

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037361**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.18

(21) Номер заявки
201990046

(22) Дата подачи заявки
2017.06.15

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКОГО ПИРИДИНА, ПИРАЗИНА И ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Р1ЗК БЕТА**

(31) **16174715.9**

(32) **2016.06.16**

(33) **EP**

(43) **2019.05.31**

(86) **PCT/EP2017/064671**

(87) **WO 2017/216292 2017.12.21**

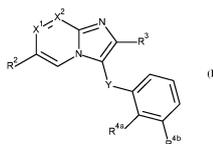
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(56) **WO-A1-2013095761**
WO-A1-2011110545
WO-A1-2014009296

(72) Изобретатель:
**Бертело Дидье Жан-Клод, Мевеллек
Лоранс Анн, Анжибо Патрик Рене,
Куна Софи, Деместр Кристоф
Габриэль Марсель (FR), Мерпул
Ливен (BE), Мерсе Гийом Жан Морис,
Мейер Кристоф, Паскье Элизабет
Терез Жанн, Пилатт Изабель Ноэльль
Констанс, Понселе Виржини Софи,
Керолль Оливье Алексис Жорж (FR)**

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

(57) Изобретение относится к производным бициклического пиридина, пиазина и пириимидина формулы (I), где переменные имеют значения, определенные в формуле изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению являются пригодными в качестве ингибиторов р1ЗКβ. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата

**B1****037361****037361****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным бициклического пиридина, пиразина и пиримидина, пригодным в качестве ингибиторов PI3K β . Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.

Предпосылки к созданию изобретения

Существует три класса фосфоинозитид-3-киназ (PI3K): класс I, класс II и класс III. PI3K класса I в наибольшей степени ассоциированы с раком у человека [K.D. Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) класса I делятся на 2 под-класса: класс I_A - состоящий из каталитической субъединицы p110 (p110a, p110b или p110d) и регуляторной субъединицы p85 (p85a, p55a и p50a, p85b или p55g), и класс I_B - PI3K, характеризующийся каталитической субъединицей p110g и регуляторными субъединицами p101 и p84 [B. Vanhaesebroeck and M.D. Waterfield (1999) *Experimental Cell Research*, 253, 239-254]. PI3K класса I_a активируются при ряде солидных и несоллидных опухолей посредством мутации или делеции онкосупрессора PTEN (гомолога фосфатазы и тензина) или, в случае p110a, с помощью активирующих мутаций [K.D. Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. PI3K также могут активироваться рецептором тирозинкиназ (RTK); p110b может активироваться связанными с G-белком рецепторами [K.D. Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. Сразу после активации фосфоинозитид-3-киназы катализируют фосфорилирование фосфатидил-4,5-дифосфата, что приводит к образованию фосфатидил-3,4,5-трифосфата (PIP3) [Zhao L., Vogt P.K. (2008) *Oncogene* 27, 5486-5496]. PTEN противодействует активности PI3K посредством дефосфорилирования PIP3 [Myers M.P., Pass I., Batty I.H., Van der Kaay J., Stolarov J.P., Hemmings B.A., Wigler M.H., Downes C.P., Tonks N.K. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 13513-13518]. PIP3, образованный в результате активации PI3K или сохраненный в результате инактивации PTEN, связывается с подгруппой липидсвязывающих доменов в нисходящих мишенях, таких как плекстрин-гомологичный домен онкогена Akt, с рекрутированием его, таким образом, в плазматическую мембрану [Stokoe D., Stephens L.R., Copeland T., Gaffney P.R., Reese C.B., Painter G.F., Holmes A.B., McCormick F., Hawkins P.T. (1997) *Science* 277, 557-570]. Сразу после закрепления в плазматической мембране Akt фосфорилирует несколько эффекторных молекул, которые вовлечены во множество биологически важных процессов, таких как метаболизм, дифференциация, пролиферация, долговечность и апоптоз [D.R. Calnan and A. Brunet (2008) *Oncogene* 27; 2276].

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

Данные исследования дают основание предположить, что лечение PTEN-дефицитной формы рака средствами, которые ингибируют p110b, может быть терапевтически целесообразным. Кроме ее роли в отношении рака, p110b может представлять собой мишень для противосвертывающей терапии. На мышинных моделях было подтверждено, что ингибирование PI3K β может предотвратить образование стабильных адгезионных контактов с интегрином $\alpha_{IIb}\beta_3$, что исключает образование окклюзионного тромба без продления времени кровотечения [S.P. Jackson et al. (2005) *Nature Medicine*, 11, 507-514].

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

В WO 2012/116237 раскрыты гетероциклические соединения, которые модулируют активность Р13-киназы.

В WO 2011/123751 описаны гетероциклические соединения в качестве селективных ингибиторов Р13К-активности.

В WO 2011/022439 раскрыты гетероциклические соединения, которые модулируют активность Р13-киназы.

В WO 2008/014219 описаны производные тиозолидиндиона в качестве ингибиторов Р13-киназы.

WO 2013/028263 относится к производным пиразолопиримидина в качестве ингибиторов Р13-киназы.

WO 2012/047538 относится к производным бензимидазола в качестве ингибиторов Р13-киназы.

WO 2013/095761 относится к производным имидазопиридина в качестве ингибиторов Р13-киназы.

US 2013/0157977 относится к производным бензимидазолбороновой кислоты в качестве ингибиторов Р13-киназы.

В WO 2009/021083 описаны производные хиноксалина в качестве ингибиторов Р13-киназы.

В WO 2007/103756 описано получение тиазолонов для применения в качестве ингибиторов Р13-киназы.

В WO 2011/041399 описаны бензимидазолил(морфолинил)пурины и родственные соединения в качестве ингибиторов Р13Кδ и их получение и применение для лечения Р13К-опосредованных заболеваний.

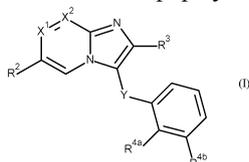
В WO 2009/088990 описано получение пиразолопиримидинов и других гетероциклических соединений в качестве терапевтических модуляторов Р13-киназы.

Следовательно, существует острая необходимость в новых ингибиторах киназы Р13Кβ, открывающих новые пути для лечения или предупреждения рака, конкретно РТЕН-дефицитных форм рака, более конкретно рака предстательной железы. Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение таких соединений.

Краткое описание изобретения

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению являются пригодными в качестве ингибиторов Р13Кβ. Соединения в соответствии с настоящим изобретением и композиции на их основе могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности для лечения, заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение трансплантата, повреждения легких и т.п.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



их таутомерам и стереоизомерным формам, где

X¹ представляет собой СН или N;

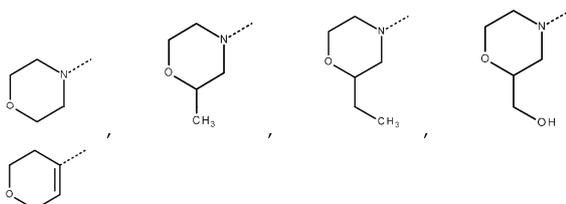
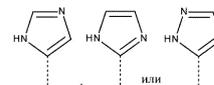
X² представляет собой CR¹ или N;

при условии, что максимум один из X¹ и X² представляет собой N;

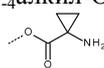
R¹ представляет собой водород, -C(=O)ОН, -C(=O)NH₂, -NH₂, -CH₂ОН,

Y представляет собой -CH₂- или -NH-;

R² представляет собой

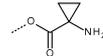


R³ представляет собой C₁₋₄алкил, -C(=O)-O-C₁₋₄алкил, -C(=O)-Het¹; -CH(OH)-CH₂-R⁴; C₁₋₄алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним -ОН и одним Het¹; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -(C=O)-O-C₁₋₄алкила, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-ОН, -N(C=O-C₁₋₄алкил)-C₁₋₄алкил-ОН, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-

ОН, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкила, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar, , -NH-C₁₋₄алкил-ОН, Het¹,

$-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил- Het^1 , $-C(=O)-Het^1$ и $-NH-C(=O)-Het^1$;

R^q представляет собой Het^1 , галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкил, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH , $-O-C(=O)-$

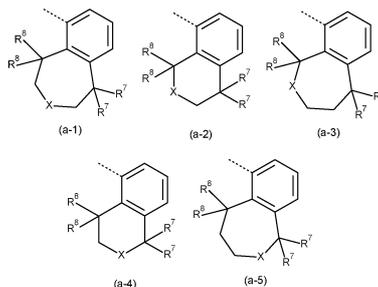
$CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил, $-O-C(=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ag ,  или $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH ;

Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксидом;

R^{4a} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, Het^a или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-NR^5R^6$ и Het^a ;

R^{4b} представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген;

или R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формул (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) или (a-5)



X представляет собой $-NH-$, $-O-$, $-N(C_{1-3}$ алкил) - или N (гидрокси- C_{1-3} алкил)-;

оба заместителя R^7 являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила; или оба заместителя R^7 взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропила, циклобутила или оксетанила;

оба заместителя R^8 являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода и метила; или оба заместителя R^8 взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропила, циклобутила или оксетанила;

R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним $-OH$;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним $-OH$;

Het^1 представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O , S , $S(=O)_p$ и N ; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, C_{1-4} алкила, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксила, C_{1-4} алкилокси, фтора, циано и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A ;

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

при этом каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O , S , $S(=O)_p$ и N ; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидрокси, $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца B ;

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

p равняется 1 или 2;

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

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

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют Р1ЗКβ сами по себе или могут подвергаться метаболизму в (более) активную форму *in vivo* (пролекарства) и, таким образом, могут быть пригодными в лечении или предупреждении, в частности в лечении заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение трансплантата, повреждения легких и т.п.

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

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

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для ингибирования Р1ЗКβ, для лечения или предупреждения рака.

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

Подробное описание

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

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

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

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

Специалисту в данной области техники будет понятно, что, если иное не указано или явно не следует из контекста, то заместитель при гетероциклической группе может замещать любой атом водорода при атоме углерода кольца или при гетероатоме кольца.

Приставка "C_{x-y}" (где x и y представляют собой целые числа), используемая в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Таким образом, C₁₋₆алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, C₁₋₄алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода, C₁₋₃алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода, C₃₋₆циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов углерода и т.д.

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

Термин "C₁₋₆алкил" как группа или часть группы относится к углеводородному радикалу формулы C_nH_{2n+1}, где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 6. C₁₋₆алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, еще более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа. Таким образом, например, C₁₋₆алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-6 атомами углерода и, следовательно, включает такие как, например, метил, этил, n-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, n-

бутил, изобутил и трет-бутил), пентил и его изомеры, гексил и его изомеры и т.п.

Термин "C₁₋₄алкил" как группа или часть группы относится к углеводородному радикалу формулы C_nH_{2n+1}, где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 4. C₁₋₄алкильные группы содержат от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. C₁₋₄алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа. C₁₋₄алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода и, следовательно, включает метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, н-бутил, изобутил и трет-бутил) и т.п.

Термин "C₁₋₃алкил" как группа или часть группы относится к углеводородному радикалу формулы C_nH_{2n+1}, где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 3. C₁₋₃алкильные группы содержат от 1 до 3 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. C₁₋₃алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа. C₁₋₃алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-3 атомами углерода и, следовательно, включает метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метилэтил и т.п.

В одном варианте осуществления выражение "по меньшей мере один гетероатом" ограничивается "1, 2 или 3 гетероатомами", в конкретном варианте осуществления "1 или 2 гетероатомами", в более конкретном варианте осуществления "1 гетероатомом".

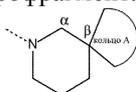
4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N (как встречается, например, в определениях Het¹, Het^a, кольца A и кольца B); в конкретном варианте осуществления представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, S(=O)_p и N; в более конкретном варианте осуществления - 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, S(=O)_p и N.

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

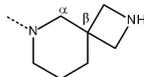
Het¹ и Het^a могут быть присоединены к остатку молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода кольца или гетероатома кольца при необходимости, если не указано иное.

Будет понятно, что, если два заместителя при одном и том же атоме углерода из определения Het¹ или Het^a взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A или кольца B соответственно, то образуется спирофрагмент.

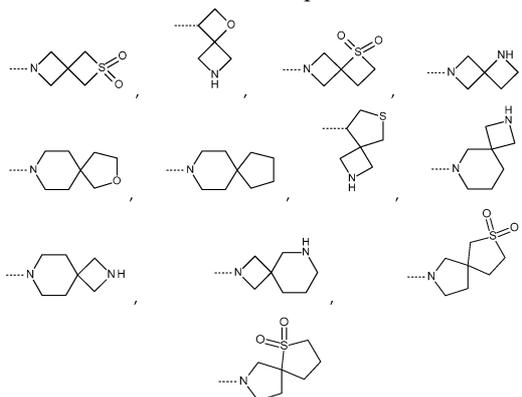
Например, если Het¹ представляет собой 1-пиперидинил, где два заместителя при атоме углерода в положении β взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A, то образуется следующий спирофрагмент:



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



Примеры таких спирофрагментов включают без ограничения



и т.п.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не представляют собой энантиомеры, т.е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации. Заместители при двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит двузамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации. Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси во всех случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

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

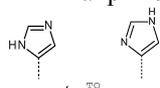
Абсолютную конфигурацию определяют в соответствии с системой Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурацию при асимметрическом атоме определяют либо как R, либо как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

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

если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит Z-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

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

Например, специалисту в данной области техники будет понятно, что, если R¹ представляет собой



также включен в объем настоящего изобретения.

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

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

Соединения формулы (I), их N-оксиды и сольваты, содержащие кислотный протон, также можно превратить в формы их нетоксичных солей присоединения металла или амина путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие основные формы солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-n-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; соли бензатина, N-метил-D-глюкамина, гидрамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п. И наоборот, солевую форму можно превратить путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

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

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

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

В частности, предполагается, что дейтерированные соединения включены в объем настоящего изо-

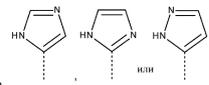
брения.

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

X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой CR^1 или N;

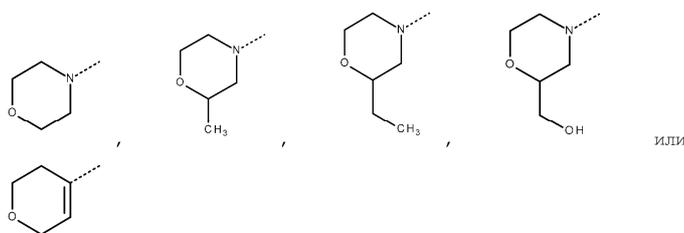
при условии, что максимум один из X^1 и X^2 представляет собой N;



R^1 представляет собой водород, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-CH_2OH$,

Y представляет собой $-CH_2-$ или $-NH-$;

R^2 представляет собой



R^3 представляет собой C_{1-4} алкил; $-C(=O)-Het^1$; C_{1-4} алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним $-OH$ и одним Het^1 ; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH ,

$-N(C=O-C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкил- OH , $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , $-O-C(=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , Het^1 , $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил- Het^1 , $-C(=O)-Het^1$ и $-NH-C(=O)-Het^1$;

R^{4a} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, Het^a или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-NR^5R^6$ и Het^a ;

R^{4b} представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген;

R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним $-OH$;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним $-OH$;

при этом Het^1 представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, C_{1-4} алкила, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксид, C_{1-4} алкилокси, фтора, циано и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A;

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

при этом каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, $S(=O)_p$ и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксид, $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидроксидом;

r равняется 1 или 2;

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

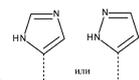
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой CR^1 или N;

при условии, что максимум один из X^1 и X^2 представляет собой N;

R^1 представляет собой водород, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-CH_2OH$,
 Y представляет собой $-CH_2-$ или $-NH-$;
 R^2 представляет собой



R^3 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH , $-N(C=O-C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкил- OH , $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , Het^1 и $-C(=O)-Het^1$;

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

R^{4b} представляет собой галоген или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген;

при этом Het^1 представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из $S(=O)_p$ и N ; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидроксигруппой; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A ;

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

при этом каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N ; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил,

p равняется 2;

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

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

X^1 представляет собой CH или N ;

X^2 представляет собой CR^1 или N ;

при условии, что максимум один из X^1 и X^2 представляет собой N ;



R^1 представляет собой водород, $-NH_2$, $-CH_2OH$ или

Y представляет собой $-CH_2-$ или $-NH-$;

R^2 представляет собой

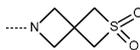


R^3 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$ и Het^1 ;

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

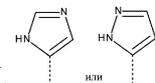
R^{4b} представляет собой галоген или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген;

Het^1 представляет собой



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

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



(i) R^1 представляет собой водород, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, NH_2 , $-CH_2OH$,

(ii) R^2 представляет собой



(iii) R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН, -О-(C=O)-C₁₋₄алкила, - (C=O)-О-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-ОН, -N(C=O-C₁₋₄алкил)-C₁₋₄алкил-ОН, -NH-C₁₋₄алкил-ОН, Het¹ и -C(=O)-Het¹;

(iv) R^{4a} представляет собой C₁₋₄алкил или Het^a;

(v) R^{4b} представляет собой галоген или C₁₋₄алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген;

(vi) Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксигруппой; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца А;

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

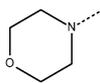
(viii) каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, представляющими собой C₁₋₄алкил;

(ix) p равняется 2.

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

R¹ представляет собой -NH₂;

R² представляет собой



Y представляет собой -CH₂-.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где X¹ представляет собой CH, а X² представляет собой CR¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где X¹ представляет собой CH, а X² представляет собой N.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где X¹ представляет собой N, а X² представляет собой CR¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где X² представляет собой CR¹; в частности, где X² представляет собой CH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой -CH₂-.

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

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой -ОН.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их

R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген;
или R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием, вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формулы (а-2) или (а-4).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой C_{1-4} алкил; $C(=O)-Het^1$; $-CH(OH)-CH_2-R^q$; C_{1-4} алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним $-OH$ и одним Het^1 ; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH , $-N(C=O-C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкил- OH , $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ag , , $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , Het^1 , $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил- Het^1 , $-C(=O)-Het^1$ и $-NH-C(=O)-Het^1$.

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

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH , $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ag ,  и $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH .

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

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил; $-CH(OH)-CH_2-R^q$ или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH , $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ алкил- OH и $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH ;

R^q представляет собой $-OH$ или $-NH_2$.

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

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH , $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ag ,  и $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ag ,  и $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R^3 представляет собой $-CH(OH)-CH_2-R^q$; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH , $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ алкил- OH ,

$-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ag ,  и $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH .

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

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, определенным в любом из других вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы

галоген, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкил, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкил, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкил, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил или -NH-C₁₋₄алкил-OH.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R^q представляет собой -OH или -NH₂; в частности где R^q представляет собой -NH₂.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-OH и -NH-C₁₋₄алкил-OH;

в частности, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH и -NH-C₁₋₄алкил-OH; более конкретно где R³ представляет собой C₁₋₄алкил; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и -OH;

еще более конкретно где R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой -OH;

еще более конкретно где R³ представляет собой C₁₋₄алкил.

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

каждый Het^a независимо представляет собой



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

каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из O, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксид;

p равняется 1 или 2.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где оба заместителя R⁷ представляют собой водород, и где оба заместителя R⁸ представляют собой водород.

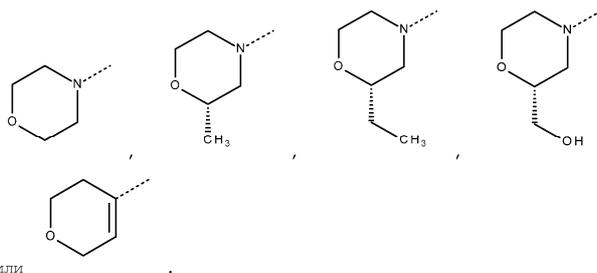
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

оба заместителя R⁷ являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила; и где

оба заместителя R⁸ являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода и метила.

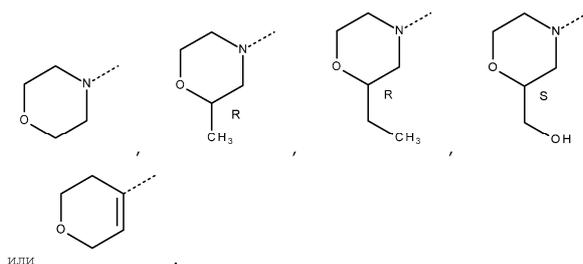
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

R² представляет собой



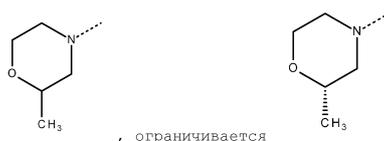
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

R² представляет собой



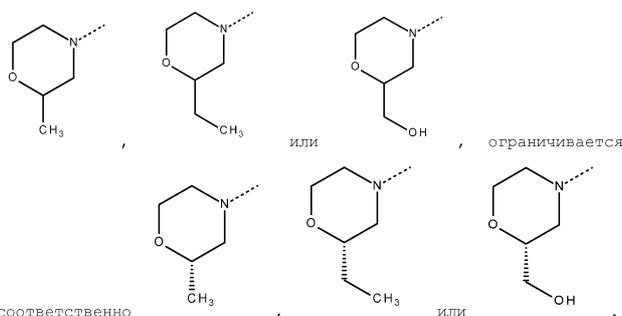
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

R², представляющий собой



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

R², представляющий собой



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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het^{1a}, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het^{1b}; или

C₁₋₄алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним -ОН или одним Het^{1b};

при этом Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NH₂, C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, -C₁₋₄алкил-S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидроксид и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A;

Het^{1a} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1a} всегда присоединен к остатку R³ посредством атома азота кольца;

Het^{1b} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1b} всегда присоединен к остатку R³ посредством атома углерода кольца.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het^{1a}, -O-C(=O)-C₁₋₄алкил-Het^{1a}, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het^{1b}; -CH(OH)-CH₂-Het^{1a} или C₁₋₄алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним -ОН и одним Het^{1b};

при этом Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NH₂, C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, -C₁₋₄алкил-S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидроксид и C₁₋₄алкила, замещенного одним

гидрокси; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца А;

Het^{1a} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1a} всегда присоединен к остатку R³ посредством атома азота кольца;

Het^{1b} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1b} всегда присоединен к остатку R³ посредством атома углерода кольца.

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

R¹ является отличным от -C(=O)ОН.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹; или C₁₋₄алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним -ОН и одним Het¹.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹; -CH(OH)-CH₂-Het¹ или C₁₋₄алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним -ОН и одним Het¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹, -O-C(=O)-C₁₋₄алкил-Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹ или -CH(OH)-CH₂-Het¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹ и -C(=O)-Het¹;

в частности R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним Het¹.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой Het¹; в частности R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой Het^{1a}, где Het^{1a} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1a} всегда присоединен к C₁₋₄алкилу посредством атома азота кольца.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где применимо следующее условие: если Y представляет собой -NH-, то R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой Het¹; в частности, если Y представляет собой -NH-, то R³ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой Het^{1a}, причем Het^{1a} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1a} всегда присоединен к C₁₋₄алкилу посредством атома азота кольца.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где применимо следующее условие: если Y представляет собой -NH-;

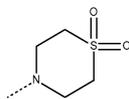
тогда R³ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, представ-

C_{1-4} алкила, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидрокси и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидрокси;

р равняется 2.

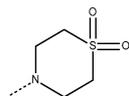
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

Het¹ представляет собой



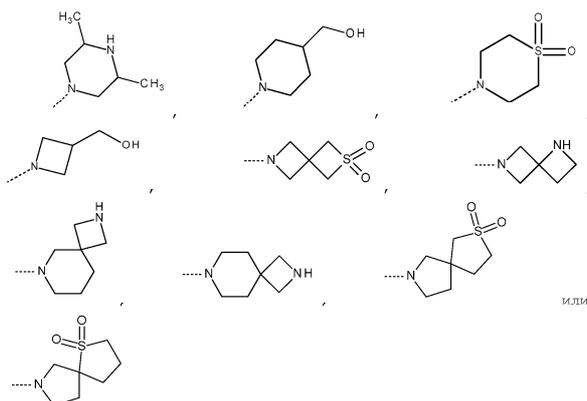
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

Het¹ представляет собой



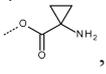
необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, C_{1-4} алкила, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидрокси и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидрокси.

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

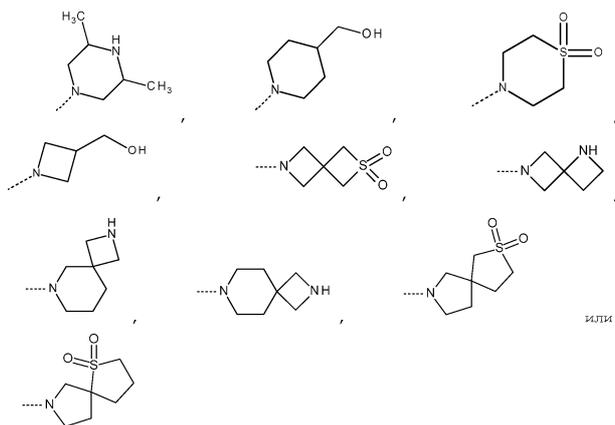


В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где

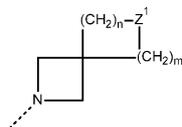
R^3 представляет собой C_{1-4} алкил; $-CH(OH)-CH_2-R^d$ или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-(C=O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH , $-N(C=O-C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкил- OH , $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , $-O-(C=O)-CH(NH_2)-$

C_{1-4} алкила, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ar , , $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , Het¹ и $-C(=O)-Het^1$;

и где Het¹ представляет собой



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



Z¹ представляет собой -NH-, -S-, -O- или -S(O)₂-; в частности Z¹ представляет собой -S(O)₂-; n равняется 0, 1 или 2;

m равняется 1, 2 или 3; но при условии, что m не имеет значения 1, если n равняется 0.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где Het¹ присоединен к остатку молекулы формулы (I) посредством атома азота.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или к любой их подгруппе, которые упомянуты в любом из других вариантов осуществления, где Het¹ присоединен к остатку молекулы формулы (I) посредством атома углерода.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил; -C(=O)-Het¹; C₁₋₄алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним -OH и одним Het¹; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -(C=O)-O-C₁₋₄алкила, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH, -N(C=O-C₁₋₄алкил)-C₁₋₄алкил-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-OH, -O-(C=O)-CH (NH₂)-C₁₋₄алкила, -O-(C=O)-

CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar, , -NH-C₁₋₄алкил-OH, Het¹ и -C(=O)-Het¹;

где Het¹ присоединен к остатку молекулы формулы (I) посредством атома азота.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил; -CH(OH)-CH₂-R^q или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -(C=O)-O-C₁₋₄алкила, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH, -N(C=O-C₁₋₄алкил)-C₁₋₄алкил-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-

C₁₋₄алкила, -O-(C=O)-CH (NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar, , NH-C₁₋₄алкил-OH, Het¹ и -C(=O)-Het¹;

где Het¹ присоединен к остатку молекулы формулы (I) посредством атома азота.

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

R³ представляет собой C₁₋₄алкил; -C(=O)-Het¹; -CH(OH)-CH₂-R^q; C₁₋₄алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним -OH и одним Het^{1b}; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -(C=O)-O-C₁₋₄алкила, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH, -N(C=O-C₁₋₄алкил)-C₁₋₄алкил-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-OH, -O-(C=O)-CH (NH₂)-

C₁₋₄алкила, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar, , -NH-C₁₋₄алкил-OH, Het^{1a}, -O-C(=O)-C₁₋₄алкил-Het^{1a}, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het^{1b};

R^q представляет собой Het^{1a}, галоген, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкил, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкил, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкил, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-OH, -O-(C=O)-

CH(NH₂)-C₁₋₄алкил, -O-(C=O)-CH (NH₂)-C₁₋₄алкил-Ar,  или -NH-C₁₋₄алкил-OH;

при этом Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NH₂, C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, -C₁₋₄алкил-S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидроксид и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного на-

сыщенного гетероциклила взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца А;

Het^{1a} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1a} всегда присоединен к остатку R³ посредством атома азота кольца;

Het^{1b} определен как Het¹, но при условии, что Het^{1b} всегда присоединен к остатку R³ посредством атома углерода кольца.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 21, 39 и 46, их таутомеров и стереоизомерных форм и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 1, 21, 39 и 46.

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

Способы получения соединений формулы (I).

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

Общие способы получения некоторых типичных примеров соединений формулы (I) описаны в данном документе и в конкретных примерах, и, как правило, их получают из исходных веществ, являющихся либо коммерчески доступными, либо получаемыми с помощью стандартных способов синтеза, обычно применяемых специалистами в данной области техники. Предполагается, что следующие схемы только представляют примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают настоящее изобретение.

В качестве альтернативы соединения по настоящему изобретению можно также получать с помощью протоколов реакций, аналогичных описанным на общих схемах ниже, в сочетании со стандартными способами синтеза, широко применяемыми специалистами в области органической химии. Например, специалисту в данной области техники будет понятно, что, в целом, для некоторых общих схем аналогичную химию, как описанная для X², ограниченного N или CH, также можно адаптировать для X², представляющего собой CR¹. Следует понимать, что, возможно, придется применить подходящие защитные группы. Хотя схемы, приведенные ниже, сосредоточены на соединениях формулы (I), где Y представляет собой -CH₂-, специалисту в данной области техники будет понятно, что аналогичную химию можно применять в комбинации со стандартными синтетическими способами для синтеза соединения формулы (I), где Y представляет собой -NH- (см. также схему 19).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, возможно, будет необходимо защищать реакционноспособные функциональные группы, например гидрокси-, amino- или карбоксигруппы, если они необходимы в конечном продукте, для того, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой. Это проиллюстрировано в конкретных примерах. Защитные группы могут быть удалены на подходящей последующей стадии с применением способов, известных из уровня техники.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, возможно, будет целесообразно или необходимо проводить реакцию в инертной атмосфере, такой как, например, атмосфера газообразного N₂.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что, возможно, будет необходимо охлаждать реакционную смесь перед обработкой продукта реакции (касается ряда манипуляций, необходимых для выделения и очистки продукта(продуктов) химической реакции, таких как, например, гашение, колоночная хроматография, экстракция).

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

Условия реакции на общих схемах, которые относятся к "условиям в закрытой системе", относятся к закрытой реакционной емкости, где давление повышается по мере того, как растворитель становится более летучим. Хотя, как правило, это не является обязательным требованием для успешного проведения реакций на схемах, приведенных ниже, это будет, как правило, приводить к уменьшению времени реакции.

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

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

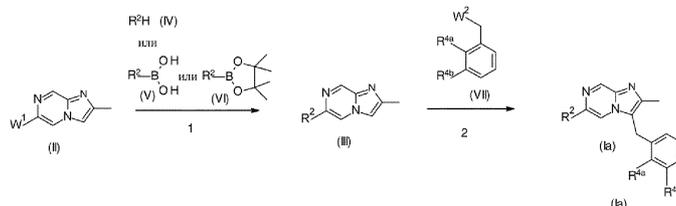
Как упоминалось выше, приставка "C_{x-y}" (где x и y представляют собой целые числа), используемая

в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Специалисту в данной области будет понятно, что C_0 соответствует ковалентной связи. Таким образом, термин " $C_{0,3}$ алкил" как группа или часть группы относится к ковалентной связи (C_0) и углеводородному радикалу формулы C_nH_{2n+1} , где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 3.

Некоторые соединения на общих схемах могут представлять собой иллюстративные примеры.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом и где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Ia), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 1, где W^1 и W^2 представляют собой уходящую группу, такую как Cl, Br или I. Все остальные переменные на схеме 1 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 1



На схеме 1 применяли следующие условия реакции:

1) в случае R_2H :

без растворителя при подходящей температуре, такой как $100^\circ C$;

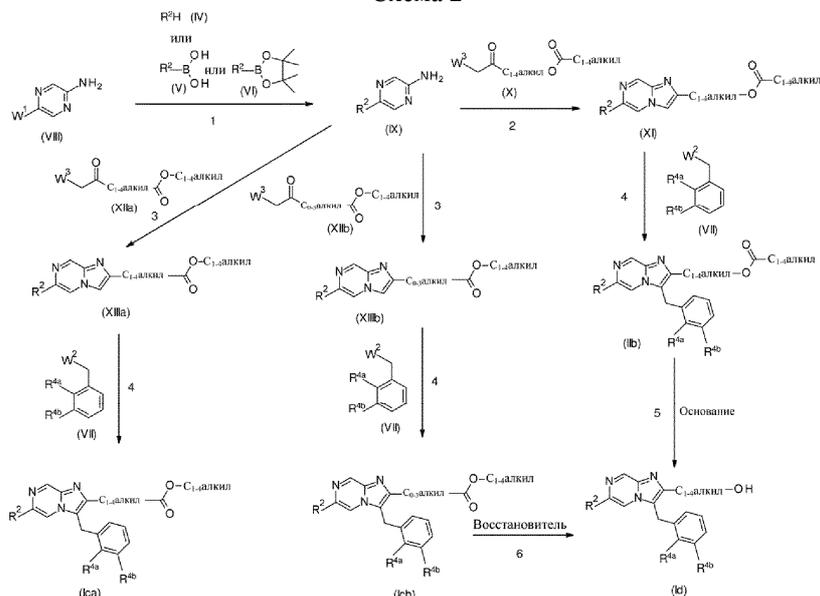
в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (Davephos), подходящего катализатора, такого как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий (Pd_2dba_3) или ацетат палладия, подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол или диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до $120^\circ C$;

в случае $R_2B(OH)_2$ или $R_2(4,4,5,5\text{-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана})$ в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до $105^\circ C$;

2) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), подходящего лиганда, такого как, например, тетракис-трифенилфосфин ($P(Ph)_3$), подходящего основания, такого как, например, карбонат калия (K_2CO_3), в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, $100^\circ C$, в условиях закрытой системы.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом и где остальные переменные являются такими, как показано на формулах (Ib), (Ica), (Icb) и (Id), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 2, где W^3 представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br или I. Все остальные переменные на схеме 2 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше в данном документе.

Схема 2



На схеме 2 применяли следующие условия реакции:

1) в случае R_2H :

без растворителя при подходящей температуре, такой как 100°C ;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (Daverphos), подходящего катализатора, такого как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий (Pd_2dba_3) или ацетат палладия, подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол или диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до 120°C ;

в случае $R_2B(\text{OH})_2$ или R_2 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида или палладацикл RuPhos, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 105°C ;

2) в условиях закрытой системы в присутствии молекулярного сита (4 \AA), в подходящем растворителе, таком как, например, диметиловый простой эфир этиленгликоля (DME), при подходящей температуре, такой как, например, 80°C ;

3) в условиях закрытой системы, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрокарбонат натрия (NaHCO_3), в подходящем растворителе, таком как, например, диметиловый простой эфир этиленгликоля (DME) или ацетонитрил (ACN), при подходящей температуре, такой как находящаяся в диапазоне от 60 до 80°C , необязательно в присутствии молекулярного сита (4 \AA);

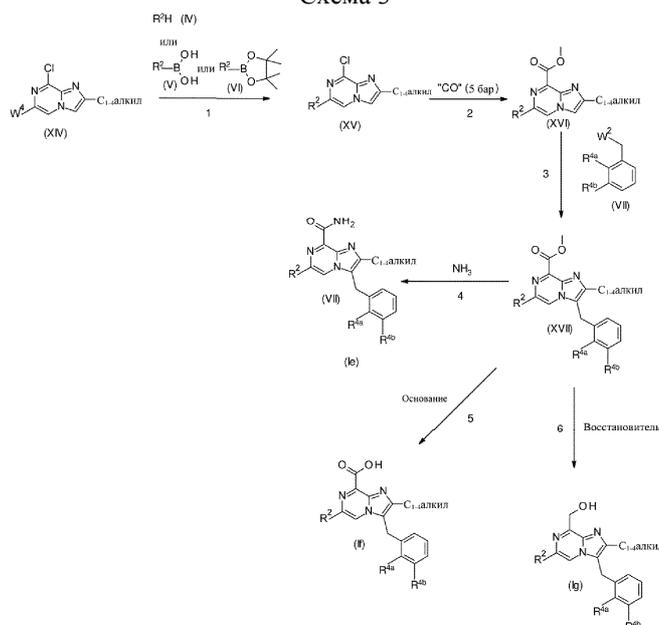
4) в условиях закрытой системы в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), подходящего лиганда, такого как, например, тетраакс-трифенилфосфин ($\text{P}(\text{Ph})_3$), подходящего основания, такого как, например, карбонат калия (K_2CO_3), в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C ;

5) в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид лития, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь метанола и воды, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

6) В присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, алюмогидрид лития или борогидрид лития, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 0 до комнатной температуры.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается COOH , CONH_2 и CH_2OH и где остальные переменные являются такими, как показано на формулах (Ie), (If) и (Ig), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 3, где W^4 представляет собой уходящую группу, такую как Cl или Br. Все остальные переменные на схеме 3 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше в данном документе.

Схема 3



На схеме 3 применяли следующие условия реакции:

1) в случае R_2H :

без растворителя при подходящей температуре, такой как 100°C ;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил

(Davephos), подходящего катализатора, такого как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий (Pd_2dba_3) или ацетат палладия, подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол или диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до 120°C;

в случае $\text{R}_2\text{B}(\text{OH})_2$ или $\text{R}_2(4,4,5,5\text{-тетраметил-1,3, 2-диоксаборолана})$: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида или палладацикл RuPhos, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 105°C;

2) в автоклаве в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, подходящего лиганда, такого как, например, 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан, в присутствии подходящего основания, такого как, например, ацетат калия, в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

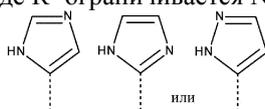
3) в условиях закрытой системы в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), подходящего лиганда, такого как, например, тетраakis-трифенилфосфин ($\text{P}(\text{Ph})_3$), подходящего основания, такого как, например, карбонат калия (K_2CO_3), в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C;

4) в условиях закрытой системы в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как, например, 90°C;

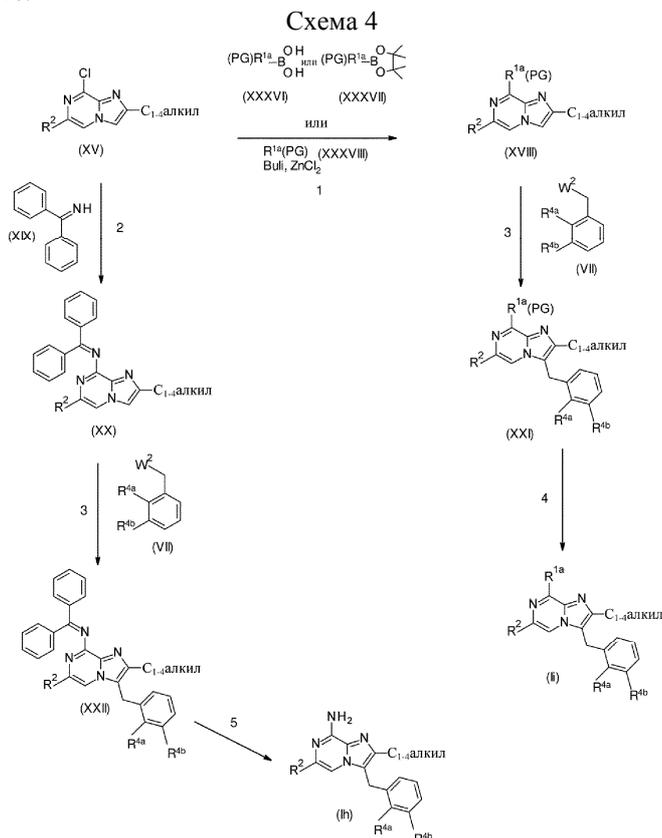
5) в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид лития, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь тетрагидрофурана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

6) в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, алюмогидрид лития, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается NH_2 , и R^{1a} представляет собой



и где остальные переменные являются такими, как показано на формулах (Ih) и (Ii), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 4. PG определена как защитная группа, такая как, например, N,N-диметилсульфонамидильный или 2-тетрагидропиранильный фрагмент. Все остальные переменные на схеме 4 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше в данном документе.



На схеме 4 применяли следующие условия реакции:

1) в случае (PG) $R^{1a}B(OH)_2$ или (PG) $R^{1a}(4,4,5,5\text{-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана})$: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 100°C;

в случае $R^{1a}(PG)$: предпочтительно в присутствии хлорида цинка, подходящего депротонирующего средства, такого как, например, бутиллитий, подходящего растворителя, такого как, например, THF, при подходящей температуре, такой как, например, -78°C, с последующим добавлением данного раствора в смесь промежуточного соединения (L)/указанной смеси в указанный раствор, необязательно в растворе в THF, и подходящего катализатора, такого как, например, $Pd(PPh_3)_4$, нагревания при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 60 до 100°C;

2) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в условиях закрытой системы;

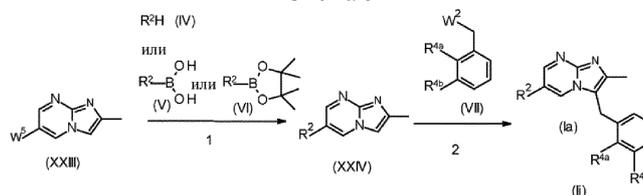
3) в условиях закрытой системы, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), подходящего лиганда, такого как, например, тетраakis-трифенилфосфин ($P(Ph)_3$), подходящего основания, такого как, например, карбонат калия (K_2CO_3), в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C;

4) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C;

5) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до 60°C.

В целом, соединения формулы (I), где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Ii), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 5, где W^5 представляет собой уходящую группу, такую как Br или I. Все остальные переменные на схеме 5 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 5



На схеме 5 применяли следующие условия реакции:

1) в случае R_2H :

без растворителя при подходящей температуре, такой как находящаяся в диапазоне от 100 до 175°C, в условиях закрытой системы или при микроволновом излучении;

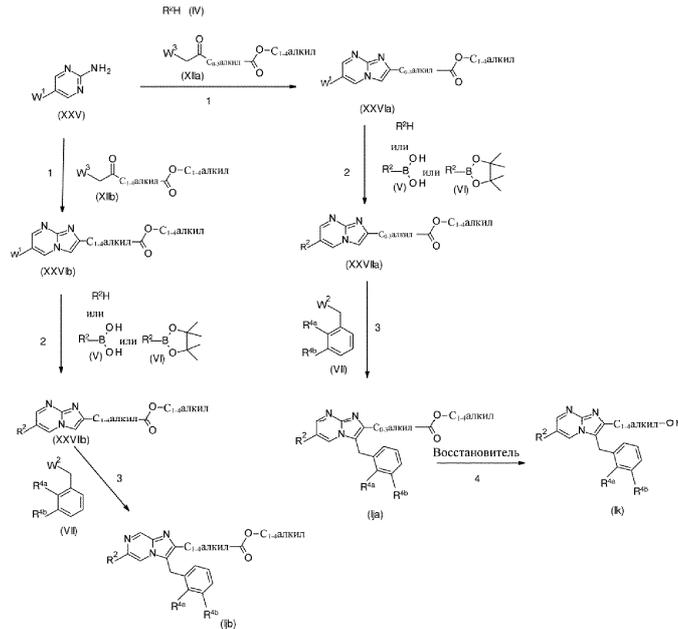
в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксифенил (Ruphos), подходящего катализатора, такого как, например, хлор-[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил]-[2-(2-аминоэтил)фенил]-палладий(II) (предкатализатор BrettPhos первого поколения), подходящего основания, такого как, например, трет-бутилат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, от 120°C, в условиях закрытой системы;

в случае $R_2B(OH)_2$ или $R_2(4,4,5,5\text{-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана})$: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида или палладацикл RuPhos, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 105°C;

2) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), подходящего лиганда, такого как, например, тетраakis-трифенилфосфин ($P(Ph)_3$), подходящего основания, такого как, например, карбонат калия (K_2CO_3), в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, находящаяся в диапазоне от 100 до 140°C, необязательно в условиях обработки микроволновым излучением.

В целом, соединения формулы (I), где остальные переменные являются такими, как показано на формулах (Ija), (Ijb) и (Ik), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 6. Все остальные переменные на схеме 6 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 6



На схеме 6 применяли следующие условия реакции:

1) в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

2) в случае R_2H :

в присутствии подходящего основания, без растворителя, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (Daverphos), подходящего катализатора, такого как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий (Pd_2dba_3), или ацетат палладия, или хлор-[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил]-[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (предкатализатор Brettphos первого поколения), подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 или трет-бутоксид калия, и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол или диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до 120°C, необязательно в условиях закрытой системы;

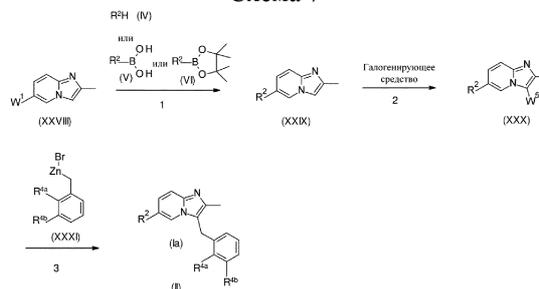
в случае $R_2B(OH)_2$ или R_2 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида или палладацикл RuPhos, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 105°C;

3) в условиях закрытой системы в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), подходящего лиганда, такого как, например, тетраakis-трифенилфосфин ($P(Ph)_3$), подходящего основания, такого как, например, карбонат калия (K_2CO_3), в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C;

4) в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, гидрид диизобутилалюминия, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, от 0°C до комнатной температуры.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом, и где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (II), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 7. Все остальные переменные на схеме 7 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 7



На схеме 7 применяли следующие условия реакции:

1) в случае R_2H :

в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксифенил (Ruphos), подходящего катализатора, такого как, например, хлор-[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил] [2-(2-аминоэтил)фенил]-палладий(II) (предкатализатор BrettPhos первого поколения), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол, при подходящей температуре, такой как, например, от 100°C, в реакторе Шленка;

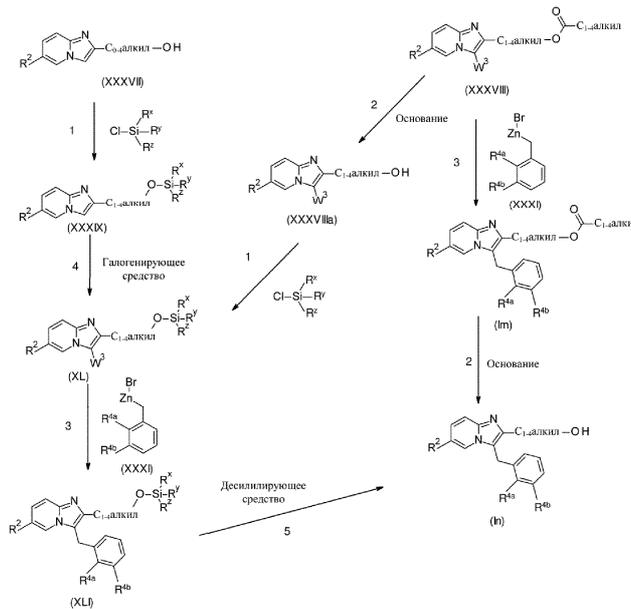
в случае $R_2V(OH)_2$ или $R_2(4,4,5,5\text{-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана})$: в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида или палладацикл RuPhos, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 105°C;

2) в присутствии галогенирующего средства, такого как, например, N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, 0°C;

3) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в реакторе Шленка.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом и где остальные переменные являются такими, как показано на формулах (Im) и (In), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 8. На схеме 8 R^x и R^y представляют собой C_{1-4} алкил, и R^z представляет собой C_{1-4} алкил или фенил, например R^x и R^y представляют собой CH_3 , и R^z представляет собой $C(CH_3)_3$ или фенил. Все остальные переменные на схеме 8 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 8



На схеме 8 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, имидазол, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

2) в присутствии основания, такого как, например, водный раствор гидроксида натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран или смесь тетрагидрофурана и этанола, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

3) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в реакторе Шленка;

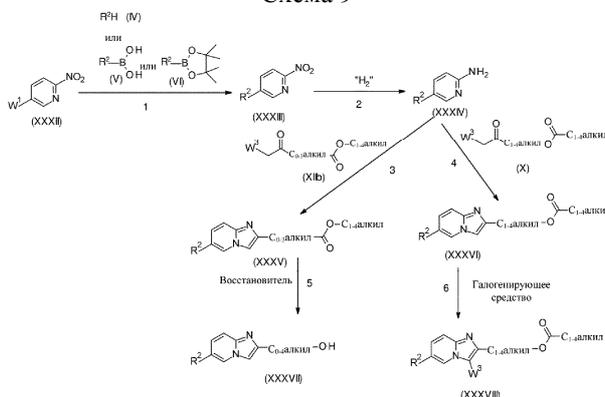
4) в присутствии галогенирующего средства, такого как, например, N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, 0°C;

5) в присутствии подходящего реагента для десилилирования, такого как, например, фторид тетрабутиламония, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей

температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, промежуточные соединения формул (XXXVII) и (XXXVIII), где R^1 ограничивается водородом, можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 9. Все остальные переменные на схеме 9 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 9



На схеме 9 применяли следующие условия реакции:

1) в случае R_2H :

без растворителя при подходящей температуре, такой как $110^\circ C$;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин или диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилсульфоксид или ацетонитрил, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 и $120^\circ C$;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (Daverphos), подходящего катализатора, такого как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий (Pd_2dba_3) или ацетат палладия, подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол или диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до $120^\circ C$;

в случае $R_2B(OH)_2$ или R_2 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид или дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида, подходящего основания, такого как, например, карбонат калия-натрия или фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, $80^\circ C$;

2) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран или этанол, при давлении от 1 до 3 бар водорода;

в качестве альтернативы, в присутствии подходящего металла, такого как, например, цинк, подходящей соли, такой как, например, хлорид аммония, в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как находящаяся в диапазоне от 0 до $5^\circ C$;

3) необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрокарбонат натрия ($NaHCO_3$), в подходящем растворителе, таком как, например, диметиловый простой эфир этиленгликоля (DME), или ацетонитрил (ACN), или этанол, при подходящей температуре, такой как находящаяся в диапазоне от 60 до $120^\circ C$, необязательно в присутствии молекулярного сита (4 \AA), в условиях закрытой системы или при микроволновом излучении;

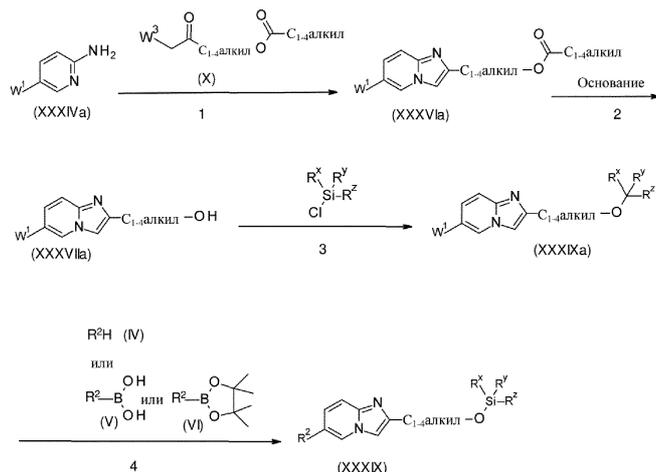
4) в реакторе Шленка, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, $120^\circ C$;

5) в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, борогидрид лития, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, $50^\circ C$; необязательно в условиях закрытой системы;

6) в присутствии галогенирующего средства, такого как, например, N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, $0^\circ C$.

В качестве альтернативы, промежуточные соединения формулы (XXXIX), где R^1 ограничивается водородом, можно получить в соответствии со следующей реакционной схемой 10. Все остальные переменные на схеме 10 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше в данном документе.

Схема 10



На схеме 10 применяли следующие условия реакции:

1) в реакторе Шленка, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид, или без него, при подходящей температуре, такой как, например, 120°C;

2) в присутствии основания, такого как, например, водный раствор гидроксида натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, этанол или смесь тетрагидрофурана и этанола, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

3) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, имидазол, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид или дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

4) в случае R_2H :

без растворителя при подходящей температуре, такой как 110°C;

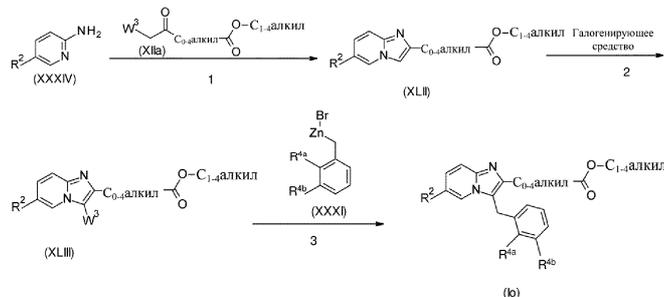
в качестве альтернативы в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин или диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилсульфоксид или ацетонитрил, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 и 120°C;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (Daverphos), подходящего катализатора, такого как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий (Pd_2dba_3) или ацетат палладия, подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол или диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до 120°C;

в случае $R_2B(OH)_2$ или R_2 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид или дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида, подходящего основания, такого как, например, карбонат калия-натрия или фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом, и где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Ia), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 11. Все остальные переменные на схеме 11 определены выше, или в соответствии с объемом настоящего изобретения, или как определено выше в данном документе.

Схема 11



На схеме 11 применяли следующие условия реакции:

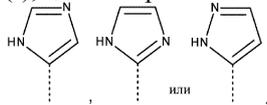
1: необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрокарбонат натрия ($NaHCO_3$), в подходящем растворителе, таком как, например, диметилэтиленгликоль (DME), или ацетонитрил (ACN), или этанол, при подходящей температуре, такой как находящаяся в диапазоне от 60 до 120°C, необязательно в присутствии молекулярного сита (4 Å), в условиях закры-

той системы или при микроволновом излучении;

2) в присутствии галогенирующего средства, такого как, например, N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, 0°C;

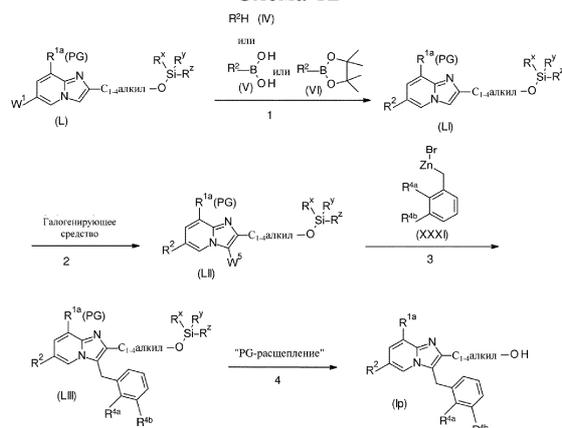
3) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в реакторе Шленка.

В целом, соединения формулы (I), где R¹ ограничивается R^{1a}, представляющим собой



и где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (I_p), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 12. Все остальные переменные на схеме 12 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 12



На схеме 12 применяли следующие условия реакции:

1) в случае R₂H:

без растворителя при подходящей температуре, такой как 110°C;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин или диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилсульфоксид или ацетонитрил, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 и 120°C;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (Davephos), подходящего катализатора, такого как, например, хлор-[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил]-[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (предкатализатор Brettphos первого поколения), подходящего основания, такого как, например, Cs₂CO₃, и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до 120°C, в условиях закрытой системы;

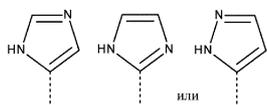
в случае R₂B(OH)₂ или R₂ (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид, подходящего основания, такого как, например, карбонат калия-натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

2) в присутствии галогенирующего средства, такого как, например, N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

3) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в реакторе Шленка;

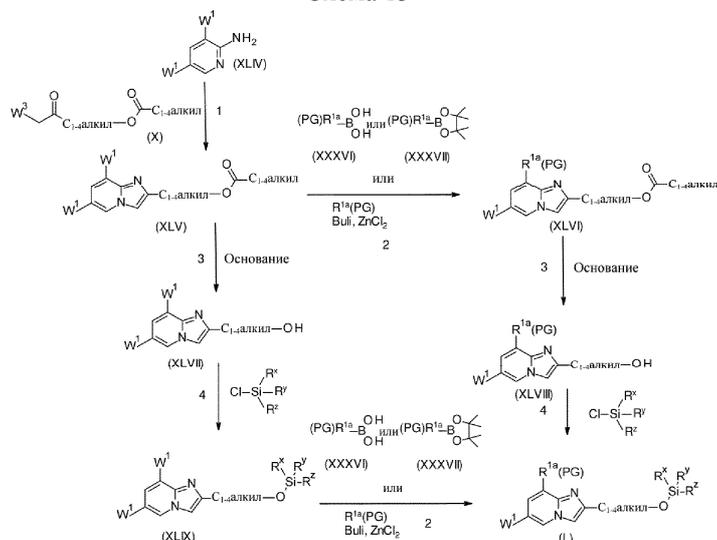
4) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C.

В целом, промежуточные соединения формулы (L), где R¹ ограничивается R^{1a}, представляющим собой



можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 13. Все остальные переменные на схеме 13 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения или определены выше в данном документе.

Схема 13



На схеме 13 применяли следующие условия реакции:

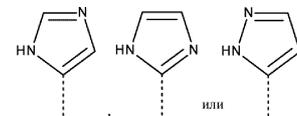
1) при температуре, находящейся в диапазоне от 60 до 80°C, в условиях закрытой системы;
 2) в случае (PG) R^{1a}B(OH)₂ или (PG) R^{1a} (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 100°C;

В случае R^{1a}(PG): предпочтительно в присутствии хлорида цинка, подходящего депротонирующего средства, такого как, например, бутиллитий, подходящего растворителя, такого как, например, THF, при подходящей температуре, такой как, например, -78°C, с последующим добавлением данного раствора в смесь промежуточного соединения (L)/указанной смеси в указанный раствор, необязательно в растворе в THF, и подходящего катализатора, такого как, например, Pd(PPh₃)₄, нагревания при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 60 до 100°C;

3) в присутствии основания, такого как, например, водный раствор гидроксида натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, этанол или смесь тетрагидрофурана и этанола, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

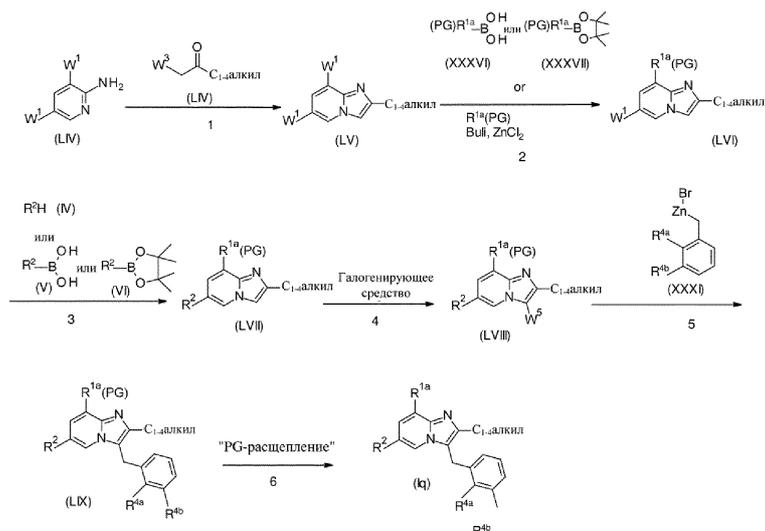
4) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, имидазол, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид или дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где R¹ ограничивается R^{1a}, представляющим собой



и где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Iq), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 14. Все остальные переменные на схеме 14 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 14



На схеме 14 применяли следующие условия реакции:

- 1) при температуре, находящейся в диапазоне от 60 до 80°C, в условиях закрытой системы;
- 2) в случае (PG) R^{1a}B(OH)₂ или (PG) R^{1a}(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорметановый аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида, подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 100°C;

в случае R^{1a}(PG): предпочтительно в присутствии хлорида цинка, подходящего депротонирующего средства, такого как, например, бутиллитий, подходящего растворителя, такого как, например, THF, при подходящей температуре, такой как, например, -78°C, с последующим добавлением данного раствора в смесь промежуточного соединения (L)/указанной смеси в указанный раствор, необязательно в растворе в THF, и подходящего катализатора, такого как, например, Pd(PPh₃)₄, нагревания при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 60 до 100°C;

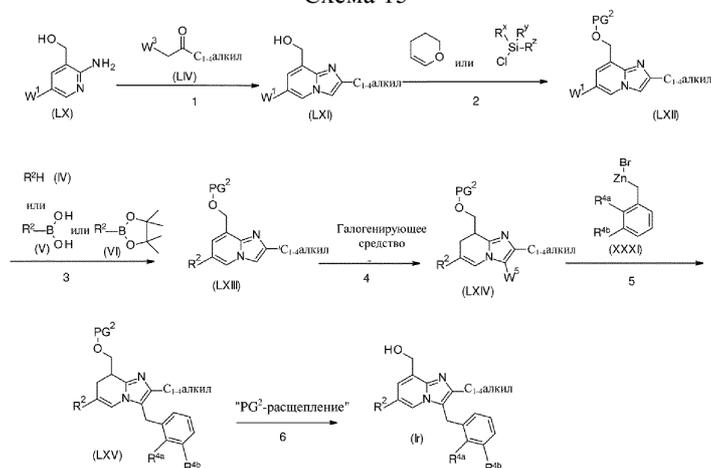
4) в присутствии галогенирующего средства, такого как, например, N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

5) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в реакторе Шленка;

6) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C.

В целом, соединения формулы (I), где R¹ ограничивается CH₂-OH и где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Ir), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 15, где PG² представляет собой тетрагидропиранил или -SiR^xR^yR^z. Все остальные переменные на схеме 15 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 15



На схеме 15 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид, при температуре, находящейся в диапазоне от 100 до 130°C, в условиях закрытой системы;

2) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, пиридиния *p*-толуолсульфонат, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как 50°C, или в присутствии подходящего реагента, такого как, например, имидазол, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид или дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

3) в случае R₂H

без растворителя при подходящей температуре, такой как 110°C;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин или диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилсульфоксид или ацетонитрил, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 и 120°C;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(*N,N*-диметиламино)бифенил (Daverphos), подходящего катализатора, такого как, например, хлор-[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил]-[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (предкатализатор Brettphos первого поколения), подходящего основания, такого как, например, Cs₂CO₃, и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до 120°C, в условиях закрытой системы;

в случае R₂B(OH)₂ или R₂ (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(трифенилфосфин)-палладия(II) хлорид, подходящего основания, такого как, например, карбонат калия-натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

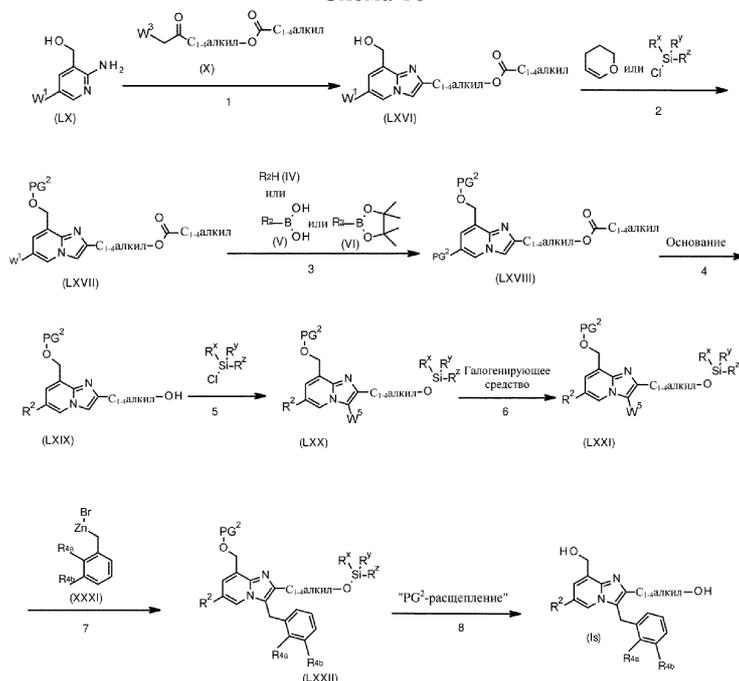
4) в присутствии галогенирующего средства, такого как, например, *N*-бромсукцинимид или *N*-йодсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, 0°C;

5) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в реакторе Шленка;

6) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до 60°C.

В целом, соединения формулы (I), где R¹ ограничивается CH₂-OH и где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Is), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 16. Все остальные переменные на схеме 16 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 16



На схеме 16 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид, при температуре, находящейся в диапазоне от 100 до 130°C, в условиях закрытой системы;

2) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, пиридиния *p*-толуолсульфонат, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как 50°C, или в присутствии подходящего реагента, такого как, например, имидазол, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид или дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

3) в случае R₂H

без растворителя при подходящей температуре, такой как 110°C;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин или диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилсульфоксид или ацетонитрил, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 и 120°C;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(*N,N*-диметиламино)бифенил (Daverphos), подходящего катализатора, такого как, например, хлор-[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил]-[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (предкатализатор Brettphos первого поколения), подходящего основания, такого как, например, Cs₂CO₃, и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до 120°C, в условиях закрытой системы;

в случае R₂B(OH)₂ или R₂ (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(трифенилфосфин)-палладия(II) хлорид, подходящего основания, такого как, например, карбонат калия-натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

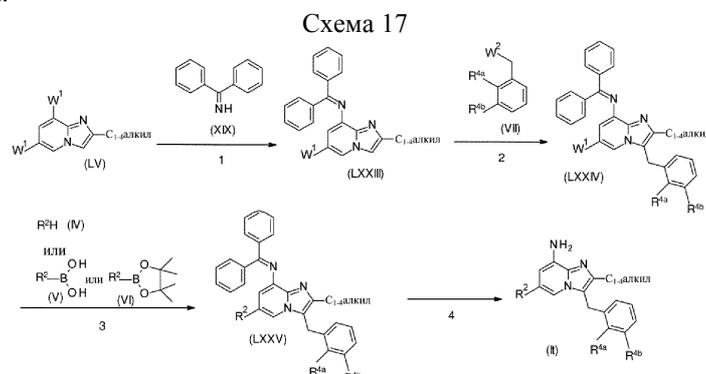
4) в присутствии галогенирующего средства, такого как, например, *N*-бромсукцинимид или *N*-йодсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, 0°C;

5) в присутствии основания, такого как, например, водный раствор гидроксида натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, этанол или смесь тетрагидрофурана и этанола, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

6) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, в реакторе Шленка;

7) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до 60°C.

В целом, соединения формулы (I), где R¹ ограничивается NH₂ и где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (It), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 17. Все остальные переменные на схеме 17 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.



На схеме 17 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в условиях закрытой системы;

2) в условиях закрытой системы в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия (Pd(OAc)₂), подходящего лиганда, такого как, например, тетракис-трифенилфосфин (P(Ph)₃), подходящего основания, такого как, например, карбонат калия (K₂CO₃), в подходящем раство-

рителе, таком как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C;

3) в случае R_2H

без растворителя при подходящей температуре, такой как 110°C;

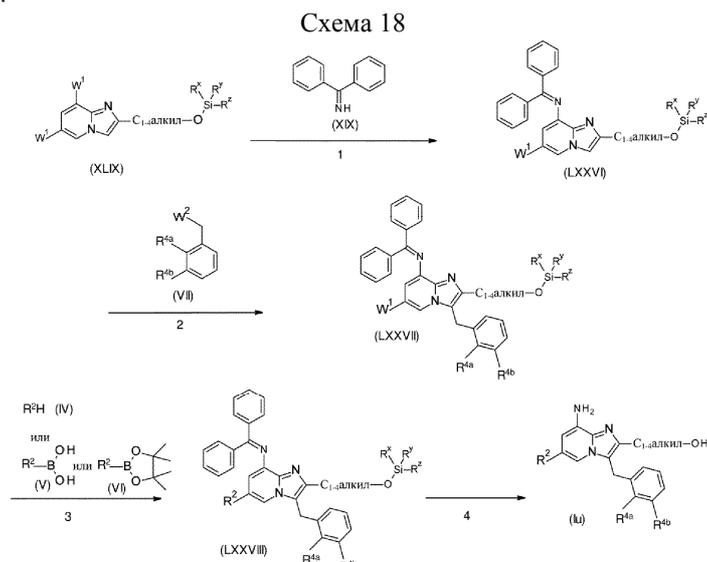
в качестве альтернативы в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин или диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилсульфоксид или ацетонитрил, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 и 120°C;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (Daverphos), подходящего катализатора, такого как, например, хлор-[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил]-[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (палладацикл Brettphos), подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до 120°C, в условиях закрытой системы;

в случае $R_2B(OH)_2$ или R_2 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(трифенилфосфин)-палладия(II) хлорид, подходящего основания, такого как, например, карбонат калия-натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

4) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до 60°C.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается NH_2 и где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Iu), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 18. Все остальные переменные на схеме 18 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.



На схеме 18 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в условиях закрытой системы;

2) в условиях закрытой системы в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), подходящего лиганда, такого как, например, тетраakis-трифенилфосфин ($P(Ph)_3$), подходящего основания, такого как, например, карбонат калия (K_2CO_3), в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C;

3) в случае R_2H :

без растворителя при подходящей температуре, такой как 110°C;

в качестве альтернативы в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин или диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилсульфоксид или ацетонитрил, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от 80 и 120°C;

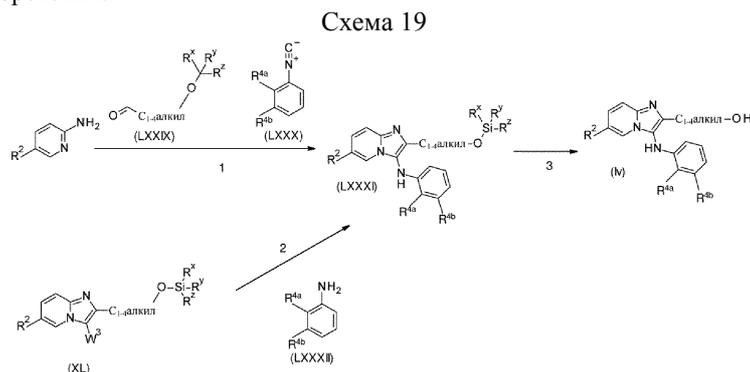
в качестве альтернативы в присутствии подходящего лиганда, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (Ruphos) или 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (Daverphos), подходящего катализатора, такого как, например, хлор-[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил]-[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (предкатализатор Brettphos первого поколения), подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , и подходящего

растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол, при подходящей температуре, такой как, например, от 100 до 120°C, в условиях закрытой системы;

в случае $R_2V(OH)_2$ или R_2 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана): в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, бис-(трифенилфосфин)-палладия(II) хлорид, подходящего основания, такого как, например, карбонат калия-натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

4) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до 60°C.

В целом, соединения формулы (I), где R^1 ограничивается водородом и где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Iv), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 19. Все остальные переменные на схеме 19 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.



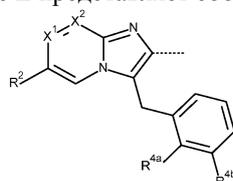
На схеме 19 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента, такого как дихлорид цинка, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как 120°C, при микроволновом излучении;

2) при температуре, такой как 100°C, или в микроволновом реакторе при температуре 140°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, трис(добензилиденацетон)дипалладий(0), подходящего лиганда, такого как, например, 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, подходящего основания, такого как, например, карбонат цезия, и в подходящем растворителе, таком как, например, толуол;

3) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до 60°C; в качестве альтернативы в присутствии подходящего реагента для десилилирования, такого как, например, фторид тетрабутиламмония, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где Z представляет собой



их таутомеры и стереоизомерные формы, где

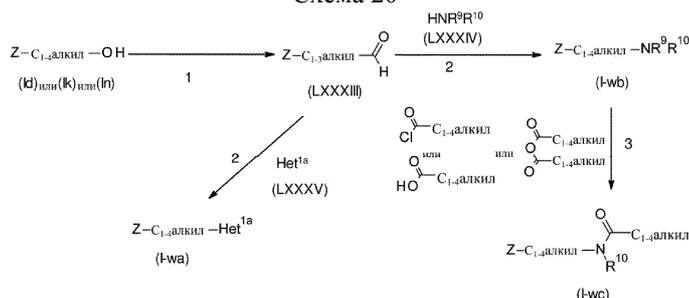
X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой CH или N;

при условии, что максимум один из X^1 и X^2 представляет собой N;

где остальные переменные являются такими, как показано на формулах (Iwa) и (Iwb), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 20, где R^9 определен как представляющий собой H или CH_3 , и R^{10} определен как представляющий собой $-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 или $-C_{1-4}$ алкил-OH, и где Het^{1a} определен как представляющий собой Het^1 , присоединенный посредством атома азота. Все остальные переменные на схеме 20 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 20



На схеме 20 применяли следующие условия реакции:

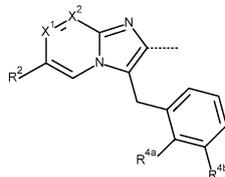
1) в присутствии подходящих реагентов, таких как, например, оксалилхлорид и диметилсульфоксид, подходящего основания, такого как, например, триметиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от -80°C до комнатной температуры, или в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, оксид марганца, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или толуол, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до 80°C ;

2) в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, триацетоксиборгидрид натрия или борогидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или метанол, дихлорэтан, необязательно в присутствии подходящего органического основания, такого как, например, ацетат натрия, или подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до 40°C ;

3) в случае хлорангидрида или ацилангидрида: необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан;

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

В целом, соединения формулы (I), где Z представляет собой



их таутомеры и стереоизомерные формы, где

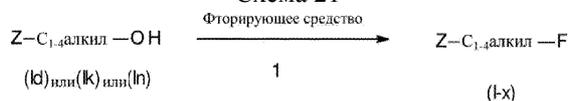
X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой CH или N;

при условии, что максимум один из X^1 и X^2 представляет собой N;

где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Iх), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 21. Все остальные переменные на схеме 21 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

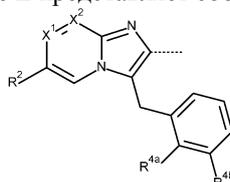
Схема 21



На схеме 21 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего фторирующего реагента, такого как, например, трифторид диэтиламиносеры или тетрафторборат(диэтиламино)дифторсульфония, необязательно в присутствии подходящей соли, такой как, например, тригидрофторид триэтиламина, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

В целом, соединения формулы (I), где Z представляет собой



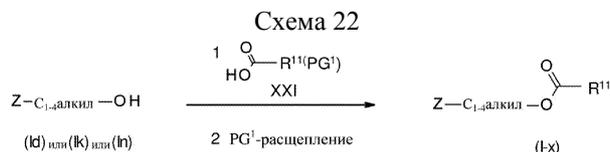
их таутомеры и стереоизомерные формы, где

X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой СН или N;
 при условии, что максимум один из X^1 и X^2 представляет собой N;
 где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Iy), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 22. На схеме 22 R^{11} представляет собой $\text{CH}(\text{NH}_2)$ - C_{1-4} алкил,

$-\text{CH}(\text{NH}_2)$ - C_{1-4} алкил-Ar  или $-\text{C}_{1-4}$ алкил-Het¹, и PG^1 представляет собой защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил.

Все остальные переменные на схеме 22 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

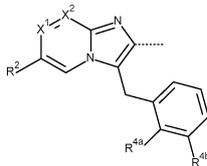


На схеме 22 применяли следующие условия реакции:

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

2) в присутствии кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или хлороводород, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или метанол. В качестве альтернативы в присутствии палладия на угле, в подходящем растворителе, таком как метанол, в атмосфере водорода.

В целом, соединения формулы (I), где Z представляет собой



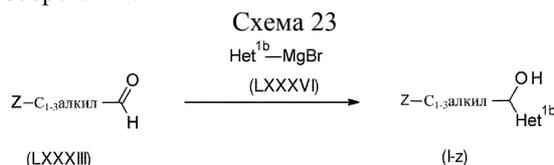
их таутомеры и стереоизомерные формы, где

X^1 представляет собой СН или N;

X^2 представляет собой СН или N;

при условии, что максимум один из X^1 и X^2 представляет собой N;

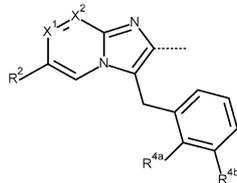
где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Iz), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 23. На схеме 23 Het^{1b} ограничивается Het^{1b}, присоединенным посредством атома углерода. Все остальные переменные на схеме 23 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.



На схеме 23 применяли следующие условия реакции:

1) при подходящей температуре, такой как, например, 0°C или -78°C, в подходящем растворителе, таком как, например, THF;

В целом, соединения формулы (I), где Z представляет собой



их таутомеры и стереоизомерные формы, где

X^1 представляет собой СН или N;

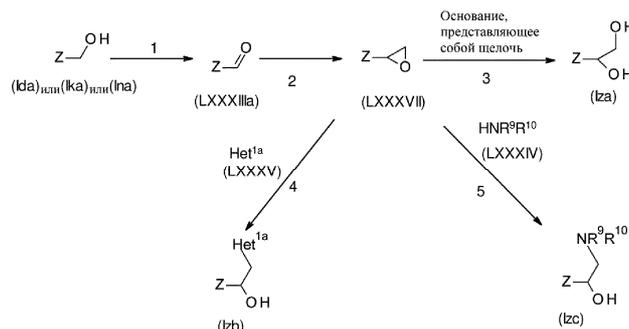
X^2 представляет собой СН или N;

при условии, что максимум один из X^1 и X^2 представляет собой N;

где остальные переменные являются такими, как показано на формулах (Iza), (Izb) и (Izc), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 24.

На схеме 24 (Id), (Ik) и (In) ограничиваются (Ida), (Ika) и (Ipa), в которых R^3 ограничивается $-\text{CH}_2\text{OH}$. Все остальные переменные на схеме 24 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 24



На схеме 24 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящих реагентов, таких как, например, оксалилхлорид и диметилсульфоксид, подходящего основания, такого как, например, триметиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от -80°C до комнатной температуры, или в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, оксид марганца, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или толуол, при подходящей температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до 80°C ;

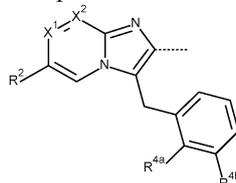
2) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, йодид триметилсульфония, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид калия, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь ацетонитрила и воды, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C ;

3) в присутствии подходящего основания, представляющего собой щелочь, такого как, например, гидроксид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C ;

4) в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил или диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C , необязательно в условиях закрытой системы;

5) в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил или диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C , необязательно в условиях закрытой системы.

В целом, соединения формулы (I), где Z представляет собой



их таутомеры и стереоизомерные формы, где

X^1 представляет собой CH или N;

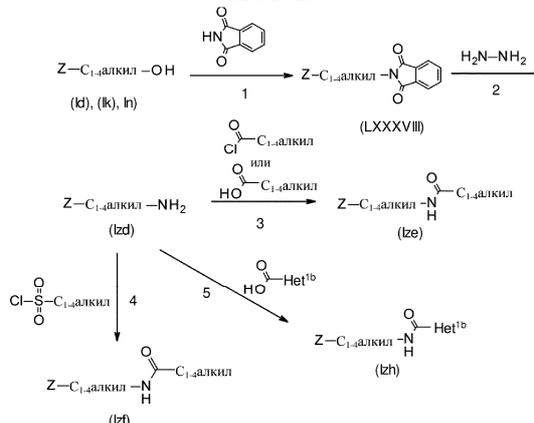
X^2 представляет собой CH или N;

при условии, что максимум один из X^1 и X^2 представляет собой N;

где остальные переменные являются такими, как показано на формулах (Izd), (Ize), (Izf) и (Izh), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 25.

Все остальные переменные на схеме 25 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 25



На схеме 25 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилазодикарбоксилат,

подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, и в подходящем растворителе, таком как, например, THF;

2) при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, в подходящем растворителе, таком как, например, этанол;

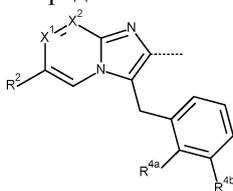
3) в случае хлорангида: в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан;

в случае карбоновой кислоты: в присутствии подходящего реагента для сочетания, такого как, например, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, подходящей добавки, такой как, например, 1-гидроксibenзотриазол, подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, смесь THF и дихлорметана.

4) в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан;

5) в присутствии подходящего реагента для сочетания, такого как, например, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, подходящей добавки, такой как, например, 1-гидроксibenзотриазол, подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, смесь THF и дихлорметана.

В целом, соединения формулы (I), где Z представляет собой



их таутомеры и стереоизомерные формы, где

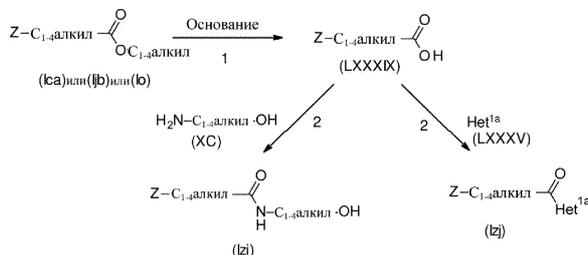
X¹ представляет собой CH или N;

X² представляет собой CH или N;

при условии, что максимум один из X¹ и X² представляет собой N;

где остальные переменные являются такими, как показано на формулах (Izi) и (Izj), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 26. Все остальные переменные на схеме 26 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 26

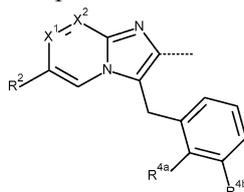


На схеме 26 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии основания, такого как, например, водный раствор гидроксида лития или водный раствор гидроксида натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, тетрагидрофуран, этанол;

2) в присутствии подходящего реагента для сочетания, такого как, например, N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид.

В целом, соединения формулы (I), где Z представляет собой



их таутомеры и стереоизомерные формы, где

X¹ представляет собой CH или N;

X² представляет собой CH или N;

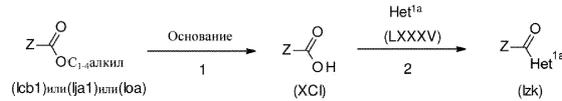
при условии, что максимум один из X¹ и X² представляет собой N;

где остальные переменные являются такими, как показано на формуле (Izk), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 27.

На схеме 27 (Icb), (Ija) и (Ic) ограничиваются (Icb1), (Ija1) и (Ica), в которых R³ ограничивается

-CO₂C₁₋₄алкилом. Все остальные переменные на схеме 27 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 27



На схеме 27 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии основания, такого как, например, водный раствор гидроксида лития или водный раствор гидроксида натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, тетрагидрофуран, этанол;

2) в присутствии подходящего реагента для сочетания, такого как, например, N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид.

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

Хирально чистые формы соединений формулы (I) образуют предпочтительную группу соединений. Из этого следует, что хирально чистые формы промежуточных соединений и их солевые формы являются особо пригодными в получении хирально чистых соединений формулы (I). Смеси энантиомеров промежуточных соединений также являются пригодными в получении соединений формулы (I) с соответствующей конфигурацией.

Фармакология.

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют активность киназы P13Kβ и необязательно также обладают P13Kδ-ингибирующей активностью.

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

Поскольку фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению являются активными в качестве ингибиторов P13Kβ, они характеризуются терапевтической пользой при лечении или предупреждении, в частности лечении, восприимчивых новообразований, в частности тех новообразований, которые характеризуются дефицитом PTEN.

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

"Восприимчивое новообразование", используемое в данном документе, относится к новообразованиям, которые восприимчивы к лечению ингибитором киназ, и, в частности, к новообразованиям, которые восприимчивы к лечению ингибитором P13Kβ.

Новообразования, которые были ассоциированы с ненадлежащей активностью фосфатазы PTEN, и, в частности, новообразования, которые характеризуются мутацией PTEN, или мутацией восходящего активатора киназы P13Kβ, или сверхэкспрессией восходящего активатора киназы P13Kβ, и, таким образом, восприимчивы к лечению ингибитором P13Kβ, известны в данной области техники и включают как первичные, так и метастазирующие опухоли и формы рака. В соответствии с одним вариантом осуществления значение "лечение восприимчивого новообразования" можно использовать взаимозаменяемо со значением "лечение рака".

В соответствии с одним вариантом осуществления "восприимчивые новообразования" включают без ограничения PTEN-дефицитные новообразования, перечисленные далее: (формы глиомы) головного мозга, формы глиобластомы, формы лейкоза, синдром Баннаяна-Зонана, болезнь Коудена, болезнь Лермитта-Дюкло, рак молочной железы, отечно-инфильтративный рак молочной железы, колоректальный рак, опухоль Вильма, саркома Юинга, рабдомиосаркома, эпендимома, медуллобластома, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени, рак почки, рак легкого, меланома, плоскоклеточная карцинома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, саркома, остеосаркома, гигантоклеточная миелогенная опухоль, рак щитовидной железы, лимфобластный T-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лим-

фобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитомы, иммунобластная крупноклеточная лимфома, мантийноклеточная лимфома, множественная миелома, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, злокачественная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфобластная Т-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, нейробластома, рак мочевого пузыря, рак уротелия, рак шейки матки, рак вульвы, рак эндометрия, почечно-клеточный рак, мезотелиома, рак пищевода, рак слюнной железы, печеночно-клеточный рак, рак желудка, рак носоглотки, рак щеки, рак ротовой полости, GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль) и рак яичка.

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

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

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

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

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

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

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

Во многих протоколах лечения рака в настоящее время применяют радиосенсибилизаторы совместно с облучением рентгеновскими лучами. Примеры активируемых рентгеновскими лучами радиосенсибилизаторов включают без ограничения следующие: метронидазол, мизонидазол, десметилмизонидазол, пимонидазол, этанидазол, ниморазол, митомицин С, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, никотинамид, 5-бромдезоксиуридин (BUdR), 5-йоддезоксиуридин (IUdR), бромдезоксицитидин, фтордезоксиуридин (FudR), гидроксимочевина, цисплатин и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

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

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

Хемосенсибилизаторы можно вводить совместно с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, в том числе без ограничения соединений, которые обеспечивают включение хемосенсибилизаторов в целевые клетки; соединений, которые контролируют поступление терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода в целевые клетки; химиотерапевтических средств, которые действуют на опухоль, или других терапевтически эффективных соединений для лечения рака или другого заболевания. Было обнаружено, что антагонисты кальция, например вера-

памил, являются пригодными в комбинации с противоопухолевыми средствами для придания чувствительности к химиотерапии опухолевым клеткам, устойчивым к стандартным химиотерапевтическим средствам, и для усиления эффективности таких соединений в отношении чувствительных к лекарственным средствам злокачественных новообразований.

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

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в ингибировании активности киназы P13K β и необязательно также для применения в ингибировании P13K δ .

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

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

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

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, опосредованных P13K β заболеваний или состояний.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, опосредованных P13K β и необязательно P13K δ заболеваний или состояний.

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

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

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

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

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

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

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

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

Специалисты в области лечения таких заболеваний смогут определить эффективное терапевтическое суточное количество из результатов испытаний, представленных ниже в данном документе. Эффективное суточное терапевтическое количество будет составлять от приблизительно 0,005 до 50 мг/кг, в частности от 0,01 до 50 мг/кг веса тела, более конкретно от 0,01 до 25 мг/кг веса тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 15 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, также называемого в данном документе активным ингредиентом, которое требуется для достижения терапевтического эффекта, будет, разумеется, изменяться в каждом конкретном случае, например, в отношении определенного соединения, пути введения,

возраста и состояния получающего их пациента, а также конкретного нарушения или заболевания, подлежащего лечению.

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

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

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

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

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

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

Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество определенного соединения в качестве активного ингредиента комбинируют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Данные фармацевтические композиции являются целесообразными в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожно, путем парентеральной инъекции или путем ингаляции. Например, при получении композиций в лекарственной форме для перорального применения может использоваться любая из общепринятых фармацевтических сред, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, сиропы, настойки, эмульсии и растворы; или твердых носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связующие, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального применения, и в таком случае, разумеется, используют твердые фармацевтические носители. Для композиций для парентерального введения носитель обычно будет содержать стерильную воду, по меньшей мере, в значительной степени, хотя может включать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель предусматривает физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Растворы для инъекций, содержащие соединение формулы (I), его N-оксид, фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват, могут быть составлены в масле для длительного действия. Подходящими маслами для данной цели являются, например, арахисовое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, соевое масло, синтетические глицериновые сложные эфиры длинноцепочечных жирных кислот, а также смеси этих и других масел. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно применять соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования в препараты в жидкой форме непосредственно перед применением. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно комбинированное с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в

кожу и/или могут быть полезными для получения требуемых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения или в виде мази. Соли присоединения кислоты или основания соединений формулы (I) вследствие их повышенной растворимости в воде по сравнению с соответствующей формой основания или кислоты являются более подходящими при получении водных композиций.

Особенно преимущественным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, обозначает физически дискретные единицы, подходящие в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т.п., а также их отдельные множества.

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

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

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

Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению можно преимущественно применять в комбинации с одним или несколькими другими медицинскими средствами, более конкретно с другими противораковыми средствами или вспомогательными средствами в терапии рака. Примеры противораковых средств или вспомогательных средств (средств для поддерживающей терапии) включают без ограничения

координационные соединения платины, например цисплатин, необязательно в комбинации с амифостин, карбоплатин или оксалиплатин;

таксановые соединения, например паклитаксел, частицы паклитаксела, связанные с белком (Abgaxane™), или доцетаксел;

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

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

противоопухолевые алкалоиды барвинка, например винбластин, винкристин или винорелбин;

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

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

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

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

производные тетракарбина, например тетрокацин A;

глюкокортикоиды, например преднизон;

антитела, например трастузумаб (антитело к HER2), ритуксимаб (антитело к CD20), гемтузумаб, гемтузумаб озогамин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алектумаб, экулизумаб, ибритумаб, тиуксетан, нофетумаб, панитумаб, тозитумаб, CNTO 328;

антагонисты эстрогеновых рецепторов, или селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, или ингибиторы синтеза эстрогена, например тамоксифен, фулвестрант, торемифен, дролоксифен, фаслодекс,

ралоксифен или летрозол;

ингибиторы ароматазы, такие как эсместан, анастрозол, летрозол, тестолактон и ворозол;
способствующие дифференциации средства, такие как ретиноиды, витамин D или ретиноевая кислота, и средства, блокирующие метаболизм ретиноевой кислоты, (RAMBA), например аккутан;

ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, например азацитидин или децитабин;

антифолаты, например пеметрексед динатрия;

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

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

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

тубулинсвязывающие средства, например комбрестатин, колхицины или нокодазол;

ингибиторы киназ (например, ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), МТК1 (многоцелевые ингибиторы киназ), ингибиторы mTOR), например флавоперидол, иматиниба мезилат, эрлотиниб, gefитиниб, дазатиниб, лапатиниб, лапатиниба дитозилат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниба малеат, темсиролимус;

ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;

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

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

йонделис;

ингибиторы теломеразы, например теломестатин;

ингибиторы матриксной металлопротеиназы, например батимаSTAT, маримаSTAT, приноSTAT или метастат;

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

ингибиторы MAPK;

ретиноиды, например алитретиноин, бексаротен, третиноин;

триоксид мышьяка;

аспарагиназу;

стероиды, например дромостанолон пропионат, мегестрола ацетат, нандролон (деканоат, фенпропионат), дексаметазон;

агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, например абареликс, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, лейпролида ацетат;

талидомид, леналидомид;

меркаптопурин, митотан, памидронат, пегадемазу, пегаспаргазу, расбуриказу;

миметики ВНЗ, например АВТ-737;

ингибиторы MEK, например PD98059, AZD6244, CI-1040;

аналоги колониестимулирующего фактора, например филграстим, пегфилграстим, сарграмостим; эритропозтин или его аналоги (например, дарбепозтин-альфа); интерлейкин-11; опрелвекин; золедронат, золедоновую кислоту; фентанил; бисфосфонат; палифермин;

стероидный ингибитор цитохрома P450 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17), например абиратерон, абиратерона ацетат;

ингибиторы гликолиза, такие как 2-дезоксиглюкоза;

ингибиторы mTOR, такие как рапамицины и рапалоги, и ингибиторы mTOR-киназы;

ингибиторы PI3K и двойные ингибиторы mTOR/PI3K;

ингибиторы аутофагии, такие как хлорохин и гидроксихлорохин;

антитела, которые повторно активируют иммунную реакцию на опухоли, например ниволумаб (к PD-1), ламбролизумаб (к PD-1), ипилимумаб (к CTLA4) и MPDL32 8 0A (к PD-L1).

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

Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение в соответствии с настоящим изобретением и в качестве дополнительного активного ингредиента одно или несколько противораковых средств, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении пациентов, страдающих раком.

Одно или несколько других медицинских средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в отдельных или единичных композициях) или последовательно в произвольном порядке. В последнем случае два или более соединения будут введены на

протяжении периода, а также в количестве и с помощью способа, которые являются достаточными, чтобы гарантировать достижение преимущественного или синергического эффекта. Следует иметь в виду, что предпочтительный способ и порядок введения и соответствующие величины доз и схемы для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого медицинского средства и соединения по настоящему изобретению, подлежащих введению, их пути введения, конкретной опухоли, подлежащей лечению, и конкретного хозяина, подлежащего лечению. Оптимальный способ и порядок введения, а также величины доз и схема могут быть легко определены специалистами в данной области техники с применением стандартных способов и с учетом информации, изложенной в данном документе.

Весовое соотношение соединения в соответствии с настоящим изобретением и одного противоракового средства или нескольких других противораковых средств, вводимых в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области техники. Указанное соотношение, и точная дозировка, и частота введения зависят от конкретного соединения в соответствии с настоящим изобретением и другого противоракового средства (противораковых средств), которые применяют, конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, веса, пола, рациона, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также других лекарств, которые индивидуум может принимать, как хорошо известно специалистам в данной области техники. Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от ответа субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Конкретное весовое соотношение для соединения формулы (I) по настоящему изобретению и другого противоракового средства может находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

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

Таксановые соединения преимущественно вводят в дозе, составляющей от 50 до 400 $\text{мг}/\text{м}^2$ площади поверхности тела, например от 75 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для паклитаксела - в дозе, составляющей от приблизительно 175 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для доцетаксела - в дозе, составляющей от приблизительно 75 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$ за курс лечения.

Соединение на основе камптотецина преимущественно вводят в дозе, составляющей от 0,1 до 400 $\text{мг}/\text{м}^2$ площади поверхности тела, например от 1 до 300 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для иринотекана - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 350 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для топотекана - в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 2 $\text{мг}/\text{м}^2$ за курс лечения.

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

Противоопухолевый алкалоид барвинка преимущественно вводят в дозе, составляющей от 2 до 30 $\text{мг}/\text{м}^2$ площади поверхности тела, в частности, для винбластина - в дозе, составляющей от приблизительно 3 до 12 $\text{мг}/\text{м}^2$, для винкристина - в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 2 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для винорелбина - в дозе, составляющей от приблизительно 10 до 30 $\text{мг}/\text{м}^2$ за курс лечения.

Противоопухолевое производное нуклеозида преимущественно вводят в дозе, составляющей от 200 до 2500 $\text{мг}/\text{м}^2$ площади поверхности тела, например от 700 до 1500 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для 5-FU - в дозе, составляющей от 200 до 500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для гемцитабина - в дозе, составляющей от приблизительно 800 до 1200 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для капецитабина - в дозе, составляющей от приблизительно 1000 до 2500 $\text{мг}/\text{м}^2$ за курс лечения.

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

Противоопухолевое производное антрациклина преимущественно вводят в дозе, составляющей от 10 до 75 $\text{мг}/\text{м}^2$ площади поверхности тела, например от 15 до 60 $\text{мг}/\text{м}^2$, в частности, для доксорубина - в дозе, составляющей от приблизительно 40 до 75 $\text{мг}/\text{м}^2$, для даунорубина - в дозе, составляющей от приблизительно 25 до 45 $\text{мг}/\text{м}^2$, и для идарубина - в дозе, составляющей от приблизительно 10 до 15 $\text{мг}/\text{м}^2$ за курс лечения.

Антиэстрогенное средство преимущественно вводят в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 100 мг в сутки, в зависимости от конкретного средства и состояния, подлежащих лечению. Тамоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей от 5 до 50 мг, предпочтительно от 10 до 20 мг два раза в сутки, продолжая терапию в течение времени, достаточного для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Торемифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей при-

близительно 60 мг один раз в сутки, продолжая терапию в течение достаточного времени для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Анастразол преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 1 мг, один раз в сутки. Дролоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей от приблизительно 20 до 100 мг, один раз в сутки. Ралоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 60 мг, один раз в сутки. Эксеместан преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 25 мг, один раз в сутки.

Антитела преимущественно вводят в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 5 мг/м² площади поверхности тела или, как известно из уровня техники, в другой дозе. Трастузумаб преимущественно вводят в дозе от 1 до 5 мг/м² площади поверхности тела, в частности от 2 до 4 мг/м², за курс лечения.

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

Примеры

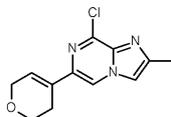
Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

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

Далее в данном документе термин "DCM" означает дихлорметан, "MeOH" означает метанол, "EtOH" означает этанол, "ACN" означает ацетонитрил, "THF" означает тетрагидрофуран, "DMF" означает диметилформамид, "EtOAc" означает этилацетат, "iPrOH" означает изопропанол, "H₂O" означает воду, "DME" означает диметиловый простой эфир этиленгликоля, "DCE" означает дихлорэтан, "DIPE" означает диизопропиловый эфир, "K₂CO₃" означает карбонат калия, "Cs₂CO₃" означает карбонат цезия, "K₃PO₄" означает фосфат калия, "NH₄OH" означает водный раствор аммиака, "NaHCO₃" означает бикарбонат натрия, "NaOH" означает гидроксид натрия, "NaCl" означает хлорид натрия, "NH₄Cl" означает хлорид аммония, "LiCl" означает хлорид лития, "NH₄HCO₃" означает бикарбонат аммония, "HCOONH₄" означает формиат аммония, "KOAc" означает ацетат калия, "DIPEA" означает диизопропилэтиламин, "n-BuLi" означает н-бутиллитий, "iPrNH₂" означает изопропиламин, "MgSO₄" означает сульфат магния, "Na₂SO₄" означает сульфат натрия, "Na₂S₂O₃" означает тиосульфат натрия, "N₂" означает азот, "HCl" означает хлороводородную кислоту, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "NaBH₄" означает борогидрид натрия, "LiAlH₄" означает алюмогидрид лития, "TBAF" означает фторид тетрабутиламмония, "CO₂" означает диоксид углерода, "CO" означает монооксид углерода, "SFC" означает сверхкритическую флюидную хроматографию, "HBTU" означает N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)уруния гексафторфосфат, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, "PPh₃" означает трифенилфосфин, "ZnCl₂" означает хлорид цинка, "Pd(PPh₃)₄" означает тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), "Pd(OAc)₂" означает ацетат палладия(II), "PdCl₂(dppf)" означает дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорметановый аддукт, "Celite®" означает диатомовую землю, "RuPhos" означает 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил, "предкатализатор Brettphos первого поколения" (CAS 1148148-01-9) означает хлор-[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]-палладий(II), "Binar" означает гас-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, "к.т." означает комнатную температуру, "(K)" означает по Кофлеру, "DSC" означает дифференциальную сканирующую калориметрию, "M.P." означает точку плавления.

А. Получение промежуточных соединений.

Пример A1. Получение промежуточного соединения 1



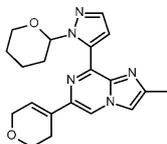
Осторожно продували смесь 6-йод-8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразина (WO 2011/110545) (3 г; 10,22 ммоль), 3,6-дигидро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-пирана (2,41 г; 11,45 ммоль), K₃PO₄ (6,51 г; 30,67 ммоль) в H₂O (18 мл) и 1,4-диоксана (180 мл) с помощью N₂. Добавляли PdCl₂ (dppf)·DCM (920 мг; 1,12 ммоль) и реакционную смесь еще раз продували с помощью N₂. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Раствор охлаждали, выливали в охлажденную воду. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой Celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (5 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 20-45 мкм; 450 г; подвижная фаза: 65% гептана, 5% MeOH (+10% NH₄OH), 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,6 г (63%) промежуточного соединения 1.

Альтернативный путь.

Осторожно продували смесь 6-бром-8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиразина (WO 2010/089292) (1 г; 4,06 ммоль), 3,6-дигидро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-пирана (0,96 г; 4,54 ммоль), K₃PO₄ (2,6 г; 12,2 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и H₂O (3 мл) азотом. Добавляли PdCl₂ (dppf)·DCM (0,37 г; 0,45 ммоль) и реакционную смесь еще раз продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Раствор охлаждали до к.т., выливали в охлажденную воду. Добавляли EtOAc и смесь филь-

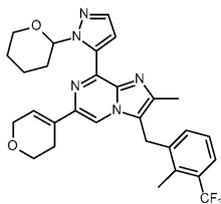
тровали через слой Celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (1,5 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 20-45 мкм; 450 г; подвижная фаза: 65% гептана, 5% MeOH (+10% NH₄OH), 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 600 мг (59%) промежуточного соединения 1.

Получение промежуточного соединения 2



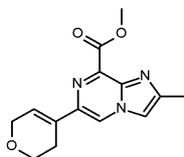
Смесь промежуточного соединения 1 (1 г; 4 ммоль), сложного пинаколового эфира 1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-пиразол-5-бороновой кислоты (1,7 г; 6 ммоль), K₃PO₄ (2,55 г; 12 ммоль) в 1,4-диоксане (66 мл) и H₂O (6,6 мл) осторожно продували с помощью N₂. Добавляли PdCl₂ (dppf). DCM (0,36 г; 0,44 ммоль) и реакционную смесь еще раз продували с помощью N₂. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Раствор охлаждали до к.т., выливали в охлажденную воду. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой Celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (2,2 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15-40 мкм; 120 г; элюент: 99% DCM, 1% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали с помощью диэтилового эфира. Осадок фильтровали и высушивали с получением 1,23 г (84%) промежуточного соединения 2.

Получение промежуточного соединения 3



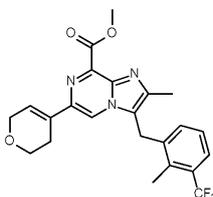
Смесь промежуточного соединения 2 (1,23 г; 3,4 ммоль), 1-(хлорметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола (0,96 г; 4,6 ммоль), K₂CO₃ (0,7 г; 5 ммоль) в 1,4-диоксане (125 мл) продували с помощью N₂. Затем добавляли PPh₃ (0,35 г; 1,35 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,15 г; 0,67 ммоль) и нагревали при 100°C в течение ночи в закрытой пробирке. Раствор выливали в охлажденную воду. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой Celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (2,55 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15-40 мкм; 120 г; элюент: 60% гептана, 5% MeOH, 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,29 г (71%) промежуточного соединения 3.

Пример A2. Получение промежуточного соединения 4



Нагревали промежуточное соединение 1 (1 г; 4 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,19 г; 0,4 ммоль), 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан (165 мг; 0,4 ммоль), KOAc (0,79 г; 8,01 ммоль) в MeOH (70 мл) в автоклаве при 120°C в атмосфере CO [газообразного CO (5 бар)] в течение 8 ч и при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток (2,5 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 20-45 мкм; 450 г; подвижная фаза: 0,3% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 725 мг (66%) промежуточного соединения 4.

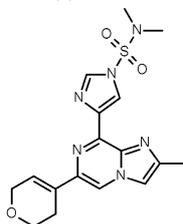
Получение промежуточного соединения 5



Промежуточное соединение 5 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для

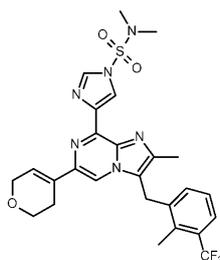
синтеза промежуточного соединения 3, с применением промежуточного соединения 4 и 1-(хлорметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами неправильной формы; 150 г; подвижная фаза: 98% DCM, 2% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 300 мг (25%) промежуточного соединения 5.

Пример А3. Получение промежуточного соединения 6



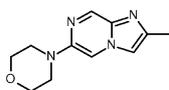
Осторожно продували смесь промежуточного соединения 1 (0,9 г; 3,6 ммоль), N,N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида (1,4 г; 4,7 ммоль), K₂CO₃ (1 г; 7,2 ммоль) в H₂O (15,5 мл) и 1,4-диоксане (62 мл) с помощью N₂, PdCl₂ (dppf). Добавляли DCM (0,3 г; 0,36 ммоль) и реакционную смесь еще раз продували с помощью N₂. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Раствор охлаждали до к.т., выливали в охлажденную воду. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой Celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (2,1 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15-40 мкм; 80 г; элюент: 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,28 г (91%) промежуточного соединения 6.

Получение промежуточного соединения 7



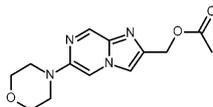
Промежуточное соединение 7 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 3, с применением промежуточного соединения 6 и 1-(хлорметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 300 г; подвижная фаза: 0,1% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 750 мг (40%) промежуточного соединения 7.

Пример А5. Получение промежуточного соединения 9



Нагревали смесь 2-амино-5-(морфолино)пиразина (1 г; 2,5 ммоль) и хлор-2-пропанона (0,9 мл; 11 ммоль) в EtOH (50 мл) при 80°C в течение 4 ч в закрытой лабораторной посуде, затем в течение ночи при к.т. Раствор выпаривали до сухого состояния. Остаток (1,2 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15-40 мкм; 120 г; элюент: 98% DCM, 2% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 330 мг (27%) промежуточного соединения 9.

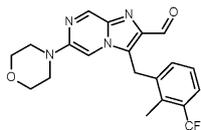
Пример А6. Получение промежуточного соединения 10



Эксперимент проводили 6 раз с применением 1 г (5,55 ммоль) 2-амино-5-(морфолино)пиразина.

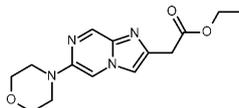
Нагревали смесь 2-амино-5-(морфолино)пиразина (1 г; 5,55 ммоль), 1-ацетокси-3-хлорацетона (1,15 мл; 9,83 ммоль) и молекулярных сит 4 Å (1 г) в DME (30 мл) при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. Добавляли DCM и смесь фильтровали через слой Celite®. Органический слой выпаривали до сухого состояния. Остаток (14,15 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 20-45 мкм; 450 г; подвижная фаза: 43% гептана, 7% MeOH, 50% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,1 г (12%) промежуточного соединения 10.

Пример A7. Получение промежуточного соединения 11



Смесь соединения 9 (0,36 г; 0,9 ммоль) и оксида марганца (0,78 г; 9 ммоль) в DCM (25 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат выпаривали с получением 360 мг (количественно) промежуточного соединения 11. Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

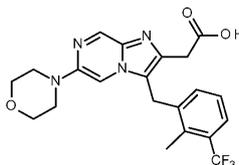
Пример A8. Получение промежуточного соединения 12



Эксперимент проводили 3 раза с применением 1 г (5,55 ммоль) 2-амино-5-(морфолино)пиразина.

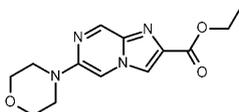
В закрытой пробирке добавляли этил-4-хлорацетат (1,36 мл; 9,99 ммоль) в смесь 2-амино-5-(морфолино)пиразина (1 г; 5,55 ммоль) и молекулярных сит 4 Å (1 г) в DME (30 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., затем фильтровали через слой Celite® и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток (6 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15-40 мкм; 220 г; подвижная фаза: 0,1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,45 г (30%) промежуточного соединения 12.

Получение промежуточного соединения 13



Добавляли моногидрат гидроксида лития (490 мг; 6,49 ммоль) в смесь соединения 17 (0,6 г; 1,3 ммоль) в H₂O (2 мл) и MeOH (10 мл) при к.т. в течение 24 ч. MeOH устранили с помощью выпаривания, добавляли ледяную воду и воду с последующим добавлением по каплям 3 н. водного раствора HCl, раствор перемешивали при к.т. в течении 3 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой, затем диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением 350 мг (62%) промежуточного соединения 13.

Пример A9. Получение промежуточного соединения 14



В закрытой лабораторной посуде перемешивали смесь 2-амино-5-(морфолино)пиразина (2 г; 11,10 ммоль), этилбромпирувата (1,39 мл; 11,10 ммоль) и NaHCO₃ (2,05 г; 24,42 ммоль) в ACN (110 мл) при 60°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 120 г; осаждение твердого вещества, подвижная фаза: от 100 до 50% DCM, 50% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 750 мг (24%, бежевое твердое вещество) промежуточного соединения 14.

Пример A10. Получение промежуточного соединения 16



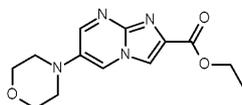
Добавляли этилбромпируват (242 г; 1,24 моль) в смесь 2-амино-5-бромпириимидина (180 г; 1,03 моль) в DMF (2 л) и реакционную смесь перемешивали при к.т. (25°C) в течение 2 дней. Растворитель концентрировали. Затем регулировали pH остатка до 3 с помощью насыщенного водного раствора NaOH (30%) и осадок фильтровали с получением неочищенного продукта 1. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (4×500 мл) и объединенный органический слой выпаривали. Полученный осадок и неочищенный продукт 1 (400 г) объединяли и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: этилацетат/петролейный эфир от 0/100 до 30/70) с получением 58,3 г (21%) промежуточного соединения 16.

Альтернативное получение промежуточного соединения 16.

Добавляли 2-амино-5-бромпириимидин (15 г; 73,5 ммоль) и этилбромпируват (11,07 мл; 88,2 ммоль)

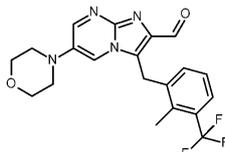
в этанол (320 мл). Данную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Затем добавляли дополнительное количество этилбромпирувата (11,07 мл; 88,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение еще одной ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и повышали ее основность до pH 9 с помощью карбоната натрия. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, смешивали и концентрировали. Полученный осадок растворяли в этиловом эфире и фильтровали осадок с получением 7 г (35%) промежуточного соединения 16.

Получение промежуточного соединения 18



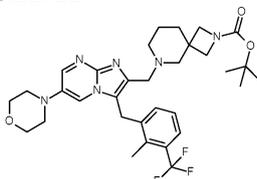
Добавляли морфолин (400 мл) в смесь промежуточного соединения 16 (20 г; 74,05 ммоль) и DIPEA (18,4 мл; 111,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Неочищенное вещество выпаривали под вакуумом (коричневый клейкий остаток). Остаток поглощали с помощью DCM и пасту отфильтровывали перед очисткой. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (силикагель 20-45 мкм; 330 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Полученный осадок (10 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (силикагель 20-45 мкм; 120 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 3,3 г (16%) промежуточного соединения 18.

Пример A11. Получение промежуточного соединения 21



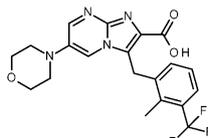
Нагревали смесь соединения 18 (1,13 г; 2,78 ммоль), оксида марганца (2,42 г; 27,81 ммоль) в толуоле (23 мл) до 80°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли в DCM и фильтровали через слой Celite®, который промывали с помощью DCM. Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением 0,67 г (76%) промежуточного соединения 21. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 22



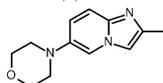
Смесь промежуточного соединения 21 (271 мг; 0,67 ммоль) и щавелевокислой соли трет-бутил-2,6-дизаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (453 мг; 1,36 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) и перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (360 мг; 1,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч 30 мин. Смесь выливали в водный раствор $NaHCO_3$. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и выпаривали под вакуумом с получением 176 мг (38%, твердое вещество) промежуточного соединения 22.

Пример A12. Получение промежуточного соединения 23



Соединение 51 (176 мг; 0,39 ммоль) растворяли в THF (2 мл) и H_2O (1 мл). Затем добавляли NaOH (31 мг; 0,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток (165 мг) применяли без очистки на следующей стадии.

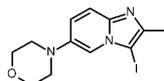
Пример A14. Получение промежуточного соединения 25



В реакторе Шленка в раствор 6-бром-2-метил-имидазо[1,2-a]пиридина (1,26 г; 5,95 ммоль) в сухом 2-метил-2-бутаноле (25,1 мл) добавляли морфолин (1,26 мл; 14,3 ммоль) и CS_2CO_3 (3,88 г; 11,9 ммоль).

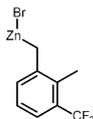
Смесь продували под вакуумом и обратно заполняли с помощью N₂ (×3). Затем добавляли RuPhos (167 мг; 0,36 ммоль) и предкатализатор Brettphos первого поколения (285 мг; 0,36 ммоль). Смесь продували под вакуумом, обратно заполняли с помощью N₂ и нагревали при 100°C в течение ночи. Затем добавляли дополнительное количество морфолина (500 мкл; 5,68 ммоль), RuPhos (66 мг; 0,14 ммоль) и предкатализатора Brettphos первого поколения (113 мг; 0,14 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite® и осадок на фильтре прополаскивали с помощью DCM (×2). Фильтрат промывали водой, солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (1,8 г, темно-зеленая смола) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм; 450 г; подвижная фаза: 43% гептана, 7% MeOH (+10% NH₄OH), 50% DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 405 мг (41%, бежевый порошок) промежуточного соединения 25.

Получение промежуточного соединения 26



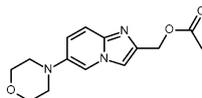
В раствор промежуточного соединения 25 (405 мг; 1,86 ммоль) в ACN (10 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор N-йодсукцинимид (440 мг; 1,96 ммоль) в ACN (8,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Смесь выпаривали под вакуумом и остаток поглощали с помощью DCM и 10%-го водного раствора K₂CO₃. Слои разделяли и продукт экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (1,4 г, коричневый порошок) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм; 40 г; подвижная фаза: от 100 до 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 633 мг (96%, зеленый порошок) промежуточного соединения 26.

Пример A15. Получение промежуточного соединения 27



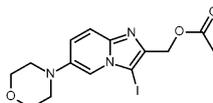
В высушенной колбе суспендировали цинковую пыль (3,36 г; 51,37 ммоль) в сухом THF (50 мл) в атмосфере N₂. Суспензию нагревали до 60°C и затем добавляли 1,2-дибромэтан (171 мкл; 1,98 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 20 мин и охлаждали до к.т. Добавляли хлортриметилсилан (200 мкл; 1,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. При 0°C добавляли по каплям 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)-бензол (10 г; 39,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенный продукт применяли (M=0,565 моль/л) непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной обработки.

Пример A16. Получение промежуточного соединения 28



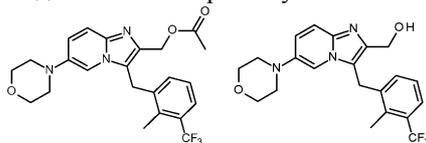
В реакторе Шленка в раствор 2-амино-5-(морфолино)пиридина (2 г; 11,2 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли 1-ацетокси-3-хлорацетон (2,23 мл; 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Смесь выпаривали под вакуумом. Остаток поглощали с помощью DCM и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (3,03 г, черное масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 20-45 мкм; 450 г; подвижная фаза: 43% гептана, 7% MeOH (+10% NH₄OH), 50% DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 880 мг (29%, коричневый порошок) промежуточного соединения 28.

Получение промежуточного соединения 29



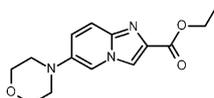
Промежуточное соединение 29 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 26, с применением промежуточного соединения 28 в качестве исходного вещества. Неочищенное вещество (1,4 г, коричневый порошок) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 50 г; градиент: от 100 до 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,14 г (79%, зеленый порошок) промежуточного соединения 29.

Получение промежуточного соединения 30 и промежуточного соединения 28



В реакторе Шленка в раствор промежуточного соединения 29 (1,07 г; 2,67 ммоль) в сухом THF (26,8 мл) добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (68 мг; 0,13 ммоль). Смесь осторожно дегазировали под вакуумом и обратно заполняли с помощью N_2 ($\times 3$). Затем добавляли промежуточное соединение 27 (8,5 мл; 4,8 ммоль) и смесь осторожно дегазировали под вакуумом и обратно заполняли с помощью N_2 ($\times 3$). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли в DCM и фильтровали на силикагеле. Фильтрат выпаривали под вакуумом и остаток поглощали с помощью DCM и воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (1,3 г, зеленое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 50 г; градиент: от 100 до 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH_4OH). Фракции, содержащие соединение, собирали и растворитель выпаривали. Затем остаток (750 мг, зеленое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм; 40 г; градиент: от 100 до 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением 436 мг (37%, зеленые кристаллы) промежуточного соединения 30 и 104 мг (бежевый порошок) фракции 1. Данную фракцию растирали в диэтиловом эфире/гептане (2:1). Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 60 мг (6%, белый порошок) соединения 28.

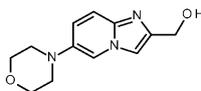
Пример A17. Получение промежуточного соединения 31



Эксперимент проводили дважды с 500 мг (2,79 ммоль) 2-амино-5-(морфолино)пиридина.

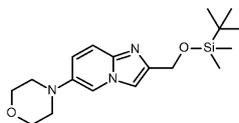
В сосуде для микроволновой обработки в раствор 2-амино-5-(морфолино)пиридина (500 мг; 2,79 ммоль) в EtOH (12,5 мл) добавляли этилбромпируват (0,89 мл; 7,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C с применением одного одномодового микроволнового реактора (Biotage Initiator) с выходной мощностью, находящейся в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин, фиксированное время удерживания. Две реакционные смеси объединяли и выпаривали под вакуумом. Остаток поглощали с помощью DCM и насыщенного раствора $NaHCO_3$. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM ($\times 2$). Органические слои объединяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (2,45 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 80 г; градиент: от 80% DCM, 20% EtOAc до 100% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 857 мг (56%, коричневый порошок) промежуточного соединения 31.

Получение промежуточного соединения 32



В закрытой пробирке в раствор промежуточного соединения 31 (800 мг; 2,91 ммоль) в сухом THF (29 мл) при 0°C добавляли по каплям борогидрид лития (4 М в THF) (1,45 мл; 5,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь гасили с помощью 1 н. водного раствора HCl и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Повышали основность смеси с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$. Смесь концентрировали и концентрат экстрагировали с помощью DCM ($\times 8$), затем с помощью DCM/MeOH (9:1) ($\times 3$). Органические слои объединяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 613 мг (90%, белый порошок) промежуточного соединения 32.

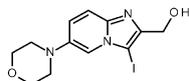
Получение промежуточного соединения 33



В раствор промежуточного соединения 32 (600 мг; 2,57 ммоль) и имидазола (263 мг; 3,86 ммоль) в DMF (25,7 мл) добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (582 мг; 3,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь выпаривали под вакуумом и остаток поглощали с помощью DCM и воды. Слои разделяли и продукт экстрагировали с помощью DCM ($\times 2$). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ($\times 2$), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (677 мг, синее масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зер-

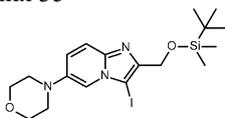
нами неправильной формы 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 100 до 20% DCM, 80% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 572 мг (64%, синее масло) промежуточного соединения 33.

Получение промежуточного соединения 34



В раствор промежуточного соединения 29 (543 мг; 1,35 ммоль) в EtOH (7 мл) и THF (7 мл) добавляли NaOH (1 М в H₂O) (6,77 мл; 6,77 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч, концентрировали под вакуумом и затем нейтрализовали с помощью 1 н. водного раствора HCl. Продукт экстрагировали с помощью DCM (×2), затем с помощью DCM/MeOH (95:5) (×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 461 мг (95%, серое твердое вещество) промежуточного соединения 34. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 35

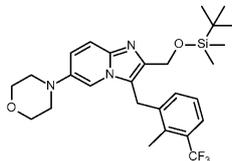


Промежуточное соединение 35 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 26, с применением промежуточного соединения 33 в качестве исходного вещества. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенное вещество (775 мг, коричневое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 50 г; градиент: от 100 до 70% DCM, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 589 мг (76%, красноватое твердое вещество) промежуточного соединения 35.

Альтернативный путь.

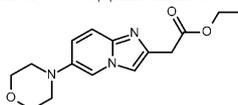
Промежуточное соединение 35 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 33, с применением промежуточного соединения 34 в качестве исходного вещества. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Продукт (566 мг, 93%, коричневое твердое вещество) применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 36



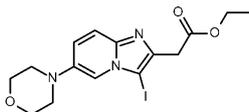
Промежуточное соединение 36 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 30, с применением промежуточного соединения 35 и промежуточного соединения 27 в качестве исходных веществ. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Неочищенное вещество (775 мг, коричневое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм; 120 г; градиент: от 100 до 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,19 г (95%, коричневое твердое вещество) промежуточного соединения 36.

Пример A18. Получение промежуточного соединения 37



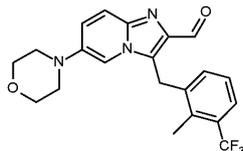
В закрытом реакторе в раствор 2-амино-5-(морфолино)пиридина (500 мг; 2,79 ммоль) в DME (15 мл) добавляли этил-4-хлорацетат (0,75 мл; 5,58 ммоль) и молекулярные сита 4 А (1 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к.т., выливали в ледяную воду и фильтровали через слой Celite®. Осадок на фильтре прополаскивали с помощью EtOAc. Повышали основность фильтрата с помощью 10%-го водного раствора K₂CO₃ и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и выпаривали под вакуумом. Остаток (820 мг, черное масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм; 40 г; подвижная фаза: от 100 до 96% DCM, 4% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток поглощали диэтиловым эфиром и растворитель выпаривали с получением 306 мг (38%, коричневое твердое вещество) промежуточного соединения 37.

Получение промежуточного соединения 38



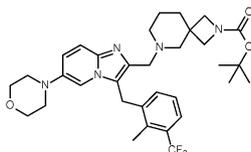
Промежуточное соединение 38 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 26, с применением промежуточного соединения 37 в качестве исходного вещества. Неочищенное вещество (585 мг, коричневое масло) объединяли с меньшей партией, полученной из реакции, которую проводили с 100 мг промежуточного соединения 37, и полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм; 40 г; градиент: от 100 до 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 528 мг (61%, коричневый порошок) промежуточного соединения 38.

Пример A19. Получение промежуточного соединения 39



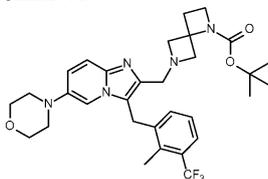
В раствор соединения 28 (630 мг; 1,55 ммоль) в DCM (36 мл) добавляли оксид марганца (1,35 г; 15,5 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через слой Celite®, который прополаскивали с помощью DCM. Фильтрат выпаривали под вакуумом. Затем остаток совместно выпаривали с диэтиловым эфиром (×2) с получением 566 мг (89%, бежевый порошок) промежуточного соединения 39.

Получение промежуточного соединения 40



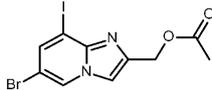
В сосуде для микроволновой обработки в раствор промежуточного соединения 39 (75 мг; 0,19 ммоль) в MeOH (1,86 мл) добавляли 2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоновую кислоту, 1,1-диметилэтиловый сложный эфир, этандиоат (2:1) (101 мг; 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выпаривали под вакуумом. Остаток (180 мг) поглощали с помощью DCE (1,77 мл) и затем добавляли ацетат калия (18 мг; 0,19 ммоль). Через 30 мин при к.т. добавляли триацетоксиборгидрид натрия (59 мг; 0,28 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь выпаривали под вакуумом и остаток поглощали с помощью DCM и воды. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (130 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм; 4 г; подвижная фаза: от 99% DCM, 1% MeOH, 0,1% NH₄OH до 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 101 мг (77%, зеленое масло) промежуточного соединения 40.

Получение промежуточного соединения 41



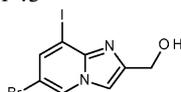
В сосуде для микроволновой обработки в раствор промежуточного соединения 39 (80 мг; 0,20 ммоль) и соли щавелевой кислоты и 1-N-вос-1,6-дiazаспиро[3.3]гептана (2:1) (53 мг; 0,11 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли ацетат калия (39 мг; 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (63 мг; 0,30 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч 30 мин. Добавляли DCM и воду. Слои разделяли и основность водного слоя повышали с помощью 10%-го водного раствора NaHCO₃. Продукт экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (109 мг, синее масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм; 4 г; подвижная фаза: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 85 мг (73%, серое твердое вещество) промежуточного соединения 41.

Пример A20. Получение промежуточного соединения 42



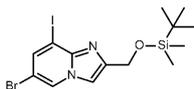
В закрытой пробирке нагревали раствор 2-амино-5-бром-3-йодпиридина (10 г; 33,5 ммоль) в 1-ацетокси-3-хлорацетоне (35 мл; 298 ммоль) при 60°C в течение 20 ч, затем при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. неочищенное вещество выливали в воду, медленно нейтрализовали с помощью твердого K_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенный органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (32,6 г, темно-розовое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 330 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 9,64 г (73%, розовое масло, которое кристаллизовалось при отстаивании) промежуточного соединения 42.

Получение промежуточного соединения 43



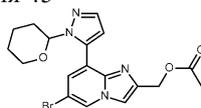
В раствор промежуточного соединения 42 (9,64 г; 24,4 ммоль) в EtOH (120 мл) и THF (120 мл) добавляли NaOH (1M в H_2O) (122 мл; 122 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 96 ч, затем выпаривали под вакуумом. Остаток (коричневое твердое вещество) разбавляли в воде и нейтрализовали с помощью 1 н. водного раствора HCl. Твердое вещество фильтровали на стеклянной фритте, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением 5,47 г (64%, бледно-коричневое твердое вещество) промежуточного соединения 43.

Получение промежуточного соединения 44



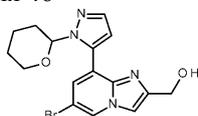
Добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (3,50 г; 23,2 ммоль) в суспензию промежуточного соединения 43 (5,47 г; 15,5 ммоль) и имидазола (1,58 г; 23,2 ммоль) в DCM (155 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем добавляли DMF (50 мл) и смесь перемешивали в течение 5 ч (промежуточное соединение 43 было нерастворимым в DCM). Затем добавляли имидазол (1,58 г; 23,2 ммоль), трет-бутилдиметилхлорсилан (3,50 г; 23,2 ммоль) и DMF (50 мл). Смесь превращали в раствор через несколько минут и его перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Неочищенное вещество выливали в воду, затем добавляли DCM и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM ($\times 2$). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (7,72 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм; 200 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 6,22 г (86%, розовое твердое вещество) промежуточного соединения 44.

Получение промежуточного соединения 45



В сосуде Шленка раствор промежуточного соединения 42 (1,40 г; 3,54 ммоль), пинаколового сложного эфира 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол-5-бороновой кислоты (1,18 г; 4,25 ммоль) и фосфата калия (2,26 г; 10,6 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и H_2O (8 мл) продували с помощью N_2 . Добавляли $PdCl_2$ (dppf), DCM (290 мг; 0,35 ммоль). Реакционную смесь еще раз продували с помощью N_2 и нагревали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. неочищенное вещество разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (коричневого цвета) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм; 80 г; градиент: от 100 до 70% DCM, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,26 г (85%, бледно-оранжевое масло) промежуточного соединения 45.

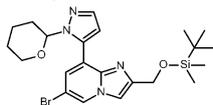
Получение промежуточного соединения 46



Промежуточное соединение 46 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 34, с применением промежуточного соединения 45 в качестве исходного вещества. Продукт (461 мг, 95%, серое твердое вещество) применяли непосредственно без очи-

стки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 47

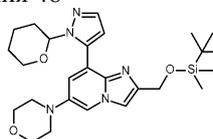


Промежуточное соединение 47 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 45, с применением промежуточного соединения 44 и пинаколового сложного эфира 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-бороновой кислоты в качестве исходных веществ. Остаток (787 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 100 до 97% DCM, 3% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 450 мг (86%, желтое масло) промежуточного соединения 47.

Альтернативный путь.

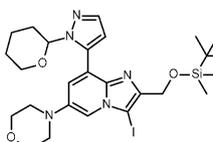
Промежуточное соединение 47 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 44, с применением промежуточного соединения 46 в качестве исходного вещества. В качестве растворителя применяли только DCM. Остаток (коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 40 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1 г (73%, желтое масло) промежуточного соединения 47.

Получение промежуточного соединения 48



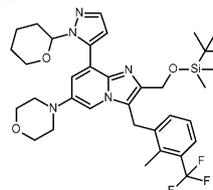
В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 47 (1 г; 2,04 ммоль), морфолина (215 мкл; 2,44 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,33 г; 4,07 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (8,6 мл) продували с помощью N₂. Добавляли RuPhos (48 мг; 102 мкмоль) и предкатализатор Brettphos первого поколения (81 мг; 102 мкмоль). Реакционную смесь продували с помощью N₂ и нагревали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. неочищенное вещество разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (1,21 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм; 50 г; градиент: от 100 до 80% DCM, 20% ацетона). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 398 мг (39%, бледно-желтая пена) промежуточного соединения 48.

Получение промежуточного соединения 49



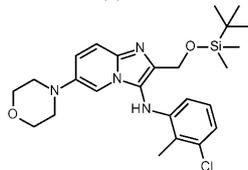
В раствор промежуточного соединения 48 (430 мг; 0,86 ммоль) в DCM (8,6 мл) при 0°C добавляли N-йодсукцинимид (204 мг; 0,91 ммоль). Обеспечивали нагревание раствора до к.т. и его перемешивали в течение 1ч. К неочищенному веществу добавляли воду и 10%-й водный раствор Na₂S₂O₃. Затем органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 100 до 98% DCM, 2% iPrOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 404 мг (75%, бледно-желтая пена) промежуточного соединения 49.

Получение промежуточного соединения 50



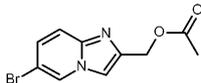
Промежуточное соединение 50 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 30, с применением промежуточного соединения 49 и промежуточного соединения 27 в качестве исходных веществ. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Остаток (коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 100 до 50% DCM, 50% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 227 мг (53%) промежуточного соединения 50.

Пример A21. Получение промежуточного соединения 51



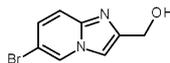
В сосуде для микроволновой обработки в раствор 2-амино-5-(морфолино)пиридина (300 мг; 1,67 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли $ZnCl_2$ (1 М в диэтиловом эфире) (0,084 мл; 0,08 ммоль), (трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегид (0,319 мл; 1,67 ммоль) и 3-хлор-2-метилфенилизоцианид (0,23 мл; 1,67 ммоль). Емкость закрывали и смесь нагревали при $120^\circ C$ с применением одного одномодового микроволнового реактора (Biotage Initiator EXP 60) с выходной мощностью, находящейся в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 15 мин [фиксированное время удерживания]. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM ($\times 3$). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 12 г; подвижная фаза: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (300 мг, масло) растирали в диэтиловом эфире и выпаривали. Остаток (300 мг, клейкое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 12 г; подвижная фаза: от 80% гептана, 20% EtOAc до 60% гептана, 40% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 144 мг (масло, которое кристаллизовалось при отстаивании) промежуточного соединения 51.

Пример A22. Получение промежуточного соединения 52



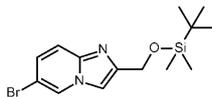
В реакторе Шленка добавляли 1-ацетокси-3-хлорацетон (5,78 мл; 49,1 ммоль) в раствор 5-бром-2-пиридинамина (5 г; 28,9 ммоль) в DMF (110 мл). Раствор нагревали при $120^\circ C$ в течение 3 ч, затем при $80^\circ C$ в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. растворитель удаляли под вакуумом. Остаток поглощали с помощью DCM и промывали 10%-ным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM ($\times 2$). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaCl$, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (9,10 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 330 г; подвижная фаза: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 4,80 г (62%, красное твердое вещество) промежуточного соединения 52.

Получение промежуточного соединения 53



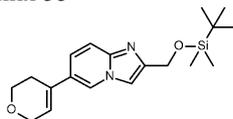
Промежуточное соединение 53 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 43, с применением промежуточного соединения 52 в качестве исходного вещества. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем выпаривали под вакуумом. Остаток нейтрализовали 1 н. водным раствором HCl и экстрагировали с помощью DCM ($\times 2$). Смесь фильтровали на стеклянной фритте с получением 348 мг (17%, грязно-белое твердое вещество) промежуточного соединения 29. Фильтрат переносили в делительную воронку, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM ($\times 2$). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1,34 г (67%, грязно-белое твердое вещество) промежуточного соединения 53. Продукт (84%, общий выход) применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 54



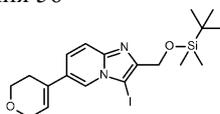
Промежуточное соединение 54 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 44, с применением промежуточного соединения 53 в качестве исходного вещества. В качестве растворителя применяли только DMF. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Остаток (2,96 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм; 200 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2,11 г (84%) промежуточного соединения 54.

Получение промежуточного соединения 55



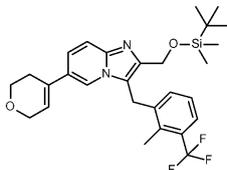
В закрытой пробирке раствор промежуточного соединения 54 (2,11 г; 6,18 ммоль), пинаколового сложного эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (1,95 г; 9,27 ммоль) и фосфата калия (3,94 г; 18,5 ммоль) в 1,4-диоксане (41 мл) и H₂O (12 мл) продували с помощью N₂. Добавляли PdCl₂ (dppf), DCM (506 мг; 0,62 ммоль). Смесь еще раз продували с помощью N₂ и нагревали при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. к неочищенному веществу добавляли воду и EtOAc и смесь фильтровали через слой Celite®. Фильтрат переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (4,12 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм; 150 г; градиент: от 100 до 70% DCM, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2,49 г (95%, в виде бледно-коричневого твердого вещества) промежуточного соединения 55.

Получение промежуточного соединения 56



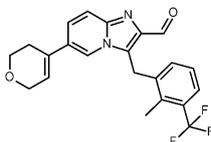
В раствор промежуточного соединения 55 (2,49 г; 5,85 ммоль) в ACN (60 мл) при 0°C медленно добавляли N-йодсукцинимид (1,38 г; 6,15 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Смесь выпаривали под вакуумом. Затем остаток поглощали с помощью DCM и насыщенного водного раствора NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 2,92 г (98%, бледно-коричневое твердое вещество) промежуточного соединения 56, которое применяли без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 57



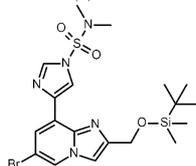
Промежуточное соединение 57 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 30, с применением промежуточного соединения 56 и промежуточного соединения 27 в качестве исходных веществ. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Остаток (коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 220 г; градиент: от 100 до 70% DCM, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (2,99 г, бледно-коричневая пена) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 40 мкм; 120 г; подвижная фаза: 99% DCM, 1% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,5 г (51%, бледно-коричневое твердое вещество) промежуточного соединения 57 и 500 мг (25%, коричневое масло) промежуточного соединения 55.

Пример A23. Получение промежуточного соединения 59



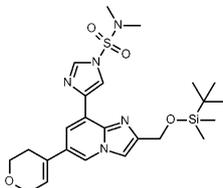
Промежуточное соединение 59 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 39, с применением соединения 47 и оксида марганца в качестве исходных веществ. Фильтрат выпаривали с получением 956 мг (коричневая пена) промежуточного соединения 59. Продукт применяли непосредственно без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример A24. Получение промежуточного соединения 60



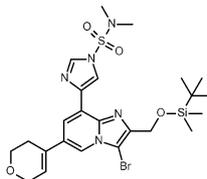
Промежуточное соединение 60 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 45, с применением промежуточного соединения 44 и пинаколового сложного эфира 1-(N,N-диметилсульфамойл)имидазол-4-бороновой кислоты в качестве исходных веществ. Остаток (желтое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 30 г; осаждение твердого вещества: градиент: от 100 до 80% DCM, 20% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 414 мг (75%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 60.

Получение промежуточного соединения 61



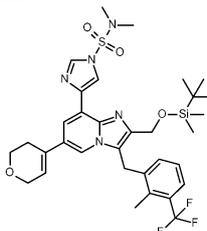
Промежуточное соединение 61 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 55, с применением промежуточного соединения 60 и пинаколового сложного эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты в качестве исходных веществ. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Остаток (405 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 24 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% iPrOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 213 мг (84%, желтое масло) промежуточного соединения 61.

Получение промежуточного соединения 62



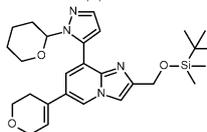
В раствор промежуточного соединения 61 (152 мг; 0,29 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли N-бромсукцинимид (55 мг; 0,31 ммоль). Обеспечивали нагревание раствора до к.т. и его перемешивали в течение 3 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. Затем слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (163 мг, коричневое масло) объединяли с другой партией, полученной из реакции, которую проводили с 50 мг промежуточного соединения 37, и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 10 г; градиент: от 100 до 50% DCM, 50% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 159 мг (68%, бежевое твердое вещество) промежуточного соединения 62.

Получение промежуточного соединения 63



Промежуточное соединение 63 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 30, с применением промежуточного соединения 62 и промежуточного соединения 27 в качестве исходных веществ. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Остаток (167 мг, грязно-белое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 10 г; подвижная фаза: 100% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 68 мг (41%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 63.

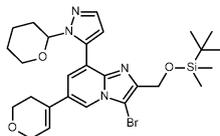
Пример A25. Получение промежуточного соединения 64



Промежуточное соединение 64 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 55, с применением промежуточного соединения 47 и сложного пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты в качестве исходных веществ. Реакцион-

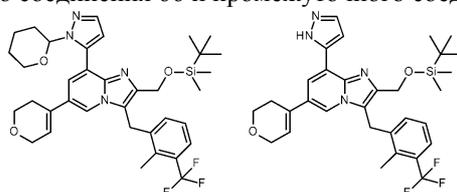
ную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Остаток (620 мг, коричневый остаток) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 412 мг (68%, желтое масло) промежуточного соединения 64.

Получение промежуточного соединения 65



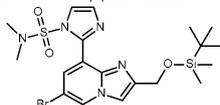
В раствор промежуточного соединения 64 (300 мг; 0,61 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли N-бромсукцинимид (113 мг; 0,64 ммоль). Обеспечивали нагревание раствора до к.т. и его перемешивали в течение 1 ч. Неочищенное вещество объединяли с другой партией, полученной из реакции, которую проводили с 50 мг промежуточного соединения 64 и промывали с помощью 10%-го водного раствора K₂CO₃. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 338 мг (83%, бледно-коричневое твердое вещество) промежуточного соединения 65. Продукт применяли без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 66 и промежуточного соединения 67



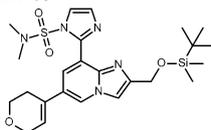
Промежуточное соединение 66 и промежуточное соединение 67 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 30, с применением промежуточного соединения 65 и промежуточного соединения 27 в качестве исходных веществ. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Остаток поглощали с помощью DCM/MeOH (50/50) и фильтровали через слой Celite®, который промывали с помощью DCM/MeOH (50/50). Фильтрат выпаривали под вакуумом с получением 739 мг (коричневый остаток) смеси двух промежуточных соединений 66 и 67. Смесь применяли без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример A26. Получение промежуточного соединения 68



Добавляли по каплям n-BuLi (1,6 М в гексане) (2 мл; 3,21 ммоль) в раствор 1-(диметилсульфамойл)имидазола (563 мг; 3,21 ммоль) в THF (32 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли раствор ZnCl₂ (2 М в THF) (3,21 мл; 6,42 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. в течение 30 мин и добавляли в предварительно дегазированную смесь промежуточного соединения 44 (1 г; 2,14 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (247 мг; 214 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. к неочищенному веществу добавляли EtOAc и смесь H₂O и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (50/50). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (1,67 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 50 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 606 мг (55%, бледно-желтое масло) промежуточного соединения 68.

Получение промежуточного соединения 69



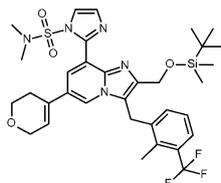
Промежуточное соединение 69 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 55, с применением промежуточного соединения 68 и сложного пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты в качестве исходных веществ. Остаток (897 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 50 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 390 мг (64%) промежуточного соединения 69.

Получение промежуточного соединения 70



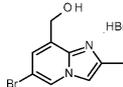
Промежуточное соединение 70 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 65, с применением промежуточного соединения 69 в качестве исходного вещества. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 444 мг (99%, бледно-желтая пена) промежуточного соединения 70. Продукт применяли без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 71



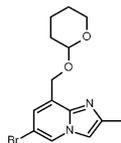
Промежуточное соединение 71 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 30, с применением промежуточного соединения 70 и промежуточного соединения 27 в качестве исходных веществ. Реакционную смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. еще раз добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин) палладий (0) (18 мг; 34,4 мкмоль) и промежуточное соединение 3 (608 мкл; 0,344 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью N_2 ($\times 3$) и нагревали при $60^\circ C$ в течение 2 ч. Остаток (1,05 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($SiOH$ с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 40 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 386 мг (68%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 71.

Пример A27. Получение промежуточного соединения 72



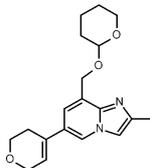
В закупоренной пробирке в раствор 2-амино-5-бром-3-пиридинметанола гидробромида (1:1) (4,5 г; 16 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли хлорацетон (3 мл; 17 ммоль) и DIPEA (2,2 мл; 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $130^\circ C$ в течение 18 ч. После охлаждения смесь выпаривали под вакуумом. Остаток поглощали с помощью DCM, что вызывало осаждение. Твердое вещество отфильтровывали с получением 2,19 г (43%, бежевое твердое вещество) промежуточного соединения 72 (соль HBr).

Получение промежуточного соединения 73



В закрытой пробирке в смесь промежуточного соединения 72 (600 мг; 1,86 ммоль) в DCM (12 мл) и DMF (1,5 мл) добавляли *p*-толуолсульфонат пиридиния (47 мг; 0,19 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (2 мл; 22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток (1,24 г, коричневое масло, которое кристаллизовалось при отстаивании) поглощали с помощью DCM, дважды промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($SiOH$ с зернами правильной формы 15-40 мкм; 40 г; сухая загрузка на Celite®; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 557 мг (78%, красное масло) промежуточного соединения 73 и 241 мг (белое твердое вещество) промежуточного соединения 72.

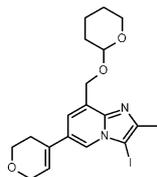
Получение промежуточного соединения 74



Промежуточное соединение 74 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 55, с применением промежуточного соединения 73 и пинаколового сложного эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты в качестве исходных веществ. Остаток (1,24 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($SiOH$ с зернами правильной

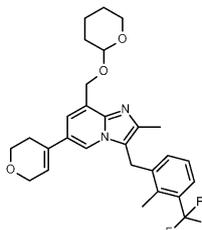
формы 30 мкм; 80 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 430 мг (65%, коричневое масло) промежуточного соединения 74.

Получение промежуточного соединения 75



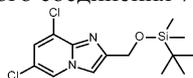
Промежуточное соединение 75 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 56, с применением промежуточного соединения 74 в качестве исходного вещества. Органический слой концентрировали при 10 мл раствора DCM. Добавляли ACN (15 мл) и раствор медленно выпаривали при 0-5°C, что приводило к осаждению. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 339 мг (67%, бледно-коричневое твердое вещество) промежуточного соединения 75.

Получение промежуточного соединения 76



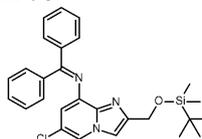
Промежуточное соединение 76 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 30, с применением промежуточного соединения 75 и 4 эквивалентов промежуточного соединения 27 в качестве исходных веществ. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Остаток (810 мг, коричневое масло) подвергали воздействию ультразвука в DCM. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Si-OH с зернами правильной формы 30 мкм; 80 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 196 мг (67%, грязно-белое твердое вещество) промежуточного соединения 76.

Пример A28. Получение промежуточного соединения 77



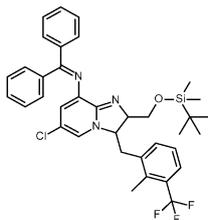
Добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (20,83 г; 138,22 ммоль) в раствор 6,8-дихлоримидазо[1,2-а]пиридин-2-метанола (10 г; 46,07 ммоль) и имидазола (9,41 г; 138,22 ммоль) в DMF (100 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Раствор выливали в смесь воды и 10%-го водного раствора NaHCO₃ (50/50). Добавляли DCM, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×). Объемные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH 20-45 мкм; 330 г; градиент: от 90% гептана, 10% EtOAc до 70% гептана, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 14,6 г (96%) промежуточного соединения 77.

Получение промежуточного соединения 78



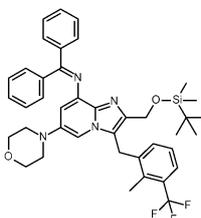
В закрытой лабораторной посуде нагревали смесь промежуточного соединения 77 (14 г; 42,26 ммоль), бензофенонимин (6,38 мл; 38,03 ммоль), Cs₂CO₃ (41,3 г; 126,77 ммоль), Binar (1,32 г; 2,11 ммоль) и Pd(OAc)₂ (474 мг; 2,11 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. добавляли воду и EtOAc. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×), высушивали над MgSO₄ и выпаривали до сухого состояния. Остаток (25 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Si-OH 20-45 мкм; 330 г; градиент: от 100 до 60% гептана, 40% EtOAc). Фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (17,6 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH 20-45 мкм; 220 г; градиент: от 100 до 70% гептана, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,65 г (8%) промежуточного соединения 54 и 12,2 г, которые очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH 20-45 мкм; 220 г; градиент: от 100 до 80% гептана, 20% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 8,4 г и 2,4 г (12%) промежуточного соединения 78.

Получение промежуточного соединения 79



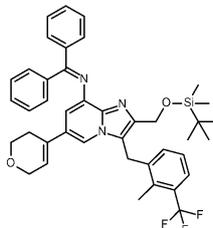
В атмосфере азота в закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 78 (1,5 г; 3,15 ммоль), 1-(хлорметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола (0,99 г; 4,73 ммоль) и K_2CO_3 (0,65 г; 4,73 ммоль) в 1,4-диоксане (11 мл) дегазировали в атмосфере N_2 . Затем добавляли PPh_3 (0,165 г; 0,63 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (71 мг; 0,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение ночи. Остаток (3,3 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH 20-45 мкм; 80 г; градиент: от 100% гептана до 70% гептана, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,2 г (35%; 60% чистоты, оценивали с помощью LCMS) промежуточного соединения 79 и 0,4 г (17%; 87% чистоты, оценивали с помощью LCMS) промежуточного соединения 79.

Получение промежуточного соединения 80



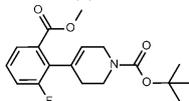
В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 79 (600 мг; 0,93 ммоль), морфолина (97,7 мкл; 1,11 ммоль) и CS_2CO_3 (603 мг; 1,85 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (4 мл) дегазировали с помощью N_2 . Добавляли Ruphos (21,6 мг; 0,05 ммоль) и предкатализатор Brettphos первого поколения (37 мг; 0,05 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и нагревали при $100^\circ C$ в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток (520 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH 20-45 мкм; 24 г; градиент: от 100 до 70% гептана, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 68 мг (11%) промежуточного соединения 80.

Получение промежуточного соединения 81



Осторожно продували смесь промежуточного соединения 79 (0,6 г; 0,93 ммоль), пинаколового сложного эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (218 мг; 1,04 ммоль), фосфата калия (589 мг; 2,78 ммоль) в воде (1,62 мл) и 1,4-диоксане (7,72 мл) с помощью N_2 . Добавляли $PdCl_2(dppf)$. DCM (83 мг; 0,10 ммоль) и реакционную смесь еще раз продували с помощью N_2 . Реакционную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 18 ч. Раствор охлаждали, выливали в охлажденную воду и добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (1,7 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH 20-45 мкм; 24 г; градиент: от 100 до 70% гептана, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 50 мг (8%) промежуточного соединения 81.

Пример A29. Получение промежуточного соединения 82

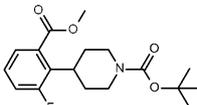


Реакцию проводили дважды с таким же количеством метилового сложного эфира 2-бром-3-фторбензойной кислоты.

Смесь метилового сложного эфира 2-бром-3-фтор-бензойной кислоты (24,34 г; 104,45 ммоль), трет-бутил-4-(4, 4, 5, 5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (48,44 г; 156,67 ммоль) и K_3PO_4 (66,5 г; 313,34 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) и воде (75 мл) дегазировали в

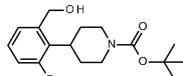
атмосфере N_2 . Добавляли $PdCl_2(dppf)$. DCM (4,27 г; 5,22 ммоль) и реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение ночи. Смесь выливали в воду и фильтровали через слой Celite®. Органический слой экстрагировали с помощью DCM, отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток (55,6 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($SiOH$ с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 220 г; подвижная фаза: 100% DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток (37,9 г) кристаллизовали из пентана. Осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 17,6 г (50%) промежуточного соединения 82.

Получение промежуточного соединения 83



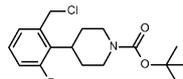
Смесь промежуточного соединения 82 (16,5 г; 49,2 ммоль) и гидроксида палладия (1,4 г; 9,84 ммоль) в MeOH (170 мл) гидрировали в реакторе Парра (2 атмосферы) в течение 12 ч. при к.т. После поглощения H_2 катализатор фильтровали через слой Celite®, промывали с помощью DCM и фильтрат концентрировали с получением 16,4 г (99%) промежуточного соединения 83.

Получение промежуточного соединения 84



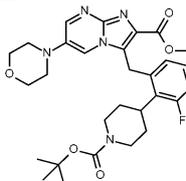
Добавляли порциями $LiAlH_4$ (1,85 г; 48,61 ммоль) в смесь промежуточного соединения 83 (16,4 г; 48,61 ммоль) в THF (200 мл) при $5^\circ C$ в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $5^\circ C$ в течение 3 ч. В смесь добавляли по каплям EtOAc с последующим добавлением H_2O при $-5^\circ C$. Суспензию фильтровали через слой Celite®. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 15,18 г промежуточного соединения 84.

Получение промежуточного соединения 85



Медленно добавляли триэтиламин (3,37 мл; 24,24 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (1,88 мл; 24,24 ммоль) в раствор промежуточного соединения 84 (5 г; 16,16 ммоль) в DCM (60 мл) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (5,8 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($SiOH$ с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 40 г; градиент: от 80% гептана, 20% EtOAc до 60% гептана, 40% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 3,26 г (61%) промежуточного соединения 85.

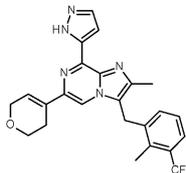
Получение промежуточного соединения 86



В сосуде для микроволновой обработки смесь промежуточного соединения 19 (1 г; 3,61 ммоль), промежуточного соединения 85 (574 мг; 1,75 ммоль) и K_2CO_3 (0,75 г, 5,43 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали и обратно заполняли с помощью N_2 (3×). Добавляли $Pd(OAc)_2$ (83 мг, 0,36 ммоль) и PPh_3 (190 мг, 0,72 ммоль). Смесь дегазировали и обратно заполняли с помощью N_2 (3×) и нагревали при $100^\circ C$ в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. смесь выливали в воду и полученный в результате водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Остаток (1 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($SiOH$ с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 40 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 0,672 г (68%) промежуточного соединения 86.

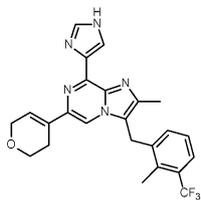
В. Получение конечных соединений.

Пример В1. Получение соединения 1



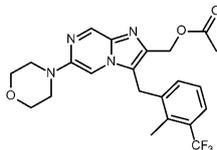
Смесь промежуточного соединения 3 (0,44 г; 0,82 ммоль) и HCl (4 М в диоксане) (4 мл) в 1,4-диоксане (44 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч 30 мин. Смесь охлаждали и добавляли диэтиловый эфир. Затем осадок фильтровали и высушивали. Остаток (255 мг) поглощали с помощью DCM и H₂O и повышали его основность с помощью K₂CO₃, представляющего собой твердое вещество. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Органический слой экстрагировали, высушивали над MgSO₄ и выпаривали с получением 40 мг (8%) соединения 1. М.П.: 240°C (DSC).

Получение соединения 6



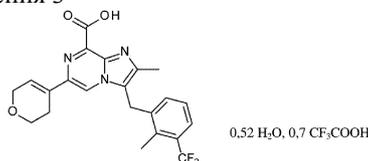
Промежуточное соединение 7 (720 мг; 1,28 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (25 мл) и добавляли HCl (6 М в воде) (8,3 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до к.т., добавляли с помощью EtOAc и повышали ее основность с помощью NH₄OH. Органический слой декантировали, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (0,5 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 20 г; подвижная фаза: 0,5% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (115 мг) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и высушивали с получением 90 мг (15%) соединения 6. М.П.: 197°C (DSC).

Пример В2. Получение соединения 2



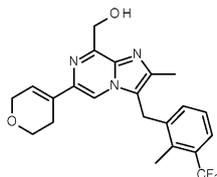
Соединение 2 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 3, с применением промежуточного соединения 10 и 1-(хлорметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15-40 мкм; 120 г; подвижная фаза: 60% гептана, 40% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 400 мг (37%) соединения 2.

Пример В3. Получение соединения 3



Добавляли моногидрат гидроксида лития (53 мг; 1,3 ммоль) в смесь промежуточного соединения 5 (113 мг; 0,25 ммоль) в H₂O (0,3 мл) и THF (5 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. THF выпаривали и добавляли H₂O. Водный слой подкисляли 3 н. водным раствором HCl и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO₄ и выпаривали до сухого состояния. Остаток (152 мг) очищали с помощью обращенной фазы (C18 10 мкм; 30×150 мм; градиент: от 80% TFA, 0,05%, 20% ACN до 0% TFA, 0,05%, 100% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (41 мг) сублимировали с ACN/водой, 20/80, с получением 33 мг (30%, белый порошок) соединения 3. М.П.: 80°C (смола, К).

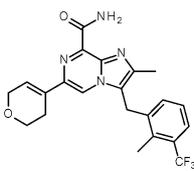
Пример В4. Получение соединения 4



В атмосфере N₂ при 10°C добавляли LiAlH₄ (65 мг; 1,7 ммоль) в раствор промежуточного соединения 5 (0,1 г; 0,4 ммоль) в THF (8 мл). Обеспечивали медленное повышение температуры раствора до к.т. и перемешивали в течение 20 ч. Добавляли ледяную воду и EtOAc, затем смесь фильтровали через слой Celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (110 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм 150×30,0 мм; градиент: от 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,2% NH₄OH, 88% DCM, 12% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (8 мг) сублимировали с ACN/водой, 20/80, с по-

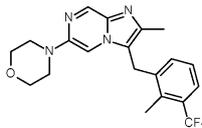
лучением 7,6 мг (4%, желтый порошок) соединения 4. М.П.: 80°C (смола, К).

Пример В5. Получение соединения 5



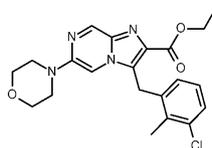
В закупоренной пробирке нагревали промежуточное соединение 5 (110 мг; 0,25 ммоль) и аммиак (7 н. в MeOH) (5 мл) при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и выпаривали до сухого состояния. Остаток (109 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 24 г; подвижная фаза: 99% DCM, 1% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (96 мг) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и высушивали с получением 37 мг (35%) соединения 5. М.П.: 257°C (DSC).

Пример В7. Получение соединения 8



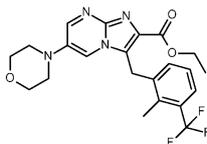
Смесь промежуточного соединения 9 (0,3 г; 1,38 ммоль), 1-(бромметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола (0,49 г; 1,92 ммоль), K₂CO₃ (0,29 г; 2,06 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) продували с помощью N₂. Затем добавляли PPh₃ (0,14 г; 0,55 ммоль) и Pd(OAc)₂ (62 мг; 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в закрытой пробирке. Раствор охлаждали до к.т., выливали в охлажденную воду и добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (900 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 50 г; подвижная фаза: 43% гептана, 7% MeOH (+10% NH₄OH), 50% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (175 мг) очищали с помощью ахиральной SFC (NH₂ 5 мкм; 150×30 мм; подвижная фаза: 91% CO₂, 9% MeOH (0,3% iPrNH₂)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (28 мг) сублимировали с ACN/водой, 20/80, с получением 26 мг (5%, бежевый порошок) соединения 8. М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 50



В закрытой пробирке в раствор промежуточного соединения 14 (730 мг; 2,64 ммоль) в 1,4-диоксане (26 мл) добавляли 1-хлор-3-(хлорметил)-2-метилбензол (694 мг; 3,96 ммоль) и K₂CO₃ (1,10 г; 7,93 ммоль). Смесь осторожно дегазировали под вакуумом и обратно заполняли с помощью N₂ (×3). Затем добавляли Pd(OAc)₂ (89 мг; 0,13 ммоль) и PPh₃ (69 мг; 0,26 ммоль) и смесь еще раз осторожно дегазировали под вакуумом и обратно заполняли с помощью N₂ (×3). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь объединяли с другой партией (из 50 мг промежуточного соединения 14). Смесь фильтровали через слой Celite® и осадок на фильтре промывали с помощью DCM. Фильтрат выпаривали под вакуумом и остаток поглощали с помощью DCM и воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (2,2 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 80 г; градиент: от 70% DCM, 30% EtOAc до 100% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 483 мг (41%, зеленое твердое вещество) соединения 50.

Получение соединения 51

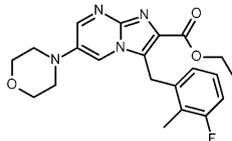


Реакцию проводили 5 раз с 1,17 г (4,24 ммоль) промежуточного соединения 18.

В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 18 (1,17 г; 4,24 ммоль), 1-(хлорметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола (0,88 г; 4,2 ммоль) и K₂CO₃ (0,88 г; 6,4 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (10,6 мл) дегазировали и обратно заполняли с помощью N₂ (×3). Добавляли Pd(OAc)₂ (97 мг; 0,42 ммоль) и PPh₃ (220 мг; 0,85 ммоль) и смесь еще раз дегазировали и обратно заполняли с помощью N₂ (×3). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., затем

все партии объединяли и выливали в воду (~500 мл). Полученную в результате водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4×250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (×2), высушивали над MgSO₄, фильтровали через слой Celite®, который промывали с помощью DCM и EtOAc. Затем фильтрат выпаривали под вакуумом. Остаток растирали с диэтиловым эфиром. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, прополаскивали холодным диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением 5,05 г (50%, бледно-коричневое твердое вещество) соединения 51.

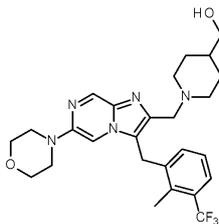
Получение соединения 52



Реакцию проводили дважды с 1,17 г (4,22 ммоль) промежуточного соединения 18.

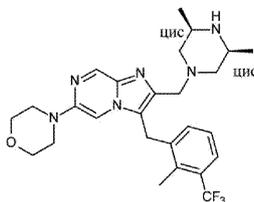
В сосуде для микроволновой обработки смесь промежуточного соединения 18 (1,17 г; 4,22 ммоль), 1-(хлорметил)-3-фтор-2-метилбензола (0,67 г; 4,2 ммоль) и K₂CO₃ (0,87 г; 6,3 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (10,6 мл) дегазировали и обратно заполняли с помощью N₂ (3×). Добавляли ацетат палладия (II) (97 мг; 0,42 ммоль) и PPh₃ (221 мг; 0,84 ммоль), затем дополнительное количество 1,4-диоксана (2,5 мл). Реакционную смесь еще раз дегазировали и обратно заполняли с помощью N₂ (3×), нагревали при 100°C в течение 18 ч и охлаждали до к.т. Все партии объединяли и выливали в воду (200 мл). Полученную в результате водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×), высушивали над MgSO₄, фильтровали через слой Celite®, который прополаскивали с помощью EtOAc и фильтрат выпаривали под вакуумом. Остаток (влажное бежевое твердое вещество) подвергали воздействию ультразвука и растирали в диэтиловом эфире. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, прополаскивали холодным диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом (30°C в течение 40 ч) с получением 2,35 г (70%, грязно-белое твердое вещество) соединения 52.

Пример В9. Получение соединения 10



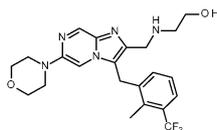
Смесь промежуточного соединения 11 (0,16 г; 0,4 ммоль), 4-пиперидинметанола (93 мг; 0,81 ммоль) в MeOH (7,5 мл) и THF (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч 30 мин. Добавляли NaBH₄ (8 мг; 0,2 ммоль) и раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли H₂O и DCM. Органический слой экстрагировали, высушивали над MgSO₄ и выпаривали до сухого состояния. Остаток (167 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм 150×30,0 мм; градиент: от 95% DCM, 5% MeOH (+10% NH₄OH) до 82% DCM, 18% MeOH (+10% NH₄OH)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (81 мг) кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок фильтровали и высушивали с получением 51 мг (25%) соединения 10. М.П.: 198°C (К).

Получение соединения 11



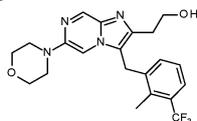
Соединение 11 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 10, с применением промежуточного соединения 11 и цис-2,6-диметилпиперазина в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы 15-40 мкм; 40 г; подвижная фаза: 94% DCM, 6% MeOH, 0,6% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (56 мг) очищали с помощью ахиральной SFC (CHIRALPAK IC 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% MeOH (0,3% iPrNH₂)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (42 мг) снова очищали с помощью ахиральной SFC (CYANO 6 мкм 150×21,2 мм, подвижная фаза: 80% CO₂, 20% MeOH (0,3% iPrNH₂)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (22 мг) сублимировали с ACN/водой, 20/80, с получением 20 мг (9%, белый порошок) соединения 11. М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 12



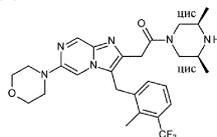
Соединение 12 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 10, с применением промежуточного соединения 11 и этаноламина в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм 150×30,0 мм; градиент: от 95% DCM, 5% MeOH (+10% NH₄OH) до 82% DCM, 18% MeOH (+10% NH₄OH)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (121 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 24 г; подвижная фаза: 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (42 мг) сублимировали с ACN/водой, 20/80, с получением 40 мг (28%, белый порошок) соединения 12. М.Р.: 80°C (смола, К).

Пример В10. Получение соединения 13



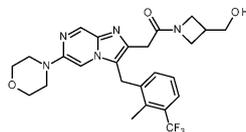
В суспензию LiAlH₄ (140 мг; 3,68 ммоль) в безводном THF (5 мл) при 0-5°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям раствор соединения 17 (850 мг; 1,84 ммоль) в безводном THF (15 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. при 10°C. Добавляли по каплям EtOAc с последующим осторожным добавлением 2 мл 3 н. водного раствора NaOH и воды (2 мл). Добавляли EtOAc. Затем смесь фильтровали через слой Celite®. Органический слой декантировали, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (0,7 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 40 г; подвижная фаза: 0,1% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 215 мг (28%) соединения 13. М.Р.: 142°C (К).

Пример В11. Получение соединения 14



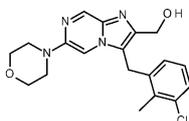
При 10°C добавляли HBTU (153 мг; 0,4 ммоль) в смесь промежуточного соединения 13 (175 мг; 0,4 ммоль), цис-2,6-диметилпиперазина (69 мг; 0,6 ммоль), DIPEA (0,21 мл; 1,21 ммоль) в сухом DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. Раствор выливали в H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Органический слой промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт кристаллизовали с помощью диэтилового эфира. Затем осадок фильтровали и высушивали. Осадок (0,34 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами неправильной формы 40 г; подвижная фаза: 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (130 мг) сублимировали с ACN/водой, 20/80, с получением 106 мг (50%, белый порошок) соединения 14. М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 15.



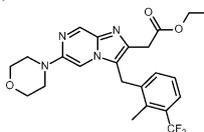
Соединение 15 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 14, с применением промежуточного соединения 13 и 3-(гидроксиметил)азетидина в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество кристаллизовали из диэтилового эфира. Затем осадок фильтровали и высушивали. Осадок (0,21 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами неправильной формы 40 г; подвижная фаза: 0,7% NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (60 мг) сублимировали с ACN/водой, 20/80, с получением 51 мг (25%, белый порошок) соединения 15. М.Р.: 80°C (смола, К).

Пример В12. Получение соединения 16



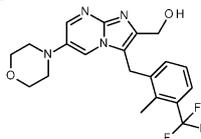
В закрытой пробирке в раствор соединения 50 (430 мг; 1,04 ммоль) в сухом THF (10 мл) при 0°C добавляли по каплям борогидрид лития (4 М в THF) (518 мкл; 2,07 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и гасили 10%-ным водным раствором NH₄Cl. Смесь объединяли с другой партией, полученной из реакции, которую проводили с 50 мг соединения 50. Слои разделяли и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (355 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 50 г; градиент: от 100 до 92% DCM, 8% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (77 мг, красное твердое вещество) очищали с помощью обратной фазы (C18 5 мкм; 30×150 мм; градиент: от 80% (0,5% водн. NH₄HCO₃), 20 до 100% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (36 мг, бесцветное масло) сублимировали с MeOH/водой, 20/80, с получением 36 мг (белого твердого вещества). Данную фракцию очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм 150×30,0 мм; градиент: от 98% DCM, 2% MeOH, 0,2% NH₄OH до 87% DCM, 13% MeOH, 1,3% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (16 мг, бесцветное масло) сублимировали с ACN/водой, 23/77, с получением 13 мг (3%, белое твердое вещество) соединения 16. М.П.: 184°C (DSC).

Пример В13. Получение соединения 17



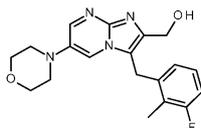
Соединение 17 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 3, с применением промежуточного соединения 12 и 1-(хлорметил)-2-метил-3-(трифторметил)бензола в качестве исходных веществ. Неочищенное вещество поглощали диэтиловым эфиром. Осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 530 г (24%) соединения 17. М.П.: 135°C (Mettler Toledo).

Пример В14. Получение соединения 18



Добавляли по каплям гидрид диизобутилалюминия (1 М в DCM) (54 мл; 54 ммоль) в раствор соединения 51 (5,04 г; 10,7 ммоль) в THF (200 мл) при -5°C в атмосфере N₂. Затем обеспечивали медленное нагревание полученной в результате коричневой смеси до к.т. и ее перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество гидрида диизобутилалюминия (1 М в DCM) (18 мл; 18 ммоль) при -5°C и обеспечивали медленное нагревание смеси до к.т. и ее перемешивали в течение дополнительно 3 ч. Полученную смесь медленно выливали в дистиллированную воду при 0°C при перемешивании и водные слои экстрагировали с помощью DCM (4×300 мл) и затем DCM/MeOH (90/10, 200 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и полученную в результате суспензию фильтровали через слой Celite®, затем выпаривали. Остаток (5,6 г, коричневый остаток) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм; 200 г; сухая загрузка Celite®; градиент: от 99% DCM, 1% MeOH до 96% DCM, 4% MeOH). Фракции, содержащие продукт, объединяли и DCM выпаривали под вакуумом, что приводило к осаждению твердого вещества в оставшемся MeOH. Данное твердое вещество фильтровали (1,41 г, грязно-белое твердое вещество) и перекристаллизовывали в минимальном количестве горячего EtOH (~200 мл) при медленном охлаждении. Твердое вещество фильтровали, прополаскивали с помощью холодного EtOH и высушивали под высоким вакуумом при 60°C в течение 4 ч. с получением 1,16 г (27%, белое твердое вещество) соединения 18. М.П.: 231°C (DSC).

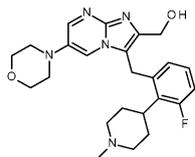
Получение соединения 25



Добавляли по каплям гидрид диизобутилалюминия (1 М в DCM) (30 мл; 30 ммоль) в течение 1 ч в раствор соединения 52 (1,98 г; 4,97 ммоль) в THF (93 мл) при -10°C при перемешивании и в атмосфере N₂. Затем обеспечивали медленное нагревание полученной в результате коричневой смеси до к.т. и ее перемешивали в течение 18 ч. Затем раствор коричневого цвета помещали при 0°C, гасили путем добавления по каплям EtOAc (50 мл) с последующим добавлением 15%-го водного раствора сегнетовой соли (~100 мл). Смесь перемешивали в течение 2ч и экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (2,75

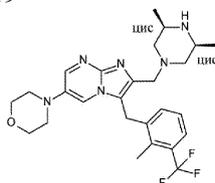
г, оранжевое клейкое соединение) объединяли с другой партией, полученной из реакции, которую проводили с 350 мг (0,88 ммоль) соединения 52. Смесь остатка очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы; 30 мкм, 80 г; сухая загрузка (Celite®), градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (1,1 г, грязно-белое твердое вещество) перекристаллизовывали в минимальном количестве горячего EtOH (~150 мл) при медленном охлаждении до к.т. (в течение ~6 ч), затем медленно охлаждали до 14°C в течение 2ч с целью получения максимального выхода кристаллического продукта. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью минимального количества холодного диэтилового эфира и высушивали с получением 883 мг (42%, белое твердое вещество) соединения 25. М.Р.: 210°C (DSC). Фильтрат выпаривали под вакуумом с получением дополнительной партии, составляющей 228 мг соединения 25 (11%, не полностью чистое бежевое твердое вещество).

Получение соединения 48.



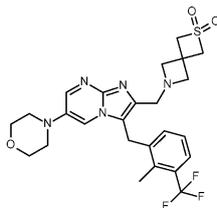
Соединение 48 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 18, с применением промежуточного соединения 86 в качестве исходного вещества (кристаллизовали из DIPE; 43 мг, 1%). М.Р.: 222°C (DSC).

Пример В15. Получение соединения 19



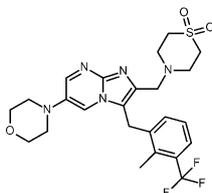
Перемешивали смесь промежуточного соединения 21 (174 мг; 0,43 ммоль) и цис-2,6-диметилпиперазина в MeOH (3 мл) при к.т. в течение 2 ч. Затем добавляли NaBH₄ (24 мг; 0,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество цис-2,6-диметилпиперазина (1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. при 30°C. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Добавляли NaBH₄ и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли и неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (диоксид кремния, градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 40 мг (18%) соединения 19. М.Р.: 263°C (MP50 Mettler Toledo).

Получение соединения 21



Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,157 г; 0,74 ммоль) в смесь промежуточного соединения 21 (0,2 г; 0,50 ммоль), 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксида (трифторацетата) (0,193 г; 0,74 ммоль), ацетата натрия (61 мг; 0,74 ммоль) в DCE (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Раствор выливали в смесь H₂O и NaHCO₃, затем экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (0,248 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм, 150×30,0 мм; градиент: от 98% DCM, 2% MeOH, 0,2% NH₄OH до 88% DCM, 12% MeOH, 1,2% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток (0,025 г) кристаллизовали из DIPE. Осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 0,015 г (6%) соединения 21. М.Р.: 228°C (по Кофлеру).

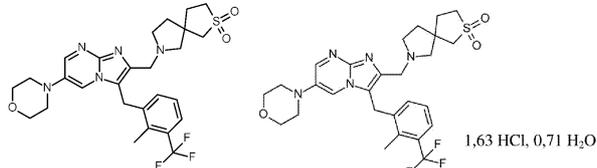
Получение соединения 22



Соединение 22 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соеди-

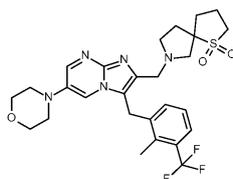
нения 21, с применением промежуточного соединения 21 и тиоморфолин-1,1-диоксида в качестве исходного вещества. Остаток (286 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 40 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,165 г) кристаллизовали из DIPE и 10% ACN. Осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 0,048 г (15%) промежуточного соединения 22. М. Р.: 225°C (по Кофлеру).

Получение соединения 24 и соединения 24а



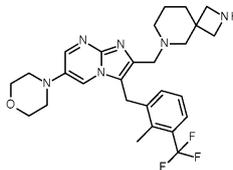
Раствор промежуточного соединения 21 (250 мг; 0,62 ммоль) и 2-тиа-7-азаспиро[4,4]нонан-2,2-диоксида гидрохлорида (130,88 мг; 0,62 ммоль) в MeOH (16,6 мл) перемешивали при к.т. Добавляли по каплям AcOH (722 мкл; 12,61 ммоль) с последующим добавлением порциями борогидрида натрия (39 мг; 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в 10%-ный водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH, 20-45 мкм; 24 г; градиент: от 98% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH₄OH до 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 125 мг аморфного соединения 24. Данную фракцию растворяли в ACN (5 мл) при к.т., затем добавляли по каплям HCl (4 М в 1,4-диоксане) (500 мкл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Осаждение соли не происходило. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное твердое вещество растирали в диизопропиловом эфире, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 75 мг (19%) соединения 24а (1,63 HCl, 0,71 H₂O).

Получение соединения 26



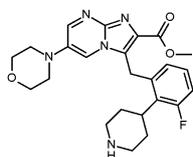
Соединение 26 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 24, с применением промежуточного соединения 21 и гидрохлорида 1-тиа-7-азаспиро[4,4]нонан-1,1-диоксида в качестве исходного вещества. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH, 20-45 мкм; 24 г; градиент: от 98% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH₄OH до 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 130 мг аморфного твердого соединения 26. Данную фракцию растворяли в ACN (2 мл) и смесь нагревали до полного растворения. Реакционную смесь охлаждали до к.т., полученный в результате осадок фильтровали, промывали с помощью небольшого количества диизопропилового эфира и высушивали с получением 90 мг (26%, белое твердое вещество) соединения 26. М. Р.: 200°C (DSC).

Пример В16. Получение соединения 20



Добавляли TFA (1 мл) в раствор промежуточного соединения 22 в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворители удаляли и неочищенный остаток дважды промывали толуолом. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (диоксид кремния; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 6 мг (4%) соединения 20.

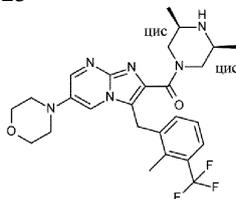
Получение соединения 53



Добавляли по каплям TFA (1,32 мл; 17,76 ммоль) в раствор промежуточного соединения 86 (672 мг; 1,18 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание раствора до к.т. и перемешивали при к.т. в

течение ночи. Смесь выливали в воду, повышали ее основность 10%-ным водным раствором K_2CO_3 и соединение экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Остаток (0,57 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 40 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,22 г (40%) соединения 53.

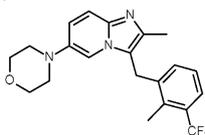
Пример В17. Получение соединения 23



Реакцию проводили дважды с 165 мг (0,39 ммоль) промежуточного соединения 23.

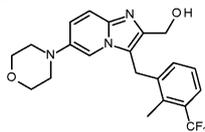
Раствор цис-2,6-диметилпиперазина (93 мг; 0,79 ммоль) в сухом DMF добавляли в раствор промежуточного соединения 23 (165 мг; 0,39 ммоль), HBTU (447 мг; 1,18 ммоль) и DIPEA (0,205 мл; 1,18 ммоль) в сухом DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли капли аммиака (7 н. в MeOH) и выливали EtOAc. Две партии объединяли для обработки. Полученный органический слой промывали водой, затем соевым раствором. Органический слой выпаривали. Остаток (203 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и выпаривали. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 19 мг (5%) соединения 23. М. П.: 130°C (MP50 Mettler Toledo).

Пример В18. Получение соединения 27



В реакторе Шленка в раствор промежуточного соединения 26 (630 мг; 1,78 ммоль) в THF (17,8 мл) добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (46 мг; 0,09 ммоль). Смесь осторожно дегазировали под вакуумом и обратно заполняли с помощью N_2 (3×). Затем добавляли промежуточное соединение 27 (5,67 мл; 3,21 ммоль) и смесь осторожно дегазировали под вакуумом и обратно заполняли с помощью N_2 (3×). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли в DCM и фильтровали через слой силикагеля. Диоксид кремния прополаскивали с помощью DCM и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением остатка, который поглощали с помощью DCM и воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (900 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм; 40 г; подвижная фаза: от 100 до 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (720 мг, зеленое масло) растирали в диэтиловом эфире/гептане. Затем осадок фильтровали и высушивали с получением 605 мг (87%, белый порошок). Часть данной фракции (112 мг) сублимировали с ACN/водой (20/80) с получением 103 мг. Остаток (103 мг) очищали с помощью ахиральной SFC (CY-ANO 6 мкм 150×21,2 мм; подвижная фаза: 85% CO_2 , 15% MeOH (0,3% $iPrNH_2$)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (36 мг, пурпурное твердое вещество) сублимировали с ACN/водой (16/84) с получением 35 мг (5%, белое рассыпчатое твердое вещество) соединения 27. М. П.: 162°C (DSC).

Пример В19. Получение соединения 28



В раствор промежуточного соединения 30 (390 мг; 0,87 ммоль) в THF (4,3 мл) и EtOH (4,3 мл) добавляли NaOH (1M в H_2O) (1,74 мл; 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выпаривали под вакуумом и остаток поглощали с помощью DCM и воды. Водный слой подкисляли с помощью твердого NH_4Cl . Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали под вакуумом с получением 343 мг (97%, белое твердое вещество) соединения 28. М. П.: 196°C (DSC).

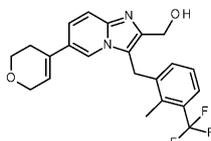
Альтернативное получение.

В раствор промежуточного соединения 36 (1,19 г; 2,29 ммоль) в THF (23 мл) при 0°C добавляли по каплям фторид тетрабутиламмония (1 M в THF) (2,52 мл; 2,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли дополнительное количество фторида тетрабутилам-

мония (1 М в THF) (4,58 мл; 4,58 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (желтое твердое вещество) поглощали с помощью EtOAc и промывали водой ($\times 2$). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 631 мг (68%, бежевое твердое вещество) соединения 28.

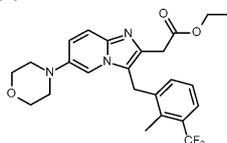
Альтернативное получение: см. A16 (вместе с промежуточным соединением 30).

Получение соединения 47



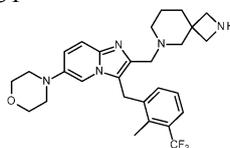
В раствор промежуточного соединения 57 (1,5 г; 2,90 ммоль) в THF (29 мл) добавляли HCl (3 М в H_2O) (1,94 мл; 5,81 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем охлаждали до 0°C и медленно нейтрализовали с помощью твердого K_2CO_3 . Смесь экстрагировали с помощью DCM ($\times 3$), затем с помощью EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1,05 г (90%, бежевое твердое вещество) соединения 47.

Пример B20. Получение соединения 30



В реакторе Шленка в раствор промежуточного соединения 38 (475 мг; 1,14 ммоль) в THF (11,5 мл) добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (29 мг; 0,06 ммоль). Смесь осторожно дегазировали под вакуумом и обратно заполняли с помощью N_2 ($\times 3$). Затем добавляли промежуточное соединение 27 (3,64 мл; 2,06 ммоль) и смесь осторожно дегазировали под вакуумом и обратно заполняли с помощью N_2 ($\times 3$). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь гасили твердым NH_4Cl и фильтровали через слой Celite®. Celite® промывали с помощью EtOAc и фильтрат выпаривали под вакуумом. Остаток (600 мг, красное масло) объединяли с партией, полученной из реакции, которую проводили с 50 мг промежуточного соединения 14, и полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 50 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (376 мг, зеленое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм, 150×30,0 мм; градиент: от 98% DCM, 2% MeOH (+10% NH_4OH) до 86% DCM, 14% MeOH (+10% водн. NH_4OH)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (66 мг) очищали с помощью обратной фазы (X-Bridge-C18 5 мкм, 30×150 мм; градиент: от 70% (0,5% водн. NH_4HCO_3), 30% ACN до 100% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (18 мг, бесцветное масло) сублимировали с ACN/водой, 23/77, с получением 17 мг (3%, белое рассыпчатое твердое вещество) соединения 30. М. Р.: 176°C (DSC).

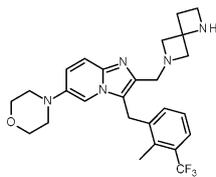
Пример B21. Получение соединения 31



В раствор промежуточного соединения 40 (101 мг; 0,14 ммоль) в DCM (1,44 мл) при 0°C добавляли TFA (110 мкл; 1,44 ммоль). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем добавляли по каплям дополнительное количество TFA (110 мкл; 1,44 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли NaOH (1 М в H_2O) (2,88 мл; 2,88 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (220 мг, зеленое масло) поглощали с помощью THF (0,72 мл) и добавляли EtOH (0,72 мл) и NaOH (1 М в H_2O) (0,72 мл, 0,72 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали под вакуумом и остаток поглощали с помощью DCM и воды. Водный слой нейтрализовали с помощью 10%-го водного раствора NH_4Cl и продукт экстрагировали с помощью DCM ($\times 2$). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (143 мг, желтый порошок) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм, 150×30,0 мм; градиент: от 92% DCM, 8% MeOH, 0,8% NH_4OH до 76% DCM, 24% MeOH, 2,4% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (32 мг, бесцветное масло) сублимировали с

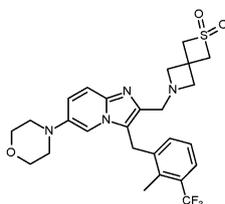
ACN/водой (20/80) с получением 31 мг (42%, белый порошок) соединения 31.

Получение соединения 32



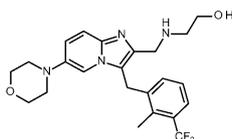
В раствор промежуточного соединения 41 (85 мг; 0,15 ммоль) в DCM (1,45 мл) при 0°C добавляли TFA (0,111 мл; 1,45 ммоль). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество TFA (0,111 мл; 1,45 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение выходных. Добавляли NaOH (1M в H₂O) (3,63 мл; 3,63 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (70 мг, зеленое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм, 150×30,0 мм; градиент: от 92% DCM, 8% MeOH, 0,8% NH₄OH до 76% DCM, 24% MeOH, 2,4% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (10 мг, бесцветное масло) сублимировали с ACN/водой, 23/77, с получением 8 мг (11%, белое рассыпчатое твердое вещество) соединения 32.

Пример В22. Получение соединения 33



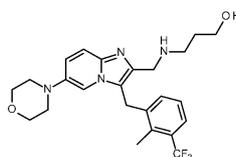
В раствор промежуточного соединения 39 (305 мг; 0,76 ммоль) в MeOH (7,5 мл) добавляли 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксида трифторацетат (217 мг; 0,83 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (481 мг; 2,27 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь поглощали с помощью DCM и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (420 мг, бледно-зеленое твердое вещество) растирали в DCM/диэтиловом эфире (1:9). Осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 302 мг (75%, белое твердое вещество) соединения 33. М. П.: 196°C (DSC).

Получение соединения 34



В сосуде для микроволновой обработки в раствор промежуточного соединения 39 (566 мг; 1,40 ммоль) в MeOH (14 мл) добавляли 2-аминоэтанол (168 мкл; 2,81 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч 30 мин. Затем добавляли NaBH₄ (27 мг; 0,70 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выпаривали под вакуумом. Затем остаток поглощали с помощью DCM и 1 н. водного раствора HCl. Слои разделяли и основность водного слоя повышали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (532 мг, бежевое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм, 150×30,0 мм; градиент: от 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH₄OH до 83% DCM, 17% MeOH, 1,7% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (436 мг, бежевый порошок) растирали в диэтиловом эфире/DCM (9:1) и растворитель выпаривали под вакуумом. Твердое вещество высушивали под вакуумом (50°C, 24 ч) с получением 400 мг (64%, белый порошок) соединения 34. М. П.: 147°C (DSC).

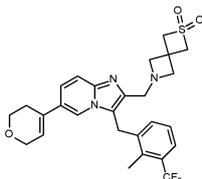
Получение соединения 35



Соединение 35 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 33, с применением промежуточного соединения 39 и 3-амино-1-пропанола в качестве исходного

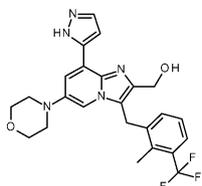
вещества. Остаток (76 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм; 4 г; градиент: от 100 до 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (56 мг, зеленое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм, 150×30,0 мм; градиент: от 97% DCM, 3% MeOH, 0,3% NH₄OH до 85% DCM, 15% MeOH, 1,5% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (28 мг) очищали с помощью обратной фазы (X-Bridge-C18 мкм 30×15 мм; градиент: от 80% (0,5% водн. NH₄HCO₃), 20% ACN до 0% (0,5% водн. NH₄HCO₃), 100% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (17 мг, белое твердое вещество) сублимировали с ACN/водой, 20/80, с получением 16 мг (19%, белый распычатый порошок) соединения 35. М. Р.: 133°C (DSC).

Получение соединения 40



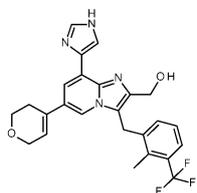
В раствор промежуточного соединения 59 (500 мг; 1,25 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксида трифторацетат (359 мг; 1,37 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (794 мг; 3,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем выпаривали под вакуумом. Остаток поглощали с помощью DCM и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (701 мг, бледно-коричневая пена) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (413 мг, грязно-белое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 100 до 50% гептана, 50% (iPrOH/NH₄OH: 95/5)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (318 мг, грязно-белое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 24 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% (iPrOH/NH₄OH: 95/5)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 287 мг (39%, белое твердое вещество) соединения 40. М. Р.: 184°C (DSC).

Пример В23. Получение соединения 38



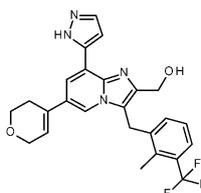
В раствор промежуточного соединения 50 (227 мг; 0,34 ммоль) в THF (3 мл) добавляли HCl (6 М в H₂O) (565 мкл; 3,39 ммоль). Раствор нагревали при 60°C в течение 18 ч, затем добавляли дополнительное количество HCl (6 М в H₂O) (395 мкл; 2,37 ммоль) и раствор нагревали при 60°C в течение 18 ч. Раствор нейтрализовали 1 М водным раствором NaOH. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (×3) и объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм; 10 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (48 мг, бледно-коричневое твердое вещество) очищали с помощью обращенной фазы (X-Bridge-C18 5 мкм, 30×150 мм; градиент: от 75% H₂O (0,5% HCOONH₄, pH 4,5), 25% ACN до 0% H₂O (0,5% HCOONH₄, pH 4,5), 100% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (19 мг, грязно-белое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы 5 мкм, 150×30,0 мм; градиент: от 50% гептана, 3% MeOH (+10% NH₄OH), 47% EtOAc до 0% гептана, 25% MeOH (+10% NH₄OH), 75% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 10 мг (6%, белое твердое вещество) соединения 38.

Получение соединения 41



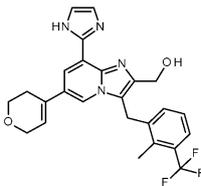
В смесь промежуточного соединения 63 (68 мг; 98,6 мкмоль) в THF (980 мкл) добавляли HCl (6 М в H₂O) (82 мкл; 0,49 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно нейтрализовали с помощью твердого K₂CO₃ и переносили в делительную воронку. Добавляли EtOAc и воду; органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (43 мг, желтый остаток) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 4 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (бледно-желтая пленка) растирали в диэтиловом эфире. Осадок фильтровали и высушивали под вакуумом. Полученный осадок (17 мг, бледно-коричневое твердое вещество) очищали с помощью обращенной фазы (X-Bridge-C18 5 мкм; 30×150 мм; градиент: от 75% H₂O (0,5% NH₄HCO₃), 25% ACN до 35% H₂O (0,5% NH₄HCO₃), 65% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (бесцветная пленка) сублимировали с ACN/водой (20/80) с получением 5 мг (24%, белое рассыпчатое твердое вещество) соединения 41.

Получение соединения 42



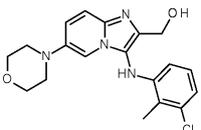
В смесь промежуточного соединения 66 и промежуточного соединения 67 (739 мг; 1,27 ммоль; чистота 33%) в THF (3 мл) добавляли HCl (6 М в H₂O) (0,837 мл; 5,02 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество HCl (6 М в H₂O) (0,837 мл; 5,02 ммоль) и раствор нагревали при 50°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество HCl (6 М в H₂O) (1,67 мл; 10,0 ммоль) и раствор нагревали при 60°C в течение 96 ч. Затем неочищенное вещество охлаждали до 0°C, медленно нейтрализовали с помощью твердого K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (551 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 10 г; градиент: от 100 до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (551 мг, грязно-белое твердое вещество) растирали в диэтиловом эфире. Твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом при 50°C в течение 18 ч. Остаток (110 мг, грязно-белое твердое вещество) солицилизовали в смеси ацетона и MeOH, выпаривали под вакуумом и высушивали под вакуумом при 50°C в течение 18 ч с получением 65 мг (33%, грязно-белое твердое вещество) соединения 42. М. П.: 238°C (DSC).

Получение соединения 43



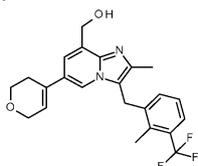
Соединение 43 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 41, с применением промежуточного соединения 71 в качестве исходного вещества. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Остаток (241 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 10 г; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром. Осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 96 мг (37%, грязно-белое твердое вещество) соединения 43. М. П.: 247°C (DSC).

Пример В24. Получение соединения 39



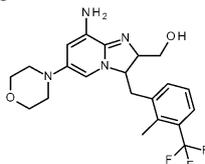
В раствор промежуточного соединения 51 (144 мг; 0,30 ммоль) в THF (3 мл) добавляли по каплям TBAF (1 М в THF) (0,325 мл; 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и выливали в насыщенный раствор NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и фильтровали под вакуумом. Остаток (твердое вещество) растирали в ACN. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 60 мг (54% грязно-белое твердое вещество) соединения 39. М. П.: 257°C (DSC).

Пример В25. Получение соединения 44



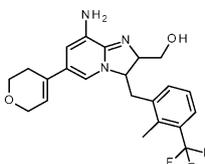
В раствор промежуточного соединения 76 (176 мг; 0,26 ммоль) в THF (5 мл) добавляли HCl (3 М в H₂O) (0,88 мл; 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc и медленно повышали основность смеси с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ до pH 8. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток (200 мг, твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм; 25 г; сухая загрузка на Celite®; градиент: от 100 до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 73 мг (66%, белое твердое вещество) соединения 44. М. Р. : 199°C (DSC).

Пример В26. Получение соединения 45



В круглодонной колбе промежуточное соединение 80 (68 мг; 0,10 ммоль) разбавляли в THF (3,7 мл). Затем добавляли HCl (1 М в H₂O) (0,97 мл; 0,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, нейтрализовали с помощью K₂CO₃ и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток (40 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH 15 мкм; 24 г; градиент: от 98% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH₄OH до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 18 мг (44%) соединения 45.

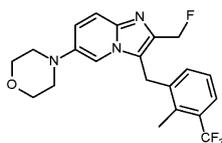
Получение соединения 46



Соединение 46 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 45, с применением промежуточного соединения 81 в качестве исходного вещества (5 мг, 28%). М. Р.: 223°C (К).

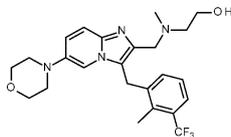
С. Превращение.

Пример С1. Получение соединения 29



В закрытой пробирке в суспензию (диэтиламино)дифторсульфония тетрафторбората (34 мг; 0,15 ммоль) в DCM (0,92 мл) при 0°C добавляли соединение 28 (40 мг; 0,10 ммоль) и тригидрофторид триэтиламина (24 мкл; 0,15 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Смесь объединяли с продуктом реакции, которую проводили с 20 мг соединения 28. Смесь нейтрализовали с помощью 10%-го водного раствора K₂CO₃. Слои разделяли и органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (61 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм; 4 г; подвижная фаза: от 100 до 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH₄OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (21 мг, белая смола) сублимировали с ACN/водой, 20/80, с получением 14 мг (23%, белое твердое вещество) соединения 29. М. Р.: 177°C (DSC).

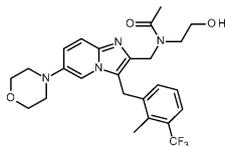
Получение соединения 36



В раствор соединения 34 (80 мг; 0,18 ммоль) в MeOH (1,8 мл) добавляли формальдегид (80 мкл;

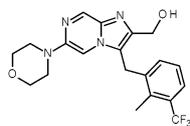
1,07 ммоль) и уксусную кислоту (61 мкл; 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (227 мг; 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выпаривали под вакуумом, затем остаток поглощали с помощью DCM и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 . Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (91 мг, зеленое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами неправильной формы 150 г; градиент: от 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH_4OH до 82% DCM, 18% MeOH, 1,8% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (51 мг, бесцветное масло) сублимировали с ACN/водой, 23/77, с получением 41 мг (белое твердое вещество), которое превратилось в масло. Данную фракцию солубилизировали в EtOAc (5 мл), переносили в другой контейнер, выпаривали под вакуумом и высушивали (50°C) с получением 35 мг (42%, бесцветное масло) соединения 36.

Получение соединения 37



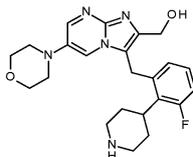
В раствор соединения 34 (80 мг; 0,18 ммоль) в DCM (1,5 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор уксусного ангидрида (17 мкл; 0,18 ммоль) в DCM (0,3 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч 30 мин. Затем добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 . Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток (82 мг, синее твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами неправильной формы 150 г; градиент: от 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH_4OH до 82% DCM, 18% MeOH, 1,8% NH_4OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (23 мг, бесцветное масло) сублимировали с ACN/водой, 20/80, с получением 21 мг (24%, белое рассыпчатое твердое вещество) соединения 37. М. П.: 172°C (DSC).

Пример C2. Получение соединения 9



Добавляли моногидрат гидроксида лития (35 мг; 0,84 ммоль) в смесь соединения 2 (75 мг; 0,17 ммоль) в H_2O (0,2 мл) и MeOH (2 мл) при комнатной температуре и раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли H_2O и EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO_4 и выпаривали до сухого состояния. Остаток (117 мг) поглощали диэтиловым эфиром. Затем осадок фильтровали и высушивали с получением 30 мг (44%) соединения 9. М. П.: 195°C (К).

Пример C3. Получение соединения 49



Соединение 49 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 18, с применением соединения 53 в качестве исходного вещества (кристаллизовали из DIPE; 19 мг, 9%). М. П.: 224°C (DSC).

Аналитическая часть.

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

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (MS), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, обеспечивающих определение номинальной мономерной молекулярной массы (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания (R_t) и ионам. Если в таблице данных не указано иное, то указанный молекулярный ион соответствует $[\text{M}+\text{H}]^+$ (протонированной молекуле) и/или $[\text{M}-\text{H}]^-$ (депротонированной молекуле). В случае, если соединение не было непосред-

венно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т.е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl и т.п.) сообщаемое значение представляет собой значение, которое получали для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с применяемым способом.

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "к.т." означает комнатную температуру, "ВЕН" означает мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "DAD" означает детектор на диодной матрице.

Коды способов LCMS (поток выражен в мл/мин;
температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах)

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время анализа
					Колонка Т	
Способ 1	UPLC® - DAD и Quattro Micro™	Waters: ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1x100 мм)	А: 95% CH ₃ COONH ₄ , 7 мМ/5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	от 84,2% А в течение 0,49 мин. до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94 мин., обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в	0,343	6,2
					течение 0,73 мин.	
Способ 2	Agilent: 1100-DAD и MSD	YMC: Pack ODS-AQ (3 мкм, 4,6x50 мм)	А: 0,1% HCOOH в воде, В: CH ₃ CN	от 95% А до 5% А за 4,8 мин., удерживание в течение 1 мин., обратно до 95% А в 0,2 мин., удерживание в течение 1,0 мин.	2,6	6
					35	
Способ 3	Agilent 1290 Infinity DAD TOF-LC/MS G6224A	YMC-Pack ODS-AQ C18 (50x4,6 мм, 3 мкм)	А: 0,1% HCOOH в H ₂ O В: CH ₃ CN	от 94,51% А до 5% А за 4,8 мин., удерживание в течение 1,0 мин., обратно до 95% А за 0,2 мин., удерживание в течение 0,2 мин.	2,6	6,0
					35	

Точки плавления.

Для ряда соединений значения температуры плавления (MP) определяли с помощью DSC1 (Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли при градиенте температуры 10°C/мин. Максимальная температура составляла 350°C. Значения представляют собой пиковые значения.

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

Для ряда соединений значения температуры плавления получали с помощью MP50 (Mettler Toledo), при этом значения температуры плавления измеряли при градиенте температуры 10°C/мин. Исходная температура составляла 50°C и максимальная температура составляла 300°C.

ЯМР-эксперименты выполняли с применением Bruker Avance 500 III, реализующего внутреннюю дейтериевую стабилизацию и оснащенного измерительной головкой для тройного резонанса с обратным детектированием (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI). Химические сдвиги (δ) регистрировали в частях на миллион (ppm).

№	Соединение	MP	Kofler (K), DSC или Mettler Toledo (M)	к. т.	[M+H] ⁺	Способ HPLC
1		240	DSC	3,28	454	1
2		-	-	-	-	-
3		80 (смола)	К	2,18	431	1
4		80 (смола)	К	2,87	418	1
5		257	DSC	2,79	431	1
6		197	DSC	2,95	454	1
8		80 (смола)	К	2,92	390	1
9		195	К	2,54	406	1
10		198	К	2,52	504	1
11		80 (смола)	К	2,41	503	1

12		80 (смола)	К	2,36	450	1
13		142	К	2,57	421	1
14		80 (смола)	К	2,40	531	1
15		80 (смола)	К	2,34	504	1
16		184	DSC	2,46	372	1
17		135	М	-	-	-
18		231	DSC	2,45	407	1
19		263	М	2,00	503	2
20		-	-	1,89	515	2
21		228	К	2,52	536	1
22		225	К	2,56	524	1
23		130	М	2,15	517	3

24		-	-	2,62	564	1
24a	 1.63 HCl, 0.71 H ₂ O	-	-	2,62	564	1
25		210	DSC	2,19	357	1
26		200	DSC	2,68	564	1
27		162	DSC	2,93	390	1
28		196	DSC	2,57	406	1
29		177	DSC	2,91	407	1
30		176	DSC	2,99	462	1
31		-	-	2,57	514	1
32		-	-	2,42	486	1
33		196	DSC	2,64	535	1
34		147	DSC	2,38	449	1
35		133	DSC	2,38	463	1

36		-	-	2,50	463	1
37		172	DSC	2,49	491	1
38		-	-	2,72	472	1
39		257	DSC	2,48	373	1
40		184	DSC	2,78	532	1
41		-	-	2,65	469	1
42		238	DSC	2,85	469	1
43		247	DSC	2,79	469	1
44		199	DSC	2,91	417	1
45		-	-	2,54	421	1
46		223	K	2,68	418	1
47		-	-	-	-	-

48		222	DSC	1,63	440	1
49		224	DSC	1,55	426	1
50		-	-	-	-	-
51		-	-	-	-	-
52		-	-	-	-	-
53		-	-	-	-	-

Соед. № означает номер соединения; R_t означает время удерживания в мин;
 МР означает температуру плавления (°С); разл. означает разложение;
 н. о. означает не определено.

Соединение 1: ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,71 (br s, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,71 (br s, 1H) 7,52-7,64 (m, 2H) 7,09-7,31 (m, 2H) 6,86 (br d, J=7,6 Гц, 1H) 4,49 (s, 2H) 4,30 (br s, 2H) 3,82 (br t, J=5,2 Гц, 2H) 2,48 (br s, 3H) 2,44 (br s, 2H) 2,31 (s, 3H).

Соединение 21: ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,59 (d, J=2,8 Гц, 1H) 7,81 (d, J=2,5 Гц, 1H) 7,56 (d, J=7,9 Гц, 1H) 7,23 (t, J=7,7 Гц, 1H) 6,77 (d, J=7,9 Гц, 1H) 4,41 (s, 2H) 4,20 (s, 4H) 3,63-3,80 (m, 4H) 3,54 (s, 2H) 3,28 (s, 4H) 2,95-3,02 (m, 4H) 2,47 (s, 3H).

Соединение 46: ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,53 (d, J=7,9 Гц, 1H) 7,14-7,25 (m, 2H) 6,81 (d, J=7,9 Гц, 1H) 6,42 (s, 1H) 6,05 (br s, 1H) 5,60 (s, 2H) 4,95 (t, J=5,5 Гц, 1H) 4,52 (d, J=5,4 Гц, 2H) 4,41 (s, 2H) 4,17 (br d, J=2,5 Гц, 2H) 3,74 (t, J=5,4 Гц, 2H) 2,24 (br s, 2H).

Соединение 39: ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,44 (d, J=9,6 Гц, 1H) 7,35 (s, 1H) 7,26 (dd, J=9,6, 2,0 Гц, 1H) 7,14 (d, J=1,5 Гц, 1H) 6,83-6,95 (m, 1H) 6,74-6,83 (m, 1H) 5,88 (d, J=8,1 Гц, 1H) 4,81 (t, J=5,6 Гц, 1H) 4,39 (d, J=5,6 Гц, 2H) 3,60-3,77 (m, 4H) 2,85-2,97 (m, 4H) 2,41 (s, 3H).

Фармакология.

Анализы в отношении связывания ферментов (KINOMEScan®).

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

Таблица А

№	Kd P1K3C α _h (нМ)	Kd P1K3C β _h (нМ)	Kd P1K3C δ _h (нМ)	Kd P1K3C γ _h (нМ)	Kd MTOР_h (нМ)
1	288	1,6	69	1061	935
2	-	-	-	-	-
3	11482	1,4	468	>30200	>30200
4	12023	7,6	3020	14791	>30200
5	1620	4,7	891	6310	12303
6	343	5,5	682	4704	2172
8	25119	1175,0	19498	>30200	>30200
9	22387	35,0	4266	>30200	>30200
10	>30200	41,0	4266	>30200	>30200
11	>30200	120,0	8128	>30200	>30200
12	>30200	68,0	5495	>30200	>30200
13	20417	126,0	14125	>30200	>30200
14	>30200	155,0	15136	>30200	>30200
15	>30200	141,0	11220	>30200	>30200
16	7586	25,0	1318	25119	28184
17	-	-	-	-	-
18	3504	1,4	442	15254	17896
19	16596	4,2	1230	>30200	>30200
20	>30200	76,0	7244	>30200	>30200
21	1479	0,4	123	>30200	>30200
22	1445	3,1	631	>30200	>30200
23	>30200	8,7	1479	>30200	>30200
24	2570	11,0	1413	>30200	>30200
24a	>30200	6,5	759	>30200	>30200
25	5888	8,9	759	7244	5623
26	4169	6,8	697	>30200	>30200
27	9550	363,0	2570	>30200	>30200
28	5370	13,0	794	16982	17783
29	6918	126,0	2138	14454	>30200
30	>10000	631,0	5754	>30200	>10000
31	>30200	20,0	1349	>30200	>30200
32	7244	2,2	324	8511	27542
33	589	3,0	316	>30200	>30200
34	16934	9,0	741	>30200	23175
35	22387	5,8	575	>30200	21878
36	>30200	22,0	2138	>30200	>30200
37	10233	20,0	1445	>30200	23988
38	2951	71,0	2042	4365	2291
39	468	0,5	141	11220	3981
40	302	0,3	44	>30200	12883
41	96	1,1	13	324	200
42	525	2,5	186	1072	151
43	585	0,9	35	1920	1674
44	7244	1,7	562	21380	17783
45	14454	91,0	3467	15849	18621
46	8427	16,0	1065	6463	5890
47	-	-	-	-	-
48	9550	49,0	4786	12883	>30200
49	2570	15,0	2239	15849	>30200

Клеточные анализы.

Активность ингибиторов P1K3 β в клетках определяли путем количественной оценки фосфорилирования Akt в клетках PC-3.

Количество Akt, фосфорилированного при Ser473 и Thr308, измеряли с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA; Meso Scale Discovery (MSD), Гейтерсберг, Мэриленд) и специфических первичных антител от MSD.

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

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

Вкратце, в конце периода обработки клеток среды удаляли путем отсасывания и прикрепленные клетки подвергали лизису в 50 мкл ледяного буфера для лизиса. Планшеты MSD поставляли в виде предварительно покрытых иммобилизованными антителами к фосфо-Akt (Ser473 и Thr308). После блокирования добавляли лизаты из планшетов с тканевой культурой и планшеты промывали. Затем до-

бавляли раствор, содержащий выявляемое антитело (антитело к общей Akt, конъюгированное с меткой Sulfo-tag MSD, представляющей собой электрохемилюминесцентное соединение). Сигналы детектировали с применением устройства для визуализации SECTOR Imager 6000 от MSD, и они соответствовали титрам фосфо-Akt.

Данные обрабатывали. Значения процента ингибирования наносили на график в зависимости от log концентрации тестируемых соединений и наиболее подобранную сигмоидальную кривую зависимости log концентрации-эффект рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа. На основании этих кривых зависимости концентрация-ответ рассчитывали значения IC₅₀. Для подбора кривой использовали пять концентраций.

В табл. В представлены полученные значения IC₅₀ (нМ).

Таблица В

№ соед.	IC ₅₀	
	pAkt_S473 (нМ)	pAkt_Thr308 (нМ)
1	14	7
2	-	-
3	-	>513
4	>513	479
5	~87	~65
6	185	59
8	>513	>513
9	~427	501
10	>513	>513
11	>513	>513
12	>513	>513
13	>513	>513
14	>513	>513
15	-	-
16	347	~245
17	-	-
18	72	43
19	380	186
20	>513	>513
21	15	17
22	214	~79
23	389	~219
24	288	~174
24a	347	170
25	195	120
26	479	71
27	>513	417
28	182	~83

№ соед.	IC ₅₀	
	pAkt_S473 (нМ)	pAkt_Thr308 (нМ)
29	155	50
30	-	-
31	479	>513
32	191	~178
33	16	15
34	110	70
35	74	89
36	~224	~132
37	282	~282
38	>513	>513
39	~40	28
40	15	~10
41	14	14
42	76	~20
43	52	~59
44	135	83
45	145	166
46	32	18
47	-	-
48	>513	>513
49	>513	>513

Примеры возможных композиций.

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

Типичными примерами рецептур для состава по настоящему изобретению являются следующие.

1. Таблетки.

Активный ингредиент 5-50 мг,
фосфат дикальция 20 мг,
лактоза 30 мг,
тальк 10 мг,
стеарат магния 5 мг,
картофельный крахмал до 200 мг.

2. Суспензия.

Водную суспензию для перорального введения получали таким образом, чтобы каждый миллилитр содержал 1-5 мг активного ингредиента, 50 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воду до 1 мл.

3. Инъекционная форма.

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

4. Мазь.

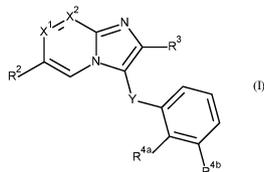
Активный ингредиент 5-1000 мг,

стеариловый спирт 3 г,
 ланолин 5 г,
 белый вазелин 15 г,
 вода до 100 г.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



его таутомер или стереоизомерная форма, где

X^1 представляет собой CH или N;

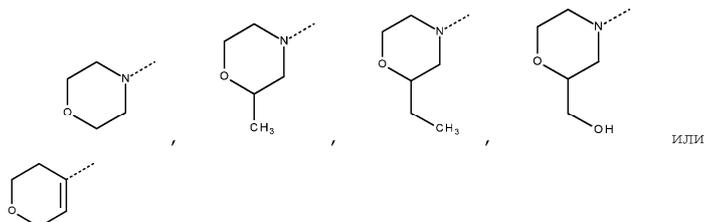
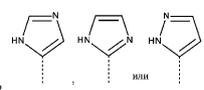
X^2 представляет собой CR^1 или N;

при условии, что максимум один из X^1 и X^2 представляет собой N;

R^1 представляет собой водород, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-CH_2OH$,

Y представляет собой $-CH_2-$ или $-NH-$;

R^2 представляет собой



R^3 представляет собой C_{1-4} алкил, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил, $-C(=O)-Het^1$; $-CH(OH)-CH_2-R^4$; C_{1-4} алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним $-OH$ и одним Het^1 ; или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила, $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ алкила, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкила, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH , $-N(C=O-C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкил- OH , $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ алкил-

OH , $-O-C(=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила, $-O-C(=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ag , , $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH , Het^1 , $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил- Het^1 , $-C(=O)-Het^1$ и $-NH-C(=O)-Het^1$;

R^4 представляет собой Het^1 , галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ алкил, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ алкил- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ алкил- OH ,

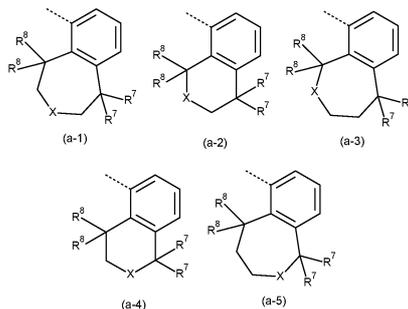
$-O-C(=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил, $-O-C(=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- Ag ,  или $-NH-C_{1-4}$ алкил- OH ;

Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксидом;

R^{4a} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, Het^a или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-NR^5R^6$ и Het^a ;

R^{4b} представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген;

или R^{4a} и R^{4b} взяты вместе с образованием вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, структуры формул (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) или (a-5)



X представляет собой -NH-, -O-, -N(C₁₋₃алкил)- или N(гидрокси-C₁₋₃алкил)-;

оба заместителя R⁷ являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и метила; или оба заместителя R⁷ взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропила, циклобутила или оксетанила;

оба заместителя R⁸ являются одинаковыми и выбраны из группы, состоящей из водорода и метила; или оба заместителя R⁸ взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропила, циклобутила или оксетанила;

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним -OH;

R⁶ представляет собой водород, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним -OH;

Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NH₂, C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, -C₁₋₄алкил-S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидроксила, C₁₋₄алкилокси, фтора, циано и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца A;

при этом кольцо A представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C₁₋₄алкил, одним заместителем, представляющим собой C₁₋₄алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксид, или одним заместителем, представляющим собой гидроксид;

при этом каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидрокси, -C₁₋₄алкил-S(=O)₂-C₁₋₆алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксидом; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца B;

при этом кольцо B представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C₁₋₄алкил, одним заместителем, представляющим собой C₁₋₄алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксид, или одним заместителем, представляющим собой гидроксид;

p равняется 1 или 2;

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

2. Соединение по п.1, где

R³ представляет собой C₁₋₄алкил; -C(=O)-Het¹; C₁₋₄алкил, замещенный по одному и тому же атому углерода одним -OH и одним Het¹; или C₁₋₄алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄алкила, -(C=O)-O-C₁₋₄алкила, -NH-(C=O)-C₁₋₄алкила, -NH-(SO₂)-C₁₋₄алкила, -N(CH₃)-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄алкил-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄ алкил-OH,

-N(C(=O)-C₁₋₄алкил)-C₁₋₄алкил-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄алкил-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄алкила, , -NH-C₁₋₄алкил-OH, Het¹, -O-C(=O)-C₁₋₄алкил-Het¹, -C(=O)-Het¹ и -NH-C(=O)-Het¹;

при этом каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, -S(=O)₂-C₁₋₆алкила, гидрокси, -C₁₋₄алкил-S(=O)₂-C₁₋₆алкила и C₁₋₄алкила, замещенного одним гидроксидом.

3. Соединение по п.1, где

R¹ представляет собой водород, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂, -CH₂OH,  ;

R² представляет собой  или  ;

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -O-(C=O)- C_{1-4} алкила, -(C=O)-O- C_{1-4} алкила, -N(CH₃)- C_{1-4} алкил-OH, N(C=O- C_{1-4} алкил)- C_{1-4} алкил-OH, -NH- C_{1-4} алкил-OH, Het¹ и -C(=O)-Het¹;

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

R^{4b} представляет собой галоген или C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой галоген;

Het¹ представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из S(=O)_p и N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила, замещенного одним гидроксигруппой; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла взяты вместе с образованием вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, кольца А;

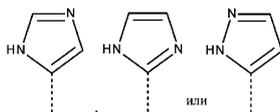
при этом кольцо А представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из S(=O)_p и N;

при этом каждый Het^a независимо представляет собой 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N; при этом указанный 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил,

p равняется 2.

4. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой



5. Соединение по п.1, где

X^2 представляет собой CH.

6. Соединение по п.1, где

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой CR¹.

7. Соединение по п.1, где

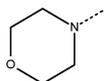
X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N.

8. Соединение по п.1, где

X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR¹.

9. Соединение по п.1, где

R^2 представляет собой



10. Соединение по п.1, где Y представляет собой -CH₂-.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-10.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 в качестве лекарственного препарата для лечения или профилактики РЗК бета-опосредованных заболеваний.

13. Применение соединения по любому из пп.1-10 для лечения или предупреждения заболевания или состояния, выбранного из рака, аутоиммунных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, аллергии, панкреатита, астмы, полиорганной недостаточности, заболеваний почек, агрегации тромбоцитов, нарушения подвижности сперматозоидов, отторжения при трансплантации, отторжения трансплантата и повреждений легких.

14. Применение по п.13, где заболевание или состояние представляет собой рак.

15. Применение по п.14, где заболевание или состояние представляет собой рак предстательной железы.

