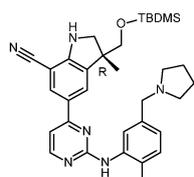
Метансульфонилхлорид (377 мкл; 4.87 ммоль) по каплям добавляли к раствору интермедиата 8 (1.5

г; 2.44 ммоль) и Et_3N (848 мкл; 6.09 ммоль) в DCM (24 мл) при 5°C в потоке N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, и затем в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли DCM. Органический слой фильтровали через CHROMA-BOND® и растворитель выпаривали (30°C) с получением 1.86 г интермедиата 553 и интермедиата 554 в виде оранжевой пены. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии реакции.

Получение интермедиата 555

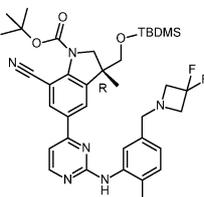


и интермедиата 556

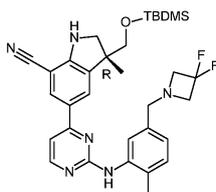


В герметичной пробирке смесь интермедиата 553 и интермедиата 554 (269 мг; 0.39 ммоль), пирролидина (0.32 мл; 3.88 ммоль) в ACN (2 мл) нагревали при 140°C с использованием одномодовой микроволновой системы (Anton Paar®) с выходной мощностью в диапазоне 0-400 Вт в течение 1 ч. Смесь выливали в воду и EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (160 мг, желтое масло) очищали хроматографией на силикагеле (силикагель с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 0.4% NH_4OH , 96% DCM, 4% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали, и растворитель выпаривали с получением 59 мг интермедиата 555 (23%) и 39 мг смеси интермедиата 555 и интермедиата 556. Две фракции объединяли для следующей стадии реакции.

Получение интермедиата 560

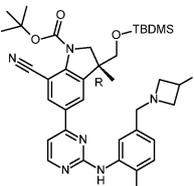


и интермедиата 561

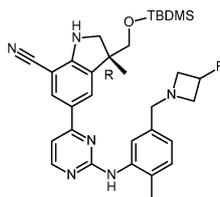


В герметичной пробирке смесь интермедиата 553 и интермедиата 554 (850 мг; 1.23 ммоль), 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (476 мг; 3.68 ммоль) и DIPEA (844 мкл; 4.9 ммоль) в ACN (10 мл) нагревали при 140°C с использованием одномодовой микроволновой системы (Anton Paar) с выходной мощностью в диапазоне 0-400 Вт в течение 1 ч фиксированного времени удержания. Смесь выливали в воду и EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (1.05 г; оранжевое масло) очищали хроматографией на силикагеле (силикагель с зернами неправильной формы 40 г; подвижная фаза: 99% DCM, 1% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали, и растворитель выпаривали с получением 555 мг смеси интермедиата 560 и интермедиата 561.

Получение интермедиата 562

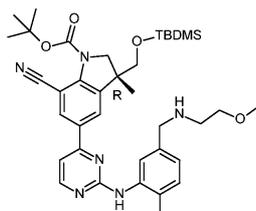


и интермедиата 563

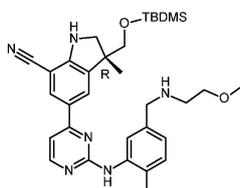


Интермедиат 562 и интермедиат 563 получали в соответствии с аналогичной процедурой, описанной для синтеза смеси интермедиата 560 и интермедиата 561, с использованием смеси интермедиата 553 и интермедиата 554, и 3-фторазетидина гидрохлорида в качестве исходных веществ (289 мг; смесь интермедиата 562 и интермедиата 563 в виде желтого масла).

Получение интермедиата 557

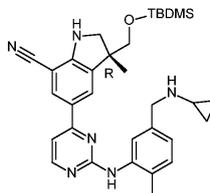


и интермедиата 558

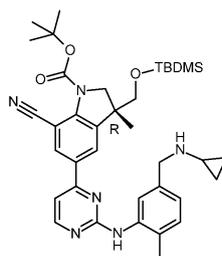


Интермедиат 557 и интермедиат 558 получали в соответствии с аналогичной процедурой, описанной для синтеза смеси интермедиата 555 и интермедиата 556, с использованием смеси интермедиата 553 и интермедиата 554, и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных веществ (485 мг).

Получение интермедиата 559



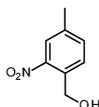
и интермедиата 559бис



Интермедиат 559 (145 мг; 10%) и интермедиат 559бис (168 мг; 10%) получали в соответствии с аналогичной процедурой, описанной для синтеза смеси интермедиата 555 и интермедиата 556, с использованием смеси интермедиата 553 и интермедиата 554, и циклопропиламина в качестве исходных веществ. Время проведения трех реакций было сокращено до 5 мин из-за чрезмерного давления.

Пример А85.

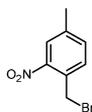
Получение интермедиата 564



Боран-диметилсульфидный комплекс (9.9 мл; 19.87 ммоль) по каплям добавляли к раствору 4-метил-2-нитробензойной кислоты (3 г; 16.56 ммоль) в THF (18 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и в реакционную систему по каплям добавляли 3 М водный раствор HCl до тех пор, пока не прекращалось выделение пузырьков. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и рассолом, су-

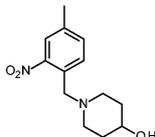
шили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2.46 г (89%) интермедиата 24.

Получение интермедиата 565



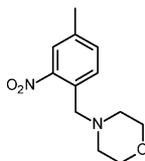
Трибромид фосфора добавляли к раствору интермедиата 564 (2.46 г; 14.70 ммоль) в диэтиловом эфире (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ до достижения нейтрального значения pH. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, и органический слой промывали рассолом. Полученный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2.39 г (71%) интермедиата 565.

Получение интермедиата 567



Смесь интермедиата 566 (1.17 г; 5.09 ммоль), 4-гидроксипиперидина (1.03 г; 10.17 ммоль) и Et_3N (2.13 мл; 15.26 ммоль) в ACN (25 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой удаляли при пониженном давлении с получением 1 г (78%) интермедиата 567, который использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

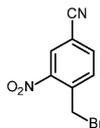
Получение интермедиата 570



Тетрагидро-1,4-оксазин (574 мкл; 6.52 ммоль) добавляли к интермедиату 565 (500 мг; 2.17 ммоль) в ACN (10 мл) и раствор нагревали при $80^\circ C$ в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли при пониженном давлении с получением 500 мг (97%) интермедиата 570.

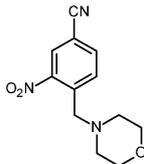
Пример A86.

Получение интермедиата 578



Смесь 3-нитро-*p*-толунирила (1.2 г; 7.40 ммоль), *N*-бромсукцинимид (2.6 г; 14.80 ммоль) и бензоила пероксида (182 мг; 0.75 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) в герметично закрытой пробирке нагревали при $140^\circ C$ с использованием одномодовой микроволновой системы (Biotage Initiator EXP 60®) с выходной мощностью в диапазоне 0-400 Вт в течение 40 мин. Смесь выливали в ледяную воду и добавляли твердый K_2CO_3 и EtOAc. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток поглощали толуолом, и растворитель выпаривали с получением 1.47 г смеси интермедиата 578 и 3-нитро-*p*-толунирила в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии реакции без какой-либо дополнительной очистки.

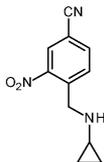
Получение интермедиата 579



Et_3N (1.71 мл; 12.20 ммоль) добавляли к раствору смеси интермедиата 578 и 3-нитро-*p*-толунирила (1.47 г; 6.10 ммоль) и морфолина (0.8 мл; 9.15 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и DCM. Смесь экстрагировали DCM (3X). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток (3.07 г) поглощали DCM и смесь отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали (дважды) DCM и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток (1.33 г; коричневое масло) очищали хромато-

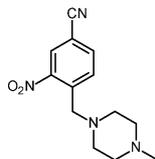
графией на силикагеле (SiO_2 ; 40 г, элюент: от 90% гептана, 10% EtOAc до 80% гептана, 20% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, собирали, и растворитель выпаривали с получением 226 мг (15%) интермедиата 579 в виде желтого масла.

Получение интермедиата 582



Циклопропиламин (367 мкл; 5.29 ммоль) добавляли к смеси интермедиата 578 (500 мг; 1.76 ммоль) в ACN (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сырой продукт разбавляли EtOAc, и промывали NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушили над MgSO_4 , и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией, элюируя DCM-MeOH с получением 350 мг (91%) интермедиата 582.

Получение интермедиата 586



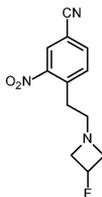
Интермедиат 578 (400 мг; 1.66 ммоль) добавляли к смеси N-метилпиперазина (502 мкл; 3.32 ммоль) и Et_3N (694 мкл; 4.98 ммоль) в ACN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли, и сырой продукт растворяли в EtOAc и гасили водой. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией с использованием гептана и DCM. Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали с получением 250 мг (58%) интермедиата 586.

Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, используемому для получения, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер интермедиата	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 590	<p>из интермедиата 578 и 3,3-дифторазетидина гидрохлорида</p>	320	61
Интермедиат 594	<p>из интермедиата 578 и 3-фторазетидина гидрохлорида</p>	125 (степень чистоты 92 % по данным LCMS)	64

Пример A87.

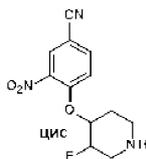
Получение интермедиата 598



В герметично закрытой пробирке смесь 4-этил-3-нитробензонитрила (353 мг; 2.03 ммоль), 3-фторазетидина гидрохлорида (678 мг; 6.08 ммоль) и Et_3N (1.1 мл; 8.11 ммоль) в MeOH (9 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (519 мг) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH , с зернами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: градиент от 0.2% NH_4OH , 2% MeOH, 98% DCM до 0.5% NH_4OH , 5% MeOH, 95% DCM). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали с получением 431 мг (85%) интермедиата 598.

Пример А88.

Получение интермедиата 602



В круглодонную колбу, содержащую интермедиат 601 (440 мг; 1.20 ммоль) и 1,4-диоксан (7 мл), добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (7.5 мл; 30.11 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сырой продукт концентрировали и гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 300 мг интермедиата 602 (94%).

Соединение в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, используемому для получения интермедиата 602, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер интермедиата	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 608	<p>из интермедиата 607</p>	130	90

Получение интермедиата 603.

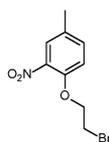
К раствору интермедиата 602 (300 мг; 1.13 ммоль) в MeOH (мл) добавляли формальдегид (184 мкл; 2.26 ммоль), а затем муравьиную кислоту (427 мкл; 0.01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (300 мг; 1.41 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь осторожно гасили путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой выпаривали до сухого состояния и наносили на колонку с силикагелем (этилацетат 100%). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали с получением 250 мг (79%) интермедиата 603.

Соединение в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, используемому для получения интермедиата 603, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер интермедиата	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Интермедиат 609	<p>из интермедиата 608</p>	99	72

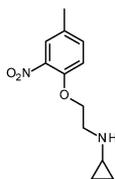
Пример А89.

Получение интермедиата 623



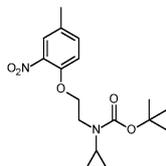
4-Метил-2-нитрофенол (1 г; 6.53 ммоль) растворяли в ACN (50 мл) с получением прозрачного раствора ярко желтого цвета. Добавляли K₂CO₃ (4.5 г; 32.65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока раствор не потемнел до темно-красного цвета. Добавляли 1,2-дибромэтан (2.8 мл; 32.65 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали. Сырой продукт (желтое масло) очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью 5% EtOAc/гептан с получением 1.37 г (80%) интермедиата 623.

Получение интермедиата 624



Интермедиат 624 получали, следуя аналогичному протоколу, который использовали для получения интермедиата 570, начиная с интермедиата 623 и циклопропиламина (600 мг; 48%).

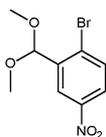
Получение интермедиата 625



К раствору интермедиата 624 (550 мг; 2.33 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли Vos_2O (559 мг; 2.56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырой продукт разбавляли DCM и промывали водой, сушили над MgSO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью DCM-MeOH. Фракции, содержащие продукт, собирали, и растворитель выпаривали с получением 704 мг (90%) интермедиата 625.

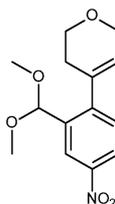
Пример A90.

Получение интермедиата 628



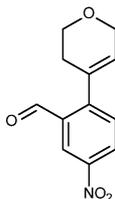
В круглодонной колбе, содержащей MeOH (600 мл), смешивали 2-бром-5-нитробензола карбальдегид (29.17 г, 0.127 моль), триметилортоформиат (21 мл, 0.192 моль), моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (2.4 г, 12.6 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель удаляли. Остаток отбирали водой, K_2CO_3 и DCM. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 34 г (97%) интермедиата 628.

Получение интермедиата 629



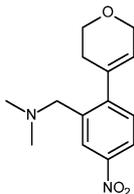
Смесь интермедиата 628 (15 г; 54.33 ммоль), сложного пинакольного эфира 1,2,3,6-тетрагидропиран-4-бороновой кислоты (13.8 г; 65.7 ммоль), фосфата калия (34.8 г; 0.164 моль), $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (4.5 г; 5.5 ммоль) в диоксане (210 мл) и воде (60 мл) дегазировали N_2 в герметично закрытой пробирке и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь выливали в смесь воды и K_2CO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (25.5 г) очищали хроматографией на силикагеле (330 г, SiOH, 35-40 мкм, градиент от 90% гептана, 10% EtOAc до 60% гептана, 40% EtOAc). Фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 12.21 г (80%) интермедиата 629.

Получение интермедиата 630



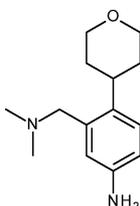
HCl (3 M в воде; 58.28 мл; 0.175 моль) добавляли к раствору интермедиата 630 (12.21 г; 43.72 ммоль) в 1,4-диоксане (233 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду, а затем EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 8.97 г (88%) интермедиата 630.

Получение интермедиата 631



Раствор интермедиата 630 (8.97 г; 38.5 ммоль), диметиламина (9.7 мл; 76.6 ммоль) в ACN (240 мл) перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (16.3 г; 76.9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Добавляли воду и реакционную смесь подщелачивали K_2CO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (8.24 г) очищали хроматографией на силикагеле (стационарная фаза: SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм 120 г, подвижная фаза: градиент от DCM 100% до DCM 95%, MeOH 5%, 0.1% NH_4OH). Желаемые фракции собирали, и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 2.15 г интермедиата 631 и 4.22 г содержащей примеси фракции, которую очищали хроматографией на силикагеле (стационарная фаза: SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм 80 г, подвижная фаза: градиент от DCM 100% до DCM 95%, MeOH 5%, 0.1% NH_4OH). Желаемые фракции собирали, и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением дополнительно 2.65 г интермедиата 631. общий выход: 47%.

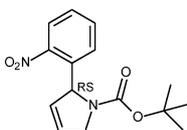
Получение интермедиата 632



Смесь интермедиата 632 (2.15 г; 8.2 ммоль), Pd/C 10% (0.43 г) в MeOH (50 мл) гидрировали при давлении H_2 3 бара при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением 1.76 г (92%) интермедиата 632.

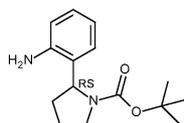
Пример A91.

Получение интермедиата 635



В герметично закрытом стеклянном сосуде смесь 1-бром-2-нитробензола (800 мг; 3.96 ммоль), N-Вос-2,3-дигидро-1H-пиррола (938 мг; 5.54 ммоль) и карбоната калия (1.6 г; 11.88 ммоль) в сухом DMF (30 мл) продували азотом (10 мин). Затем добавляли трифенилфосфин (207 мг; 0.792 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (89 мг; 0.396 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $100^\circ C$ в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Смесь фильтровали через слой целита, и органический слой декантировали, промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: градиент от 2 0% EtOAc, 80% гептана до 40% EtOAc, 60% гептана). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 482 мг (42%) интермедиата 635.

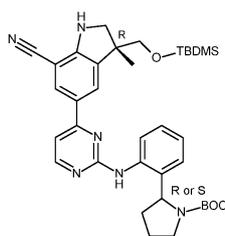
Получение интермедиата 636



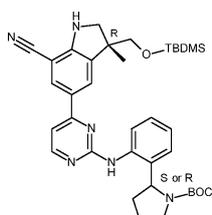
Смесь интермедиата 635 (482 мг; 1.66 ммоль) и катализатора Адамса (оксид платины(IV)) (75 мг; 0.332 ммоль) в EtOH (40 мл) гидрировали при давлении H_2 2 бар. Катализатор удаляли путем фильтрации через целит, и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением 437 мг интермедиата 636.

Пример A92.

Получение интермедиата 638



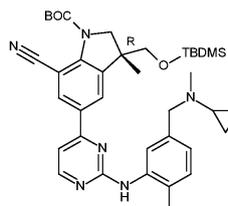
и интермедиата 639



Интермедиаты 638 и 639 получали путем разделения методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), выполняемой на интермедиате 637 (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 80% CO₂, 20% iPrOH). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 169 мг интермедиата 638 и 177 мг интермедиата 639.

Пример A93.

Получение интермедиата 640

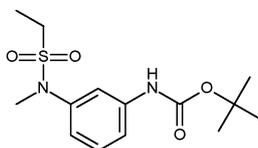


Триацетоксиборогидрид натрия (133 мг; 0.63 ммоль) добавляли к смеси интермедиата 559бис (164 мг; 0.25 ммоль), формальдегида (375 мкл; 5.01 ммоль), уксусной кислоты (28.7 мкл; 0.50 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и растворитель выпаривали. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои объединяли и промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали.

Остаток (209 мг) очищали хроматографией на силикагеле (SiO₂, 4 г; элюент: от 99% DCM, 1% MeOH, 0.1% NH₄OH до 99% DCM, 1% MeOH, 0.1% NH₄OH). Фракции, содержащие продукт, собирали, и растворитель выпаривали с получением 106 мг (63%) интермедиата 640 в виде желтого масла.

Пример A94.

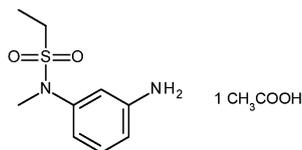
Получение интермедиата 642



Этансульфонилхлорид (1.28 мл; 13.5 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-(3-(метиламино)фенил)карбамата (2 г, 9 ммоль), триэтиламина (3.79 мл, 26.99 ммоль) в ACN (100 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали DCM. Органический слой отделяли и сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали.

Остаток (3.2 г) очищали хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 40 мкм, 80 г, подвижная фаза: градиент от 90%: DCM, 10% гептана до 97% DCM, 3% MeOH, 0.3% NH₄OH. Фракции объединяли, и растворитель выпаривали с получением 2.55 г содержащей примеси фракции, которую очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 мкм, 80 г, подвижная фаза: градиент от 70%: DCM, 30% гептана до 97% DCM, 3% MeOH, 0.3% NH₄OH. Фракции объединяли, и растворитель выпаривали с получением 1.24 г (39%, степень чистоты 88% по данным LC/MS) интермедиата 642 (степень чистоты 39% при 88%).

Получение интермедиата 643

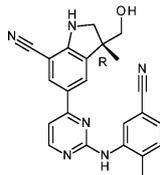


Раствор интермедиата 642 (1.24 г, 3.47 ммоль) в TFA (2.66 мл, 34.71 ммоль) и DCM (22.1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: от DCM: 100% до DCM: 97%, MeOH: 3%, NH₄OH: 0.3%) с получением 1.17 г интермедиата 643.

В. Получение конечных соединений.

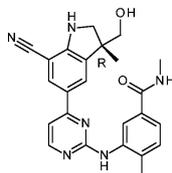
Пример В1.

Получение соединения 1



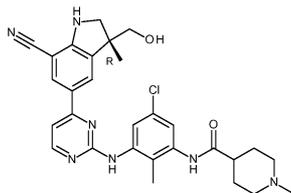
Смесь интермедиата 8R (36.00 г, 71.08 ммоль) и TBAF (1 М в THF, 142.15 мл, 142.15 ммоль) в Me-THF (0.7 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч 30 мин. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ (700 мл), разбавляли EtOAc (700 мл). Затем добавляли 100 мл насыщенного раствора NaCl (для содействия декантации). Органический слой декантировали, снова промывали 300 мл 10% водного раствора K₂CO₃ (+ 100 мл насыщенного раствора NaCl), затем насыщенным раствором NaCl (200 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток отбирали 3 раза 300 мл EtOH и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали CH₃CN и перемешивали при 50°C. Затем осадок фильтровали и сушили (50°C под вакуумом в течение 5 ч) с получением 27 г соединения 1 (выход 96%). Затем различные партии соединения 1, полученные в результате различных реакций (партия 1: 36.8 г, партия 2: 27 г, партия 3: 5.7 г, партия 4: 7.45 г и партия 5: 6.7 г), смешивали вместе в CH₃N (250 мл) и суспензию перемешивали в течение 15 мин. Осадок фильтровали и сушили при 50°C в течение ночи с получением 81.1 г соединения 1 (выход 97.1%). Т.пл.: 222°C (DSC).

Получение соединения 4



Раствор интермедиата 19 (403.00 мг, 0.74 ммоль) в Me-THF (8.9 мл) обрабатывали TBAF (1 М в THF) (0.82 мл, 0.82 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавляли Celite® и смесь сырого продукта выпаривали в вакууме с получением сухого остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: DCM/(MeOH, содержащий 5% водн. NH₃), градиент от 98:2 до 85:15). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали до сухого состояния с получением твердого вещества. Это твердое вещество перекристаллизовали из EtOH. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через стеклянную фритту. Твердое вещество промывали Et₂O, собирали и сушили в вакууме с получением 191 мг соединения 4 (выход 60% за 2 стадии, твердое вещество бледно-желтого цвета). Т.пл. = 193°C (DSC).

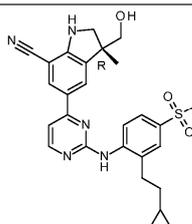
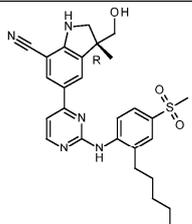
Получение соединения 68

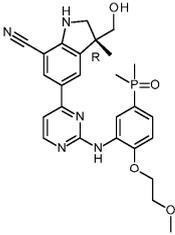
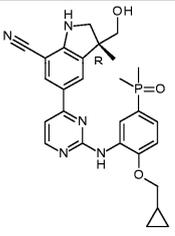
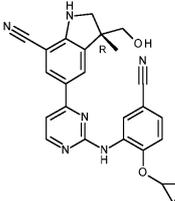
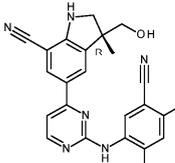


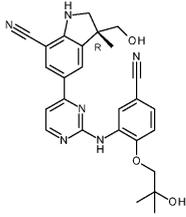
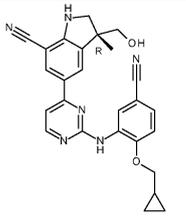
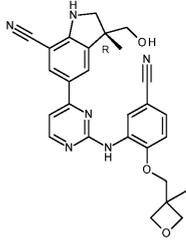
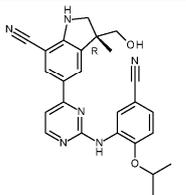
Смесь интермедиата 237 (132.00 мг, 0.20 ммоль) и TBAF (1 М в THF) (0.30 мл, 1 М, 0.30 ммоль) в Me-THF (1.60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь выливали в воду и органический слой экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния (партия 1, 52 мг). Водную фазу снова экстрагировали DCM и MeOH. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния (партия 2, 770 мг). Нерастворимый в водном

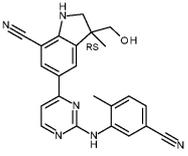
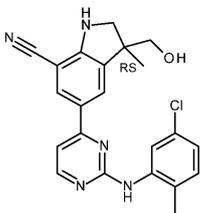
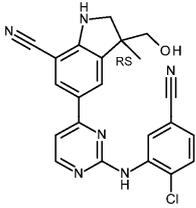
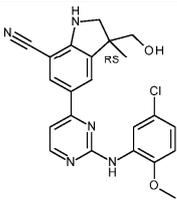
слое продукт фильтровали через целит. Целит промывали избыточным количеством DCM и MeOH. Этот органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния (партия 3, 300 мг). Партии объединяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, твердый осадок, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 90:10). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (84 мг) отбирали EtOH, растирали, фильтровали и сушили с получением 31 мг соединения 68 (выход 28%).

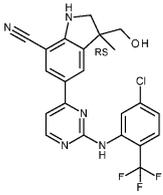
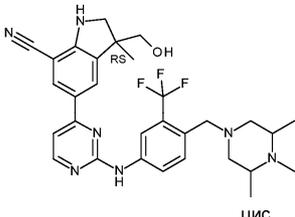
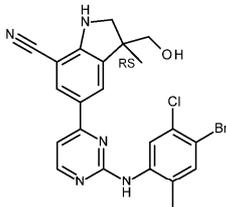
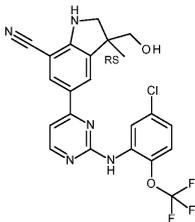
Соединения в табл. 1 ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения соединения 1, начиная с соответствующих исходных материалов. Наиболее значимые незначительные отклонения от референсного способа указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса, мг").

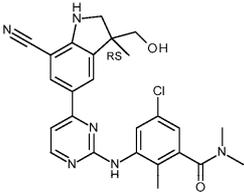
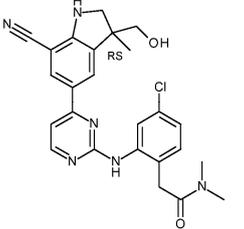
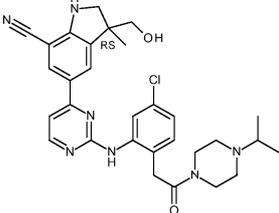
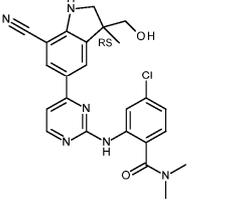
Номер Соединения	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Соединение 2	 <p>из смеси интермедиата 13 и интермедиата 14</p>	310 <i>Пена бледно-желтого цвета</i> Процедура с 1 экв. TBAF	55
Соединение 3	 <p>из смеси интермедиата 13 и интермедиата 14</p>	52 <i>Желтое, легкое мелкокристаллическое твердое вещество</i> Процедура с 1 экв. TBAF	9

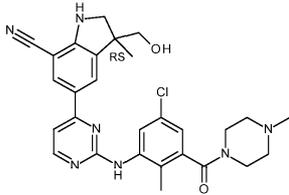
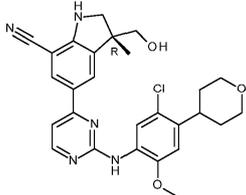
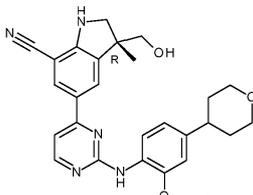
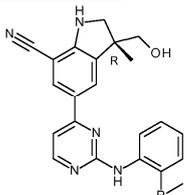
Соединение 5	 <p>из интермедиата 20</p>	79 Процедура с 1 экв. TBAF	39
Соединение 6	 <p>из интермедиата 21</p>	173 Процедура с 1 экв. TBAF	65
Соединение 10	 <p>из интермедиата 42</p>	37 <i>Порошок белого цвета</i>	8
Соединение 11	 <p>из интермедиата 46</p>	228 <i>Твердое вещество почти белого цвета</i> Процедура с 1 экв. TBAF	87

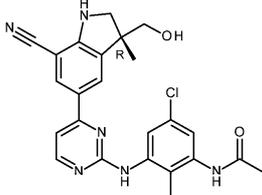
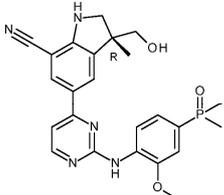
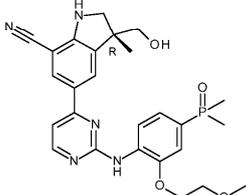
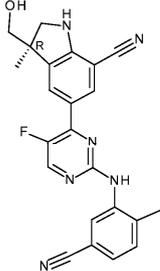
Соединение 12	 <p>из интермедиата 49</p>	120 <i>Порошок желтого цвета</i>	41
Соединение 13	 <p>из интермедиата 52</p>	319 <i>Порошок белого цвета</i>	47
Соединение 14	 <p>из интермедиата 55</p>	538 <i>Порошок желтого цвета</i>	51
Соединение 16	 <p>из интермедиата 60</p>	426 <i>Порошок желтого цвета</i>	53

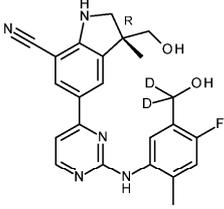
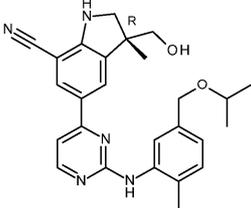
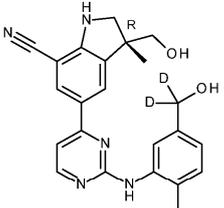
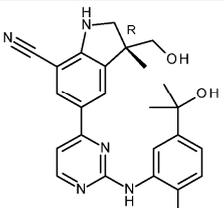
Соединение 26	 <p>из интермедиата 104</p>	121 <i>Твердое вещество желтого цвета</i> Процедура с 1 экв. TBAF	60
Соединение 27	 <p>из интермедиата 107</p>	276 <i>Белое твердое вещество</i> Процедура с 1 экв. TBAF	97
Соединение 32	 <p>из интермедиата 119</p>	68 <i>Белое твердое вещество</i> Процедура с 1 экв. TBAF	35
Соединение 33	 <p>из интермедиата 121</p>	49 <i>Твердое вещество желтого цвета</i> Процедура с 1 экв. TBAF	35

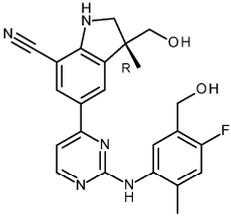
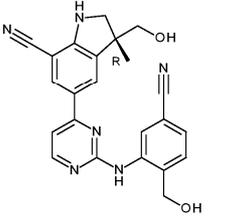
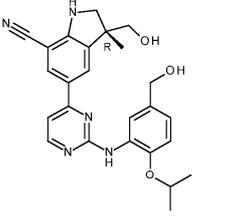
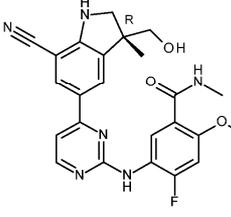
Соединение 49	 <p>из интермедиата 174</p>	69 Процедура с 1 экв. TBAF	42
Соединение 50	 <p>ЦИС из интермедиата 180</p>	94 Процедура с 1 экв. TBAF	49
Соединение 51	 <p>из интермедиата 182</p>	47 Процедура с 1 экв. TBAF	80
Соединение 52	 <p>из интермедиата 184</p>	209 Процедура с 1 экв. TBAF	78

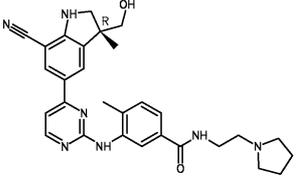
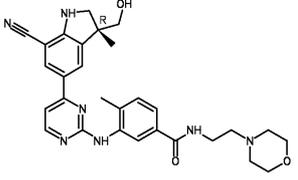
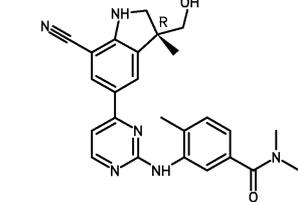
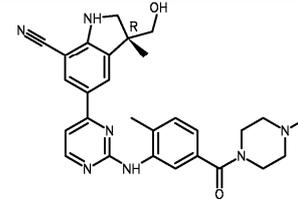
Соединение 53	 <p>из интермедиата 188</p>	63 Процедура с 1 экв. TBAF	37
Соединение 54	 <p>из интермедиата 191</p>	81 Процедура с 1 экв. TBAF	40
Соединение 55	 <p>из интермедиата 194</p>	103 Процедура с 1 экв. TBAF	49
Соединение 56	 <p>из интермедиата 195</p>	68 Процедура с 1 экв. TBAF	31

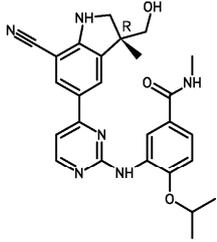
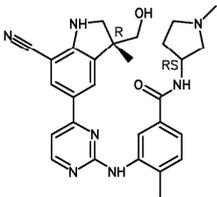
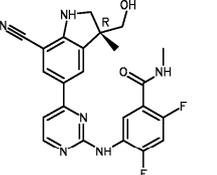
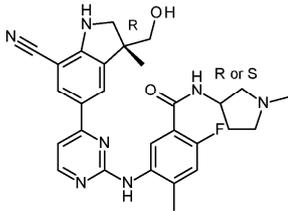
Соединение 58	 <p>из интермедиата 199</p>	121 Процедура с 1 экв. TBAF	54
Соединение 59	 <p>из интермедиата 204</p>	115 Процедура с 1.3 экв. TBAF	84
Соединение 61	 <p>из интермедиата 211</p>	164 <i>Почти белое твердое вещество</i> Процедура с 1.5 экв. TBAF	97
Соединение 62	 <p>из интермедиата 213</p>	175 <i>Желтое твердое вещество</i> Процедура с 1.6 экв. TBAF	92

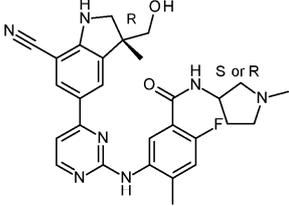
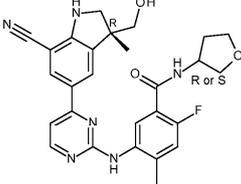
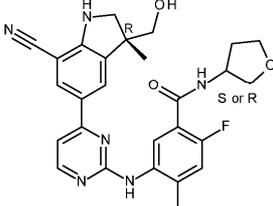
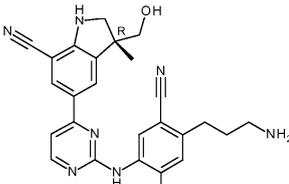
Соединение 63	 <p>из интермедиата 219</p>	70 Процедура с 1.5 экв. TBAF	49
Соединение 64	 <p>из интермедиата 223</p>	105 <i>Белое твердое вещество</i> Процедура с 1.8 экв. TBAF	40
Соединение 67	 <p>из интермедиата 233</p>	184 <i>Белое твердое вещество</i> Процедура с 1.8 экв. TBAF	65
Соединение 147	 <p>из интермедиата 392</p>	310 <i>Белое аморфное твердое вещество</i> Процедура с 4 экв. TBAF и THF в качестве растворителя	98

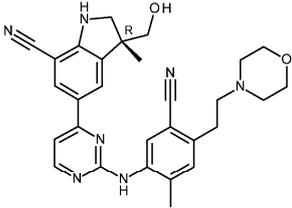
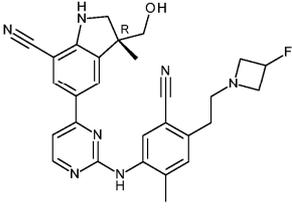
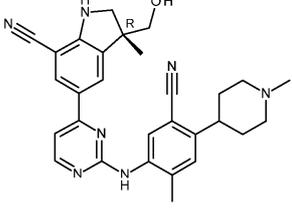
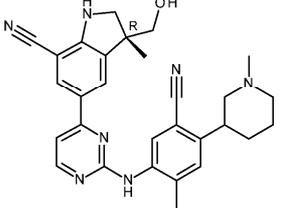
Соединение 148	 <p>из интермедиата 394</p>	1987	81
Соединение 149	 <p>из интермедиата 398</p>	45 Процедура с 12 экв TBAF и THF в качестве растворителя	25
Соединение 150	 <p>из интермедиата 404</p>	108 Процедура с 12 экв TBAF и THF в качестве растворителя	80
Соединение 151	 <p>из интермедиата 407</p>	24 Процедура с 12 экв TBAF и THF в качестве растворителя	32

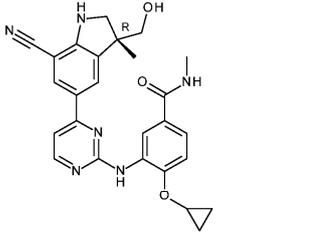
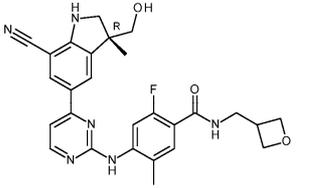
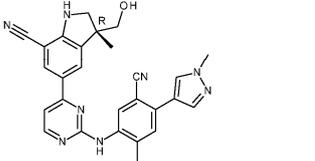
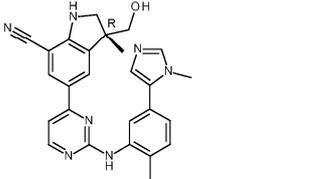
<p>Соединение 152</p>	 <p>из интермедиата 411</p>	<p>234 Процедура с 11 экв TBAF</p>	<p>49</p>
<p>Соединение 153</p>	 <p>из интермедиата 412</p>	<p>74</p>	<p>51</p>
<p>Соединение 154</p>	 <p>из интермедиата 419</p>	<p>45 Процедура с 12 экв TBAF и THF в качестве растворителя</p>	<p>26</p>
<p>Соединение 157</p>	 <p>из интермедиата 431</p>	<p>371</p>	<p>86</p>

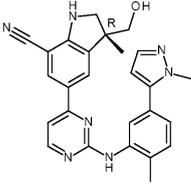
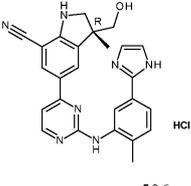
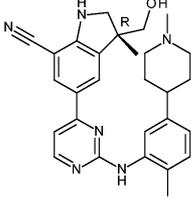
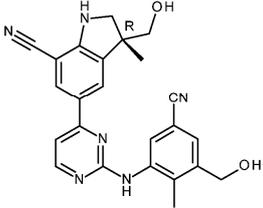
Соединение 158	 <p>из интермедиата 433</p>	14 Процедура с 11 экв TBAF	27
Соединение 159	 <p>из интермедиата 435</p>	75 Процедура с 11 экв TBAF	50
Соединение 160	 <p>из интермедиата 437</p>	205 Процедура с 11 экв TBAF	73
Соединение 161	 <p>из интермедиата 439</p>	236 Процедура с 11 экв TBAF	66

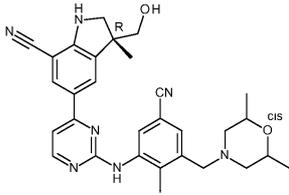
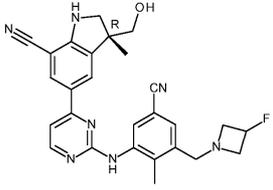
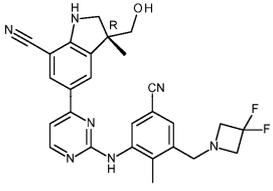
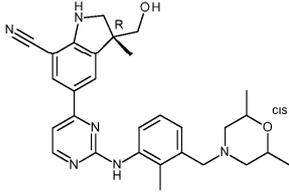
Соединение 162	 <p>из интермедиата 440</p>	302	63
Соединение 163	 <p>из интермедиата 442</p>	148	50
Соединение 165	 <p>из интермедиата 444</p>	233	69
Соединение 166	 <p>из интермедиата 448</p>	100	68

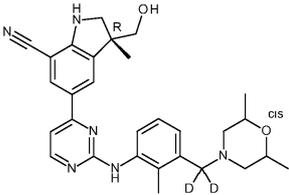
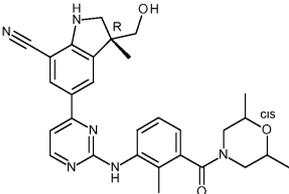
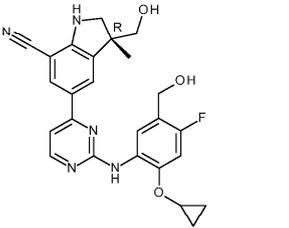
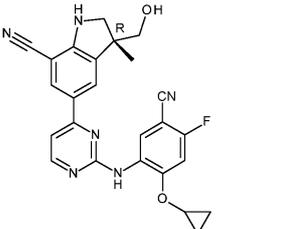
Соединение 167	 <p>из интермедиата 449</p>	103	72
Соединение 168	 <p>из интермедиата 453</p>	72	71
Соединение 169	 <p>из интермедиата 454</p>	215	84
Соединение 170		41 Процедура с 1.1 экв. TBAF	56

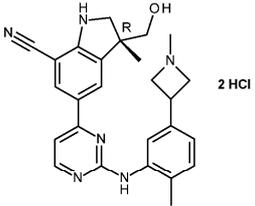
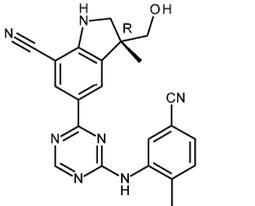
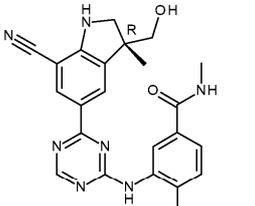
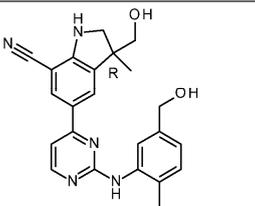
Соединение 173	 <p>из интермедиата 468</p>	143 Процедура с 11 экв TBAF	44
Соединение 174	 <p>из интермедиата 471</p>	90 Процедура с 11 экв TBAF	42
Соединение 175	 <p>из интермедиата 474</p>	51 Процедура с 11 экв TBAF	46
Соединение 177	 <p>из интермедиата 479</p>	180 Процедура с 11 экв TBAF	61

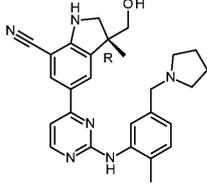
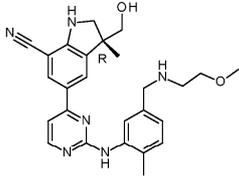
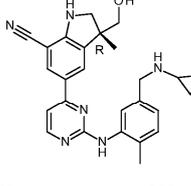
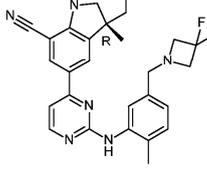
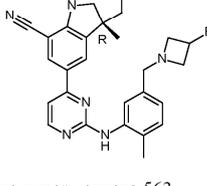
Соединение 186	 <p>из интермедиата 491</p>	87	74
Соединение 187	 <p>из интермедиата 496</p>	89	66
Соединение 188	 <p>из интермедиата 502</p>	177	39
Соединение 189	 <p>из интермедиата 503</p>	29	41

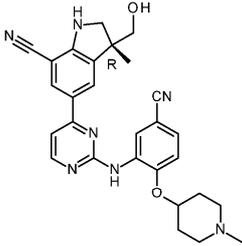
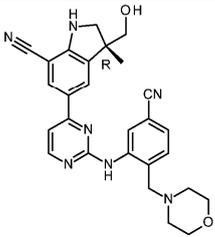
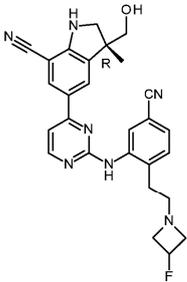
Соединение 190	 <p>из интермедиата 504</p>	300	85
Соединение 191	 <p>из интермедиата 506</p>	152 Процедура с 1 экв TBAF и THF в качестве растворителя	68
Соединение 192	 <p>из интермедиата 509</p>	25 Процедура с 1 экв TBAF и THF в качестве растворителя	37
Соединение 193	 <p>из интермедиата 511</p>	52	28

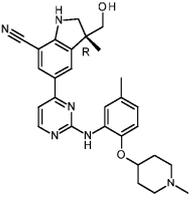
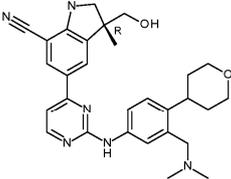
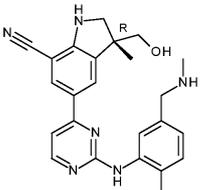
Соединение 194	 <p>из интермедиата 514</p>	163	33
Соединение 195	 <p>из интермедиата 516</p>	62	76
Соединение 196	 <p>из интермедиата 517</p>	45	52
Соединение 197	 <p>из интермедиата 518</p>	51	43

Соединение 198	 <p>из интермедиата 520</p>	127	71
Соединение 199	 <p>из интермедиата 521</p>	65	28
Соединение 208	 <p>из интермедиата 528</p>	168 Процедура с 5 экв. TBAF	86
Соединение 209	 <p>из интермедиата 531</p>	267	63

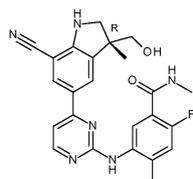
Соединение 210	 <p>из интермедиата 538</p>	57 Процедура с 3 экв TBAF и THF в качестве растворителя	38
Соединение 213	 <p>из интермедиата 545</p>	170 Процедура с 4 экв TBAF и THF в качестве растворителя	45
Соединение 214	 <p>из интермедиата 548</p>	150 Процедура с THF в качестве растворителя	51
Соединение 215	 <p>из интермедиата 552</p>	129 <i>Почти белое твердое вещество</i>	48

Соединение 216	 <p>из интермедиата 556</p>	34 <i>Пена желтого цвета</i>	85
Соединение 217	 <p>из интермедиата 558</p>	236 <i>Белое твердое вещество</i>	76
Соединение 218	 <p>Из интермедиата 559</p>	25 <i>Желтое твердое вещество</i>	22
Соединение 219	 <p>из интермедиата 561</p>	262 <i>Бледно-желтое твердое вещество</i>	78
Соединение 220	 <p>из интермедиата 563</p>	38 <i>Почти белое твердое вещество</i>	44

Соединение 223	 из интермедиата 577	243 <i>Бледно-желтое твердое вещество</i> Процедура с 3 экв. TBAF	82
Соединение 224	 из интермедиата 581	129 <i>Оранжевое твердое вещество</i>	74
Соединение 229	 из интермедиата 600	270	67
Соединение 233	 из интермедиата 619	123	78

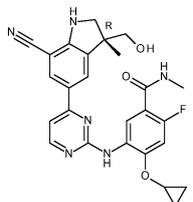
Соединение 234	 из интермедиата 622	38 <i>Почти белое твердое вещество</i> Процедура с 3 экв. TBAF	67
Соединение 236	 из интермедиата 634	147	-
Соединение 239	 из интермедиата 641	8	21

Получение соединения 155



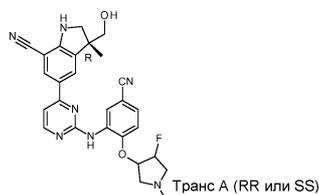
Раствор интермедиата 423 (10.66 г, 19 ммоль) в Me-THF (210 мл) обрабатывали TBAF (1 М в THF) (38 мл, 38 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и концентрировали. Добавляли DCM/MeOH (9/1) и смесь промывали 10% водным K_2CO_3 (3 × 400 мл), водой (2 × 200 мл) и рассолом (2 × 400 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток растворяли при нагревании с обратным холодильником в CH_3CN (800 мл + 200 мл). Раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Затем осадок фильтровали и сушили с получением 6.37 г соединения 155 (75%) в виде грязно-белого твердого вещества. Т.пл.: 218°C (DSC).

Получение соединения 156



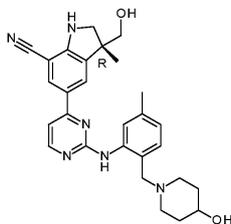
TBAF (1 М в THF) (1.5 мл; 1.5 ммоль) по каплям добавляли к раствору интермедиата 430 (451 мг; 0.748 ммоль) в Me-THF (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 10% водным K_2CO_3 (2 × 30 мл), водой (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из ACN. Осадок фильтровали, промывали Et_2O и сушили с получением 295 мг (81%) соединения 156. Т.пл.: 206°C (DSC).

Получение соединения 232



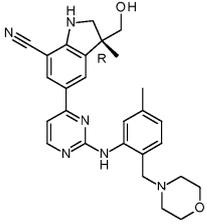
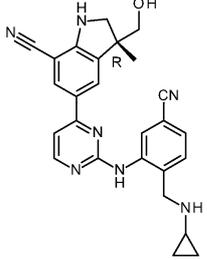
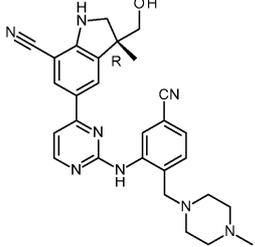
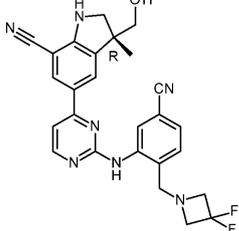
ТВАФ (1 М в THF; 0.65 мл; 0.65 ммоль) по каплям добавляли к раствору интермедиата 618 (234 мг; 0.328 ммоль) в Me-THF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 10% водным K_2CO_3 (2×30 мл), водой (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из ACN и осадок фильтровали, промывали Et_2O и сушили с получением 133 мг соединения интермедиата, которое суспендировали в MeOH при $50^\circ C$ и перемешивали в течение 30 мин. Осадок фильтровали и сушили с получением 77 мг (47%) соединения 232. Т.пл.: $167^\circ C$ (DSC).

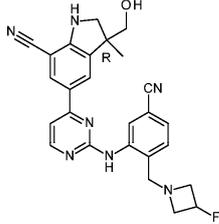
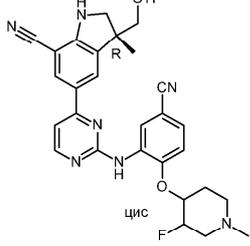
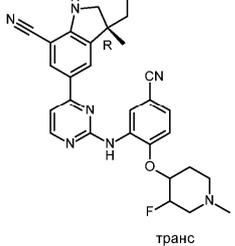
Получение соединения 221



Тетрабутиламмония фторида тригидрат (164.4 мг; 0.52 ммоль) добавляли к смеси интермедиата 569 (260 мг; 0.43 ммоль) в Me-THF (2 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента гептан и этилацетат, начиная с гептана и увеличивая долю EtOAc. Фракции, содержащие продукт, смешивали и концентрировали с получением 170 мг (81%) соединения 221. Т.пл. = $181^\circ C$ (MP50).

Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения соединения 221, начиная с соответствующих исходных веществ. Наиболее значимые незначительные отклонения от референсного способа указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса (мг)".

Номер Соединения	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Соединение 222	 <p>из интермедиата 573</p>	110	65
Соединение 225	 <p>из интермедиата 585</p>	42	55
Соединение 226	 <p>из интермедиата 589</p>	120	31
Соединение 227		140	72

	из интермедиата 593		
Соединение 228		110	83
	из интермедиата 597		
Соединение 230		130	61
	из интермедиата 606		
Соединение 231		38	52
	из интермедиата 612		

Пример В2.

Альтернативное получение А соединения 1



К раствору интермедиата 7R (231 г, 0.556 моль) в 1,4-диоксане (2.3 л) добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (179 г, 0.95 моль) и 3-амино-4-метилбензонитрил (110 г, 0.83 моль), продували три раза N_2 и перемешивали при $95^\circ C$ в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до $20^\circ C$ и добавляли раствор $NaHCO_3$ для нейтрализации смеси. Образовавшийся осадок фильтровали и объединяли с другим осадком, образовавшимся в ходе реакции, проведенной с 179 г интермедиата 7R. Полученное твердое вещество растворяли в Me-THF (5 л), промывали водой три раза (3×5 л). Силантиольную смолу [от фирмы Shanghai Meryer CO., LTD] (60 г) добавляли к смеси и нагревали с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Затем полученную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в EtOH (5 л) в течение ночи, фильтровали и растворяли в THF (3 л). Метил трет-бутиловый эфир (6 л) добавляли к THF и твердое вещество осаждали, фильтровали и сушили с получением 243 г соединения 1.

Альтернативный способ В получения соединения 1.

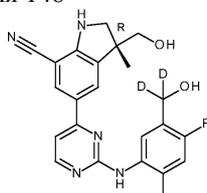
Раствор интермедиата 6R (10.0 г) и п-толуолсульфоновую кислоту (3.0 экв) в диоксане (100 мл) подвергали азеотропной сушке до тех пор, пока содержание воды не составило $< 0.1\%$ (определено путем титрования раствором фторида калия (KF)). Затем добавляли 3-амино-4-метилбензонитрил (1.3 экв.) и смесь подвергали азеотропной сушке до тех пор, пока содержание воды не составило $< 0.3\%$ (определено путем титрования раствором фторида калия (KF)) и объем не составил приблизительно 50 мл. Затем смесь нагревали до $90^\circ C$ в течение 24 ч, контролируя превращение с помощью HPLC. После завершения превращения смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл). После перемешивания в течение 1 ч слои разделяли. Органический слой концентрировали приблизительно до 50 мл и добавляли метил трет-бутиловый эфир (100 мл) в течение 2 ч при $50^\circ C$. Смесь охлаждали до $10^\circ C$ в течение

4 ч, а затем фильтровали с получением после сушки 5 г (степень чистоты 98% по данным HPLC) соединения 1.

Перекристаллизация соединения 1.

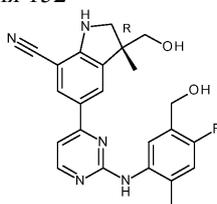
К раствору соединения 1 (270 г) в THF (1350 мл) при комнатной температуре медленно добавляли метил трет -бутиловый эфир (2160 мл). Смесь фильтровали и продукт сушили под вакуумом при 50°C с получением 210 г (степень чистоты 99.4% по данным HPLC) соединения 1 в виде желтого твердого вещества.

Альтернативное получение соединения 148



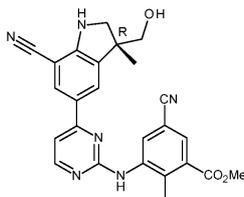
Соединение 148 также получали, следуя процедуре, аналогичной процедуре альтернативного получения А соединения 1, начиная с интермедиата 7R и интермедиата 393 (151 мг; 24%)

Альтернативное получение соединения 152



Соединение 152 получали также, следуя процедуре, аналогичной процедуре альтернативного получения А соединения 1, начиная с интермедиата 7R и интермедиата 410.

Получение соединения 200

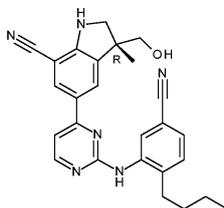


Смесь интермедиата 7R (415 мг; 1 ммоль), сложного метилового эфира 3-амино-5-циано-2-метилбензойной кислоты (285 мг; 1.5 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (323 мг; 1.7 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при 95°C в течение ночи.

Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали смесью DCM/MeOH. Органический слой декантировали, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток отбирали ACN и осадок фильтровали и сушили с получением 216 мг (47%) соединения 200. Т.пл.: 260°C (Kofler).

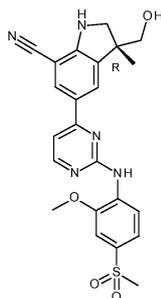
Пример В3.

Получение соединения 15



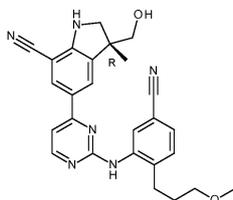
TBAF (1.5 ммоль/г на силикагеле) (1.60 г, 2.46 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору интермедиата 57 (340.00 мг, 0.61 ммоль) в Me-THF (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакция не завершалась. Также добавляли раствор TBAF (1 М в THF) (1.00 мл, 1.00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через бумагу и выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 . Органический слой декантировали, промывали водой, затем рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза $NH_4OH/MeOH/EtOAc/гептан$, 0.5% NH_4OH , 10% MeOH, 50% EtOAc, 40% гептан). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали Et_2O и осадок фильтровали и сушили с получением 134 мг соединения 15 (выход 50%). Т.пл. (смола) = 110°C (К).

Получение соединения 73



В круглодонной колбе интермедиат 253 (221.00 мг, 0.38 ммоль) разбавляли в Me-THF (10.3 мл). Затем раствор охлаждали до 0°C и добавляли TBAF (1.5 ммоль/г на силикагеле, 1.52 мл, 2.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, позволяя температуре достигнуть комнатной температуры, и затем распределяли между насыщенным раствором NaHCO₃ и DCM. Слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали DCM. Органические слои смешивали, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток (225 мг) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: NH₄OH/DCM/MeOH, градиент от 0.2% NH₄OH, 2% MeOH, 98% DCM до 1% NH₄OH, 10% MeOH, 90% DCM). Чистые фракции собирали, выпаривали до сухого состояния. Остаток (79 мг, 44%) кристаллизовали из Et₂O. Осадок фильтровали и сушили с получением 54 мг соединения 73 (выход 30%). Т.пл. = 201°C (DSC).

Получение соединения 74



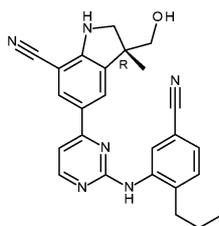
TBAF (1.5 ммоль/г на силикагеле) (3.70 г, 5.57 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 256 (1.20 г, 1.39 ммоль) в Me-THF (35 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли TBAF (1 М в THF) (2.80 мл, 2.78 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, фильтровали через бумагу и выливали в 10% водный раствор K₂CO₃. Органический слой декантировали, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза DCM/MeOH/NH₄OH, градиент от 0.3% NH₄OH, 3% MeOH, 97% DCM до 1% NH₄OH, 10% MeOH, 90% DCM). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния, и остаток очищали второй раз колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза DCM/MeOH/NH₄OH с 0.5% NH₄OH, 5% MeOH, 95% DCM). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (520 мг, 54%) кристаллизовали из CH₃CN/Et₂O и осадок фильтровали и сушили с получением 443 мг соединения 74 (выход 46%). Т.пл. = 124°C (K).

Соединение в таблице ниже получали аналогичным способом, начиная с соответствующих исходных материалов. Наиболее значимые незначительные отклонения от референсного способа указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса (мг)".

Номер Соединения	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Соединение 71	<p>из интермедиата 246</p>	160 Процедура с 3 экв. TBAF (1.5 ммоль/г на силикагеле)	48

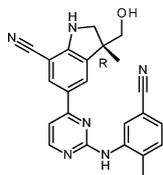
Пример В4.

Получение соединения 7



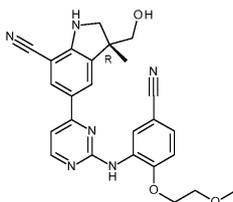
TFA (1.50 мл, 19.60 ммоль) добавляли по каплям к раствору интермедиата 30 (270.00 мг, 0.51 ммоль) в DCM (стабилизированный амиленом, 10 мл) при 5°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором K₂CO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из CH₃CN и осадок фильтровали и сушили с получением 165 мг соединения 7 (выход 75%). Т.пл.: 215°C (DSC).

Альтернативное получение соединения 1



TFA (3.93 мл, 51.35 ммоль) добавляли при 5°C к раствору интермедиата 10R (1.16 г, 2.33 ммоль) в DCM (25.4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM и выливали в 10% водный раствор K₂CO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (1200 мг, желтое твердое вещество) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, твердый осадок, 30 г, подвижная фаза: NH₄OH/DCM/MeOH, градиент от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH, 0.5% NH₄OH). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением трех партий (партия 1: 167 мг, партия 2: 568 мг и партия 3: 253 мг в виде желтого порошка). Партии 2 и 3 собирали и очищали хиральной SFC (стационарная фаза: CHIRALPAK IC 5 мкм, 250 × 30 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 36% EtOH, 4% DCM). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали до сухого состояния. Остаток (388 мг) объединяли с двумя другими партиями соединения 1 (517 мг и 200 мг) и поглощали CH₃CN с получением 1.165 г соединения 1 (порошок светло-желтого цвета).

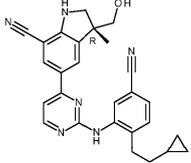
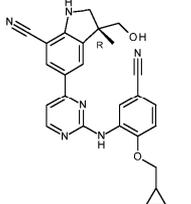
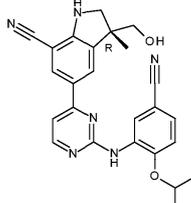
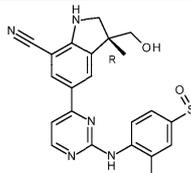
Получение соединения 66

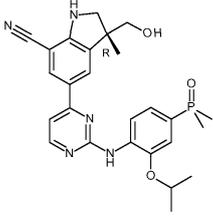
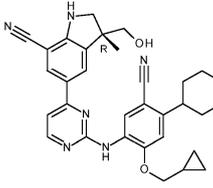
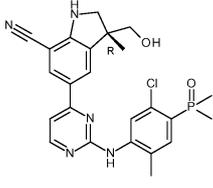
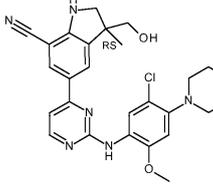


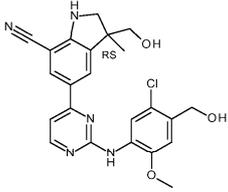
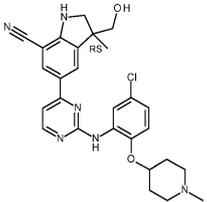
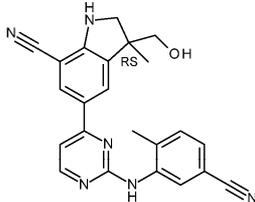
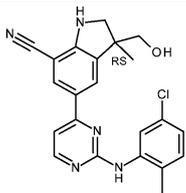
TFA (0.47 мл, 6.12 ммоль) добавляли при 5°C к раствору интермедиата 229 (227.00 мг, 0.41 ммоль) в DCM (10 мл, стабилизированный амиленом). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, разбавляли DCM и выливали в 10% водный раствор K₂CO₃. Органический слой декантировали, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток суспендировали в EtOH и смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Осадок фильтровали и сушили с получением 114 мг соединения 66 (выход 61%). М.Р. = 165°C (К).

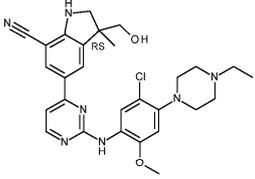
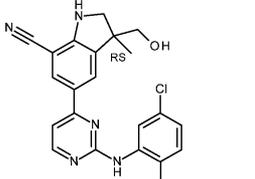
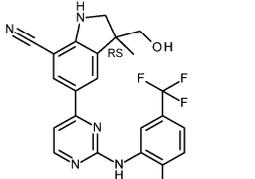
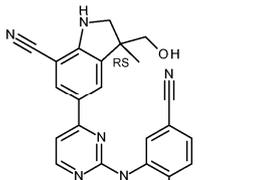
Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения соединений 7, 1 или 66, начиная с соответствующих исходных веществ. Наиболее значимые незначительные отклонения от референсного способа указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса (мг)".

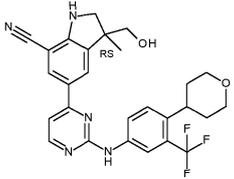
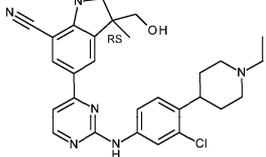
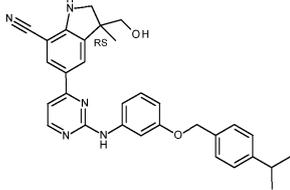
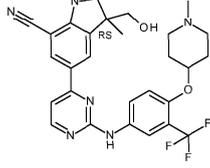
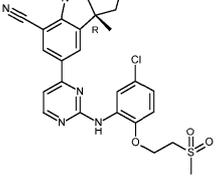
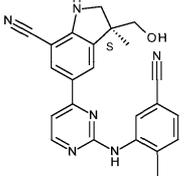
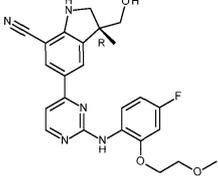
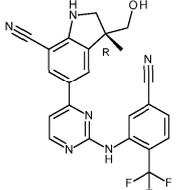
Номер Соединения	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Соединение 8	 из интермедиата 35	32 <i>Желтый порошок</i> Процедура с DCM/TFA (10:1, об./об.)	7

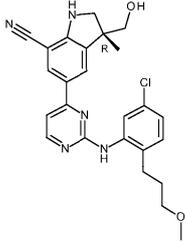
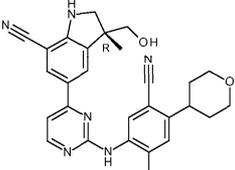
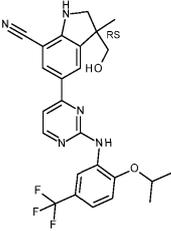
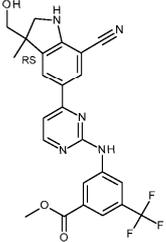
Соединение 9	 <p>из интермедиата 39</p>	160	63
Соединение 13	 <p>из интермедиата 80</p>	188 <i>Желтый порошок</i>	35
Соединение 16	 <p>из интермедиата 62</p>	79 <i>Светло-желтый порошок</i>	24
Соединение 17	 <p>из интермедиата 64</p>	57 Процедура с DCM/TFA (5:1, обл.об.)	27

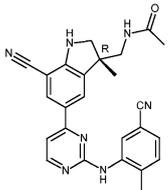
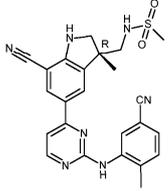
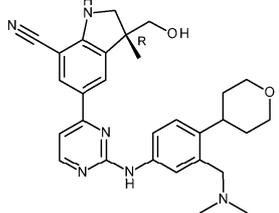
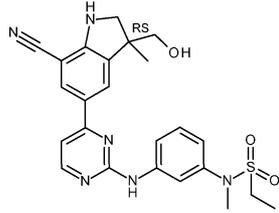
Соединение 18	 <p>из интермедиата 70</p>	583 <i>Твердое вещество почти белого цвета</i> Процедура с DCM/TFA (10:1, об./об.)	79
Соединение 19	 <p>из интермедиата 75</p>	339 <i>Белое твердое вещество</i> Процедура с DCM/TFA (10:1, об./об.)	45
Соединение 20	 <p>из интермедиата 78</p>	440 <i>Белое твердое вещество</i> Процедура с DCM/TFA (10:1, об./об.)	58
Соединение 22	 <p>из интермедиата 90</p>	30 (степень чистоты 98 % по данным LC/MS) <i>Твердое вещество почти белого цвета</i> с DCM/TFA (1:1, об./об.)	20

Соединение 24	 <p>из интермедиата 97</p>	17 <i>Твердое вещество грязно- белого цвета</i> Процедура с DCM/TFA (1:1, об./об.)	9
Соединение 25	 <p>из интермедиата 101</p>	139 <i>Твердое вещество бледно- желтого цвета</i> Процедура с DCM/TFA (1:1, об./об.)	55
Соединение 26	 <p>из интермедиата 103</p>	52 <i>твердое вещество белого цвета</i> Процедура с DCM/TFA (5:2, об./об.)	23
Соединение 27	 <p>из интермедиата 106</p>	38 <i>твердое вещество белого цвета</i> Процедура с DCM/TFA (5:2, об./об.)	16

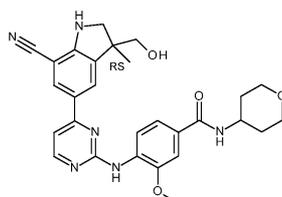
Соединение 28	 <p>из интермедиата 111</p>	32 Почти белое твердое вещество Процедура с DCM/TFA (1:1, об./об.)	23
Соединение 29	 <p>из интермедиата 113</p>	60 твердое вещество белого цвета Процедура с DCM/TFA (5:2, об./об.)	24
Соединение 30	 <p>из интермедиата 115</p>	116 Твердое вещество бежевого цвета Процедура с DCM/TFA (5:2, об./об.)	44
Соединение 31	 <p>из интермедиата 117</p>	40 Твердое вещество оранжевого цвета Процедура с DCM/TFA (5:2, об./об.)	17

Соединение 36	 <p>из интермедиата 132</p>	71	29	Процедура с DCM/TFA (4:1, об./об.)
Соединение 41	 <p>из интермедиата 151</p>	30	36	Процедура с DCM/TFA (4:1, об./об.)
Соединение 42	 <p>из интермедиата 154</p>	55	22	Процедура с DCM/TFA (4:1, об./об.)
Соединение 43	 <p>из интермедиата 157</p>	35	35	Процедура с DCM/TFA (4:1, об./об.)
Соединение 60	 <p>из интермедиата 206</p>	15	20	Процедура с DCM/TFA (12:1, об./об.)
Соединение 65	 <p>из интермедиата 225</p>	142	28	<i>Желтый порошок</i> Процедура с DCM/TFA (6:1, об./об.)
Соединение 69	 <p>из интермедиата 241</p>	75	24	Процедура с DCM/TFA (6:1, об./об.)
Соединение 70	 <p>из интермедиата 243</p>	117	46	Процедура с DCM/TFA (8:1, об./об.)

Соединение 72	 <p>из интермедиата 248</p>	95 Процедура с DCM/TFA (15:1, об./об.)	51
Соединение 75	 <p>из интермедиата 262</p>	118 Порошок белого цвета Процедура с DCM/TFA (6:1, об./об.)	38
Соединение 76	 <p>из интермедиата 266</p>	65 Процедура с DCM/TFA (4:1, об./об.)	34
Соединение 77		65 Процедура с DCM/TFA (5:1, об./об.)	34

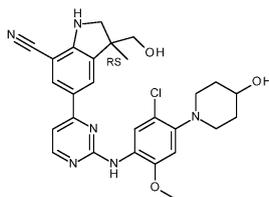
	из интермедиата 270		
Соединение 211		113	33%
	из интермедиата 541	Процедура с DCM/TFA (7.5:1, об./об.) при комнатной температуре	
Соединение 212		88	43%
	из интермедиата 542	Процедура с DCM/TFA (7.5:1, об./об.) при комнатной температуре	
Соединение 236		198	51
	из интермедиата 633	с DCM/ TFA (18:1, об./об.) в течение 15 часов)	
Соединение 240		85	40
	из интермедиата 644	с DCM/ TFA (4:1, об./об.)	

Пример В5.
Получение соединения 21



К раствору интермедиата 85 (0.28 г, 0.29 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме и добавляли чистую TFA (3 мл), реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 4 ч. Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч и раствор концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали K_2CO_3 (0.24 г, 1.75 ммоль) в DMF (2 мл) в течение 2 ч при 50°C. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, и органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью автоматической системы очистки по массе.

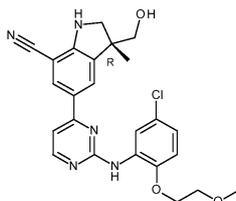
Пример В6.
Получение соединения 23



HCl (3 M в H_2O) (2.18 мл, 6.55 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 93 (698.00 мг, 0.65 ммоль) в MeOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM и осторожно нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Затем добавляли несколько миллилитров Me-

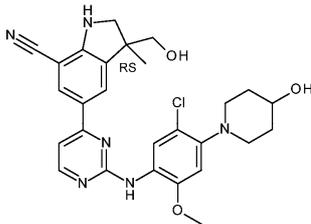
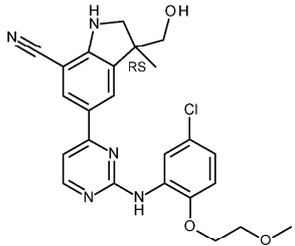
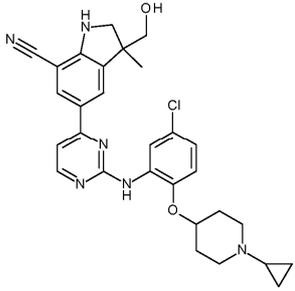
ОН для солюбилизации осадка. Реакционную смесь разделяли, и водный слой экстрагировали DCM/MeOH (9/1). Органические слои объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток (620 мг) поглощали DCM/MeOH (9/1). Осадок фильтровали и поглощали снова 15 мл DCM/MeOH (9/1). Полученную суспензию перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Осадок фильтровали, промывали Et_2O и сушили. Полученный остаток (226 мг) очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($SiOH$, с зернами неправильной формы, твердый осадок, 40 г, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 98:2 до 94:6). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением двух партий соединения 23: партии А (131 мг, выход 38%) и партии В (23 мг, выход 6%). Партию А, содержащую несколько растворителей, солюбилизировали в DCM/MeOH, концентрировали и поглощали CH_3CN . Осадок фильтровали с получением после сушки партии С соединения 23 (112 мг), все еще содержащей некоторое количество растворителя. В заключение, партию С растворяли в DCM/EtOH, концентрировали и поглощали CH_3CN . Осадок фильтровали и сушили с получением дополнительно 93 мг соединения 23 (выход 27%). Т.пл.: $> 260^\circ C$ (К). Общий выход составил 33%.

Получение соединения 45



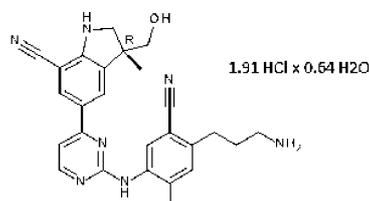
HCl (3 M в H_2O) (1.32 мл, 3.95 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 164 (269.00 мг, 0.40 ммоль) в MeOH (6.0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением порошка оранжевого цвета. Остаток (220 мг) очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($SiOH$ с зернами неправильной формы, 25 г, твердый осадок, подвижная фаза $NH_4OH/DCM/MeOH$, градиент от 0% NH_4OH , 0% MeOH, 100% DCM до 1% NH_4OH , 10% MeOH, 90% DCM). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 69 мг твердого вещества желтого цвета. Это твердое вещество поглощали в Et_2O с получением 62 мг соединения 45 (выход 34%, порошок белого цвета). М.Р. = $169^\circ C$ (К).

Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способам, описанным для получения соединения 23 или 45, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер Соединения	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Соединение 23	 <p>из интермедиата 93</p>	93	27
Соединение 34	 <p>из интермедиата 124</p>	96 <i>Порошок белого цвета</i>	47
Соединение 35	 <p>из интермедиата 128</p>	105 <i>Порошок белого цвета</i>	28

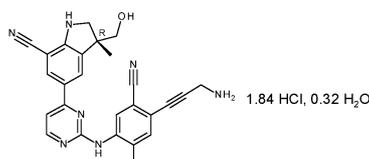
Соединение 39 (смесь 4 неразделенных диастерео-изомеров)	 из интермедиата 143	77 <i>Порошок белого цвета</i>	61
Соединение 40	 из интермедиата 146	83 <i>Порошок желтого цвета</i>	37
Соединение 44	 из интермедиата 161	37 <i>Порошок белого цвета</i>	31
Соединение 57	 из интермедиата 196	39	21

Получение соединения 170



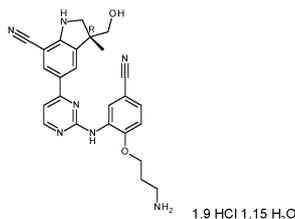
4 N HCl в 1,4-диоксане (0.19 мл; 0.759 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору интермедиата 461 (84 мг; 0.152 ммоль) в ацетонитриле (2.4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Осадок фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили при 50°C в вакууме с получением 0.068 г (82%) соединения 170. Т.пл. = 207°C (блок Kofler).

Получение соединения 171



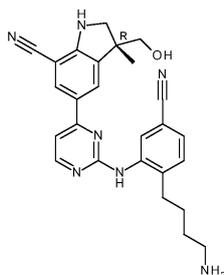
Соединение 171 синтезировали способом, аналогичным способу, используемому для получения соединения 170, начиная с интермедиата 464 (235 мг; 99%; MP = 249°C, блок Kofler).

Получение соединения 180



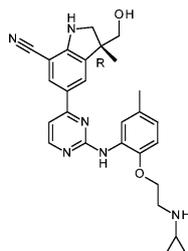
Соединение 180 синтезировали способом, аналогичным способу, используемому для получения соединения 170, начиная с интермедиата 482бис (162 мг; 81%; Т.пл. = смола при 194°C, блок Kofler).

Получение соединения 184



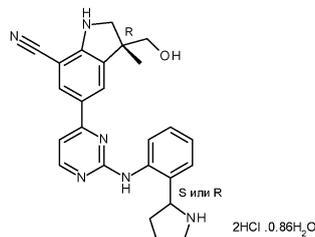
Соединение 184 получали способом, аналогичным способу (с использованием HCl, 3 N в циклопентилметилом эфире), используемому для получения соединения 170, начиная с интермедиата 487 (223 мг; 60%; Т.пл. = смола при 134°C, блок Kofler).

Получение соединения 235



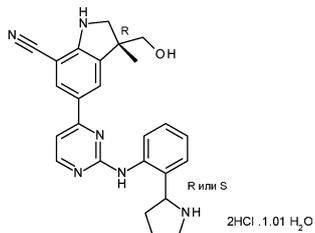
В круглодонную колбу, содержащую интермедиат 627 (500 мг; 0.64 ммоль) и 1,4-диоксан (20 мл), добавляли смесь HCl 4 M/диоксан (3.5 мл; 14.01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сырой продукт концентрировали и гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией, элюируя DCM (75%) :MeOH (25%). Фракции, содержащие продукт, собирали, и растворитель выпаривали с получением 95 мг (32%) соединения 235.

Получение соединения 237



Соединение 237 синтезировали способом (используя DCM в качестве растворителя), аналогичным способу, используемому для получения соединения 235, начиная с интермедиата 639 (123 мг; 86%).

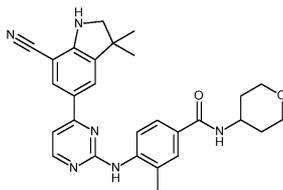
Получение соединения 238



Соединение 238 синтезировали способом (используя DCM в качестве растворителя), аналогичным способу, используемому для получения соединения 235, начиная с интермедиата 638 (116 мг; 88%).

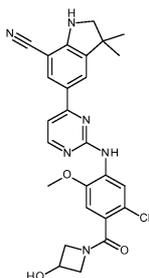
Пример В7.

Получение соединения 78



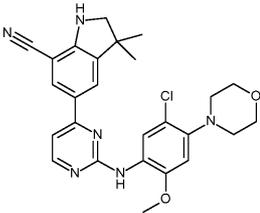
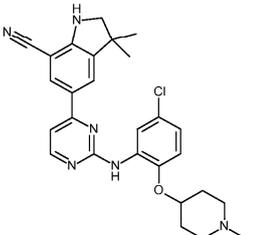
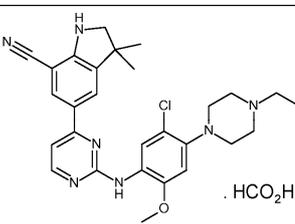
К раствору интермедиата 277 (227.00 мг, 0.242 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Остаток очищали полупрепаративной обращенно-фазовой HPLC (колонка C18, подвижная фаза: H₂O + 0.1% HCO₂H/CH₃CN, градиент 30-80% в CH₃CN). Желаемые фракции объединяли и сушили замораживанием с получением 32 мг соединения 78 (26%, твердое вещество желтого цвета).

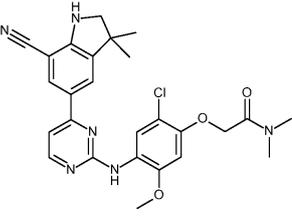
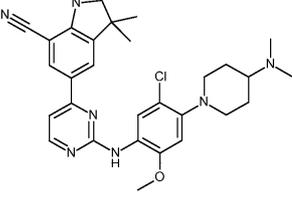
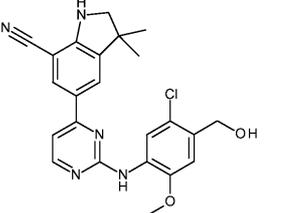
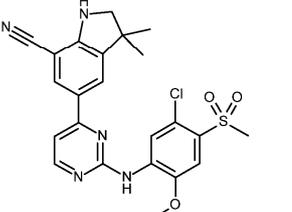
Получение соединения 110

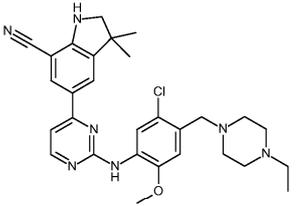
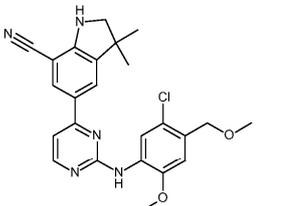
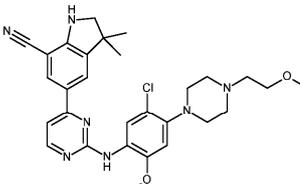
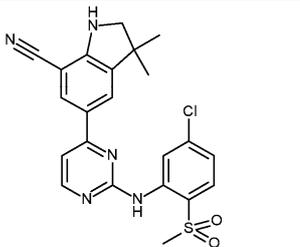


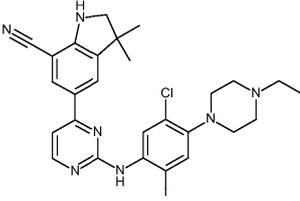
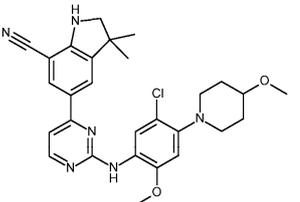
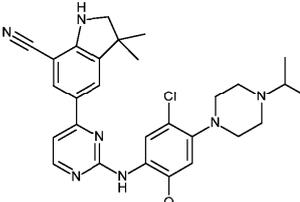
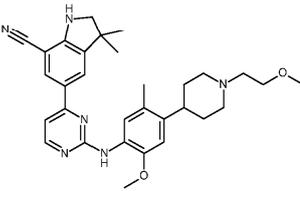
Интермедиат 357 (500 мг, 0.83 ммоль) перемешивали в DCM (37.5 мл). В этот раствор добавляли TFA (12.5 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В полученную реакционную смесь добавляли NaHCO₃ до достижения значения pH 8. Происходило осаждение некоторых твердых веществ, которые отфильтровывали с получением сырого продукта. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters Xbridge Prep OBD C18 100 × 19 мм × 5 мкм, подвижная фаза: CH₃CN/H₂O (10 mM NH₄CO₃) от 30 до 60% CH₃CN в течение 12 мин, затем 100% CH₃CN в течение 2 мин, скорость потока = 25 мл/мин). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали в вакууме. Водный слой лиофилизировали с получением 102 мг соединения 110 (выход 24%, твердое вещество белого цвета).

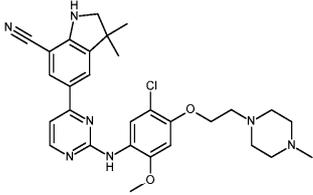
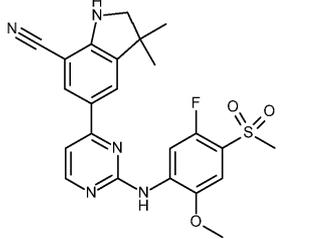
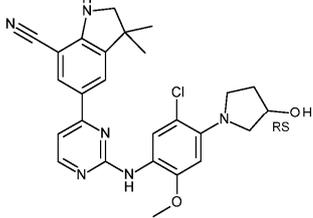
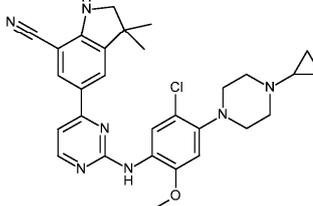
Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, используемому для синтеза соединений 78 или 110, начиная с соответствующих исходных материалов. Наиболее значимые незначительные отклонения от референсного способа указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса (мг)".

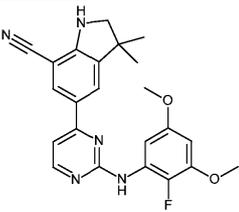
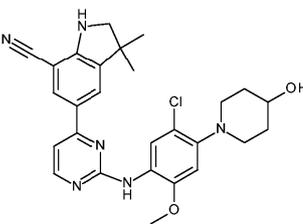
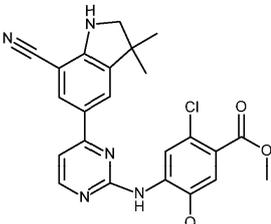
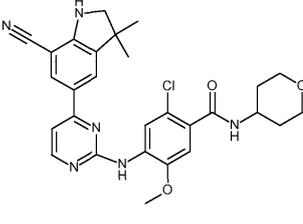
Номер Соединения	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Соединение 79	 <p>из интермедиата 280</p>	15 Процедура с DCM/TFA (5:2, об./об.) <i>твердое вещество белого цвета</i>	15
Соединение 80	 <p>из интермедиата 281</p>	65 <i>Твердое вещество почти белого цвета</i> Процедура с DCM/TFA (2:1, об./об.)	51
Соединение 81	 <p>из интермедиата 282</p>	57 <i>твердое вещество почти белого цвета</i> Процедура с DCM/TFA (2:1, об./об.)	50

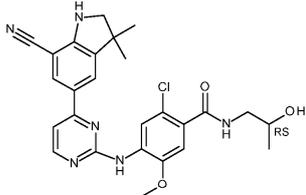
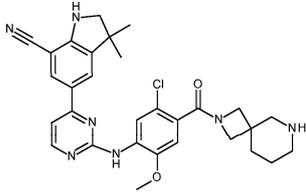
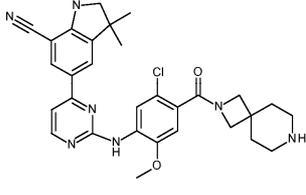
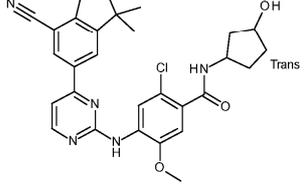
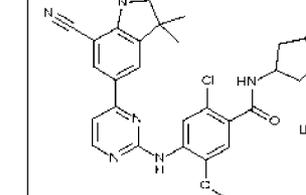
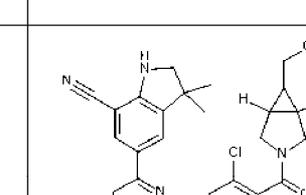
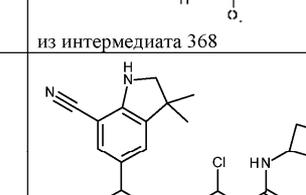
Соединение 82	 <p>из интермедиата 286</p>	40 <i>твердое вещество почти белого цвета</i>	30
Соединение 83	 <p>из интермедиата 287</p>	12 Процедура с DCM/TFA (2:1, об./об.) <i>твердое вещество почти белого цвета</i>	12
Соединение 84	 <p>из интермедиата 288</p>	31 Процедура с DCM/TFA (2:1, об./об.) <i>твердое вещество белого цвета</i>	36
Соединение 85	 <p>из интермедиата 282</p>	35 <i>твердое вещество почти белого цвета</i>	28

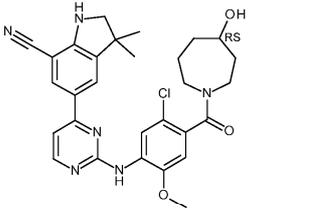
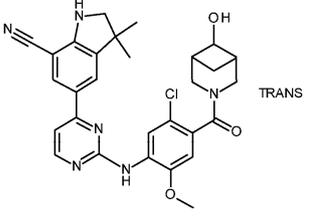
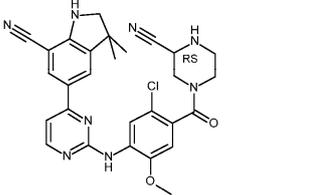
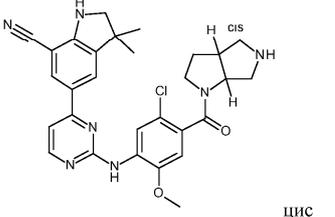
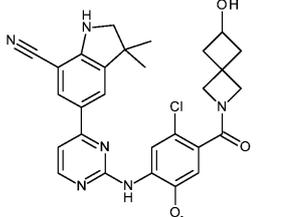
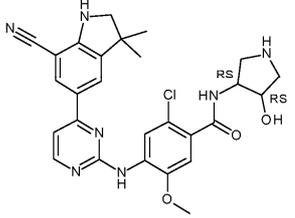
Соединение 87	 <p>из интермедиата 298</p>	33 <i>твердое вещество почти белого цвета</i>	39
Соединение 88	 <p>из интермедиата 301</p>	8 Процедура с DCM/TFA (2:1, об./об.)	10
Соединение 89	 <p>из интермедиата 304</p>	38	53
Соединение 90	 <p>из интермедиата 306</p>	9.2 <i>твердое вещество почти белого цвета</i>	11

Соединение 91	 <p>из интермедиата 310</p>	22 Процедура с DCM/TFA (2:1, об./об.)	24
Соединение 92	 <p>из интермедиата 312</p>	51 <i>Твердое вещество бледно- желтого цвета</i>	54
Соединение 93	 <p>из интермедиата 315</p>	56 <i>Твердое вещество бледно- желтого цвета</i>	58
Соединение 94	 <p>из интермедиата 320</p>	26 <i>Твердое вещество бледно- желтого цвета</i>	27

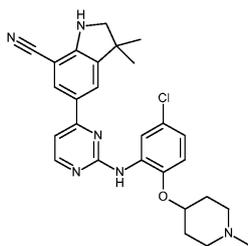
Соединение 95	 <p>из интермедиата 323</p>	5 <i>Твердое вещество желтого цвета</i>	5
Соединение 96	 <p>из интермедиата 327</p>	27 <i>Твердое вещество рыжеватоого цвета</i>	32
Соединение 97	 <p>из интермедиата 330</p>	42 <i>Твердое вещество бледно- желтого цвета</i>	47
Соединение 98		38 <i>Твердое вещество бледно- желтого цвета</i>	55

	из интермедиата 333		
Соединение 104	 из интермедиата 346	63	29
		Процедура с DCM/TFA (10:3, об./об.)	
Соединение 105	 из интермедиата 347	113	24
		Процедура с DCM/TFA (9:1, об./об.)	
Соединение 106	 из интермедиата 352	27	33
		Процедура с DCM/TFA (10:1, об./об.)	
Соединение 108	 из интермедиата 355	10	15
		Процедура с DCM/TFA (10:1, об./об.)	

Соединение 112	 <p>Из интермедиата 363</p>	16	23	Процедура с DCM/TFA (10:1, об./об.)
Соединение 113	 <p>Из интермедиата 364</p>	16	17	Процедура с DCM/TFA (5:1, об./об.)
Соединение 114	 <p>Из интермедиата 365</p>	10	15	Процедура с DCM/TFA (11:1, об./об.)
Соединение 115	 <p>транс; Из интермедиата 366</p>	36.5	40	Процедура с DCM/TFA (5:1, об./об.) <i>твердое вещество белого цвета</i>
Соединение 116	 <p>из интермедиата 367</p>	6.8	6	Процедура с DCM/TFA (3:1, об./об.) <i>Твердое вещество желтого цвета</i>
Соединение 117	 <p>из интермедиата 368</p>	45	53	<i>твердое вещество белого цвета</i>
Соединение 118	 <p>из интермедиата 369</p>	42	45	<i>твердое вещество белого цвета</i> Процедура с DCM/TFA (3:1, об./об.)

Соединение 119	 <p>Из интермедиата 370</p>	60 <i>твердое вещество белого цвета</i>	44
Соединение 120	 <p>транс Из интермедиата 371</p>	50 <i>твердое вещество белого цвета</i>	85
Соединение 121	 <p>Из интермедиата 372</p>	20	39
Соединение 122	 <p>цис Из интермедиата 373</p>	56 <i>твердое вещество белого цвета</i>	58
Соединение 123	 <p>из интермедиата 374</p>	16 <i>твердое вещество белого цвета</i>	19
Соединение 124 (смесь неразделённых диастереомеров)	 <p>из интермедиата 375</p>	40 <i>твердое вещество белого цвета</i>	54

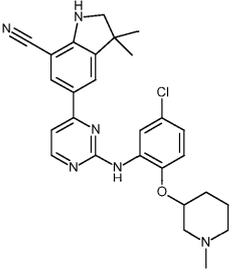
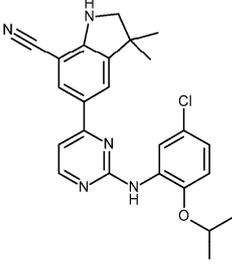
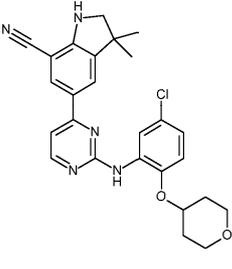
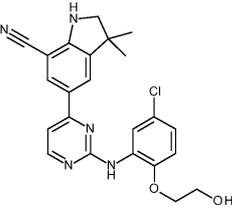
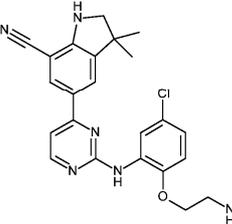
Пример В8.
Получение соединения 80



HCl (3 M в H₂O) (1.72 мл, 5.16 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 281 (304.00 мг, 0.52 ммоль) в EtOAc (19.3 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Протекание реакции контролировали методом LC/MS через 2 ч, но превращения не наблюдалось. Также реакционную смесь нагревали при 45°C в течение ночи. Для ускорения превращения температуру повышали до 65°C в течение одного дополнительного дня. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 10% водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (183 мг, желтое масло) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: NH₄OH/MeOH/DCM, градиент от 0% NH₄OH, 0% MeOH, 100% DCM до 1.5% NH₄OH, 15% MeOH, 85% DCM). Фракции, содержащие продукт, выпаривали. Остаток (103 мг, желтое масло) очищали полупрепаративной обращенно-фазовой HPLC (стационарная фаза: X-Bridge-C18, 5 мкм 30 × 150 мм, подвижная фаза: градиент от 40% NH₄HCO₃ 0.5%, 60% MeOH до 0% NH₄CO₃ 0.5%, 100% MeOH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением бесцветного масла. Остаток (60 мг) осаждали Et₂O с получением 54 мг соединения 78 (выход 21%, порошок белого цвета). Т. пл = 192°C (К).

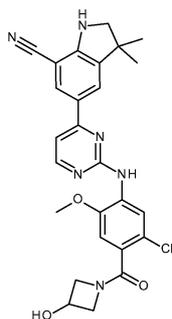
Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения соединения 80, начиная с соответствующих исходных веществ. Наиболее значимые незначительные отклонения от референсного способа указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса (мг)".

Номер Соединения	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Соединение 99	<p>из интермедиата 337</p>	63 <i>Порошок белого цвета</i> Процедура с MeOH в качестве растворителя	36
Соединение 100	<p>из интермедиата 338</p>	18 <i>Порошок белого цвета</i> Процедура с MeOH в качестве растворителя	11

Соединение 101	 <p>из интермедиата 339</p>	40 <i>Порошок белого цвета</i> Процедура с MeOH в качестве растворителя	26
Соединение 102	 <p>из интермедиата 342</p>	80 (степень чистоты 100 % по данным LC/MS) Процедура с EtOAc в качестве растворителя <i>Порошок белого цвета</i> 22 Процедура с MeOH в качестве растворителя (степень чистоты 100 % по данным LC/MS) <i>Порошок белого цвета</i>	23 44
Соединение 103	 <p>из интермедиата 345</p>	83 <i>Порошок желтого цвета</i>	20
Соединение 107	 <p>Из интермедиата 353</p>	15 <i>Порошок белого цвета</i> Процедура с MeOH в качестве растворителя	26
Соединение 109	 <p>Из интермедиата 356</p>	48 <i>Порошок желтого цвета</i> Процедура с MeOH в качестве растворителя	63

Пример В9.

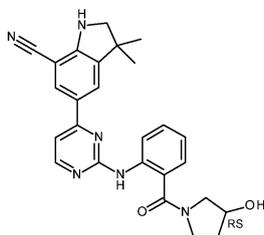
Получения соединения 110



Смесь интермедиата 357 (160.00 мг, 0.26 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выпаривали в вакууме и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 × 30, 5 мкм, подвижная фаза: вода (0.05% гидроксид аммония об./об.)/CH₃CN, градиент от 33 до 63% CH₃CN в течение 10 мин, затем 100% CH₃CN в течение 3 мин, скорость потока 25 мл/мин). Желаемые фракции собирали, и растворитель концентрировали в вакууме с получением 38 мг соединения 110 (выход 28%).

Пример В10.

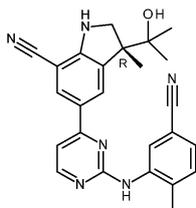
Получение соединения 111



ТБАФ (1 М в THF) (0.59 мл, 0.59 ммоль) добавляли к раствору интермедиата 362 (168.00 мг, 0.29 ммоль) в Me-THF (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и выливали в 10% водный раствор K₂CO₃. Органический слой декантировали, промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из CH₃CN/DiPE, и осадок фильтровали и сушили с получением 102 мг соединения 111 (выход 76%). Т.пл. = 219°C (К).

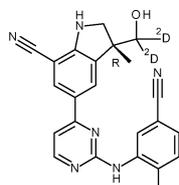
Пример В11.

Получение соединения 135



TFA (0.88 мл, 11.50 ммоль) по каплям добавляли к раствору интермедиата 383 (178.00 мг, 0.34 ммоль) в DCM (стабилизированный амиленом) (6 мл) при 5°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при этой температуре. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором K₂CO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 97:3 до 95:5). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (98 мг) очищали хроматографией на силикагеле методом хиральной SFC (стационарная фаза: 2-этилпиридин, 6 мкм 150 × 21.2 мм, подвижная фаза: 75% CO₂, 25% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Чистые фракции смешивали и растворитель выпаривали. Остаток (52 мг) кристаллизовали из Et₂O, фильтровали и сушили с получением 25 мг соединения 135 (выход 17%).

Получение соединения 136

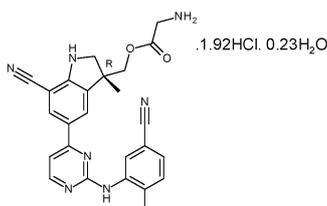


TFA (0.77 мл, 10.02 ммоль) по каплям добавляли к раствору интермедиата 384 (147.00 мг, 0.29

ммоль) в DCM (стабилизированный амиленом) (5 мл) при 5°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором K₂CO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 24 г, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 97:3 до 95:5). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (44 мг) очищали обращенно-фазовой хроматографией (стационарная фаза: YMC-actus Triart-C18, 10 мкм, 30 × 150 мм, подвижная фаза: градиент от 60% NH₄CO₃ 0.2%, 40% MeOH до 0% NH₄HCO₃ 0.2%, 100% MeOH). Смесь поглощали CH₃CN, фильтровали и сушили с получением 24 мг соединения 136 (выход 20%).

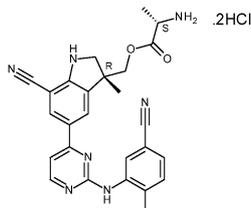
Пример В12.

Получение соединения 137



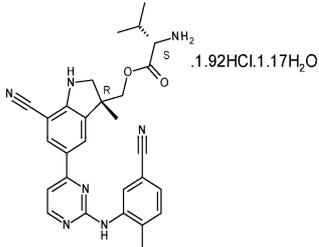
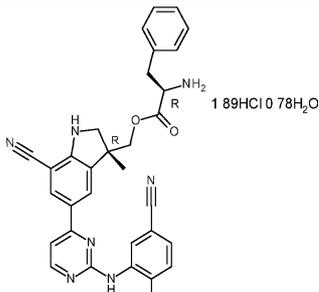
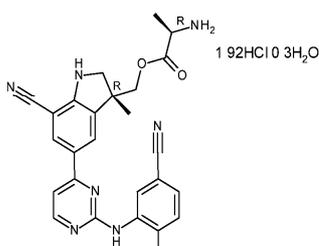
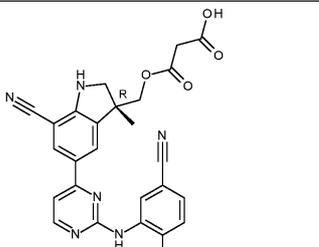
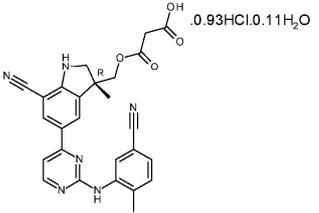
HCl (4 M в диоксане) (8 мл; 32.24 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору интермедиата 385 (3.57 г; 6.45 ммоль) в ACN (95 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Суспензию подвергали действию ультразвука в течение 15 мин и затем фильтровали, промывали ACN и сушили при 50°C под вакуумом с получением 2.92 г (86%) соединения 137, Т.пл.: 290°C (DSC).

Получение соединения 138

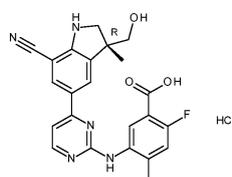


HCl (4 M в диоксане) (35.2 мл; 140.93 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору интермедиата 386 (16 г; 28.19 ммоль) в ACN (400 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем суспензию подвергали действию ультразвука в течение 30 мин. Осадок фильтровали, промывали ACN и сушили с получением 14.21 г (93%) соединения 138.

Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения соединений 137 и 138, начиная с соответствующих исходных веществ.

Номер интермедиата	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Соединение 139	 Из интермедиата 387	230	54
Соединение 140	 Из интермедиата 388	563	72
Соединение 141	 из интермедиата 389	241	88
Соединение 142a	 из интермедиата 390	80	24
Соединение 142b	 из интермедиата 390	200	47

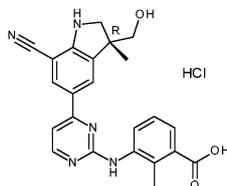
Пример В13.
Получение соединения 182



Раствор гидроксида лития (213 мг; 5.074 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к раствору интермедиата 483 (570 мг; 1.015 ммоль) в THF (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Снова до-

бавляли раствор гидроксида лития (213 мг; 5.074 ммоль) в воде (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 24 ч. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь подкисляли 3 N водным раствором HCl, разбавляли ACN и концентрировали. Остаток кристаллизовали из воды. Осадок фильтровали и сушили с получением 402 мг (84%) соединения 182.

Получение соединения 202

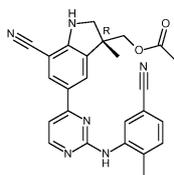


Соединение 202 получали способом, аналогичным способу, описанному для получения соединения 182, начиная с интермедиата 522 (491 мг; 84%).

С. Превращение конечных соединений.

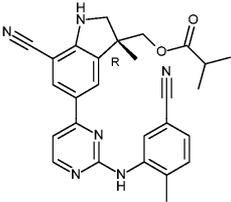
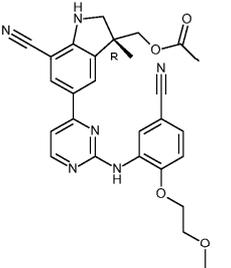
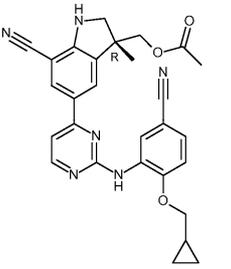
Пример С1.

Получение соединения 125

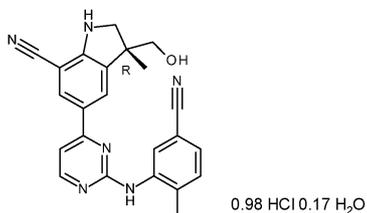


DIPEA (2.16 мл, 12.51 ммоль) добавляли по каплям при 5°C к смеси соединения 1 (992.00 мг, 2.50 ммоль), уксусной кислоты (0.28 мл, 5.00 ммоль) и HATU (3.80 г, 10.01 ммоль) в смеси THF (4.07 мл) и DMF (3.88 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали DCM. Органический слой декантировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (2 г, желтое масло) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 120 г, подвижная фаза: DCM/MeOH, градиент от 100:0 до 98:2). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 566 мг первой партии соединения 125 (степень чистоты 58% по данным LC/MS, желтое масло). Другие фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением второй партии соединения 125 (800 мг, желтое масло). Эту партию снова очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: DCM, 100%). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали. Остаток (563 мг, желтый порошок) отбирали CH₃CN с получением 393 мг соединения 125 (выход 36%, желтый порошок). М.Р = 213°C (К).

Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения соединения 125, начиная с соответствующих исходных веществ. Наиболее значимые незначительные отклонения от референсного способа указаны в виде дополнительной информации в колонке "Масса (мг)".

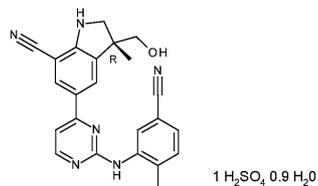
Номер Соединения	Структура	Масса (мг)	Выход (%)
Соединение 126	 из Соединения 1	30 <i>Порошок белого цвета</i>	6
Соединение 127	 из Соединения 66	55 <i>Порошок белого цвета</i>	18
Соединение 128	 из Соединения 13	40 <i>Порошок белого цвета</i>	32

Пример С2.
Получение соединения 129



HCl (4M в диоксане) (126.00 мкл, 0.50 ммоль) добавляли по каплям при 5°C к суспензии соединения 1 (200.00 мг, 0.50 ммоль) в CH₃CN (20 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали CH₃CN и сушили при 50°C под вакуумом в течение выходных дней с получением 204 мг соединения 129 (выход 93%). Т.пл. = 190°C (К).

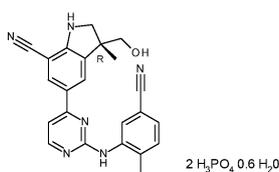
Пример С3.
Получение соединения 130



Водный раствор H₂SO₄ (3M) (168.00 мкл, 0.50 ммоль) добавляли по каплям при 5 °C к суспензии соединения 1 (200.00 мг, 0.50 ммоль) в CH₃CN (20 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали CH₃CN и сушили при 50°C под вакуумом в течение выходных дней с получением 214 мг соединения 130 (выход 83%). Т.пл. = 264°C (К).

Пример С4.

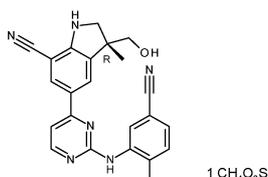
Получение соединения 131



Фосфорную кислоту (3М) (168.00 мкл, 0.50 ммоль) добавляли по каплям при 5°C к суспензии соединения 1 (200.00 мг, 0.50 ммоль) в CH₃CN (20 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали CH₃CN и сушили при 50°C под вакуумом в течение выходных дней с получением 228 мг соединения 131 (выход 75%). Т.пл. = 174°C (К).

Пример С5.

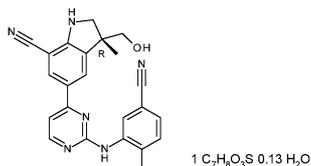
Получение соединения 132



Метансульфоновую кислоту (33.00 мкл, 0.50 ммоль) добавляли по каплям к суспензии соединения 1 (200.00 мг, 0.50 ммоль) в CH₃CN (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали Et₂O и сушили при 50°C под вакуумом с получением 115 мг соединения 132 (выход 46%). Т.пл. = 234°C (К).

Пример С6.

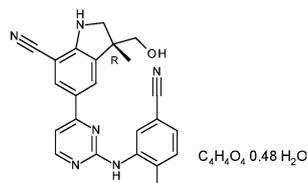
Получение соединения 133



Раствор моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (96.00 мг, 0.50 ммоль) в воде (0.5 мл) добавляли по каплям к суспензии соединения 1 (200.00 мг, 0.50 ммоль) в CH₃CN (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали Et₂O и сушили при 50°C под вакуумом с получением 229 мг соединения 133 (выход 79%). Т.пл. = 262°C (К).

Пример С7.

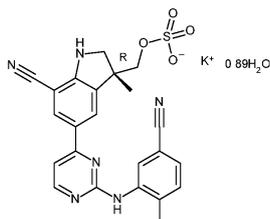
Получение соединения 134



Раствор малеиновой кислоты (58.56 мг, 0.50 ммоль) в CH₃CN (0.50 мл) и воде (0.50 мл) добавляли по каплям к суспензии соединения 1 (200.00 мг, 0.50 ммоль) в CH₃CN (20 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали Et₂O и сушили при 50°C под вакуумом с получением 169 мг соединения 134 (выход 65%). Т.пл. = 190°C (К).

Пример С8.

Получение соединения 143



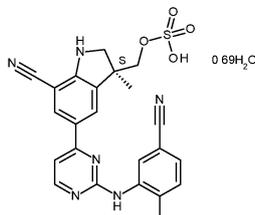
Соединение 1 (200 мг; 0.504 ммоль) добавляли к суспензии триоксида серы и пиридина (48-50%) (163 мг; 0.504 ммоль) в THF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли раствор гидроксида калия (28 мг; 0.504 ммоль) в воде (0.5 мл) и полученный рас-

твор охлаждали до 5°C перед добавлением ацетона. Продукт осаждался при отстаивании. Затем его фильтровали и промывали ацетоном с получением 250 мг фракции А (>100%).

Фракцию А отбирали толуолом, затем EtOH и растворитель выпаривали до сухого состояния. Осадок поглощали ACN, фильтровали и сушили с получением 233 мг фракции В (97%).

Фракцию В суспендировали в воде и перемешивали в течение 15 минут, затем фильтровали и сушили с получением 159 мг (59%) соединения 143, Т.пл.: > 270°C (блок Kofler).

Получение соединения 144

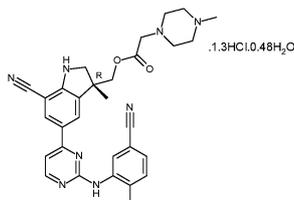


Соединение 65 (200 мг; 0.504 ммоль) добавляли к суспензии триоксида серы и пиридина (164 мг; 0.504 ммоль) в THF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли раствор гидроксида калия (28 мг; 0.504 ммоль) в воде (0.5 мл) и раствор охлаждали до 5°C перед добавлением ацетона. Продукт осаждался при отстаивании. Затем его фильтровали и промывали ацетоном с получением 249 мг фракции А (> 100%).

Фракцию А промывали водой, затем ацетоном и сушили с получением 127 мг (51%) соединения 144.

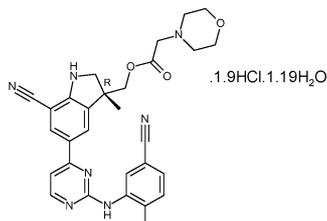
Пример С9.

Получение соединения 145



Смесь соединения 1 (250 мг; 0.63 ммоль), 4-метил-1-пиперазинуксусной кислоты (249 мг; 1.58 ммоль), NATU (599 мг; 1.58 ммоль), DIPEA (543 мкл; 3.15 ммоль) и DMAP (4 мг; 0.034 ммоль) в DMF (7.5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали H₂O, затем рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 24 г; подвижная фаза: от 0.2% NH₄OH, 2% MeOH, 98% DCM до 0.5% NH₄OH, 5% MeOH, 95% DCM). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 395 мг фракции интермедиата, которую растворяли в ACN (15 мл). Раствор охлаждали до 5°C и добавляли HCl (4 М в диоксане) (473 мкл; 1.89 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 3 ч и осадок фильтровали и сушили с получением 203 мг (54%) соединения 145, Т.пл.: смола при 216°C (блок Kofler).

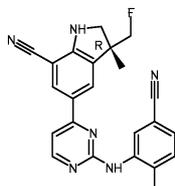
Получение соединения 146



Соединение 146 получали, следуя процедуре, аналогичной процедуре, используемой для получения соединения 145, начиная с соединения 1 и 4-метил-1-морфолинуксусной кислоты. Получали 86 мг (22%) соединения 146, смола при 186°C (блок Kofler).

Пример С10.

Получение соединения 164

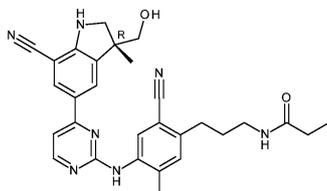


Диэтиламиносеры трифторид (0.247 мл; 2.02 ммоль) добавляли к раствору соединения 1 (200 мг; 0.504 ммоль) в THF (7 мл) при -78°C. Через 2 ч снова добавляли диэтиламиносеры трифторид (0.247 мл;

2.02 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь выливали на лед. Полученный осадок отфильтровывали. Маточный слой подщелачивали карбонатом калия и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (50 г, 15-40 мкм, твердый осадок, элюент: DCM/MeOH: 100/0-95/5). Чистые фракции смешивали и растворитель выпаривали. Полученный остаток (0.05 г) очищали методом хиральной SFC (стационарная фаза: диэтиламинопропил, 5 мкм, 150×21.2 мм, подвижная фаза: 85% CO₂, 15% MeOH). Чистые фракции смешивали, и растворитель выпаривали с получением 0.02 г (10%) соединения 164. Т.пл.=194°C (блок Kofler).

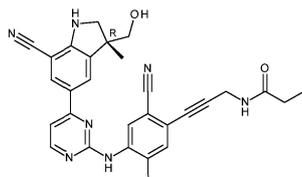
Пример С11.

Получение соединения 172



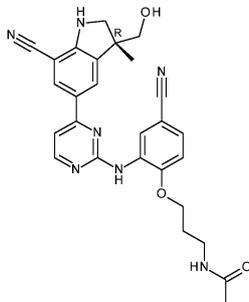
Смесь соединения 170 (39 мг; 0.086 ммоль), пропановой кислоты (0.095 мл; 0.0946 ммоль), NATU (36 мг; 0.0946 ммоль) и DIPEA (0.0445 мл; 0.258 ммоль) в DCM (0.8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор выливали в воду и экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiOH, с зернами неправильной формы, 4 г; подвижная фаза: DCM/MeOH: 100/0-95/5). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 20 мг (46%) соединения 172. Т.пл = 193°C (блок Kofler).

Получение соединения 176



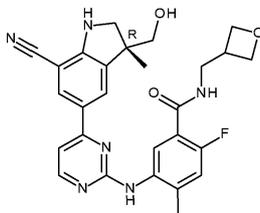
Соединение 176 синтезировали способом, аналогичным способу, используемому для получения соединения 172, начиная с соединения 171 (21 мг; 20%).

Получение соединения 181



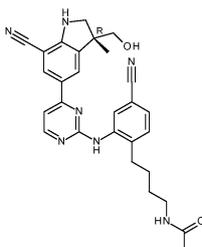
Соединение 181 синтезировали способом, аналогичным способу, используемому для получения соединения 172, начиная с соединения 180 (4 мг; 18%).

Получение соединения 183



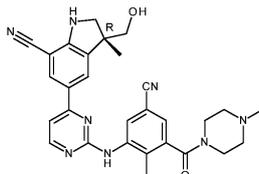
Соединение 183 синтезировали способом (растворитель: DCM/THF/DMF: 50/50/5), аналогичным способом, описанному для получения соединения 172, начиная с соединения 182 (280 мг; 65%; Т.пл. = 209°C; DSC).

Получение соединения 185



Соединение 184 синтезировали способом (растворитель: DCM/THF), аналогичным способом, используемому для получения соединения 172, начиная с соединения 184 (35 мг; 45%; Т.пл. = смола при 156°C; блок Kofler).

Получение соединения 203



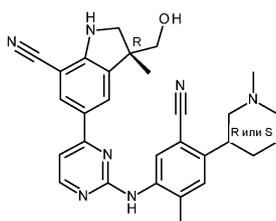
Смесь соединения 201 (260 мг; 0.38 ммоль), 1-метилпиперазина (63 мкл; 0.57 ммоль), НАТУ (159 мг; 0.42 ммоль) и DIEA (265 мкл; 1.52 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали DCM. Органический слой фильтровали через Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали (180 мг) хроматографией на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 10 г; подвижная фаза: градиент от 0.3% NH₄OH, 3% MeOH, 97% DCM до 1.5% NH₄OH, 15% MeOH, 85% DCM). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали ACN и осадок фильтровали и сушили с получением 72 мг (36% соединения 203. Т.пл.: 294°C (DSC).

Соединения в таблице ниже получали способом, аналогичным способу, описанному для получения соединения 203, начиная с соответствующих исходных веществ.

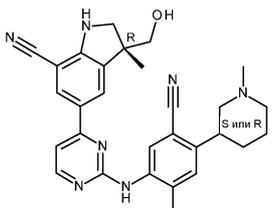
Номер Соединения	Структура	Кол-во	Выход
Соединение 204	 из Соединения 201 и интермедиата 524	78 мг	40 %
Соединение 205	 из Соединения 202 и морфолина-d8	331 мг	38 %
Соединение 206	 из Соединения 202 и 1-циклопропилпиперазина	205 мг	71 %
Соединение 207	 М.П.: 268°C (DSC) из Соединения 202 и 1-(оксетан-3-ил)пиперазина	200 мг	67 %

Пример С12.

Получение соединения 178



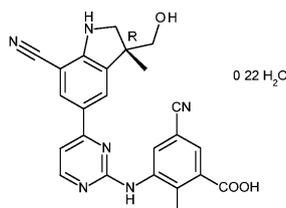
и соединения 179



Соединение 178 и соединение 179 получали в результате очистки методом хиральной SFC (стационарная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO₂, 50% EtOH (0.3% iPrNH₂)). Фракции, содержащие продукты, смешивали, и растворитель выпаривали с получением соответственно 47 мг соединения 178 и 43 мг соединения 179.

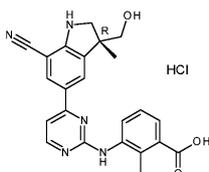
Пример С13.

Получение соединения 201



Раствор LiOH H₂O (77 мг; 1.83 ммоль) в дистиллированной воде (2 мл) добавляли к раствору соединения 8 (166 мг; 0.365 ммоль) в THF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь подкисляли 6 N водным раствором HCl, разбавляли ACN и концентрировали. Остаток кристаллизовали из смеси вода/ACN. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 118 мг (72%) соединения 201. Т.пл.: 220°C (смола, блок Kofler).

Получение соединения 202



Соединение 202 получали способом, аналогичным способу, используемому для получения соединения 501, начиная с интермедиата 522 (491 мг; 84%). Аналитическая часть LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

Измерения в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, как определено 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 находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т.д.) с целью получения ионов, дающих возможность определения номинального моноизотопного молекулярного веса (MW) соединений. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения. Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иное, в таблице данных указанных молекулярный ион соответствует [M+H]⁺ (протонированная молекула) и/или [M-H]⁻ (депротонированная молекула). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т.е. [M+NH₄]⁺, [M+HCOO]⁻ и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl и т.д.) описанное значение представляет собой значение, полученное для наименьшей изотопной массы. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом. Далее, в настоящем описании "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "RT" комнатная температура, "ВЕН" означает мос-

тиковый гибрид этилсилоксан/диоксид кремния, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочно-сти, "DAD" означает детектор на диодной матрице.

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Время анализа
					Т колонки	
Способ 1	Waters: Acquity UPLC® -DAD и Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 мкм, 2.1 x 100 мм)	A: 95 % CH ₃ COONH ₄ 7мМ / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84.2 % А за 0.49 мин, до 10.5 % А за 2.18мин, 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	
Метод 2	Waters: Acquity UPLC® H-Class – DAD и SQD 2	Waters: BEH C18 (1.7 мкм, 2.1 x 100 мм)	A: 95 % CH ₃ COONH ₄ 7мМ / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 84.2 % А до 10.5 % А за 2.18 мин, удерживание в течение 1.94мин, отбратно до 84.2 % А за 0.73 мин, удерживание в течение 0.73 мин.	0.343	6.1
					40	
Метод 3	Agilent 1200 оснащенная MSD 6110	Agilent TC-C18 (5 мкм, 2.1 x 50 мм)	A: H ₂ O (0.1 % TFA), B: CH ₃ CN (0.05% TFA)	90 % А удерживание в течение 0.80 мин, затем от 90 % А до 20 % А за 3.7 мин, удерживание в течение 3.00 мин, обратно до 90 % А за 2.00 мин.	0.8	10
					50	
Метод 4	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD и QDa	BEH®-C18 (1.7 мкм, 2.1 x 1000 мм)	A: 95 % CH ₃ COONH ₄ 7мМ /5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 95 % А до 5 % А за 1 мин, удерживание в течение 1.6 мин, обратно до 95 % А за 1.2 мин, удерживание в течение 0.5 мин.	0.5	3.3
					40	
Метод 5	Agilent 1200 оснащенная MSD 6110	XBridge Shield RP18 (5 мкм, 2.1x50 мм)	A: H ₂ O (0.05 % NH ₃ ·H ₂ O), B: CH ₃ CN	100 % А удерживание в течение 1.00 мин, затем от 100 % А до	0.8	10

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Время анализа
					Т колонки	
				40 % А за 4.00 мин, затем от 40 % А до 5 % А за 2.50 мин, обратно до 100 % А за 2.00 мин.	40	
Метод 6	Waters: Micromass ZQ2000 – Waters Acquity UPLC система, оснащенная PDA детектором	Acquity HST - C 18 (1.8 мкм, 2.1 x 100 мм)	А: 95 % Вода (с 0.1 % CH ₃ COOH), В: CH ₃ CN (с 0.1 % CH ₃ COOH)	95 % А удерживание в течение 0.4 мин, затем от 95 % А до 5 % А за 5.2 мин, удерживание в течение 0.8 мин.	0.4	6.4
					40	
Метод 7	Agilent 1100	ACE C18 колонка (3 мкм, 3.0 x 50 мм)	А: 95% Вода (с 0.05% TFA), В: CH ₃ CN	От 95 % А до 0 % А за 5.2 мин	2.2	6.4
					50	
Метод 8	Agilent 1200 оснащенная MSD 6110	Phenomenex Luna-C18, 50×2 мм, 5 мкм	А : H ₂ O (0.1% TFA), В: CH ₃ CN (0.05 % TFA)	100 % А удерживание в течение 1 мин, затем от 100 % А до 40 % А за 4 мин, затем от 40 % А до 15 % А за 2.5 мин, затем обратно до 100 % А за 2 мин, удерживание в течение 0.5 мин.	0.8	10
					50	
Метод 9	Agilent 1200 оснащенная MSD 6110	Phenomenex Luna-C18, 50×2 мм, 5 мкм	А :H ₂ O (0.1 % TFA, В:CH ₃ CN (0.05 % TFA)	90 % А удерживание в течение 0.8 мин, затем от 90 % А до 20 % А за 3.7 мин, удерживание в течение 2 мин, обратно до 90 % А за 2 мин, удерживание в течение 0.5 мин	0.8	10
					50	
Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Время анализа
Метод 10	Agilent 1290 Infinity DAD LC/MS G6110A	Phenomenex Kinetex C18 (50 x 2.1 мм, 1.7 мкм)	А: 0.1% HCOOH в H ₂ O В: CH ₃ CN	От 90 % А до 10% А за 1.5 мин, удерживание в течение 0.4 мин, до 90 % А за 0.1 мин.	1.5	2.0
					60	
Метод 11	Agilent 1100 series DAD LC/MS G1956A	YMC ODS-AQ C18 (50 x 4.6 мм, 3.0 мкм)	А: 0,1 % HCOOH в H ₂ O В: CH ₃ CN	От 95 % А до 5 % А за 4.8 мин, удерживание в течение 1.0 мин, до 90 % А за 0.2 мин.	2.6	6.0
					35	
Метод 12	Agilent 1290 Infinity DAD TOF-LC/MS G6224A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4.6 мм, 3 мкм)	А: 0,1 % HCOOH в H ₂ O В: CH ₃ CN	От 95 % А до 5 % А за 4.8 мин, удерживание в течение 1.0 мин, до 95 % А за 0.2 мин.	2.6	6.0

В таблице: коды способов LCMS (поток выражен в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах).

Температуры плавления.

Для ряда соединений температуры плавления (MP) определяли с применением DSC1 (Mettler-Toledo). Температуры плавления измеряли с градиентом 10°С/мин. Максимальная температура составляла 350°С. Указанные значения являются пиковыми значениями. Указаны в таблице как DSC.

Для ряда соединений температуры плавления получали с применением блока (термостенда) Кофлера (обозначенного (К) в аналитической таблице), который состоит из нагретой пластины с линейным градиентом температуры, скользящей стрелки и температурной шкалы в градусах Цельсия.

Для ряда соединений температуры плавления получали с применением Melting Point Apparatus WRS-2A (обозначенного WRS-2A в аналитической таблице). Температуры плавления измеряли с градиентом температуры 5°C в 1 мин, начиная от комнатной температуры до максимального значения 320°C.

Для ряда соединений температуры плавления получали с применением прибора Mettler Toledo MP50 (обозначенного MP50 в аналитической таблице). Температуры плавления измеряли с градиентом температуры 10°C в 1 мин, начиная с 50°C (время ожидания 10 с) до максимального значения 300°C.

№ Соед.	Т. пл. (°C)	Метод МР	Rt	[M+H] ⁺	LCMS Способ
1	222	DSC	2.71	397	1
2	-	-	2.82	504	1
3	-	-	2.95	506	1
4	193	DSC	2.23	429	1
5	115 (смола)	К	2.17	508	1
6	148 (смола)	К	2.49	504	1
7	215	DSC	3.01	424	1
8	184	К	2.44	443	1
9	120 (смола)	К	3.17	541	1
10	215	К	3.01	439	1
11	215	DSC	2.74	415	1
12	159	К	2.64	471	1
13	194	К	3.13	453	1
14	162	К	2.76	483	1
15	110 (смола)	К	1.32	439	4
16	162 (смола)	К	3.10	441	1
17	148	К	2.44	450	1
18	263	DSC	2.41	492	1
19	284	DSC	3.21	537	1
20	-	-	2.25	482	1
21	-	-	3.74	515	6
22	-	-	3.16	548	6
23	>260	К	2.67	520	6
24	-	-	3.93	452	6
25	-	-	3.26	505	6
26	195	DSC	2.72	396	6
27	289	DSC	3.04	405	6
28	-	-	3.15	534	6
29	210	DSC	3.35	426	1
30	224	DSC	3.14	456	1
31	295	DSC	2.79	413	1
32	274	DSC	2.97	417	1

037358

33	239	DSC	3.13	422	1
34	184	К	3.06	466	1
35	192	К (смола)	3.40	531	1
36	263	К	2.99	510	1
37	221	К	2.88	525	1
38	190	К	2.54	486	2
39	173	К (смола)	2.73	505	2
40	236	К	2.41	452	2
41	>260	К	2.40	503	1
42	183	К	3.49	506	1
43	237	К	2.43	539	1
44	168	К	2.39	465	1
45	169	К	3.06	466	1
47	>250	К	3.28	440	1
48	>250	К	3.28	440	1
49	172	К	3.29	460	1
50	190	К	2.65	566	1
51	200	К	3.29	484	1
52	217	К	3.34	476	1
53	245	К	2.51	477	1
54	154	К	2.69	477	1
55	135	К (смола)	2.72	560	1
56	170	К	2.70	463	1
57	188	К	3.06	466	1
58	183	К	2.38	532	1
59	267	DSC	3.12	507	1
60	132	К (смола)	2.38	513	1
61	-	-	2.70	516	1
62	228	DSC	2.29	434	1
63	262	К	2.37	463	1
64	160	DSC	2.18	464	1
65	218	К	2.45	397	2
66	165	К	2.74	457	1
67	188	DSC	2.19	508	1

037358

68	-	-	2 19	546	1
69	157	DSC	2 87	450	1
70	237	DSC	2 97	451	1
71	210	DSC	2 97	423	1
72	189	DSC	3 20	464	1
73	201	DSC	2 55	466	1
74	124	K	2 86	455	1
75	228	K	2 75	481	1
76	-	-	3 37	484	2
77	-	-	2 85	484	2
78	-	-	4 15	483	6
79	-	-	5 55	491	6
80	192	K	3 81	489	6
81	-	-	3 67	518	6
82	-	-	4 68	507	6
83	-	-	3 69	532	6
84	-	-	4 82	436	6
85	-	-	5 10	484	6
87	-	-	3 71	532	6
88	-	-	5 83	450	6
89	-	-	3 72	548	6
90	-	-	5 47	454	6
91	-	-	3 46	502	6
92	-	-	5 91	519	6
93	-	-	3 77	532	6
94	-	-	3 62	527	6
95	-	-	3 50	548	6
96	-	-	4 97	468	6
97	-	-	4 59	491	6
98	-	-	3 77	530	6
99	120	K (смола)	4 15	515	1
100	171	K	3 61	450	1
101	104	K (смола)	3 76	489	1
102	112	K (смола)	4 01	434	1

037358

103	126	К (смола)	3.66	476	1
104	176	К	3.12	420	2
105	>250	К	3.20	505	1
106	208	К	3.56	464	1
107	176	К	3.22	436	1
108	>260	К	2.97	533	1
109	152	К	2.93	449	1
110	-	-	4.95	505	5
111	219	К	2.65	455	1
112	>260	К	2.77	507	1
113	178	К	2.62	558	1
114	206	К (смола)	2.54	558	1
115	-	-	5.04	533	5
116	-	-	5.10	533	5
117	-	-	5.01	545	5
118	-	-	5.65	539	5
119	-	-	5.07	547	5
120	-	-	5.19	545	5
121	193	К	5.03	543	5
122	-	-	3.22	544	3
123	287	К	3.62	545	3
124	-	-	5.07	534	5
125	213	К	2.98	439	1
126	200	К	3.25	467	1
127	158	К	3.01	499	1
128	156	К (смола)	3.37	495	1
129	190	К	2.70	397	1
130	264	К	2.71	397	1
131	174	К	2.71	397	1
132	234	К	2.70	397	1
133	262	К	2.71	397	1
134	190	К	2.71	397	1
135	166	К (смола)	2.91	425	1
136	219	К	2.76	397	1

137	290	DSC	2.60	454	1
138	-	-	2.67	468	1
139	202	К (смола)	2.90	496	1
140	180	К (смола)	3.01	544	1
141	212	К (смола)	2.57	468	2
142a	138	DSC	2.11	483	1
142b	214	DSC	2.18	483	1
143	>270	К	2.18	477	1
144	-	-	2.17	477	1
145	216 (смола)	К	2.61	573	1
146	186 (смола)	К	2.85	524	1
147	-	-	1.32	415	7
148	231	DSC	2.43	422	1
149	-	-	3.27	444	9
150	-	-	3.67	404	8
151	122	-	2.75	430	9
152	229	DSC	2.43	420	1
153	144 (смола)	К	2.38	413	1
154	250	WRS-2A	3.02	446	9
155	218	DSC	2.38	447	1
156	206	DSC	2.58	489	2
157	235	DSC	2.5	489	2
158	-	-	2.16	512	1
159	140 (смола)	К	2.23	528	1
160	206	К	2.43	443	1
161	245	DSC	2.28	498	1
162	143	DSC	2.63	473	1
163	150	К	2.04	498	1
164	194	К	2.95	399	2
165	224	DSC	2.41	451	1
166	116	DSC	2.15	516	1
167	239	DSC	2.15	516	1
130	264	К	2.71	397	1
131	174	К	2.71	397	1

132	234	К	2.70	397	1
133	262	К	2.71	397	1
134	190	К	2.71	397	1
135	166	К (смола)	2.91	425	1
136	219	К	2.76	397	1
137	290	DSC	2.60	454	1
138	-	-	2.67	468	1
139	202	К (смола)	2.90	496	1
140	180	К (смола)	3.01	544	1
141	212	К (смола)	2.57	468	2
142a	138	DSC	2.11	483	1
142b	214	DSC	2.18	483	1
143	>270	К	2.18	477	1
144	-	-	2.17	477	1
145	216 (смола)	К	2.61	573	1
146	186 (смола)	К	2.85	524	1
147	-	-	1.32	415	7
148	231	DSC	2.43	422	1
149	-	-	3.27	444	9
150	-	-	3.67	404	8
151	122	-	2.75	430	9
152	229	DSC	2.43	420	1
153	144 (смола)	К	2.38	413	1
154	250	WRS-2A	3.02	446	9
155	218	DSC	2.38	447	1
156	206	DSC	2.58	489	2
157	235	DSC	2.5	489	2
158	-	-	2.16	512	1
159	140 (смола)	К	2.23	528	1
160	206	К	2.43	443	1
161	245	DSC	2.28	498	1
162	143	DSC	2.63	473	1
163	150	К	2.04	498	1
164	194	К	2.95	399	2

037358

165	224	DSC	2 41	451	1
166	116	DSC	2 15	516	1
167	239	DSC	2 15	516	1
168	246	DSC	2 42	503	1
169	256	DSC	2 41	503	1
170	207	K	2 11	454	1
171	249	K	2 19	450	2
172	193	K	2 49	510	1
173	183	DSC	2 57	510	1
174	211	DSC	2 66	498	1
175	226	K	2 24	494	1
176	-	-	2 56	506	1
177	222	DSC	2 38	494	1
178	230	K	2 27	494	2
179	188 (смола)	K	2 26	494	2
180	194 (смола)	K	2 16	456	1
181	-	-	2 44	498	1
182	-	-	0 82	434	4
183	209	DSC	2 33	503	1
184	134 (смола)	K	2 15	454	1
185	156 (смола)	K	2 41	496	1
186	172	DSC	2 44	472	2
187	240	DSC	2 37	503	1
188	190	K	2 56	477	1
189	239	K	2 43	452	1
190	128	K	2 63	452	1
191	122	WRS-2A	2 42	438	9
192	250	WRS-2A	2 47	469	9
193	188 (смола)	K	2 32	427	1
194	193	DSC	2 88	524	2
195	210	K	2 70	484	1
196	240	K	2 84	502	1
197	223	DSC	2 99	499	1
198	222	DSC	2 98	501	1

199	170 (смола)	K	2 53	513	1
200	260	K	2 75	455	1
201	220 (смола)	K	1 78	441	1
203	294	DSC	2 23	523	1
204	297	DSC	2 23	526	1
205	201	K	2 28	493	1
206	238	DSC	2 53	524	1
207	268	DSC	2 15	540	1
208	234	DSC	2 59	462	2
209	254	DSC	3 12	457	1
210	-	-	2 34	441	9
211	160 (смола)	K	2 65	438	1
212	168	K	2 78	474	1
213	304	WRS-2A	4 66	398	8
214	252	K	4 08	430	8
215	225	DSC	2 38	402	1
216	108 (смола)	K	2 25	455	1
217	151	DSC	2 18	459	1
218	115 (смола)	K	2 49	441	1
219	181	DSC	2 86	477	1
220	140	K	2 65	459	1
221	181	MP50	2 17	485	11
222	-	-	0 59	471	10
223	129	DSC	2 38	496	1
224	238	K	2 98	482	1
225	181	MP50	2 17	452	11
226	298	MP50	2 36	495	11
227	223	MP50	3 64	488	11
228	170	MP50	2 26	470	11
229	207	DSC	2 83	484	1
230	-	-	2 45	514	11
231	-	-	2 45	514	11
232	167	DSC	2 61	500	2
233	162	DSC	2 76	500	1
234	192	DSC	2.41	485	2
235	133	MP50	2.36	471	12
236	249	K	2.39	499	1
237	-	-	2.12	427	1
238	-	-	2.12	427	1
239	116 (смола)	K	2.05	415	1
240	259	K	2.57	479	1

В таблице: № Соед. обозначает номер соединения; время удерживания (Rt) в мин; MP означает температуру плавления (°C); разл. означает разложение; n.d. означает данные не определены.

Оптическое вращение (OR).

Оптическое вращение измеряли при помощи поляриметра, такого как, например, 341 Perkin Elmer, Autopol IV automatic polarimeter (Rodolph research analytical) или P-2000 (Jasco).

Удельное оптическое вращение (OR): $[\alpha]_{\lambda}^{\theta} = (100 \times \alpha) / (c \times l)$, где α (измеренный угол вращения) обозначает угол вращения, на который отклоняет плоскость поляризации при прохождении поляризованного света раствор с массовой концентрацией c и толщиной слоя жидкости l . Концентрация выражена в граммах на 100 мл раствора; толщина слоя l выражена в дециметрах и равна 1.000 дм.

θ - температура (°C) и λ - длина волны используемого света.

Если не указано иное, температура равна 20°C и используется D-линия натрия (589 нм).

Данные OR: растворитель: DMF (если не указано иное); температура: 20°C (если не указано иное); длина волны: 589 нм (если не указано иное); "Конц." означает концентрацию образца в граммах на 100 мл; "OR" означает оптическое вращение (удельное вращение); "№ Соед." означает номер соединения.

037358

№ Соед.	OR (°)	Конц.
1	+ 48.33	0.3
2	+ 21.17	0.227
3	+ 17.21	0.215
4	+ 8.89	0.225
7	+ 27.2	0.261
8	+ 21.43	0.28
9	+ 29.92	0.264
10	+ 50	0.25
11	+ 43.61	0.342
12	+ 57.28	0.183
13	+ 64.29	0.28
14	+ 49.12	0.34
15	+ 35.19	0.27
16	+ 68.64	0.22
17	+ 18.08	0.26
18	+ 9.51	0.284
19	+ 47.99	0.292
20	+ 29.2	0.25
45	+ 32.5	0.2
48	+ 29.63	0.27
57	- 35.2	0.25
59	+ 28.51	0.245
60	+ 15.2	0.25
61	+ 13.2	0.25
62	+ 15.84	0.227
63	+5.49	0.255
64	+ 20.63	0.16
65	-43.85	0.26
66	+ 60.43	0.23
67	+ 16.5	0.273
68	+ 16.15	0.26
69	+ 17.31	0.26
70	+ 17.31	0.26
71	+ 36.36	0.253
72	+ 21.60	0.25
73	+ 19.33	0.3
74	+ 34.75	0.259
75	+ 28.18	0.33
125	+ 70.57	0.35
126	+ 74.52	0.231
127	+ 73	0.2
128	+ 100	0.2
129	+ 63.33	0.21
130	+ 52.08	0.221
131	+ 30.81	0.214
132	+ 43.6	0.241
133	+ 43.86	0.207
134	+ 36.19	0.21
135	+ 23.08	0.26
137	+51.55	0.258
138	+54.55	0.275
139	+58.54	0.205
140	+35.65	0.292
141	+87.5	0.28
142a	+38.04	0.276
142b	+69.96	0.273
143	+65.15	0.264
144	-64.35	0.264
145	+74.44	0.266
146	+17.45	0.275
148	+9.44	0.339
149	+13.21	0.106 (MeOH)
150	+11.67	0.3

037358

151	+8.33	0.3 (MeOH)
152	+13.01	0.269
153	+61.94	0.258
154	+8.08	0.099 (MeOH)
155	+11.07	0.262
156	+12.41	0.29
157	+9.16	0.251
158	+12 (при 436 нм)	0.25
159	+8.45	0.296
160	+10.17	0.295
161	+10.77	0.26
162	+9.23	0.26
164	+43.6	0.25
165	+13.31	0.338
166	+12	0.275
167	+9.42	0.276
168	+4.12	0.267
169	+20.56	0.248
170	+54	0.25
171	+54.8	0.25
173	+29.62	0.26
174	+31.79	0.28
175	+34.64	0.28
176	+25.94	0.266
178	+9.66	0.29
179	+57.14	0.28
180	+17.49	0.263
183	+12.5	0.256
184	+34.2	0.269
185	+31.52	0.257
186	+7.58	0.264
187	+21.43	0.266
188	+ 26.18	0.275
189	+ 21.14	0.175
190	+ 29.42	0.258
191	+ 40	0.105 (MeOH)
192	+28	0.1 (MeOH)
193	+34.58	0.24
194	+22.91	0.227
195	+21.05	0.285
196	+28.46	0.26
200	+31.37	0.271
201	+29.44	0.248
203	+27.89	0.251
204	+27.09	0.251

205	+10.04	0.259
206	+9.73	0.298
207	+10.76	0.288
208	+18.29	0.257
209	+47.92	0.288
211	+80.43	0.281
212	+58.7	0.23
213	+31.11	0.135 T=24°C
214	+14.29	0.238
215	+14.62	0.26
216	+10.07	0.278
217	+11.54	0.26
218	+12.69	0.26
219	+8.63	0.255
220	+10.94	0.256
221	+13.72	0.277
222	+18.39	0.261
223	+46.55	0.29
224	+44.17	0.24
225	+34.16	0.322
226	+34.2	0.2 (MeOH)
227	+39.3	0.23 (MeOH)
228	+44.2	0.16 (MeOH)
229	+50.33	0.302
232	+40.15	0.269
233	+46.85	0.254
234	+15.75	0.254
235	+20.27	0.301
236	+ 12.4	0.258

Метод SFC-MS.

Общая процедура метода SFC-MS.

Измерение методом SFC проводили с использованием сверхкритической системы для аналитической флюидной хроматографии (SFC), состоящей из двойного насоса для доставки диоксида углерода (CO₂) и модификатора, автосамплера, термостата колонок, детектора на диодной матрице, оснащенного ячейкой потока под высоким давлением до 400 бар. В случае конфигурации с масс-спектрометром (MS) поток из колонки поступает в (MS). В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т.д.) с целью получения ионов, дающих возможность определения номинальной мономерной массы (MW) соединений. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Аналитические методы SFC-MS (скорость потока представлена в мл/мин, температура колонки (T) представлена в °C, время анализа представлено в минутах, обратное давление (BPR) в барах

Номер метода	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Время анализа
				T колонки	BPR
1	Колонка Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100 x 4.6 мм)	A:CO ₂ B: MeOH(0.3 % iPrNH ₂)	35 % B удерживание в течение 6 мин	3.5-35	6 ----- 103

Аналитические данные SFC-MS - Rt означает время удерживания (в минутах), метод относится к методу, используемому для (SFC) MS-анализа энантимерно чистых соединений

№ Соед.	Rt	Хиральная степень чистоты в области УФ, %	Номер метода
232	2.59	100	1
233	2.20	98.79	1

ЯМР.

Эксперименты по ЯМР проводили с применением спектрометра на 500 МГц Bruker Avance 500 III с использованием внутреннего дейтериевого лока и оснащенного головкой для тройного инверсного датчика TXI (1H, 13C, 15N), или с использованием спектрометра Bruker Avance DRX 400 при температуре окружающей среды с использованием внутреннего дейтериевого лока и оснащенного головкой для двойного инверсного датчика SEI (1H, 13C) с Z-градиентами, и спектры регистрировали при 400 МГц

для протона и 100 МГц для углерода. Химические сдвиги (δ) приведены в частях на миллион (ppm). Значения J выражены в Гц.

Соединение 1: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.92 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.36 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.98 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J=10.7 Hz, 5.3 Hz, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H, частично перекрывается с пиком растворителя), 3.29 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

Соединение 4: ^1H NMR (500 MHz, DMSC- d_6): δ 8.80 (s, 1H), 8.33-8.37 (m, 2H), 8.20 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.9 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.95 (br s, 1H), 3.70 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.42 (dd, J=9.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H, частично перекрывается с пиком растворителя), 3.27 (d, J=9.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

Соединение 45: ^1H NMR (500 MHz, DMSC- d_6): δ 8.62 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.7 Hz, 2.7 Hz, 1H), 5.01 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 3H), 3.46 (dd, J=10.7 Hz, 5.3 Hz, 1H), 3.42-3.34 (m, 4H), 3.31-3.37 (m, 1H, частично перекрывается с пиком растворителя), 1.30 (s, 3H).

Соединение 66: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.77 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.97 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=10.7 Hz, 5.3 Hz, 1H), 3.38 (dd, J=10.7 Hz, 5.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (d, J=10.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H).

Соединение 68: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.99 (br t, J=5.2 Hz, 1H), 3.69 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H, частично перекрывается с пиком растворителя), 3.29 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 2.81 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.87 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 1.78 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 1.58-1.73 (m, 2H), 1.27 (s, 3H).

Соединение 73: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.5 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 3H), 5.04 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.68 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=10.7 Hz, 5.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J=10.4 Hz, 5.3 Hz, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H, частично перекрывается с пиком растворителя), 3.21 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

Соединение 74: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.92 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (dd, J=7.9 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.35 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.97 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J=10.4 Hz, 5.3 Hz, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H, частично перекрывается с пиком растворителя), 3.27-3.31 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.79 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.78 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H).

Соединение 110: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.15 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.52 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.33 (s, 6H).

Соединение 125: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.90 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.38 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.00-4.14 (m, 2H), 3.62 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.39 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

Соединение 138: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.47 (br s, 1H), 8.51 (br s, 2H), 8.47 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.57-8.03 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 5.20-7.15 (m, 1H), 4.35 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.95-4.09 (m, 1H), 3.73 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.25 (d, J=7.3 Hz, 3H).

Соединение 137: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.24 (br s, 1H), 8.45 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.36 (br s, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 6.34 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.76-3.89 (m, 2H), 3.70 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.42 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

Соединение 148: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.30 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (br d, J=5.4 Hz, 1H), 7.02 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.99 (br t, J=5.0 Hz, 1H), 3.67 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.28 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

Соединение 155: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.86 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.12-8.20 (m, 1H), 8.10 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.01 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=11.3 Hz, 1H), 5.01 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.41 (dd, J=10.7, 5.7 Hz, 1H), 3.34 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

Соединение 156: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.53 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 7.93-8.06 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.93 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.72 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.40 (br dd, J=10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.29 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 2.81 (d, J=4.4 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.67-0.91 (m, 4H).

Соединение 232: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.45-8.56 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.22 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 5.23-5.42 (m, 1H), 5.05-

5.17 (m, 1H), 4.97 (br t, J=5.0 Hz, 1H), 3.71 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.38 (br dd, J=10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.28-3.33 (m, 2H, частично перекрывается с пиком растворителя), 3.25 (br dd, J=9.8, 6.6 Hz, 1H), 2.74-2.95 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

Фармакологическая часть.

Биологический анализ А. Ингибирование активности аутофосфорилирования рекомбинантной человеческой NF-каппаВ-индуцируемой киназы (NIK/MAP3K14) (AlphaScreen®).

Активность аутофосфорилирования NIK/MAP3K14 измеряли с использованием формата AlphaScreen® (α -screen) (Perkin Elmer). Все тестируемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) и дальнейшие разведения осуществляли в аналитическом буфере. Конечная концентрация DMSO составила в анализах 1% (об./об.). Аналитический буфер представлял собой 50 мМ Tris, pH 7.5, содержащий 1 мМ EGTA (этиленгликоль-тетрауксусная кислота), 1 мМ DTT (дитиотреитол), 0,1 мМ Na₃VO₄, 5 мМ MgCl₂, 0,01% Tween® 20. Анализы проводили в 384-луночных планшетах Alphaplates (Perkin Элмер). Инкубационная смесь состояла из соединения, 25 мкМ аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и 0,2 нМ NIK/MAP3K14. Инкубации инициировали добавлением GST-меченого фермента NIK/MAP3K14, проводили в течение 1 ч при 25°C и прекращали добавлением стоп-буфера, содержащего анти-фосфо-IKK Ser176/180 антитело. Частицы белка А в качестве акцептора и частицы глутатиона в качестве донора добавляли перед считыванием с использованием ридера EnVision® Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer). Сигнал из лунок, содержащих бланковые образцы, вычитали из сигналов, полученных из всех других лунок, и контроля против Log₁₀ концентрации соединения.

Биологический анализ В. Влияние соединений на уровни Р-IKK α в клетках L363 (множественная миелома с транслокацией, которая увеличивает экспрессию NIK).

Все тестируемые соединения растворяли в DMSO, и дальнейшие разведения проводили в культуральной среде. Конечная концентрация DMSO составила 1% (об./об.) в клеточных анализах. Человеческие клетки L363 (АТСС) культивировали в среде RPMI 1640, дополненной GlutaMax и 10% фетальной телячьей сывороткой (РАА). Клетки, как правило, поддерживали при плотностях 0,2×10⁶ клеток на мл - 1×10⁶ клеток на мл при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Клетки пересевали два раза в неделю, расщепляя для получения низкой плотности. Клетки высевали в 96-луночные планшеты (Nunc 167008) при 2×10⁶ на мл среды в объеме 75 мкл на лунку плюс 25 мкл 1 мкг/мл рекомбинантного человеческого фактора активации В-клеток (BAFF/BLyS/TNFSF13B). Высеванные клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 ч. Добавляли лекарственные средства и/или растворители (20 мкл) до конечного объема 120 мкл. После 2 ч обработки планшеты удаляли из инкубатора и лизис клеток осуществляли путем добавления 30 мкл 5× лизирующего буфера с последующим встряхиванием на планшетном шейкере при 4°C в течение 10 мин. В конце этой инкубации лизированные клетки центрифугировали при 800 × g в течение 20 мин при 4°C и лизат оценивали в отношении уровней Р-IKK α с помощью сэндвич-иммуноанализа, проводимого на планшетах Mesoscale, покрытых анти-кроличьими антителами. В рамках эксперимента результаты для каждой обработки представляли среднее значение из 2 повторных лунок. Для целей первоначального скрининга соединения тестировали с использованием кривой разведения в 8 точках (серийные разведения 1:3). Для каждого эксперимента контрольные образцы (содержащие MG132 и BAFF, но не содержащие тестируемого лекарственного средства) и бланковую инкубацию (содержащую MG132 и BAFF, и 10 мкМ ADS125117, испытываемая концентрация, которая, как известно, дает полное ингибирование) обрабатывали параллельно. Значение бланковой инкубации вычитали из всех значений контролей и образцов. Для определения IC₅₀ сигмоидальную кривую подгоняли к графику% ингибирования контрольных уровней Р-IKK α против Log₁₀ концентрации соединения.

Примечание: соединения 237 и 238 тестировали при максимальной верхней концентрации 823 нМ.

Биологический анализ С. Определение антипролиферативной активности на клетках множественной миеломы JJN-3 (с транслокацией, которая увеличивает экспрессию NIK) и KMS12-BM (NIK WT).

Все тестируемые соединения растворяли в DMSO, и дальнейшие разведения проводили в культуральной среде. Конечная концентрация DMSO составила 0,3% (об./об.) в анализах клеточной пролиферации. Жизнеспособность оценивали с использованием набора для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo cell viability assay kit (Promega). Человеческие клетки JJN-3 и KMS12-BM (DSMZ) культивировали в среде JPMI 1640, дополненной 2 мМ L-глутамин и 10% фетальной телячьей сывороткой (РАА). Клетки, как правило, содержали в виде суспензионных клеток при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Клетки пересевали с плотностью посева 0,2×10⁶/мл два раза в неделю. Клетки высевали в черные 96-луночные планшеты с обработанной поверхностью для адгезии клеток (Perkin Elmer). Плотности, используемые для посева, составляли от 15000 (JJN3) до 20000 (KMS12BM) клеток на лунку в общем объеме 135 мкл среды. Добавляли лекарственные средства и/или растворители (15 мкл) до конечного объема 150 мкл. После 96 ч обработки планшеты удаляли из инкубатора и оставляли для уравнивания при комнатной температуре в течение приблизительно 10 мин. В каждую лунку вносили 75 мкл реагента CellTiter-Glo, и затем закрывали (Perkin Elmer Topseal) и встряхивали на планшетном шейкере в течение 10 мин. Люминесценцию измеряли на приборе Topcount HTS (Perkin Elmer). В рамках

эксперимента результаты для каждой обработки представляли среднее значение из 2 повторных лунок. Для целей первоначального скрининга соединения тестировали с использованием кривой разведения в 9 точках (серийные разведения 1:3). Для каждого эксперимента контрольные образцы (не содержащие лекарственного средства) и бланковую инкубацию (содержащую клетки, считываемые во время добавления соединения) обрабатывали параллельно. Данные бланковой инкубации вычитали из всех значений контролей и образцов. Для каждого образца среднее значение для клеточного роста (в относительных световых единицах) выражено в виде процента от среднего значения для клеточного роста контроля.

Данные для соединений согласно изобретению, полученные в вышеуказанных анализах, приведены в табл. А (значения в таблице являются усредненными значениями по всем измерениям по всем партиям соединения), "n.c." означает не вычислено).

Таблица А

Соединение	Ингибирование аутофосфорилирования NIK (IC50 (нМ))	Ингибирование pIKK α _L-363 (IC50 (нМ))	Ингибирование пролиферации KMS-12 (IC50 (нМ))	Ингибирование пролиферации JLN-3 (IC50 (нМ))
1	1.8	2.2	5188	85
2	4.3	4.8	>10000	58
3	10.2	15.1	>10000	115
4	4.2	20.9	>10000	759
5	2511.9	>10000	n.d.	n.d.
6	446.7	>10000	n.d.	n.d.
7	5.8	n.d.	2512	148
8	1.3	32.4	>10000	87
9	10.7	8.1	10233	162
10	7.4	11.5	1227	67
11	1.8	6.0	>10000	617
12	4.1	25.7	4898	138
13	9.2	30.9	>10000	146
14	5.5	21.4	>10000	170
15	11.0	~269.1	>10000	117
16	15.5	15.5	550	258
17	1.1	6.8	479	56
18	2.6	20.0	~8128	407
19	27.5	38.9	>10000	1950
20	1.7	11.5	~1585	63
21	2.5	4.5	891	51
22	2.5	11.5	631	7
23	7.1	12.0	>10000	71
24	4.5	6.0	2818	13
25	3.6	33.9	589	12
26	3.7	n.d.	>10000	255
27	9.2	n.d.	>10000	106
28	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
29	17.4	n.d.	>10000	166
30	51.3	n.d.	>10000	>10000
31	5.3	n.d.	>10000	2344
32	4.0	n.d.	>10000	170
33	11.2	n.d.	>10000	85
34	20.9	n.d.	>10000	316
35	37.2	n.d.	7079	129
36	75.9	n.d.	6457	51
37	37.2	n.d.	4169	17
38	30.9	n.d.	>10000	182
39	7.4	n.d.	2344	87
40	8.7	n.d.	>10000	155
41	1.7	n.d.	110	13
42	309.0	n.d.	>10000	4266
43	2.5	n.d.	251	9
44	8.3	n.d.	>10000	219
45	9.1	37.2	>10000	490
47	15.1	n.d.	>10000	776
48	8.9	n.d.	>10000	447
49	24.6	n.d.	>10000	1622
50	3.0	n.d.	102	9
51	49.0	n.d.	>10000	363
52	41.7	n.d.	>10000	676
53	3.6	n.d.	1259	33
54	9.8	n.d.	>10000	275
55	15.5	n.d.	>10000	282
56	125.9	n.d.	>10000	1738
57	50.1	n.d.	>10000	>10000
58	2.6	n.d.	6761	85
59	23.4	n.d.	4074	129
60	2754.2	n.d.	n.d.	n.d.
61	11.0	n.d.	>10000	186
62	912.0	n.d.	n.d.	n.d.
63	1.7	n.d.	~5012	7

037358

64	1.8	18.2	1230	~246
65	4.1	103.1	>10000	1102
66	3.0	5.9	19	251
67	4.3	n.d.	>10000	~1698
68	0.8	1.9	1479	16
69	4.9	n.d.	>10000	1023
70	3.9	n.d.	>10000	2188
71	7.2	n.d.	>10000	148
72	11.0	n.d.	>10000	123
73	2.2	1.4	>10000	68
74	4.0	16.2	~1148	182
75	3.6	n.d.	~3311	105
76	186.2	n.d.	>10000	2344
77	46.8	n.d.	~2455	126
78	2.7	7.9	2042	87
79	47.9	75.9	~5129	91
80	15.2	208.9	1000	124
81	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
82	7.6	5.3	>10000	22
83	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
84	19.1	12.9	~7586	251
85	11.3	41.7	>10000	57
87	7.1	93.3	1175	35
88	85.1	n.d.	>10000	178
89	20.9	n.d.	>10000	~100
90	218.8	n.d.	>10000	>10000
91	7.2	n.d.	>10000	~107
92	138.0	n.d.	>10000	389
93	11.5	n.d.	>10000	83
94	9.8	n.d.	>10000	166
95	9.3	n.d.	>10000	129
96	9.1	n.d.	>10000	~81
97	45.7	n.d.	4365	59
98	128.8	n.d.	>10000	105
99	218.8	n.d.	8318	380
100	91.2	n.d.	>10000	1413
101	49.0	n.d.	1349	447
102	403.3	n.d.	>10000	3548
103	104.7	n.d.	>10000	3715
104	12.0	n.d.	>10000	2138
105	28.5	22.9	~6607	118
106	63.1	123.0	>10000	1622
107	41.7	n.d.	>10000	1023
108	11.0	3.8	>3981	39
109	53.7	n.d.	n.d.	676

037358

110	4.2	n.d.	>10000	193
111	3548.1	n.d.	>10000	3467
112	4.3	n.d.	>10000	20
113	2.6	n.d.	~407	28
114	2.2	n.d.	490	19
115	4.9	n.d.	>10000	166
116	6.8	n.d.	>10000	162
117	4.7	n.d.	1549	19
118	25.7	n.d.	>10000	933
119	7.1	n.d.	1380	28
120	15.5	n.d.	>10000	25
121	8.5	n.d.	120	12
122	4.7	n.d.	~4467	35
123	8.5	n.d.	1047	14
124	1.6	n.d.	437	525
125	13.8	3.6	~6918	182
126	112.2	~6.9	~8913	151
127	128.8	11.5	>10000	570
128	251.2	20.9	>10000	407
129	1.4	3.2	~7943	330
130	1.5	2.2	9772	167
131	1.3	4.7	>10000	324
132	1.3	2.2	5012	128
133	0.7	3.0	4365	170
134	0.9	2.8	5495	91
135	58.9	4365.2	n.d.	n.d.
136	1.7	<0.66	>10000	269
137	6.0	2.7	~10000	545
138	11.2	2.1	~4786	102
139	56.2	26.9	~8913	302
140	51.3	56.2	~9120	550
141	8.7	2.2	>10000	33
142a	12.0	2.2	>10000	3631
142b	17.0	~58.9	>10000	977
143	6.5	12.3	>10000	200
144	5.8	~1174.9	>10000	~10000
145	17.4	436.5	n.d.	n.d.
146	19.9	5.2	>10000	78
147	3.9	1.2	>10000	302
148	4.7	8.9	>10000	523
149	10.0	102.3	n.d.	n.d.
150	0.8	2.2	>10000	91
151	22.4	426.6	n.d.	n.d.
152	2.3	7.8	>10000	272
153	1.3	6.3	>10000	240

037358

154	1.4	6.6	>10000	141
155	3.5	7.7	>10000	467
156	4.8	7.8	>10000	251
157	4.9	12.9	~7586	178
158	5.4	91.2	>10000	1230
159	5.5	20.4	>10000	4786
160	11.2	64.6	>10000	4786
161	20.4	407.4	n.d.	n.d.
162	5.5	19.5	>10000	288
163	3.5	33.1	>10000	437
164	26.9	288.4	n.d.	n.d.
165	3.6	6.0	~5248	1122
166	8.9	18.6	>10000	955
167	7.6	19.1	6166	562
168	10.7	14.5	>10000	~1413
169	8.7	8.3	>10000	~1000
170	1.0	2.3	~4677	81
171	1.1	34.7	>10000	955
172	4.8	2.4	>10000	65
173	1.8	1.3	>10000	29
174	3.5	2.0	>10000	71
175	1.8	2.8	~191	27
176	3.8	5.9	>10000	91
177	3.2	1.2	~246	14
178	2.0	2.6	~891	42
179	2.2	1.4	1288	58
180	3.7	44.7	n.d.	n.d.
181	5.1	7.8	>10000	195
182	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
183	9.1	7.1	>10000	501
184	2.8	19.1	>10000	178
185	6.5	6.6	n.d.	n.d.
186	4.6	n.d.	n.d.	n.d.
187	3.2	n.d.	1097	39
188	2.6	5.4	>10000	54
189	30.9	1621.8	n.d.	n.d.
190	34.7	2630.3	n.d.	n.d.
191	13.8	4073.8	n.d.	n.d.
192	72.4	2951.2	537	1175
193	1.6	1.7	>10000	22
194	3.6	1.4	479	17
195	6.2	1.9	~3715	30
196	7.8	1.0	>10000	14
197	6.0	4.8	~240	33
198	4.6	5.6	~550	63

199	6.9	7.4	>10000	76
200	1.7	~0.66	>10000	41
201	2.8	~1202.3	n.d.	n.d.
202	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
203	6.6	1.8	~5888	14
204	6.2	1.5	~3981	14
205	6.0	11.2	>10000	162
206	5.3	n.d.	~7244	71
207	5.0	13.2	~9550	66
208	6.5	10.7	>10000	389
209	14.5	14.8	>10000	132
210	33.1	>10000	n.d.	n.d.
211	16.2	3162.3	n.d.	n.d.
212	25.1	~4466.9	n.d.	n.d.
213	4.2	5.0	>10000	1072
214	6.9	n.d.	n.d.	n.d.
215	1.5	2.9	>10000	199
216	49.0	144.5	n.d.	n.d.
217	9.8	107.2	~7943	4266
218	3.6	~1230.3	n.d.	n.d.
219	15.5	5495.4	n.d.	n.d.
220	10.2	72.4	>10000	4571
221	32.4	645.7	n.d.	n.d.
222	31.6	302.0	n.d.	n.d.
223	1.6	3.1	~851	23
224	14.1	83.2	>10000	3236
225	20.0	19.5	>10000	195
226	4.3	33.1	>10000	74
227	7.9	32.4	~3162	96
228	5.4	19.5	>10000	120
229	7.6	22.4	>10000	251
230	6.3	7.7	>10000	46
231	7.8	12.3	>10000	89
232	5.5	11.5	>10000	282
233	4.6	21.4	>10000	741
234	3.5	5.9	~6607	20
235	3.9	60.3	2692	457
236	2.6	42.7	178	32
237	213.8	>831.8	n.d.	n.d.
238	955.0	>831.8	n.d.	n.d.
239	13.8	354.8	n.d.	n.d.
240	2.5	11.2	302	44

Примеры возможных композиций

"Активный ингредиент" (a.i.), используемый во всех этих примерах, относится к соединению формулы (I), включая любую его таутомерную или стереоизомерную форму или фармацевтически приемлемую аддитивную соль, или его сольват; в частности к любому из приведенных в качестве примера соединений.

Типичные примеры рецептов для препарата согласно изобретению представляют собой следующие.

1. Таблетки.

Активный ингредиент	5-50 мг
Дикальция фосфат	20 мг
Лактоза	30 мг
Тальк	10 мг
стеарат магния	5 мг
Картофельный крахмал	до 200 мг

2. Суспензия.

Водная суспензия была изготовлена для перорального введения таким образом, что каждый миллилитр содержал 1-5 мг активного ингредиента, 50 мг натрий карбоксиметилцеллюлозы, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбитола и воды до 1 мл.

3. Инъекционный препарат.

Парентеральную композицию получали путем перемешивания 1,5% (мас./об.) активного ингредиента в 0,9% раствора NaCl или в 10 об.% пропиленгликоля в воде.

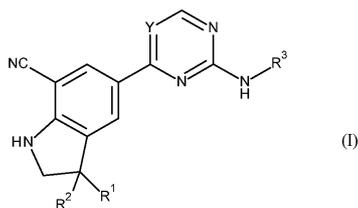
4. Мазь.

Активный ингредиент	5-1000 мг
стеариловый спирт	3 г
Ланолин	5 г
Белый вазелин	15 г
Вода	до 100 г

В этом примере активный ингредиент может быть заменен таким же количеством любого из соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством любого из приведенных в качестве примера соединений.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



его таутомер или стереоизомерная форма,

где R^1 обозначает C_{1-4} алкил;

R^2 обозначает C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним R^5 ;

Y обозначает CR^4 или N;

R^4 обозначает водород или галоген;

R^5 обозначает галоген, Het^{3a}, $-NR^{6a}R^{6b}$ или $-OR^7$;

R^{6a} обозначает водород или C_{1-4} алкил;

R^{6b} обозначает водород, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, $-C(=O)-Het^4$, $S(=O)_2-C_{1-4}$ алкил, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-NR^{16a}R^{16b}$, или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила;

R^7 обозначает водород, C_{1-4} алкил, $-C_{1-4}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)-R^9$, $-S(=O)_2-OH$, $-P(=O)_2-OH$, $-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ag^1 или $-C_{1-4}$ алкил- Het^{3b} ,

R^{8a} обозначает водород или C_{1-4} алкил;

R^{8b} обозначает водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^9 обозначает C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NH_2$, $-COOH$ и Het^6 ;

R^{16a} и R^{16b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^3 обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-R^{10}$, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, замещенного одним, двумя, тремя атомами галогена, $-O-C_{1-4}$ алкила- R^{12} , C_{3-6} циклоалкила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, Het^{1a} , $-O-Het^{1b}$, R^{18} , R^{21} , $-P(=O)-(C_{1-4}алкила)_2$, $-NH-C(=O)-C_{1-4}алкила$, $-NH-C(=O)-Het^{1g}$, $-NR^{17a}R^{17b}$, $C_{1-4}алкила$, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена, $C_{1-4}алкила$, замещенного одной, двумя или тремя группами $-OH$, $C_{1-4}алкила$, замещенного одним R^{13} , $C_{1-4}алкила$, замещенного одним R^{18} , $C_{2-6}алкенила$, $C_{2-6}алкенила$, замещенного одним R^{13} , $C_{2-6}алкинила$ и $C_{2-6}алкинила$, замещенного одним R^{13} ;

R^{10} обозначает $-OH$, $-O-C_{1-4}алкил$, $-NR^{11a}R^{11b}$ или Het^2 ;

R^{18} обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; причем указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $C_{1-4}алкила$ и $C_{3-6}циклоалкила$;

R^{21} обозначает 3,6-дигидро-2H-пирин-4-ил или 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил, причем 1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил может быть необязательно замещенным у атома N $C_{1-4}алкилом$ или $C_{3-6}циклоалкилом$;

Het^{1a}, Het^{1c} и Het^{1d}, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из O, S, $S(=O)_p$ и N; или 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, содержащие один, два или три гетероатома, независимо выбранные из O, S, $S(=O)_p$ и N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или указанный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещенными, где это возможно, у одного, двух или трех кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $C_{1-4}алкила$, $C_{3-6}циклоалкила$ и $C_{1-4}алкила$, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и $-C_{1-4}алкила$; и

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал или указанный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал могут быть необязательно замещенными у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, галогена, $C_{1-4}алкила$, циано, $-C(=O)-C_{1-4}алкила$, $-O-C_{1-4}алкила$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкила)$ и $-N(C_{1-4}алкила)_2$;

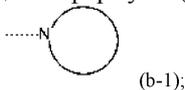
Het^{1b}, Het^{1c}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ и Het⁸, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанные Het^{1b}, Het^{1c}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ и Het⁸ содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и

N; и

указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила; и

указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄алкила, циано, -C(=O)-C₁₋₄алкила, -О-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила) и -N(C₁₋₄алкила)₂;

Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, необязательно содержащие один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и Het⁷; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, циано, C₁₋₄алкила, -О-C₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂ и C₁₋₄алкила-ОН;

R^{11b} обозначает водород; Het^{1c}; C₁₋₄алкил; -C₁₋₄алкил-Het⁵; -C₁₋₄алкил-Het⁸; C₁₋₄алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила или C₃₋₆циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила;

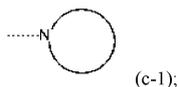
R¹³ обозначает -О-C₁₋₄алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, C₃₋₆циклоалкил, Het^{1d} или -C(=O)-Het^{1f};

R¹² обозначает -ОН, -О-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-C₁₋₄алкил, -S(=O)(=N-R^{20b})-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, Ar² или Het^{1c};

Ar¹ обозначает фенил, необязательно замещенный одной гидроксильной группой;

Ar² обозначает фенил, необязательно замещенный одним C₁₋₄алкилом;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ и Het^{1f}, каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (c-1)



(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N;

причем в случае, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C₁₋₄алкилом или C₃₋₆циклоалкилом; и

(c-1) может быть необязательно замещенным у одного или двух кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} и R^{19a}, каждый независимо, обозначают водород или C₁₋₄алкил;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила; -C(=O)-C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН и -О-C₁₋₄алкила или -S(=O)₂-C₁₋₄алкила;

R^{20a} и R^{20b}, каждый независимо, обозначают водород, C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила;

p обозначает 1 или 2;

и его фармацевтически приемлемая аддитивная соль или его сольват.

2. Соединение по п. 1,

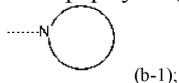
где Y обозначает CR⁴;

R⁵ обозначает Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} или -OR⁷;

R³ обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -О-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -S(=O)(=N-R^{20a})-C₁₋₄алкила; -О-C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя

или тремя атомами галогена; $-O-C_{1-4}$ алкила- R^{12} ; C_{3-6} циклоалкила; $-O-C_{3-6}$ циклоалкила; Het^{1a} ; $-O-Het^{1b}$; R^{18} ; R^{21} ; $-P(=O)-(C_{1-4}алкила)_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-4}алкила$; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; $-NR^{17a}R^{17b}$; C_{1-4} алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C_{1-4} алкила, замещенного одной, двумя или тремя группами $-OH$; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{13} ; C_{1-4} алкила, замещенного одним R^{18} ; C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкенила, замещенного одним R^{13} ;

Het^2 обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные или мостиковые циклы, необязательно содержащие один или два дополнительных гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут быть необязательно замещенными C_{1-4} алкилом; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$, циано, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкила)$, $-N(C_{1-4}алкила)_2$ и $C_{1-4}алкила-OH$;

R^{11b} обозначает водород; Het^{1c} ; C_{1-4} алкил; C_{1-4} алкил- Het^5 ; C_{1-4} алкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила; C_{3-6} циклоалкила или C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила; и

R^{14b} , R^{14d} , R^{15b} , R^{17b} и R^{19b} , каждый независимо, обозначают водород; C_{1-4} алкил; C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила.

3. Соединение по п.1,

где R^5 обозначает галоген, $-NR^{6a}R^{6b}$ или $-OR^7$;

R^{6a} обозначает водород;

R^{6b} обозначает $-C(=O)-C_{1-4}алкил$ или $-S(=O)_2-C_{1-4}алкил$;

R^7 обозначает водород, $-C_{1-4}алкил-NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)-R^9$, $-S(=O)_2-OH$ или $-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}алкил-Ar^1$;

R^{8a} обозначает водород;

R^{8b} обозначает C_{3-6} циклоалкил;

R^3 обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C_{1-6} алкила; $-O-C_{1-4}алкила$; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}алкила$; $-O-C_{1-4}алкила-R^{12}$; C_{3-6} циклоалкила; $-O-C_{3-6}$ циклоалкила; Het^{1a} ; $-O-Het^{1b}$; R^{18} ; $-P(=O)-(C_{1-4}алкила)_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-4}алкила$; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; $-NR^{17a}R^{17b}$; $C_{1-4}алкила$, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; $C_{1-4}алкила$, замещенного одной, двумя или тремя группами $-OH$; $C_{1-4}алкила$, замещенного одним R^{13} ; C_{2-6} алкенила, замещенного одним R^{13} ; и C_{2-6} алкенила, замещенного одним R^{13} ;

R^{18} обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; причем указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $C_{1-4}алкила$;

Het^{1a} , Het^{1c} и Het^{1d} , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N; причем указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $C_{1-4}алкила$, C_{3-6} циклоалкила и $C_{1-4}алкила$, замещенного одним $C_{1-4}алкилом$; и

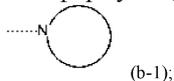
указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, галогена, $C_{1-4}алкила$, $-O-C_{1-4}алкила$ и $-N(C_{1-4}алкила)_2$;

Het^{1b} , Het^{1c} , Het^{1g} , Het^7 и Het^8 , каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанные Het^{1b} , Het^{1c} , Het^{1g} , Het^7 и Het^8 содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N;

при этом указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, в каждом случае независимо выбранным из группы, состоящей из $C_{1-4}алкила$ и C_{3-6} циклоалкила; и указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть

необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и галогена;

Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из О и N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, необязательно содержащие один или два дополнительных атома N;

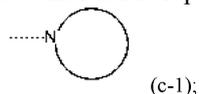
где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два дополнительных атома N могут быть необязательно замещенными заместителем, в каждом случае независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и Het⁷; и где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, в каждом случае независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, циано, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила-ОН;

R^{11b} обозначает Het^{1c}; C₁₋₄алкил; -C₁₋₄алкил-Het⁵; -C₁₋₄алкил-Het⁸, C₁₋₄алкил, замещенный одной, двумя или тремя группами ОН; или C₃₋₆циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и -ОН;

R¹² обозначает -ОН, -О-C₁₋₄алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил, Ar² или Het^{1c};

Ar¹ обозначает фенил;

Het⁵, Het⁶ и Het^{1f}, каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (c-1)



(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из О и N; причем в случае, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть необязательно замещенным C₁₋₄алкилом; и

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} и R^{19b}, каждый независимо, обозначают водород; C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-C₁₋₄алкила или -S(=O)₂-C₁₋₄алкила.

4. Соединение по п.1 или 2,

где R⁵ обозначает -NR^{6a}R^{6b} или -OR⁷;

R^{6a} обозначает водород;

R^{6b} обозначает -C(=O)-C₁₋₄алкил или -S(=O)₂-C₁₋₄алкил;

R⁷ обозначает водород, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-ОН или -(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar¹;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH₂, -COOH и Het⁶;

R³ обозначает фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -О-C₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -О-C₁₋₄алкила-R¹²; C₃₋₆циклоалкила; -О-C₃₋₆циклоалкила; Het^{1a}; -О-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(C₁₋₄алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₄алкила; -NH-C(=O)-Het^{1g}; C₁₋₄алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами галогена; C₁₋₄алкила, замещенного одной, двумя или тремя группами -ОН, и C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³;

R¹⁰ обозначает -ОН, -О-C₁₋₄алкил, -NR^{11a}R^{11b} или Het²;

R¹⁸ обозначает 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома N; причем указанное 5-членное ароматическое кольцо может быть необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила;

Het^{1a}, Het^{1c} и Het^{1d}, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из О и N; причем указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним -О-C₁₋₄алкилом; и

причем указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄алкила, -О-C₁₋₄алкила и -N(C₁₋₄алкила)₂;

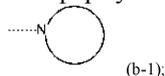
Het^{1b}, Het^{1c} и Het^{1g}, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный

гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, при этом указанные Het^{1b} , Het^{1c} и Het^{1g} содержат один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O и N;

причем указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал обязательно замещен, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила; и

где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть обязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одной или двумя группами -OH;

Het^2 обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, обязательно содержащий один дополнительный атом N, или N-присоединенный 6-11-членный бициклический насыщенный гетероциклический радикал, включающий конденсированные, спироконденсированные и мостиковые циклы, обязательно содержащие один или два дополнительных атома N;

где в случае, когда (b-1) содержит один или два дополнительных атома N, указанные один или два атома N могут обязательно быть замещенными C_{1-4} алкилом; и где

(b-1) может быть обязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов C одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, циано и C_{1-4} алкила-OH;

R^{1b} обозначает Het^{1c} ; C_{1-4} алкил; C_{1-4} алкил- Het^5 ; C_{1-4} алкил, замещенный одной, двумя или тремя группами OH, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и -OH;

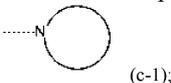
R^{13} обозначает -O- C_{1-4} алкил, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, C_{3-6} циклоалкил, Het^{1d} или -C(=O)- Het^{1f} ;

R^{12} обозначает -OH, -O- C_{1-4} алкил, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂- C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, Ar² или Het^{1c} ;

Ar¹ обозначает фенил;

Ar² обозначает фенил, обязательно замещенный одним C_{1-4} алкилом;

Het^5 , Het^6 , Het^{1f} , каждый независимо, обозначают гетероциклический радикал формулы (c-1)



(c-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, обязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O и N; причем, когда (c-1) содержит один дополнительный атом N, указанный дополнительный атом N может быть обязательно замещенным C_{1-4} алкилом;

R^{11a} , R^{14a} , R^{14c} , R^{15a} и R^{19a} , каждый независимо, обозначают водород или C_{1-4} алкил;

R^{14b} , R^{14d} , R^{15b} и R^{19b} , каждый независимо, обозначают водород, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним -O- C_{1-4} алкилом.

5. Соединение по п.1 или 2,

где Y обозначает CR⁴;

R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород или -C(=O)-R⁹;

R⁹ обозначает C_{1-4} алкил;

R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано; C_{1-6} алкила; -O C_{1-4} алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂- C_{1-4} алкила; -O- C_{1-4} алкила-R¹²; -O- C_{3-6} циклоалкила; -O- Het^{1b} ; -NH-C(=O)- Het^{1g} и C_{1-4} алкила, замещенного одним R¹³;

R¹⁰ обозначает -NR^{11a}R^{11b} или Het^2 ;

Het^{1g} обозначает 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединений формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанный Het^{1g} содержит один или два атома N; и

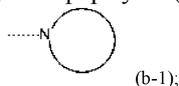
где указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть обязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N C_{1-4} алкилом;

Het^{1b} обозначает 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединений формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанный Het^{1b} содержит один или два атома N; и

указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть

необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N C₁₋₄алкилом; и указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного кольцевого атома С одним атомом галогена;

Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, причем (b-1) может быть необязательно замещенным у одного атома С одной группой -ОН;

R^{11b} обозначает C₁₋₄алкил;

R¹³ обозначает -О-С₁₋₄алкил;

R¹² обозначает -О-С₁₋₄алкил и

R^{11a} обозначает водород.

6. Соединение по п.1 или 2,

где R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород или -C(=O)-R⁹;

R⁹ обозначает C₁₋₄алкил;

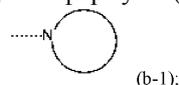
R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; C₁₋₆алкила; -OC₁₋₄алкила; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-C₁₋₄алкила; -O-C₁₋₄алкила-R¹²; -NH-C(=O)-Het^{1g} и C₁₋₄алкила, замещенного одним R¹³;

R¹⁰ обозначает -NR^{11a}R^{11b} или Het²;

Het^{1g} обозначает 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, присоединенный к остальной части молекулы соединения формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода, причем указанный Het^{1g} содержит один или два атома N; и

указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух атомов кольцевых атомов N C₁₋₄алкилом;

Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)



(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, причем (b-1) может быть необязательно замещенным у одного атома С одной группой -ОН;

R^{11b} обозначает C₁₋₄алкил;

R¹³ обозначает -О-С₁₋₄алкил,

R¹² обозначает -О-С₁₋₄алкил и

R^{11a} обозначает водород.

7. Соединение по п.1 или 2,

где R² обозначает C₁₋₆алкил, замещенный одним R⁵;

R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает -OR⁷;

R⁷ обозначает водород и

R³ обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано и C₁₋₆алкила.

8. Соединение по любому одному из пп.1-6,

где R¹ обозначает метил;

R² обозначает метил или -CH₂-ОН.

9. Соединение по любому одному из пп.1-4, где R⁴ обозначает водород.

10. Соединение по любому одному из пп.1-6,

где R⁵ обозначает -OR⁷ и

R⁷ обозначает водород.

11. Соединение по п.1 или 2,

где Het^{1a}, Het^{1c} и Het^{1d}, каждый независимо, обозначают 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N;

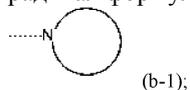
причем указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным, где это возможно, у одного или двух кольцевых атомов N заместителем, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН и -О-С₁₋₄алкила;

и

указанный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, галогена, С₁₋₄алкила, циано, -C(=O)-С₁₋₄алкила, -О-С₁₋₄алкила, -NH₂, NH(С₁₋₄алкила) и -N(С₁₋₄алкила)₂.

12. Соединение по п.1 или 2,

где Het² обозначает гетероциклический радикал формулы (b-1)

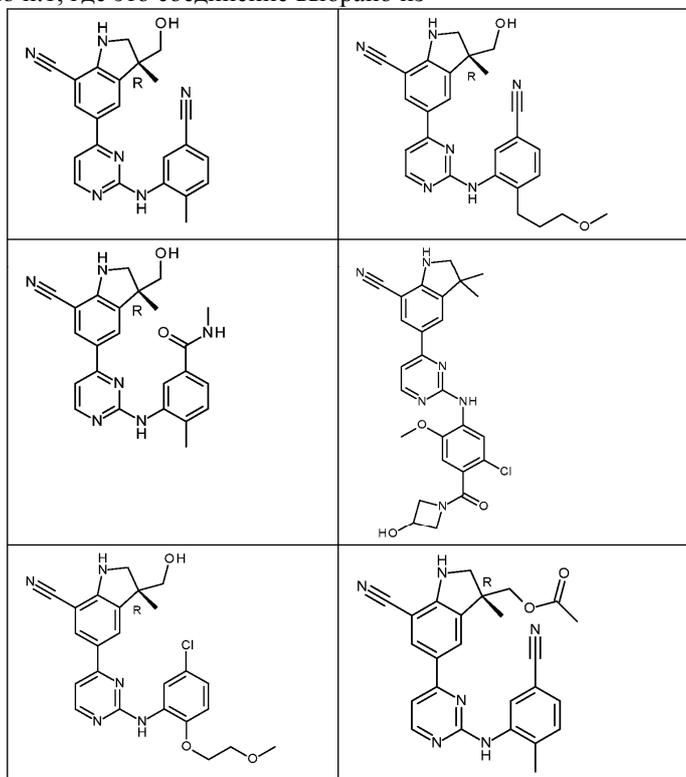


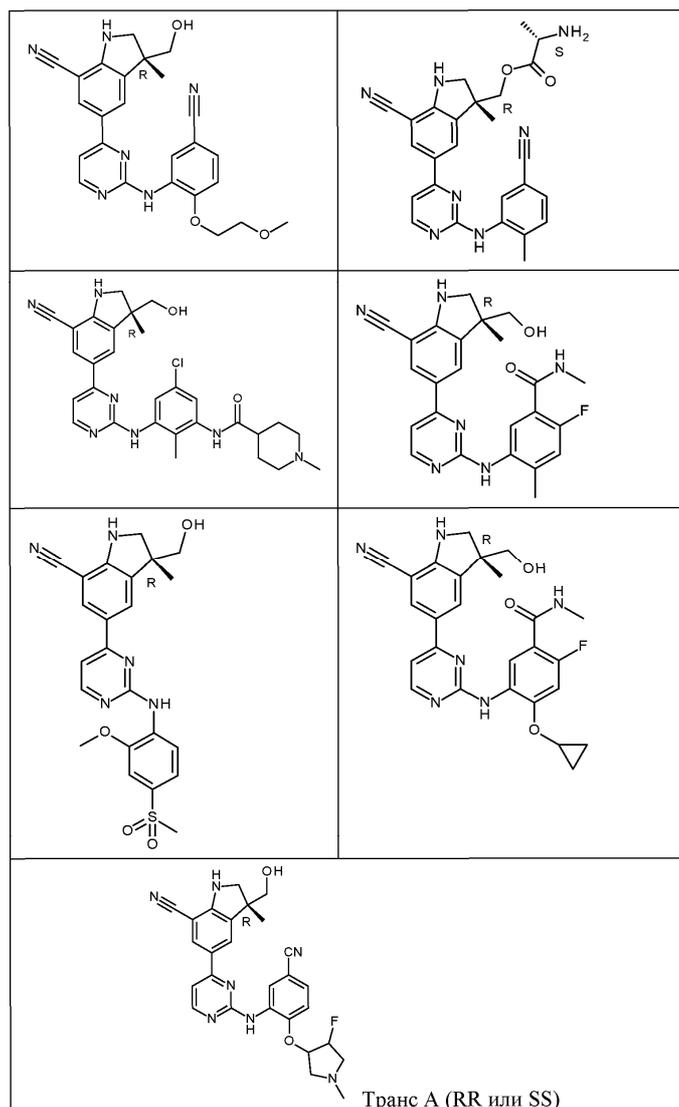
(b-1) обозначает N-присоединенный 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероциклический радикал, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, S(=O)_p и N;

причем в случае, когда (b-1) содержит один дополнительный атом N, указанный атом N может быть необязательно замещенным С₁₋₄алкилом; и

где (b-1) может быть необязательно замещенным у одного, двух или трех кольцевых атомов С одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, циано, С₁₋₄алкила, -О-С₁₋₄алкила, -NH₂, -NH(С₁₋₄алкила), -N(С₁₋₄алкила)₂ и С₁₋₄алкила-ОН.

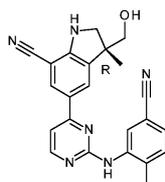
13. Соединение по п.1, где это соединение выбрано из





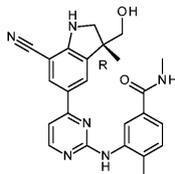
их таутомеров и стереоизомерных форм и фармацевтически приемлемых аддитивных солей и их сольватов.

14. Соединение, представляющее собой



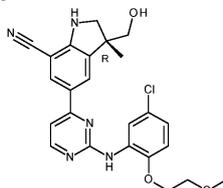
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

15. Соединение, представляющее собой



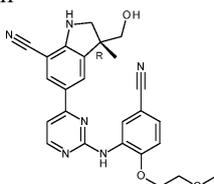
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

16. Соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

17. Соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

19. Применение соединения по любому одному из пп.1-17 в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных NF-κB-индуцирующей киназой (NIK).

20. Применение соединения по любому одному из пп.1-17 для профилактики или лечения ракового заболевания.

21. Применение по п.20, где раковое заболевание представляет собой В-клеточную неоплазию.

22. Применение по п.21, где В-клеточная неоплазия выбрана из множественной миеломы, лимфомы Ходжкина, лимфомы из клеток мантийной зоны, большой диффузной В-клеточной лимфомы или хронического лимфоцитарного лейкоза.

23. Применение фармацевтической композиции по п.14 для профилактики или лечения ракового заболевания.

24. Применение соединения по любому из пп.14-17 для лечения гематологического злокачественного новообразования.

