

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091450 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.01.14

(22) Дата подачи заявки
2019.01.29

(51) Int. Cl. A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2Н-ИНДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK4 И CDK6 И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/623,516

(32) 2018.01.29

(33) US

(86) PCT/US2019/015547

(87) WO 2019/148161 2019.08.01

(71) Заявитель:

БЕТА ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

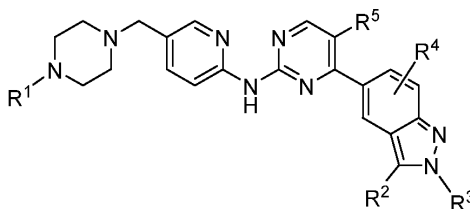
Греко Майкл Николас, Костанцо

Майкл Джон, Пэн Цзижун, Чжан Дунь
(US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрыты 2-аминопиримидин-замещенные 2Н-индазольные соединения формулы (I), где R¹ представляет собой водород, и их пролекарства, где R¹ представляет собой метаболизируемую в физиологических условиях группу, в качестве ингибиторов циклинзависимой киназы (CDK) и ингибиторов пролиферации клеток, а также их терапевтические применения и способы их получения. Эти соединения и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства и фармацевтические композиции пригодны для лечения заболеваний и расстройств, связанных с активностью циклинзависимых киназ, в частности CDK4/6, включая, но не ограничиваясь этим, различные виды рака и заболевания или состояния, связанные с воспалением.



(I)

A1

202091450

202091450

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ 2H-ИНДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK4 И CDK6 И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

- 5 Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с § 119(e) Раздела 35 Свода законов США согласно предварительной заявке на патент США № 62/623,516, поданной 29 января 2018 г., раскрытие которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

- 10 Настоящее изобретение относится к области соединений, композиций и способов лечения или предотвращения заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного определенными циклинзависимыми киназами (CDK), в частности CDK4 и CDK6. Заболевания включают различные виды рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 15 Циклинзависимые киназы представляют собой семейство протеинкиназ, регулирующих деление и пролиферацию клеток. Прогрессия клеточного цикла контролируется циклинами и связанными с ними циклинзависимыми киназами, такими как CDK1, CDK2, CDK3, CDK4 и CDK6, тогда как другие CDK, такие как CDK7, CDK8 и CDK9, имеют важное значение для транскрипции. Связывание CDK с
- 20 циклинами приводит к образованию гетеродимерных комплексов, которые фосфорилируют свои субстраты по остаткам серина и треонина, что, в свою очередь, инициирует явления, необходимые для транскрипции и прогрессии клеточного цикла. Поскольку неконтролируемая пролиферация клеток является характерным признаком рака, и большинство раковых клеток демонстрирует нарушение регуляции CDK, ингибирование CDK стало потенциальным средством лечения различных видов рака.
- 25 Сообщалось об ингибиторах с различной степенью селективности по отношению к CDK; однако в настоящее время селективные ингибиторы CDK4/6 рассматриваются как перспективный класс потенциальных противораковых или противовоспалительных средств вследствие как важной роли CDK4/6 в регуляции пролиферации клеток, так и
- 30 токсических эффектов, связанных с ингибированием других членов семейства CDK.

Недавно сообщалось о том, что несколько типов производных аминопиримидина являются селективными ингибиторами CDK4/6. См., например, WO 2003/062236, WO 2007/140222 и US 2010/0160340. Каждый из этих типов молекул

содержит 2-аминопиримидиновый фрагмент, связанный через 2-аминогруппу с арильной или гетероарильной кольцевой системой. Остается необходимость в разработке новых ингибиторов CDK 4/6 в качестве новых противораковых и/или противовоспалительных средств.

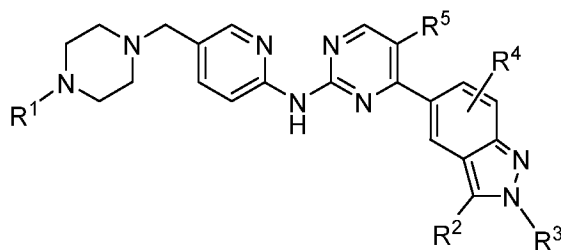
5

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к 2-аминопиримидин-замещенным производным 2H-индазола, в которых 2-аминогруппа замещена 5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил группой, и положение 4-N пиперазинового фрагмента не замещено или замещено метаболизируемой группой, которая может гидролизоваться в физиологических условиях. Эти соединения эффективны в качестве селективных ингибиторов CDK и пригодны для лечения или предотвращения заболеваний, расстройств или медицинских состояний, опосредованных определенными CDK, в частности CDK4 и CDK6, таких как различные типы рака и состояния, связанные с воспалением. Соединения, содержащие метаболизируемую группу при пиперазиновом фрагменте, могут служить в качестве терапевтических агентов более направленного действия при контролируемом высвобождении.

10
15

Один аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I):



20

I

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, где:

R¹ представляет собой водород или метаболизируемую группу, которая может быть удалена в физиологических условиях с образованием соответствующего незамещенного соединения, при этом метаболизируемая группа выбрана из, но не ограничивается этим, -C(O)R, где R представляет собой H, C₁-C₈ алкил или C₃-C₇ циклоалкил, каждый из которых (кроме водорода) является необязательно замещенным, и -C(O)OR', где R' представляет собой C₁-C₈ алкил или C₃-C₇ циклоалкил, каждый из которых является необязательно замещенным;

25

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и циклоалкилметила;

R^3 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил; и

5 R^5 представляет собой водород или галоген.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как адъюванты, разбавители и/или носители.

10 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного по меньшей мере одной из циклинзависимых киназ (CDK), в частности CDK4, CDK6 или их комбинацией, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или
15 сольвата.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного по меньшей мере одной из циклинзависимых киназ (CDK), в частности CDK4, CDK6 или их комбинацией, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного
20 количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как адъюванты, разбавители и/или носители.

Согласно одному варианту реализации, заболевания, расстройства или
25 состояния, связанные с одной или более циклинзависимыми киназами, в частности CDK4, CDK6 или их комбинацией, представляют собой рак, который может включать, но не ограничивается этим, рак легкого, в частности немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак молочной железы, рак простаты, колоректальный рак, глиобластому, мантийноклеточную лимфому, хронический миелоидный лейкоз и острый миелоидный
30 лейкоз и их осложнения. Согласно другому варианту реализации, заболевания, расстройства или состояния представляют собой заболевания и состояния, связанные с воспалением, такие как артрит, например ревматический артрит, и муковисцидоз.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования пролиферации клеток, включающий обеспечение воздействия на клетки эффективным количеством соединения формулы (I) или его соли, сольвата или композиции.

5 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования циклинзависимой киназы (CDK), в частности CDK4, CDK6 или их комбинации, включающий обеспечение воздействия на киназу эффективным количеством соединения формулы (I) или его соли, сольвата или композиции.

10 Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединений по настоящему изобретению для изучения CDK при биологических и патологических явлениях и для сравнительной оценки новых ингибиторов киназ.

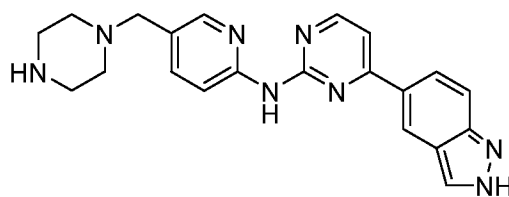
Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) в соответствии с любыми вариантами реализации, описанными в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или композиции для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или 15 расстройства, связанного с активностью CDK. Активность CDK предпочтительно представляет собой активность CDK4, CDK6 или их комбинации.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способам синтеза соединений формулы (I), которые по существу раскрыты и описаны в настоящей заявке.

20 Другие аспекты или преимущества настоящего изобретения будут понятны специалистам в данной области техники с учетом последующего подробного описания и формулы изобретения в сочетании с обычно известными в данной области знаниями и навыками.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

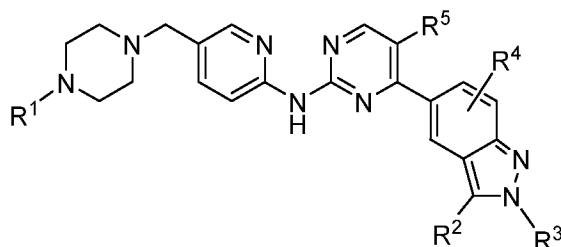
25 В предыдущей заявке на патент заявитель раскрыл новый класс соединений, имеющих структуру остова формулы (II), содержащую пиперазин-пиридин-NH-пиримидин-индазольный фрагмент, а именно остов 4-(2H-индазол-5-ил)-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин, пригодных в качестве ингибиторов CDK, в частности CDK4 и CDK6. См. US 2017/0210726, который 30 полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки.



(II)

Все предпочтительные соединения этого класса, о которых сообщалось ранее, содержат заместители при индазольном и пиперазиновом фрагментах, как изображено в формуле (I) ниже. В частности, азот (N) в положении 4 пиперазинового фрагмента содержит заместитель (R^1 в формуле I), в частности C_1 - C_3 алкил, предпочтительно этильную группу. Настоящее изобретение основано на обнаружении того, что соединения с незамещенным в положении 4 пиперазиновым фрагментом также являются активными ингибиторами CDK4 и CDK6. Это обнаружение значительно расширяет ряд соединений, которые могут служить потенциальными терапевтическими агентами для лечения заболеваний и расстройств, связанных с CDK4 и CDK6, поскольку могут быть созданы многочисленные пролекарства, включая пролекарства, раскрытые в настоящей заявке, которые могут иметь различные преимущества при направленной доставке и/или контролируемом высвобождении.

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, где:

R^1 представляет собой водород или метаболизируемую группу (пролекарства), которая может быть удалена в физиологических условиях с образованием соответствующего незамещенного соединения;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_3 - C_6 циклоалкилметила;

R^3 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил; и

R^5 представляет собой водород или галоген.

Согласно одному варианту реализации этого аспекта, R^1 представляет собой водород.

Согласно другому варианту реализации этого аспекта, R^1 представляет собой метаболизируемую группу, которая может быть удалена в физиологических условиях с образованием соответствующего незамещенного соединения.

Согласно некоторым вариантам реализации, метаболизируемая группа представляет собой $RC(O)-$, где R представляет собой C_1-C_8 алкил или C_3-C_7 циклоалкил. Согласно некоторым вариантам реализации, R выбран из, но не ограничивается этим, H , метила, этила, пропила, изопропила или тому подобного, предпочтительно метила или этила, и более предпочтительно метила.

Согласно некоторым вариантам реализации, метаболизируемая группа представляет собой $R'OC(O)-$, где R' включает, но не ограничивается этим, метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил или тому подобное, предпочтительно метил или этил, и более предпочтительно метил.

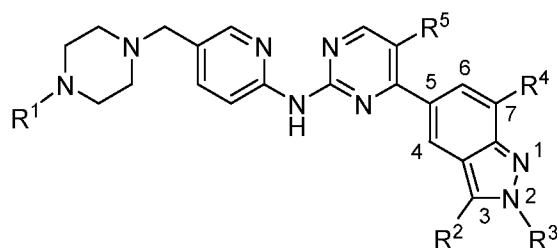
Согласно другому варианту реализации этого аспекта, R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_3-C_6 циклоалкилметил.

Согласно другому варианту реализации этого аспекта, R^2 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, цикlopентил, циклопропилметил или цикlopентилметил.

Согласно другому варианту реализации этого аспекта, R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил.

Согласно другому варианту реализации этого аспекта, R^3 представляет собой метил, этил, пропил или изопропил.

Согласно определенным вариантам реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), в котором заместитель R^4 присоединен в положении 7 индазольного фрагмента в соответствии с формулой (Ia):



(Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, где:

R^1 представляет собой водород или $RC(O)-$, где R представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила и циклоалкилметила;

5 R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой водород или галоген;

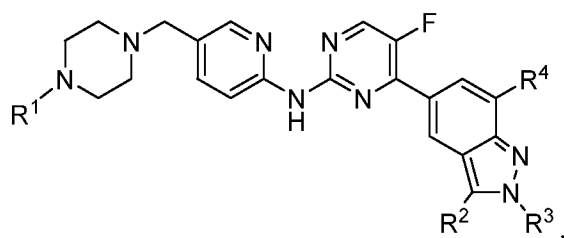
R^5 представляет собой водород или галоген.

Согласно другому варианту реализации этого аспекта, R^4 представляет собой водород или фтор.

10 Согласно другому варианту реализации этого аспекта, R^5 представляет собой водород или фтор.

Согласно другому варианту реализации этого аспекта, R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой изопропил, циклопропил, циклопропилметил или цикlopентил; R^3 представляет собой метил или этил; R^4 представляет собой водород
15 или фтор; R^5 представляет собой водород или фтор.

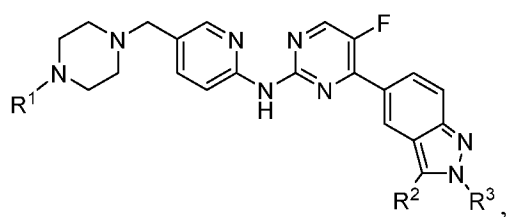
Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации этого аспекта, заместитель R^4 присоединен в положении 7 индазольного фрагмента, и R^5 представляет собой фтор в соответствии с формулой (Ib):



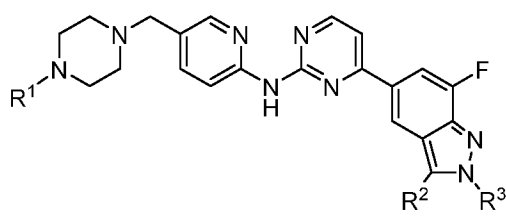
20 (Ib)

где R^4 предпочтительно представляет собой водород или галоген; и если R^4 представляет собой галоген, этот галоген предпочтительно представляет собой хлор (Cl) или фтор (F), более предпочтительно фтор (F); и где каждый из R^1 , R^2 и R^3 определен в любом варианте реализации, описанном в настоящей заявке.

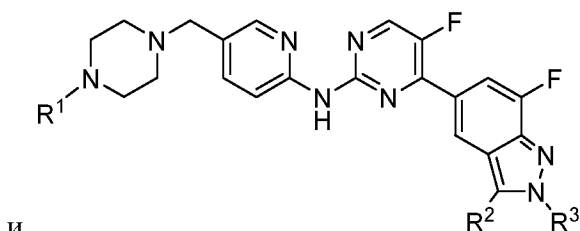
25 Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации этого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы, выбранной из группы, состоящей из:



(Ic)



(Id)



(Ie)

и

5 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, где каждый из R^1 , R^2 и R^3 определен в любом варианте реализации, описанном в настоящей заявке.

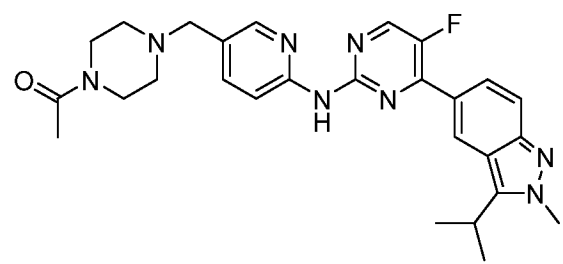
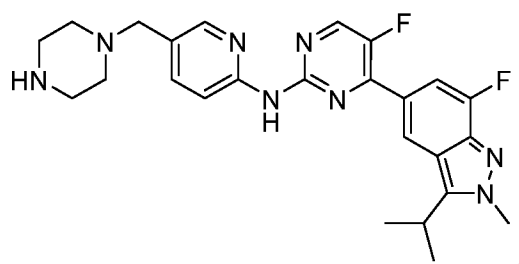
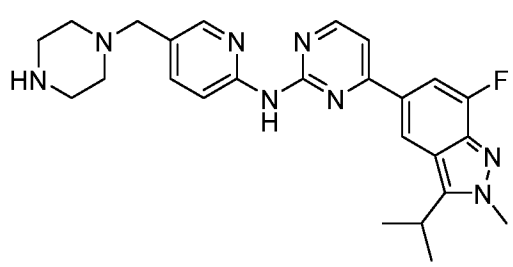
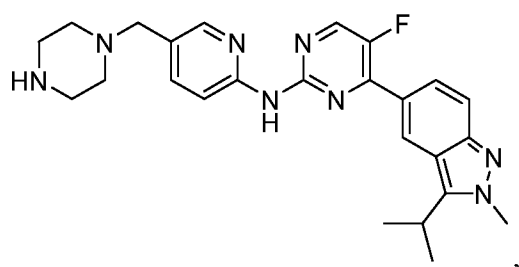
Относительно соединений любой из формул I, Ia, Ib, Ic, Id или Ie настоящее изобретение охватывает все из любых возможных комбинаций вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, при условии, что такие комбинации обеспечивают

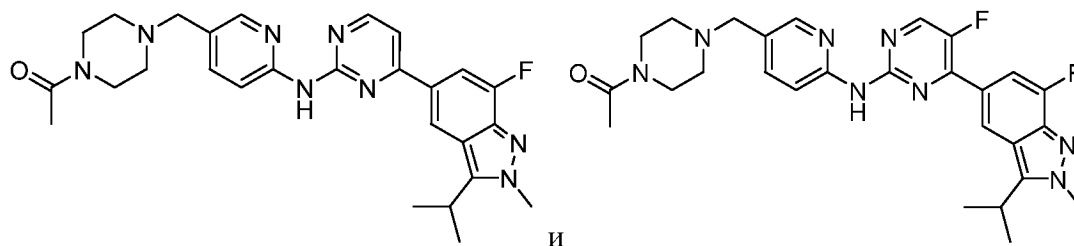
10 стабильные соединения.

Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации этого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения, перечисленные в Таблице 1 (ниже), и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и пролекарства.

Согласно предпочтительному варианту реализации, настоящее изобретение

15 обеспечивает соединение, выбранное из группы, состоящей из:





Согласно другому аспекту, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) в соответствии с любыми вариантами реализации, описанными в
 5 настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и один или более фармацевтически приемлемых адъювантов, разбавителей и/или носителей.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение обеспечивает способ
 10 лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью по меньшей мере одной циклинзависимой киназы (CDK), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) в соответствии с любыми вариантами реализации, описанными в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

Согласно одному варианту реализации этого аспекта, настоящее изобретение
 15 обеспечивает способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью по меньшей мере одной циклинзависимой киназы (CDK), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения
 20 формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) в соответствии с любыми вариантами реализации, описанными в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства и один или более фармацевтически приемлемых адъювантов, разбавителей и/или носителей.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации этого аспекта, по
 25 меньшей мере одна CDK представляет собой CDK4, CDK6 или их комбинацию.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации этого аспекта, заболевание или расстройство представляет собой рак или заболевание или состояние, связанное с воспалением.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации этого аспекта, связанное с воспалением заболевание или состояние представляет собой артрит, такой как ревматический артрит, или муковисцидоз.

5 Согласно другому предпочтительному варианту реализации этого аспекта, рак выбран из, но не ограничивается этим, колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака простаты, глиобластомы, мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и их осложнений.

10 Согласно другому варианту реализации этого аспекта, соединение по настоящему изобретению можно вводить нуждающемуся в этом субъекту в комбинации с введением второго терапевтического агента.

Согласно другому варианту реализации, второй терапевтический агент представляет собой другой ингибитор CDK, ингибитор рецептора человеческого эпидермального фактора роста (например HER2), ингибитор серин/треонинкиназы, 15 такой как ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования пролиферации клеток, включающий обеспечение воздействия на клетки эффективным количеством соединения формулы (I) в соответствии с любыми 20 описанными вариантами реализации или его соли, сольвата, пролекарства или композиции. Способ ингибирования пролиферации клеток может быть реализован *in vivo*, например, внутри тела субъекта, или *in vitro*, например, в биологическом образце, содержащем пролиферативные клетки субъекта.

Согласно предпочтительному варианту реализации этого аспекта, 25 пролиферативные клетки представляют собой раковые клетки, такие как, но не ограничиваются этим, клетки колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака простаты, глиобластомы, мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) или их осложнений.

30 Согласно другому аспекту, настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования циклинзависимой киназы (CDK), включающий обеспечение воздействия на указанную киназу эффективным количеством соединения формулы (I) в соответствии с любыми вариантами реализации, описанными в настоящей заявке, или его соли, сольвата, пролекарства или композиции. Способ ингибирования CDK

может быть реализован *in vivo*, например, внутри тела субъекта, или *in vitro*, например, в биологическом образце, содержащем пролиферативные клетки субъекта.

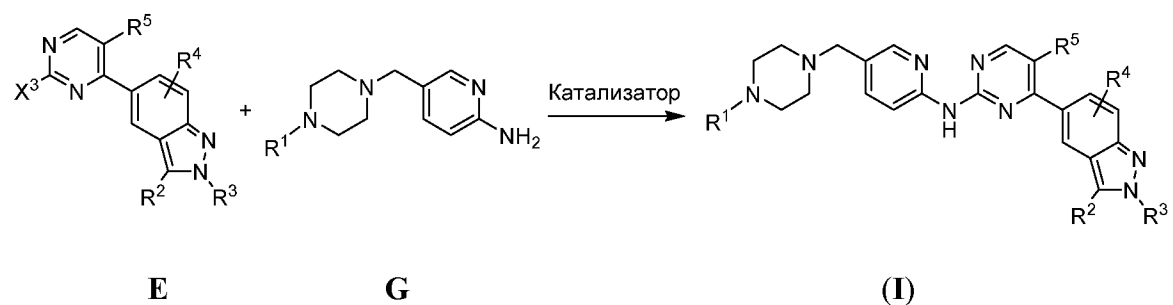
Согласно предпочтительному варианту реализации этого аспекта, циклинзависимая киназа представляет собой CDK4, CDK6 или их комбинацию.

5 Согласно другому аспекту, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) в соответствии с любыми вариантами реализации, описанными в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства или композиции для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью CDK. Активность CDK предпочтительно представляет собой активность CDK4, CDK6 или их комбинации.

Согласно одному варианту реализации этого аспекта, заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака простаты, глиобластомы, мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

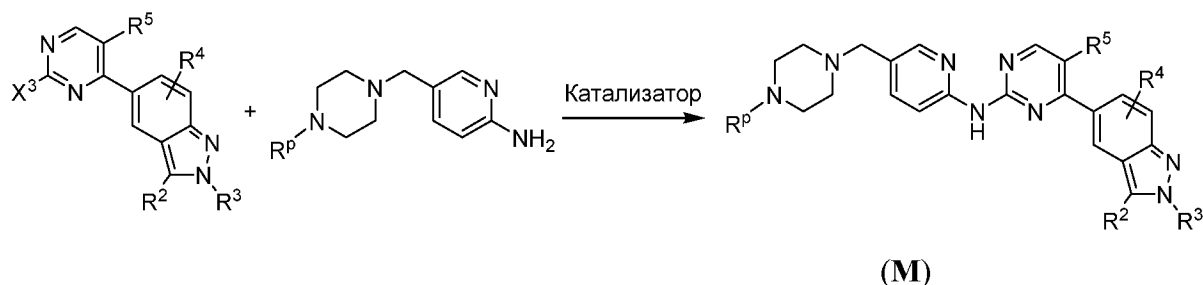
Согласно другому варианту реализации этого аспекта, заболевание или расстройство представляет собой заболевание или состояние, связанное с воспалением, такое как артрит, в частности ревматический артрит, или муковисцидоз.

20 Согласно другому аспекту, настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединений формулы (I), включающий стадию обеспечения сочетания промежуточного соединения E с промежуточным соединением G:

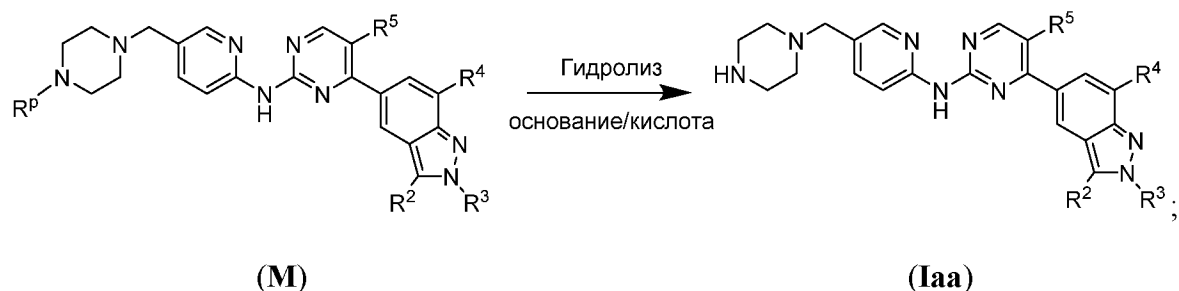


25 где R¹ представляет собой RC(O)- или R'O(CO)-; и где R, R' и R²-R⁵ определены в соответствии с любым вариантом реализации, описанным в настоящей заявке, и X³ представляет собой Cl, Br или I.

Если R^1 представляет собой водород, соединение может быть образовано путем катализируемого основанием или кислотой гидролиза промежуточного соединения (M), где R^p представляет собой защитную группу.

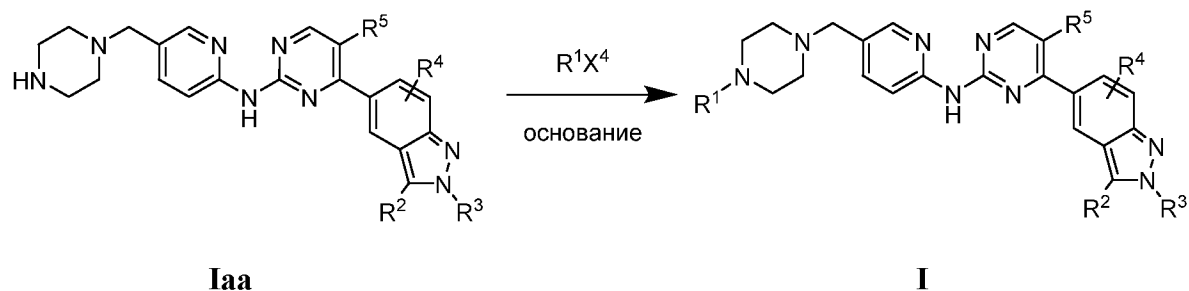


Если R^p представляет собой защитную группу, способ дополнительно включает удаление R^p путем основного и/или кислотного гидролиза (например, удаление трет-Вос-группы при помощи HCl) с образованием соединения формулы (Iaa):



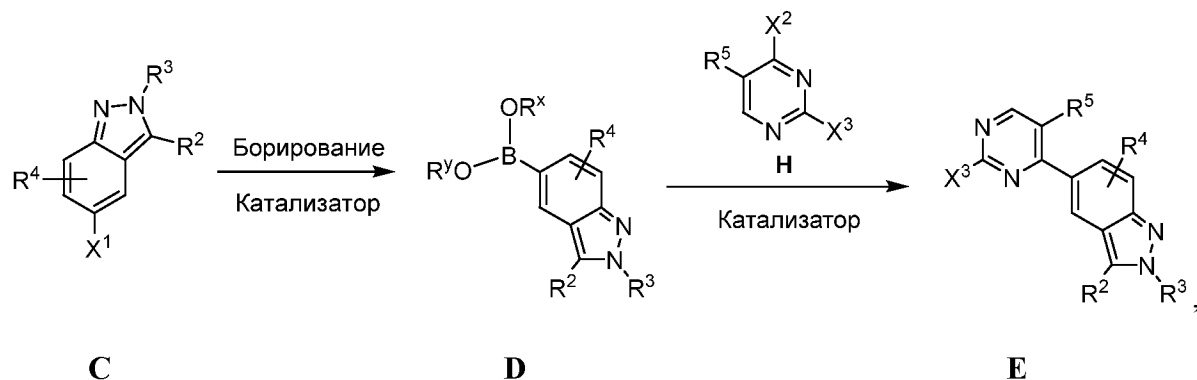
Согласно предпочтительному варианту реализации, R^p представляет собой трет-ВосOC(O)- («трет-Вос»), который может быть легко удален при помощи катализируемого кислотой гидролиза с образованием соответствующего незамещенного соединения, в котором R^1 представляет собой водород.

15 Раскрытые в настоящей заявке пролекарства могут быть необязательно получены по реакции соединения формулы (Iaa) с ацилирующим агентом R^1X^4 с образованием R^1 , где R^1 представляет собой RC(O)- или ROC(O)-, и X^4 представляет собой Cl или Br, или с соответствующим ангидридом $(RCO)_2O$.



Согласно одному варианту реализации этого аспекта, способ дополнительно включает стадии превращения промежуточного соединения С в промежуточное

соединение **D** и сочетания промежуточного соединения **D** с пиримидиновым соединением **H** с образованием промежуточного соединения **E**:

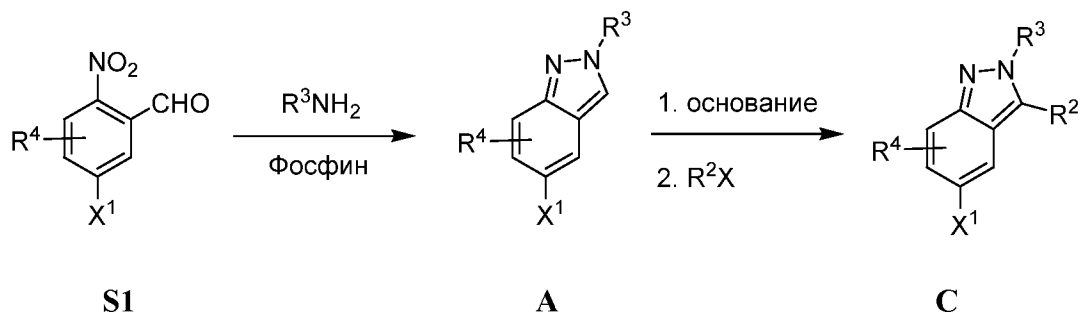


5 где R^x и R^y представляют собой независимый алкил, арил, циклоалкил или альтернативно вместе образуют алкиленовую группу, каждая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 алкила, галогена или фенила; и где каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо представляет собой Cl, Br или I, при условии, что сочетание промежуточного соединения **D** с соединением **H** происходит селективно по положению X^2 по отношению к X^3 , предпочтительно с селективностью выше 90:10, более предпочтительно с селективностью 95:5 и наиболее предпочтительно исключительно по положению X^2 .

15 Согласно одному конкретному варианту реализации, борирование осуществляют посредством реакции бромидного промежуточного соединения **C** (где X^1 представляет собой Br) с бис(пинаколато)дибором (B_2pin_2) в присутствии катализатора, например $Pd(dppf)Cl_2$, с образованием 5-(пинаколато)бор-замещенного 2H-индазольного промежуточного соединения **D**, где R^x и R^y вместе образуют 1,1,2,2-тетраметилэтиленовую группу. Промежуточное соединение **D** затем реагирует с соединением 5-фтор-2,4-дихлорпиримидином (**H**, где R^5 представляет собой фтор, и X^2 и X^3 оба представляют собой хлор) с образованием целевого 5-(пиримидин-4-ил)-замещенного 2H-индазольного промежуточного соединения **E** (R^5 представляет собой F, и X^3 представляет собой Cl).

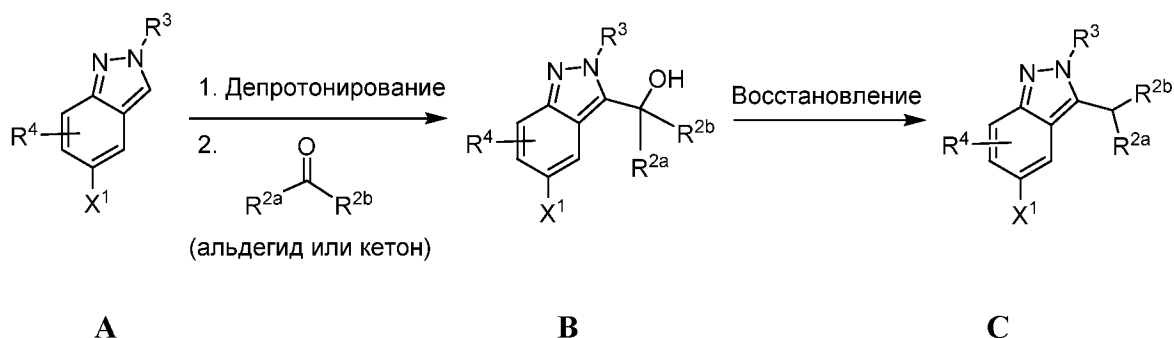
25 Согласно одному варианту реализации этого аспекта, способ дополнительно включает стадии превращения орто-нитробензальдегидного исходного соединения **S1** в промежуточное соединение **A** посредством фосфин-промотируемой конденсации/циклизации и превращения промежуточного соединения **A** в

промежуточное соединение **C** путем депротонирования и алкилирования по положению 3 2Н-индазольного промежуточного соединения **A**:



5 где X^1 представляет собой Cl, Br, I или MeSO_3^- ; и где R^2 и R^3 определены в соответствии с любым вариантом реализации, описанным в настоящей заявке.

Согласно другому варианту реализации этого аспекта, превращение промежуточного соединения **A** в промежуточное соединение **C** альтернативно включает превращение промежуточного соединения **A** в промежуточный спирт **B** с последующим восстановлением промежуточного спирта **B** с образованием промежуточного соединения **C**:



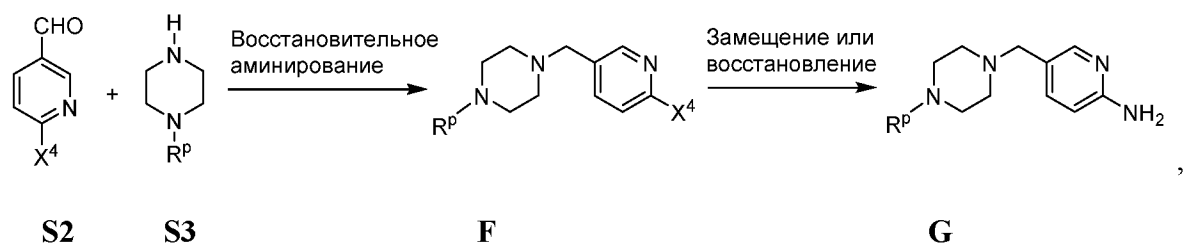
где R^{2a} и R^{2b} каждый независимо представляет собой водород, алкил,

15 циклоалкил или вместе образуют алкиленовую группу, так что группа $\text{R}^{2a}\text{R}^{2b}$, образованная в промежуточном соединении **C**, представляет собой R^2 , который определен в соответствии с любым вариантом реализации, описанным в настоящей заявке. Этот подход особенно удобен для получения промежуточного соединения **C**, в котором R^2 представляет собой этил, пропил, изопропил, изобутил, циклоалкил,

20 циклоалкилметил или тому подобное, путем использования соответствующего альдегида или кетона в качестве алкилирующего агента или растворителя.

Согласно одному варианту реализации этого аспекта, способ дополнительно включает стадию образования промежуточного соединения **G** посредством сочетания

пиридинальдегидного соединения **S2** и пиперазинового соединения **S3** с образованием промежуточного соединения **F** с последующим превращением промежуточного соединения **F** в промежуточное соединение **G**:



где R^p представляет собой защитную группу или R^1 , где R^1 представляет собой $RC(O)-$ или $ROC(O)-$; X^4 выбран из группы, состоящей из Cl, Br, I и $-NO_2$; и

где указанное превращение промежуточного соединения **F** в промежуточное соединение **G** включает замещение X^4 на NH_2 , если X^4 представляет собой Cl, Br или I; или альтернативно восстановление нитрогруппы ($-NO_2$) до аминогруппы ($-NH_2$), если X^4 представляет собой $-NO_2$.

Обеспечиваемые настоящим изобретением соединения также пригодны для изучения киназ в биологических и патологических явлениях, изучения путей трансдукции, опосредованных такими киназами, и сравнительной оценки новых ингибиторов киназ.

Если не указано иное, предполагается, что в настоящей заявке термин «алкил» включает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Этот термин охватывает, но не ограничивается этим, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил или тому подобное.

Если не указано иное, в настоящей заявке термин «алкилен» относится к бивалентному насыщенному алифатическому радикалу, полученному из алкана путем удаления двух атомов водорода. Примеры включают, но не ограничиваются этим, метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$) или тому подобное.

Если не указано иное, в настоящей заявке термин «циклоалкил», используемый самостоятельно или как часть другой группы, включает насыщенный циклический углеводородный радикал, содержащий от 3 до 8 атомов углерода, которые образуют кольцо. Примеры включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

Если не указано иное, в настоящей заявке термин «арил», используемый самостоятельно или как часть другой группы, относится к моноциклическому или бициклическому ароматическому радикалу, содержащему от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой части (например, фенил и нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил).

5 В настоящей заявке термин «галоген» относится к фтору (F), хлору (Cl), бром (Br) и иоду (I).

Кроме того, алкильная, алкиленовая, циклоалкильная и циклоалкилметильная группы необязательно могут быть дополнительно независимо замещены одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 3 заместителями, которые независимо
10 выбраны из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄ алкила.

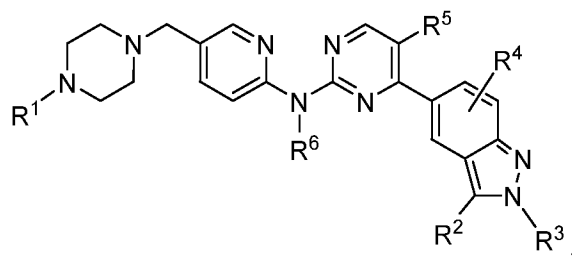
Соединения по настоящему изобретению обычно рассматриваются как органические основания, которые способны реагировать с кислотами, в частности с фармацевтически приемлемыми кислотами, с образованием фармацевтически приемлемых солей.

15 В настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые в рамках обоснованных медицинских представлений пригодны для применения в контакте с тканями человека и низших животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и соответствуют разумному соотношению польза-риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо
20 известны в данной области техники. См., например, статью Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*, 1-19, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей
25 являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные с применением других
30 методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, полусульфат, гепаноат,

гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и тому подобное. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли включают гидрохлоридные соли.

В настоящей заявке термин «сольват» означает физический ассоциат соединения по настоящему изобретению со стехиометрическим или нестехиометрическим количеством молекул растворителя. Например, одна молекула соединения связывается с одной или более молекулами растворителя, предпочтительно с 1–3 молекулами растворителя. Также возможно, что на несколько (например 1,5 или 2) молекул соединения приходится одна молекула растворителя. Эта физическая ассоциация может включать образование водородной связи. В некоторых случаях сольваты могут быть выделены в виде твердых кристаллических веществ. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в упорядоченном и/или неупорядоченном расположении. Примеры сольватов включают, но не ограничиваются этим, гидраты, сольваты с этанолом, метанолом и изопропанолом. Способы образования сольватов общеизвестны в данной области техники.

Хотя соединения общей формулы (I), раскрытые в настоящей заявке, могут сами находиться в формах «пролекарств», то есть если R^1 представляет собой ацильную ($RC(O)-$) или сложноэфирную ($ROC(O)-$) группу, эти «пролекарства» могут быть получены *in vivo* в физиологических условиях из других «пролекарств». Таким образом, в случае этих раскрытых соединений термин «пролекарство» в настоящей заявке относится к производному соединения, которое может быть трансформировано *in vivo* с образованием исходного соединения, например, путем гидролиза в крови. Общие примеры пролекарств в настоящем изобретении включают, но не ограничиваются этим, амидные или фосфорамидные формы активного аминоксоединения, например соединение формулы (II):



(II)

где R⁶ представляет собой ацильную группу (например ацетил, пропионил, формил и т.д.) или фосфорильную группу [например -P(=O)(OH)₂]; или альтернативно, если R³ в активном соединении представляет собой водород, соответствующие амидные или фосфорамидные соединения могут выступать в качестве пролекарств. Такие амидные или фосфорамидные соединения-пролекарства могут быть получены в соответствии с обычными методами, известными в данной области техники.

В случае, если для использования в терапии терапевтически эффективные количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых солей или сольватов могут быть введены в виде исходного химического соединения, действующее вещество может быть представлено в форме фармацевтической композиции. Соответственно, настоящее описание также обеспечивает фармацевтические композиции, которые включают любые соединения по настоящему изобретению либо их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, а также один или более, предпочтительно от одного до трех, фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или других вспомогательных веществ. Носитель(и), разбавитель(и) или прочее(ие) вспомогательное(ые) вещество(а) должны быть приемлемыми в том смысле, что они должны быть совместимы с другими ингредиентами лекарственной формы и не причинять вред подлежащему лечению субъекту.

В настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемый» относится к свойству тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованных медицинских представлений пригодны для применения в контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и прочих проблем или осложнений, соответствуют разумному соотношению польза-риск и эффективны для предполагаемого применения.

Лекарственные формы могут представлять собой единичные дозы, содержащие предварительно определенное количество действующего вещества на единичную дозу. Как правило, лекарственные формы по настоящему описанию будут вводить от одного раза каждые 1–5 дней до примерно 1–5 раз в день или альтернативно в виде непрерывной инфузии. Такое введение можно применять в качестве длительной или интенсивной терапии. Количество действующего вещества, которое может быть объединено с носителями для получения единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от подлежащего лечению состояния, тяжести состояния, времени введения, пути введения, скорости выведения используемого соединения, продолжительности лечения, возраста, пола, веса и состояния пациента. Предпочтительными являются единичные лекарственные формы, содержащие суточную дозу, часть дозы, как указано выше в настоящей заявке, или соответствующую порцию действующего вещества. Обычно лечение начинают с небольших дозировок, существенно меньших оптимальной дозы соединения. Впоследствии дозировку постепенно увеличивают, пока не будет достигнут оптимальный в существующих обстоятельствах эффект. В общем случае, соединение наиболее целесообразно вводить при такой концентрации, которая, как правило, дает эффективные результаты, не вызывая существенных вредных или неблагоприятных побочных эффектов.

Если композиции по настоящему описанию содержат комбинацию соединения по настоящему описанию и одного или более, предпочтительно одного или двух, дополнительных терапевтических или профилактических средств, как соединение, так и дополнительное средство обычно присутствуют в дозировках от примерно 10 до 150 % и более предпочтительно от примерно 10 до 80 % от дозы, обычно вводимой в режиме монотерапии.

Лекарственные формы могут быть адаптированы для введения любым подходящим путем, например пероральным (включая буккальный или сублингвальный), ректальным, назальным, местным (включая буккальный, сублингвальный или трансдермальный), вагинальным или парентеральным (включая подкожные, внутрикожные, внутримышечные, внутрисуставные, интрасиновиальные, внутригрудные, интратекальные, внутриочаговые, внутривенные или интрадермальные инъекции или инфузии) путем. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены любым способом, известным в области фармации, например, путем объединения действующего вещества с носителем(ями) или вспомогательным(и)

веществом(ами). Предпочтительным является пероральное введение или введение путем инъекции.

Лекарственные формы, адаптированные для перорального введения, могут представлять собой отдельные единицы, такие как капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях; пищевые пены или взбитые массы; либо жидкие эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле».

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы действующее лекарственное вещество может быть объединено с нетоксичным пероральным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Порошки изготавливают путем измельчения соединения до подходящего мелкого размера и смешивания с аналогично измельченным фармацевтическим носителем, таким как пищевой углевод, например крахмал или маннит. Также могут присутствовать вкусовая добавка, консервант, диспергирующий агент и краситель.

Капсулы изготавливают путем приготовления порошковой смеси в соответствии с описанным выше и заполнения сформированных желатиновых оболочек. Глиданты и смазывающие вещества, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или твердый полиэтиленгликоль, могут быть добавлены к порошковой смеси перед процессом заполнения. Разрыхлитель или солюбилизующий агент, такой как агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия, также могут быть добавлены для улучшения доступности лекарственного средства при проглатывании капсулы.

Кроме того, при необходимости в смесь также могут быть включены подходящие связывающие вещества, смазывающие вещества, разрыхлители и красители. Подходящие связывающие вещества включают крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкозу или бета-лактозу, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийскую камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль и тому подобное. Смазывающие вещества, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Разрыхлители включают, но не ограничиваются этим, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное. Таблетки изготавливают, например, путем приготовления порошковой смеси, гранулирования или уплотнения, добавления смазывающего вещества и разрыхлителя и прессования в таблетки. Порошковую смесь

изготавливают путем смешивания соответствующим образом измельченного соединения с разбавителем или основой в соответствии с описанным выше и при необходимости со связывающим веществом, таким как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, замедлителем растворения, таким как парафин, ускорителем всасывания, таким как четвертичная соль, и/или абсорбентом, таким как бентонит, каолин или гидрофосфат кальция. Порошковая смесь может быть гранулирована путем смачивания связывающим веществом, таким как сироп, крахмальная паста, слизь акации либо раствор целлюлозных или полимерных материалов, и проталкивания через сито. В качестве альтернативы гранулированию порошковую смесь можно пропустить через таблеточную машину и разрушить образовавшиеся плохо сформированные таблетки на гранулы. Гранулы могут быть смазаны для предотвращения прилипания к пуансонам таблеточной машины путем добавления стеариновой кислоты, стеаратной соли, талька или минерального масла. Смесь со смазывающим веществом затем прессуют в таблетки. Соединения по настоящему изобретению также могут быть объединены с сыпучим инертным носителем и напрямую спрессованы в таблетки, минуя стадии гранулирования или уплотнения. Может быть обеспечена прозрачная или непрозрачная защитная оболочка, состоящая из герметизирующего слоя шеллака, оболочка из сахара или полимерного материала и оболочка из воска. К этим оболочкам можно добавить красители для обозначения разных единичных дозровок.

Пероральные жидкости, такие как раствор, сиропы и эликсиры, могут быть приготовлены в виде единичной лекарственной формы, так чтобы данное количество жидкости содержало предварительно определенное количество соединения. Сиропы могут быть изготовлены путем растворения соединения в водном растворе с подходящей вкусовой добавкой, а эликсиры могут быть изготовлены с использованием нетоксичного носителя. Также могут быть добавлены солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и эфиры полиоксиэтиленсорбита, консерванты, вкусовая добавка, такая как масло перечной мяты или натуральные подсластители, либо сахарин или другие искусственные подсластители и тому подобное.

При необходимости единичные лекарственные формы для перорального введения могут быть микроинкапсулированы. Также может быть изготовлена лекарственная форма с целью пролонгирования или поддержания высвобождения,

например, путем покрытия или внедрения материала в виде частиц в полимеры, воск или тому подобное.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, лекарственные формы могут включать другие агенты, обычно используемые в данной области техники с учетом типа рассматриваемой лекарственной формы, например, пригодные для перорального введения лекарственные формы могут включать вкусовые добавки.

Термин «субъект» или «пациент» включает как людей, так и других млекопитающих, предпочтительно людей.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения или композиции, которое при введении субъекту с целью лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. «Терапевтически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от, среди прочего, соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса или других факторов подлежащего лечению субъекта. Применительно к отдельному действующему веществу, вводимому индивидуально, термин относится только к этому действующему веществу. Применительно к комбинации термин относится к суммарным количествам действующих веществ, которые приводят к терапевтическому эффекту, независимо от того, вводят ли их в комбинации, последовательно или одновременно.

Согласно некоторым вариантам реализации, термин «лечение» относится к подавлению заболевания, расстройства или состояния, то есть остановке его развития, либо к облегчению заболевания, расстройства или состояния, то есть регрессии заболевания, расстройства и/или состояния. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации, термин «лечение» относится к уменьшению интенсивности заболевания или расстройства, которое может включать улучшение одного или более физических параметров, что, однако, может быть незаметным для подвергаемого лечению субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации, термин «лечение» включает регуляцию заболевания или расстройства либо физически (например стабилизация различного симптома), либо физиологически (например стабилизация физического параметра) или и то, и другое. Согласно некоторым вариантам реализации, термин «лечение» включает задержку начала заболевания или нарушения.

СПОСОБЫ

Сокращения

В настоящей заявке могут использоваться следующие сокращения:

B₂pin₂ = бис(пинаколато)дибор;

5 MeOH = метанол;

LDA = диизопропиламид лития;

LiHMDS = бис(триметилсилил)амид лития [LiN(SiMe₃)₂];

Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);

Pd₂(dba)₃ = трис(добензилиденацетон)дипалладий(0);

10 Xantphos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;

nBu₃P = три-н-бутилфосфин;

ДХМ = дихлорметан;

ТГФ = тетрагидрофуран;

DIEA = DIPEA = диизопропилэтиламин;

15 нас. = насыщенный водный раствор;

водн. = водный;

FCC = колоночная флэш-хроматография с использованием силикагеля;

TFA = трифторуксусная кислота;

комн. темп. = комнатная температура;

20 ДМФА = *N,N*-диметилформамид;

ДМСО = диметилсульфоксид;

ДМА = *N,N*-диметилацетамид;

EtOAc = этилацетат;

ч = час(ы).

25 Химический синтез

Синтез соединений формулы (I)

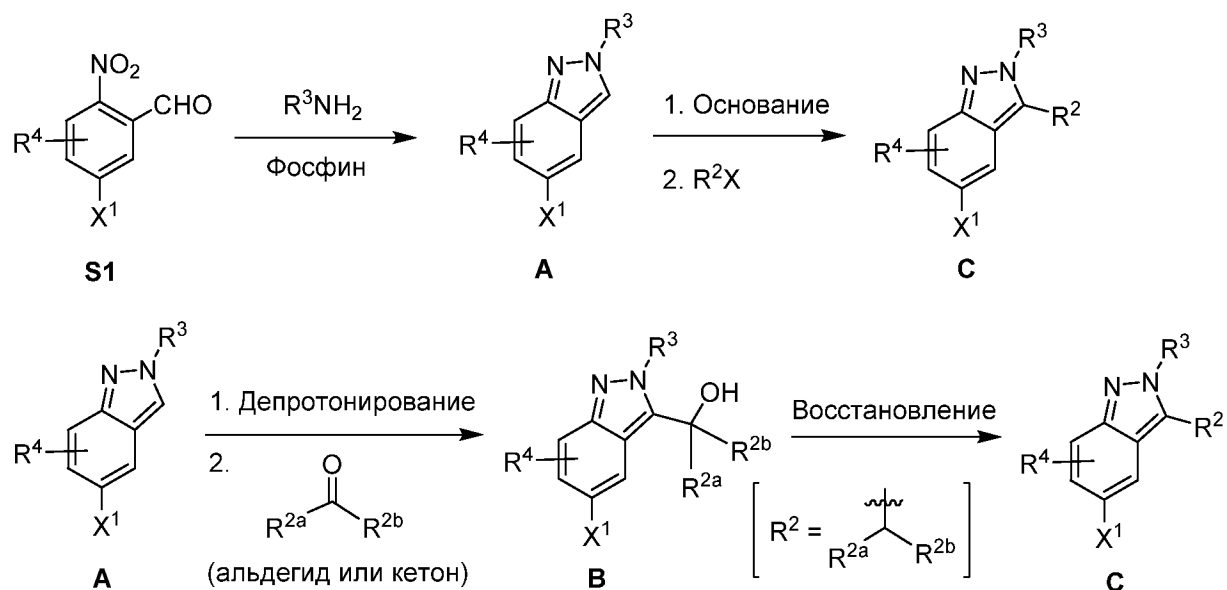
Примеры синтеза соединений формулы (I) представлены на общих схемах синтеза 1-4:

1. Синтез индазольного промежуточного соединения **C** (Схема 1).

30 Соответствующий исходный 5-галоген-2-нитробензальдегид **S1** (X¹ = Cl, Br или I) вводят в реакцию с первичным амином (R³NH₂) в присутствии фосфина, например трибутилфосфина, с образованием индазольного производного **A** (Genung, N. E. *et al. Org. Lett.* **2014** 16, 3114-3117), которое, в свою очередь, депротонируют в 3-м

положении с использованием сильного основания, например LDA, с последующей реакцией с алкилирующим реагентом R^2X ($X =$ например, Cl, Br, I или метансульфонат) с образованием промежуточного соединения **C** с требуемыми заместителями R^2 , R^3 и R^4 в необходимых положениях. Альтернативно депротонированное соединение **A** можно ввести в реакцию с альдегидом или кетоном с образованием спиртового аддукта, который восстанавливают (например диалкилсиланом) с образованием требуемого промежуточного соединения **C**.

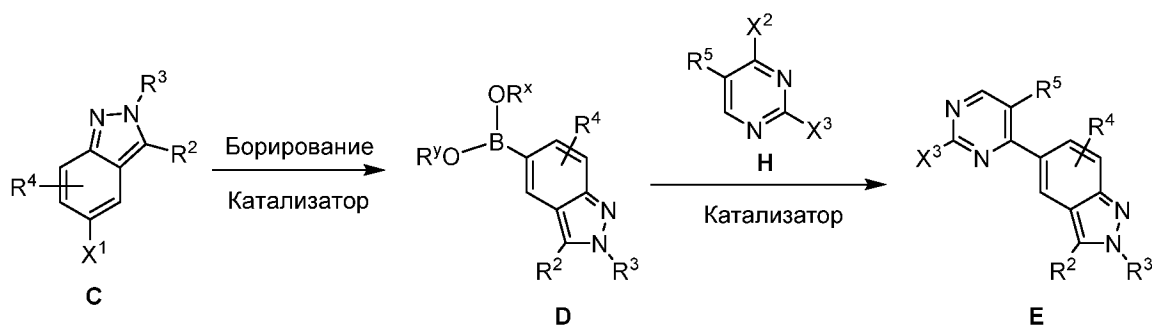
Схема 1



2. Синтез пиримидин-замещенного 2Н-индазольного промежуточного соединения **E** (Схема 2)

Промежуточное соединение **C** подвергают реакции борирования в присутствии катализатора (например палладиевого катализатора) с образованием боронатного промежуточного соединения **D**, которое вводят в реакцию сочетания с галогензамещенным пиримидиновым производным **H** с образованием 5-(пиримидин-3-ил)индазольного промежуточного соединения **E**.

Схема 2

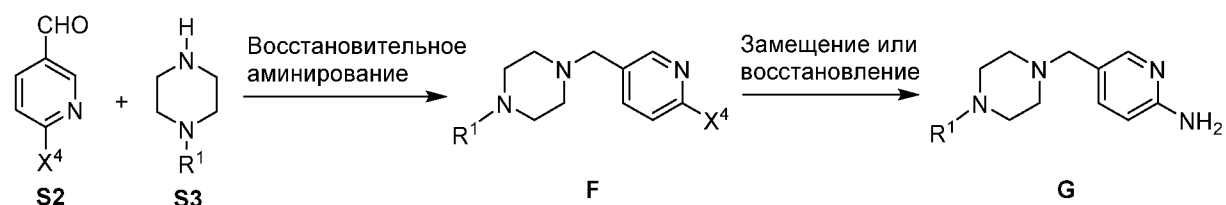


3. Синтез 2-амино-5-пиперазинилметилпиридинового промежуточного соединения **G** (Схема 3(a) и 3(b))

- 5 6-Галоген- или 6-нитрозамещенный исходный пиридин-3-карбальдегид **S2** и 1- R^1 -замещенный (где R^1 не является водородом) или 1- R^p -замещенный исходный пиперазин **S3** подвергают реакции восстановительного аминирования с образованием 2-амино-5-пиперазинилметилпиридинового промежуточного соединения **F**, которое, в свою очередь, превращают в 2-амино-5-пиперазинилметилпиридиновое промежуточное соединение **G** посредством замещения галогена или восстановления нитрогруппы в пиридиновом кольце.

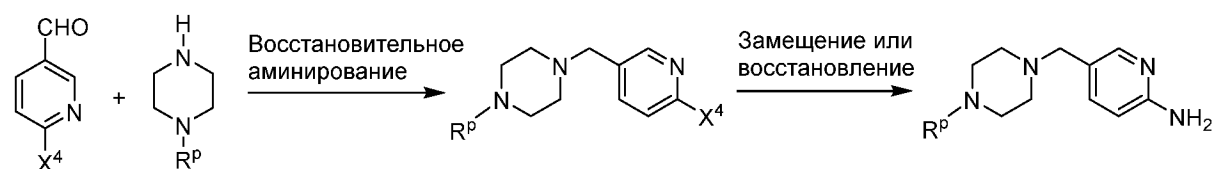
Схема 3

(a)



15

(b)



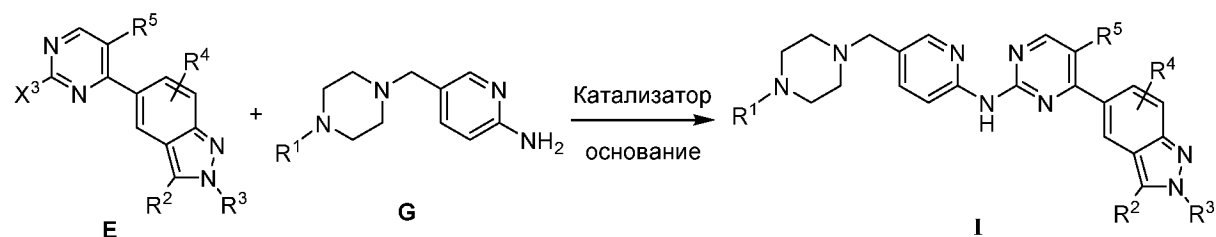
20 4. Синтез соединений формулы (**I**) (Схема 4(a) и 4(b))

Сочетание пиримидин-замещенного 2H-индазольного промежуточного соединения **E** с 2-амино-5-пиперазинметилпиридиновым промежуточным соединением **G** в присутствии катализатора (например палладиевого катализатора) обеспечивает

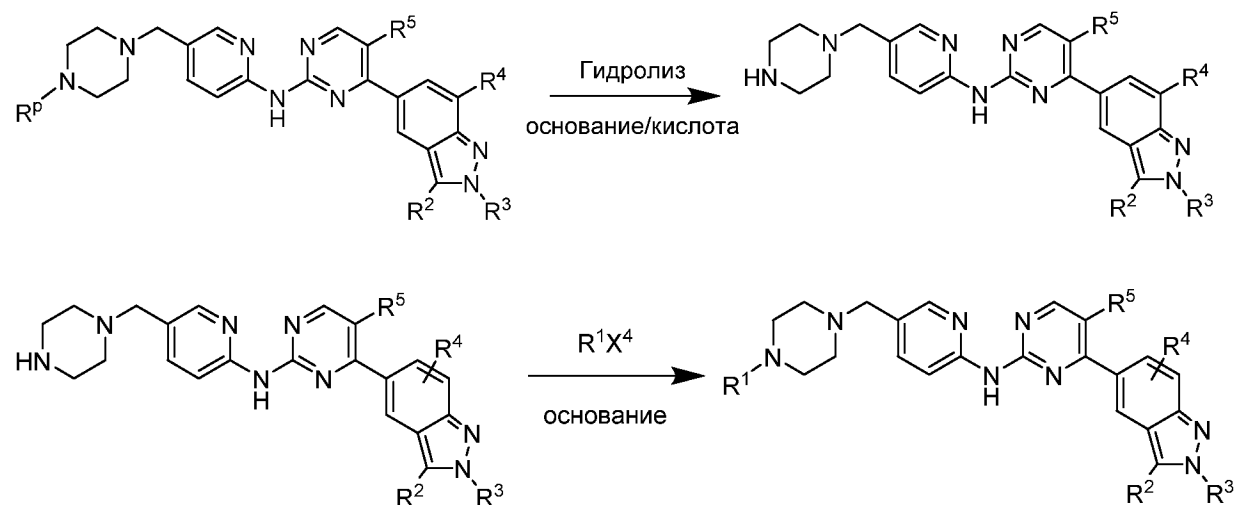
соединение формулы (I), где R^1 не является водородом. Альтернативно в результате сочетания 2H-индазольного промежуточного соединения **E** с R^P -замещенным промежуточным соединением **G** образуется промежуточное соединение **M** с последующим удалением защитной группы R^P с образованием соединения формулы (I), где R^1 представляет собой водород. Последнее соединение также может быть дополнительно преобразовано в другие соединения формулы (I), где R^1 не является водородом, путем взаимодействия с ацилирующим агентом.

Схема 4

(a)



(b)



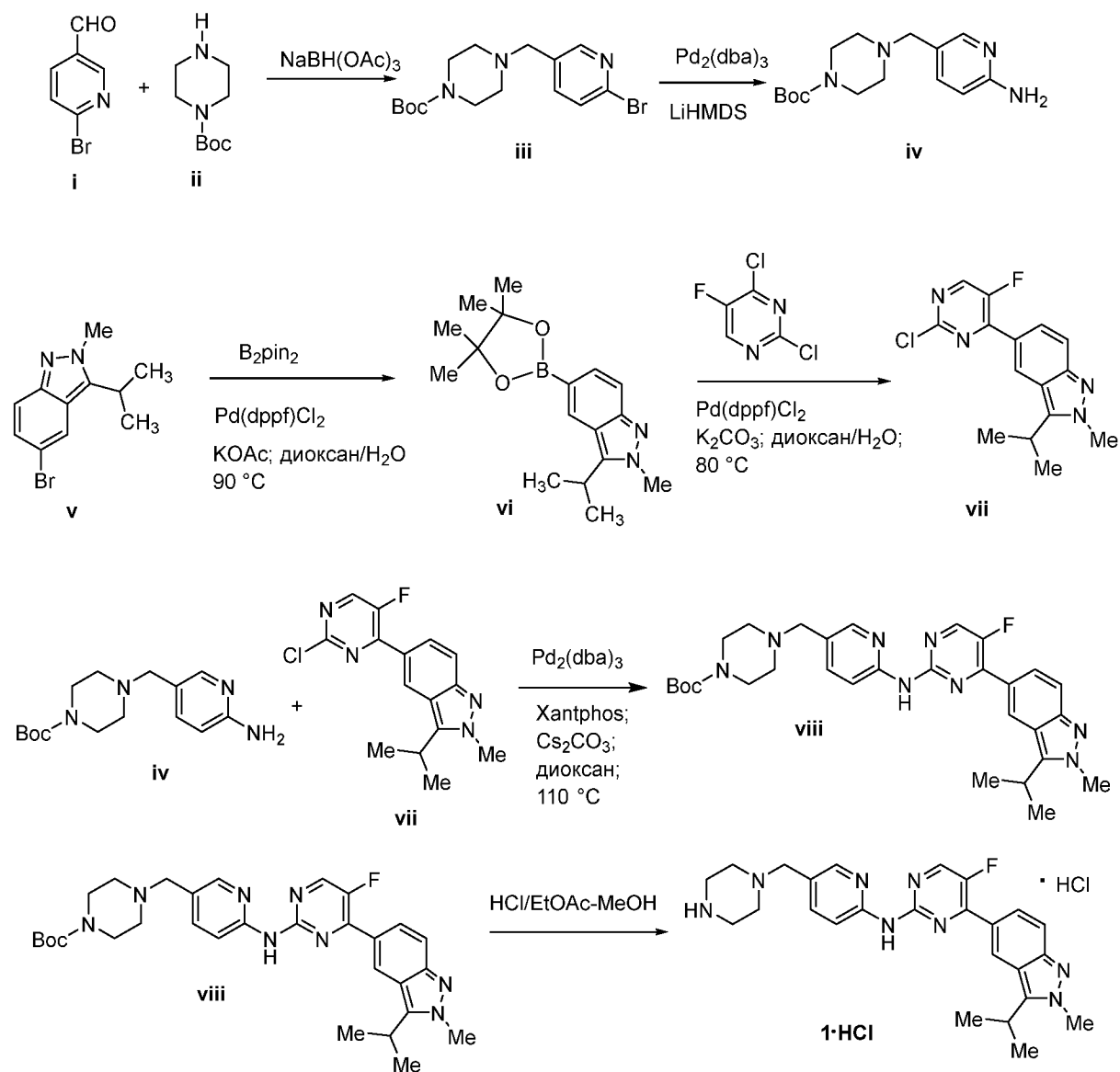
ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже неограничивающие примеры дополнительно иллюстрируют определенные аспекты настоящего изобретения. Эти соединения получают в соответствии с описанными выше общими схемами синтеза.

5-Фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(5-(пиперазин-1-метил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорид (1·HCl)

Соединение **1** было получено с использованием Схемы 5, приведенной ниже, и экспериментальные подробности дополнительно описаны с целью иллюстрации.

5 Схема 5



трет-Бутил-4-((6-бромпиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (iii)

Раствор 5-бромпиридин-2-карбальдегида (**i**; 71,4 г, 384 ммоль, 1 экв.), 1-Вос-пиперазина (**ii**; 72,8 г, 391 ммоль, 1,02 экв.), дихлорметана (1,2 л) и уксусной кислоты (2,4 мл) охлаждали до 15 °С и к смеси порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (164,9 г, 777,8 ммоль, 2,03 экв.) при 25 °С. Полученный раствор перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (13 г, 61,3 ммоль, 0,16 экв.) порциями добавляли при 15 °С. Затем реакцию

останавливали добавлением 2 н. водн. NaOH (250 мл) и полученный раствор перемешивали еще 0,5 ч. Органический слой дважды промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток перекристаллизовали из смеси петролейный эфир/этилацетат (4:1) и получили 107,7 г (выход 78 %) соединения **iii** в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

***трет*-Бутил-4-((6-аминопиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**iv**)**

Раствор промежуточного соединения **iii** (100 г, 281 ммоль, 1 экв.), Cu₂O (20 г, 140 ммоль, 0,5 экв.) и водн. NH₃·H₂O (250 мл, 2,5 экв.) перемешивали 8 ч при 120 °C (16 МПа) в автоклаве емкостью 500 мл. Раствор охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 2 н. водн. раствор NaOH (1 л) и дважды экстрагировали CH₂Cl₂. Органическую фазу промывали 15 л нас. NaCl, затем сушили и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (от 50:1 до 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) и получили 25,4 г (выход 31 %) соединения **iv** в виде твердого вещества почти белого цвета.

5-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-изопропил-2-метил-2H-индазол (vii**)**

Дегазировали раствор 5-бром-3-изопропил-2-метил-2H-индазола (**v**; 30 г, 118 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1,3,2-диоксборолана (36,1 г, 142 ммоль, 1,2 экв.) и KOAc (23,3 г, 237,8 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (150 мл). Добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,6 г, 0,01 экв.) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере N₂ 8 ч при 90-100 °C, охлаждали до 30-40 °C и затем разбавляли 300 мл воды. Смесь перемешивали в течение 1-2 ч при 0-10 °C и отфильтровали продукт. Осадок на фильтре промывали водой и получили 3-изопропил-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2H-индазол (**vi**), который непосредственно использовали в следующей стадии.

Дегазированную смесь промежуточного соединения **vi** (1 экв.), 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (23,75 г, 180 ммоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (32,76 г, 237 ммоль, 1,3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,87 г, 0,03 экв.), 1,4-диоксана (300 мл) и воды (60 мл, 2 экв.) перемешивали 5-8 ч при 85-95 °C в атмосфере N₂. После охлаждения до 30-40 °C реакционную смесь фильтровали, фильтрат частично концентрировали при пониженном давлении и затем медленно добавляли к 300 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (от 50:1 до 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) и получили 14,8 г (выход 40 %) соединения

vii в виде твердого вещества почти белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , δ): 1,58 (д, 6H), 3,48-3,57 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 7,24 (д, 1H), 8,03-8,07 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,68 (с, 1H); ЖХ-МС (ЭС+) m/z : 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 ***трет*-Бутил-4-((6-((5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (viii)**

Смесь соединения **vii** (14,8 г, 484 ммоль, 1,0 экв.), соединения **iv** (16,3 г, 557 ммоль, 1,15 экв.), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (25,8 г, 967 ммоль, 2,0 экв.), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (1,3 г, 1,5 ммоль, 0,03 экв.) и Xantphos (0,8 г, 1,5 ммоль, 0,03 экв.) в 150 мл 1,4-диоксана дегазировали при помощи N_2 и затем перемешивали 24 ч при 90-100 °С. Дополнительно добавляли $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,42 г, 0,72 ммоль, 0,015 экв.) и Xantphos (0,42 г, 0,72 ммоль, 0,015 экв.) и продолжали перемешивание при 90-100 °С в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до 40-50 °С, добавляли к воде со льдом (300 мл), перемешивали 3-5 ч и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (от 50:1 до 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) и получили 22,8 г (выход 84 %) соединения **viii** в виде твердого вещества почти белого цвета.

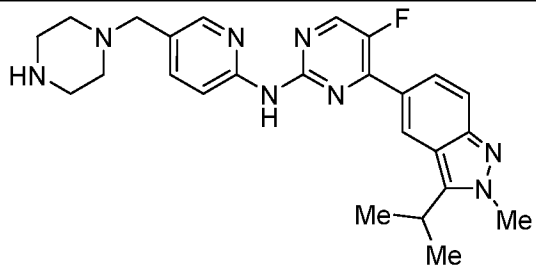
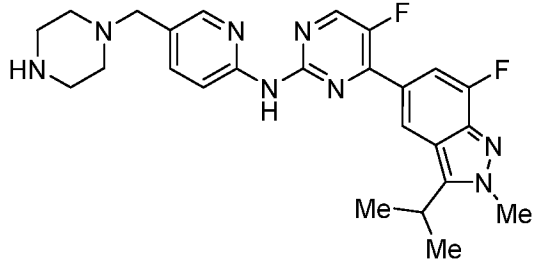
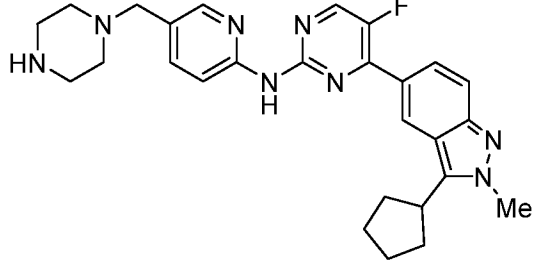
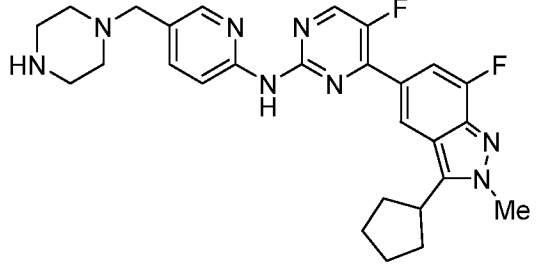
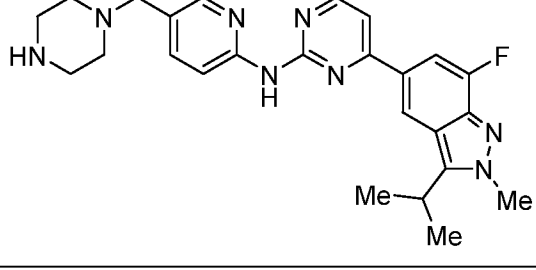
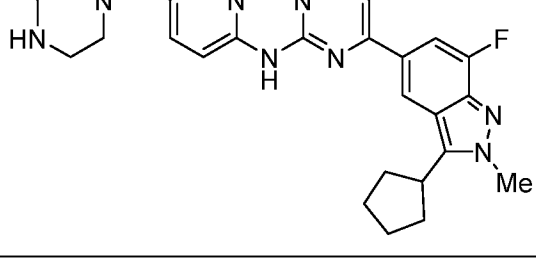
20 **5-Фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорид (1·HCl)**

Раствор соединения **viii** (25,1 г, 604 ммоль, 1,0 экв.) в смеси HCl (газ.) в этилацетате и метаноле (500 мл) перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали и получили 29,8 г (выход 99 %) соединения **1·HCl** в виде твердого вещества почти белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O , δ): 1,44 (д, 6H, $J = 7$ Гц), 3,44-3,56 (перекр. м, 9H), 4,06 (с, 3H), 4,32 (с, 2H), 7,43 (д, 1H, $J = 7,4$ Гц), 7,55 (д, 1H, $J = 7,6$ Гц), 8,00-8,63 (м, 5H) мд; ЖХ-МС (ЭС+) m/z : 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

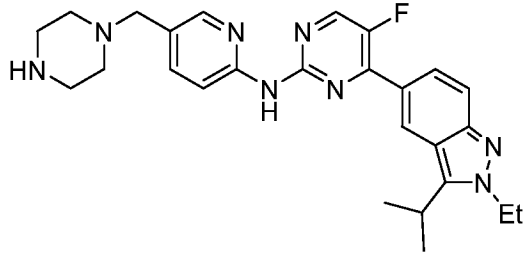
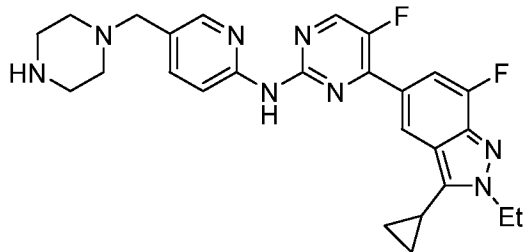
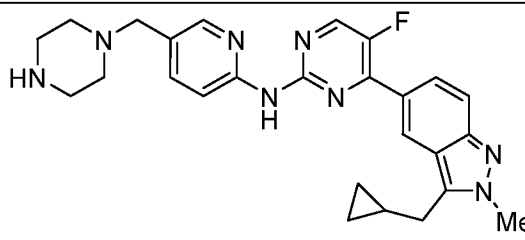
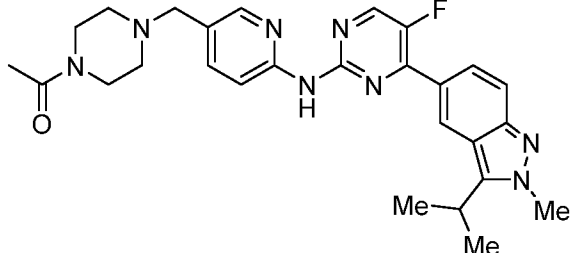
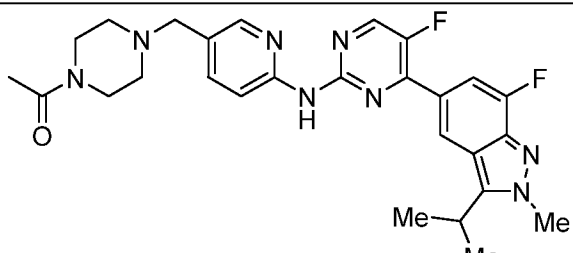
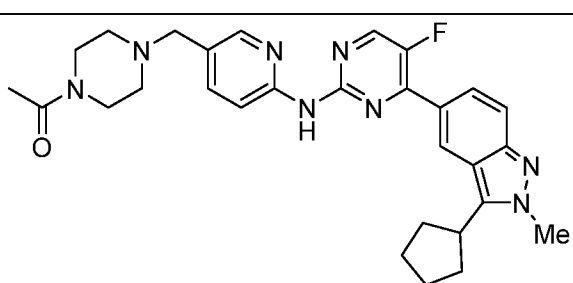
Соединение **1** в форме свободного основания может быть образовано при помощи стандартных методов, в которых используются соответствующие основания, такие как NaOH , Na_2CO_3 и т. д.

30 Соединения **1** и другие избранные примеры (Соединения **2-36**) по настоящему изобретению перечислены в Таблице 1, и все они получены или могут быть получены в соответствии со способами, описанными в настоящей заявке.

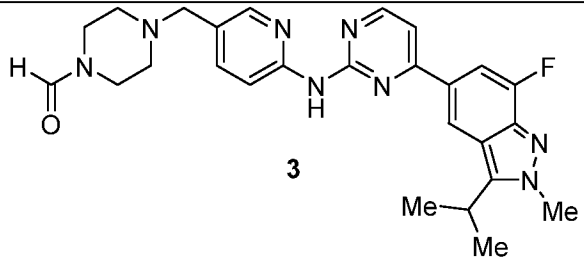
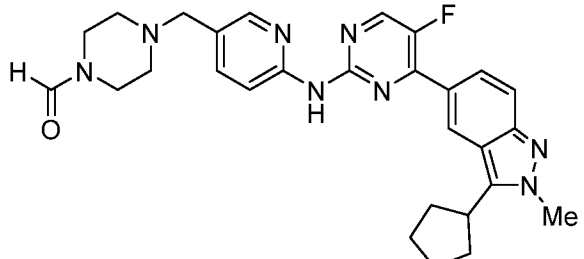
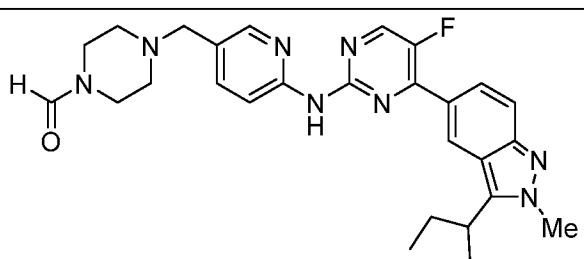
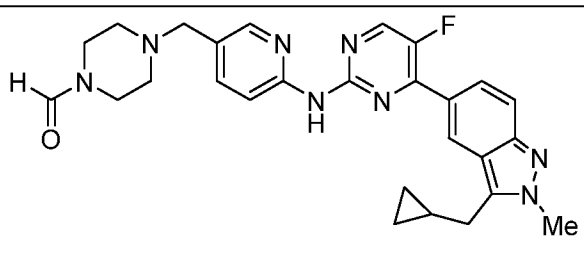
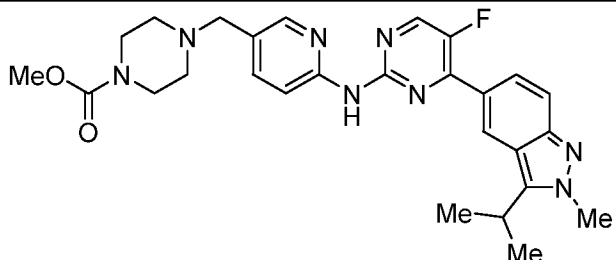
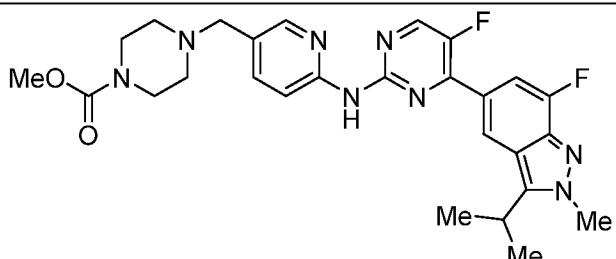
Таблица 1. Избранные примеры соединений формулы (I)

Пример	Структура	Название
1		5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
2		5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
3		4-(3-циклопентил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
4		4-(3-циклопентил-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
5		4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
6		4-(3-циклопентил-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

7		4-(3-циклопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
8		4-(3-циклопропил-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
9		4-(3-циклогексил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
10		4-(3-циклогексил-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
11		4-(3-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
12		4-(3-(втор-бутил)-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин

13		4-(2-этил-3-изопропил-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
14		4-(3-циклопропил-2-этил-7-фтор-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
15		4-(3-(циклопропилметил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фтор-N-(5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-амин
16		1-(4-((6-((5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он
17		1-(4-((6-((5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он
18		1-(4-((6-((4-(3-циклопентил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он

19		1-(4-((6-((4-(3-циклопентил-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он
20		1-(4-((6-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он
21		1-(4-((6-((4-(3-циклопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он
22		1-(4-((6-((4-(3-циклогексил-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он
23		4-((6-((5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбальдегид
24		4-((6-((5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбальдегид

25	 3	4-((6-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбальдегид
26		4-((6-((4-(3-циклопентил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбальдегид
27		4-((6-((4-(3-(втор-бутил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбальдегид
28		4-((6-((4-(3-(циклопропилметил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбальдегид
29		метил-4-((6-((5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат
30		метил-4-((6-((5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

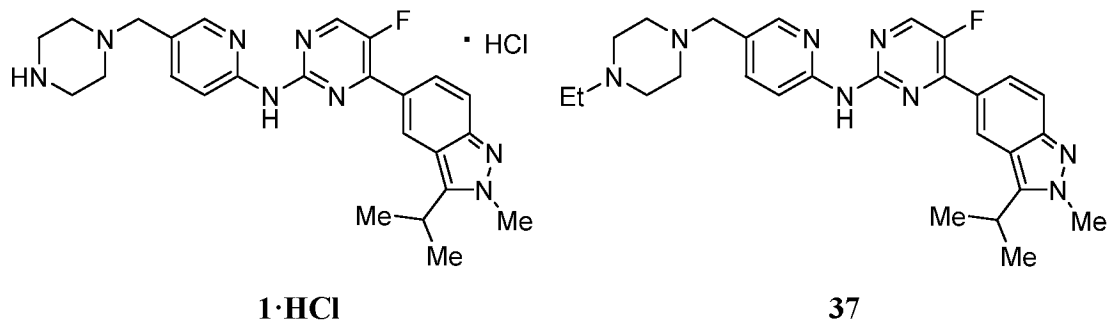
31		этил-4-((6-((5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат
32		этил-4-((6-((5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат
33		метил-4-((6-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат
34		<i>трет</i> -бутил-4-((6-((5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат
35		<i>трет</i> -бутил-4-((6-((5-фтор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат
36		<i>трет</i> -бутил-4-((6-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Соединения формулы (I) представляют собой новые ингибиторы CDK4/6, активность которых была оценена или может быть оценена в соответствии с описанными ниже процедурами с использованием соединения **1**·HCl в качестве иллюстрации.

- 5 CDK4/циклин D1, CDK4/циклин D3, CDK6/циклин D1 и CDK6/циклин D3 добавляли к свежеприготовленному раствору субстрата (белок RB, 3 мкМ), который находился в свежеприготовленном реакционном буфере (20 мМ Hepes (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 0,02 % Brij35, 0,02 мг/мл БСА, 0,1 мМ Na₃VO₄, 2 мМ DTT, 1 % ДМСО), и несильно перемешивали. Соединение **1**·HCl испытывали в 10-дозовом
- 10 режиме определения IC₅₀ с 3-кратным разбавлением, начиная с 0,1 мкМ. Соединение **1**·HCl приготавливали и разбавляли в ДМСО, доставляли в реакционную смесь киназы/субстрат с помощью акустической технологии (Echo550; нанолитровый диапазон) и затем инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем в реакционную смесь добавляли 33P-АТФ (1 мкМ) для инициирования реакции.
- 15 Киназную реакцию инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакции наносили на ионообменную бумагу P81 и определяли радиоактивность по методу связывания на фильтре. Данные по киназной активности выражали как процент оставшейся киназной активности в испытуемых образцах по сравнению с реакциями в носителе (диметилсульфоксид). Значения IC₅₀ соединения и подгонки
- 20 кривой для каждой киназы были получены путем подгонки кривой по методу нелинейного регрессионного анализа с помощью «четырепараметрического логистического уравнения» в программном пакете Prism (GraphPad Software). В этих условиях значения IC₅₀ для соединения **1**·HCl были определены для всех 4 киназ: Результаты для CDK4/циклин D1, CDK4/циклин D3, CDK6/циклин D1 и CDK6/циклин
- 25 D3 приведены в Таблице 2 в сравнении с таковыми для этилированного аналога, а именно N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиримидин-2-амин (соединение **37**). Результаты сравнимы с результатами соединения **37** или в некоторых случаях превосходят их. Значение данного обнаруженного факта состоит в том, что соединение **1** может быть введено
- 30 посредством различных пролекарственных форм, раскрытых в настоящей заявке, которые могут быть гидролизваны в физиологических условиях с образованием активного соединения **1** *in situ*, где **1** служит общим активным агентом, в результате чего достигается контролируемое высвобождение для более направленного воздействия на заболевания, в частности опухоли.

Таблица 2. Значения IC₅₀ соединений **1**·HCl и **37** для CDK4/циклин D₁, CDK4/циклин D₃, CDK6/циклин D₁ и CDK6/циклин D₃.

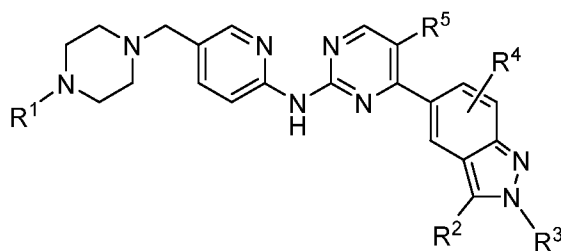


Киназы	Соединения (IC ₅₀ , M)	
	1 ·HCl	37
CDK4/циклин D1	7,05E-10	1,47E-09
CDK4/циклин D3	3,99E-09	1,98E-09
CDK6/циклин D1	1,11E-09	2,38E-08
CDK6/циклин D3	2,56E-08	5,66E-09

Специалистам в данной области техники понятно, что в соединения, композиции и/или способы по настоящему изобретению могут быть внесены многочисленные и разнообразные модификации без отступления от сущности настоящего изобретения. Следовательно, различные варианты реализации настоящего изобретения, описанные в настоящей заявке, являются исключительно иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения каким-либо образом. Все ссылки, приведенные в настоящей заявке, полностью включены в нее посредством ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



5

(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R¹ представляет собой водород, -C(O)R или -C(O)OR', где R представляет собой водород, C₁-C₈ алкил или C₃-C₇ циклоалкил; и где R' представляет собой C₁-C₈ алкил или C₃-C₇ циклоалкил;

10

каждый из R² и R³ независимо представляет собой водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₇ циклоалкил или C₃-C₇ циклоалкилметил;

R⁴ представляет собой водород, галоген, C₁-C₈ алкил или C₃-C₇ циклоалкил; и

R⁵ представляет собой водород или галоген.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или

15

сольват, в котором R¹ представляет собой водород.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, в котором R¹ представляет собой -C(O)R, где R представляет собой C₁-C₆ алкил.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или

20

сольват, в котором R¹ представляет собой -C(O)R, где R представляет собой метил, этил, пропил или изопропил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая

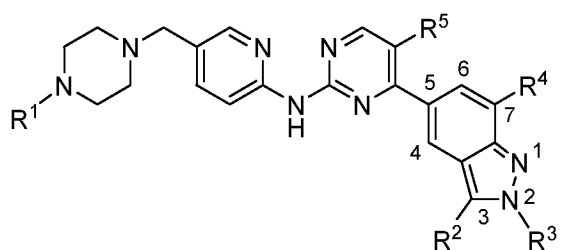
соль или сольват, в котором R² представляет собой C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил или C₃-C₆ циклоалкилметил.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^2 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, цикlopентил, циклопропилметил или цикlopентилметил.

5 7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^3 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или циклопропил.

10 9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^4 находится при положении 7 индазольного кольца в соответствии с формулой Ia:



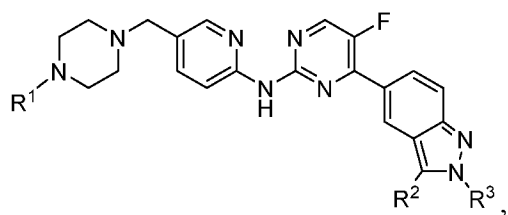
(Ia)

15 10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^4 представляет собой водород или галоген.

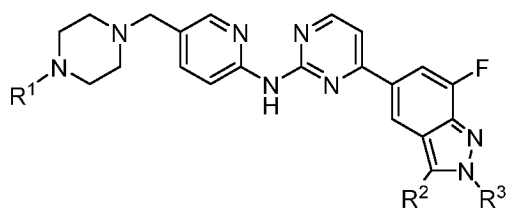
11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^5 представляет собой водород или фтор.

20 12. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^1 представляет собой водород или $-C(O)R$, где R представляет собой метил или этил; R^2 представляет собой изопропил, циклопропил, циклопропилметил или цикlopентил; R^3 представляет собой метил или этил; R^4 представляет собой водород или фтор; и R^5 представляет собой водород или фтор.

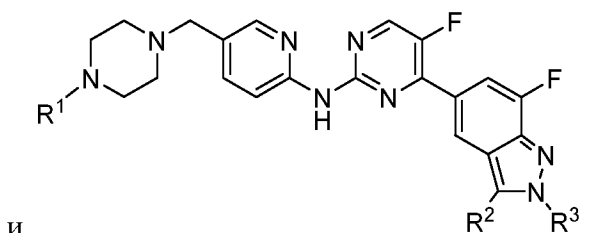
13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, выбранное из группы, состоящей из:



(Ic)



(Id)



и

(Ie)

- 5 14. Соединение по п. 13, в котором R^1 представляет собой водород или $CH_3C(O)-$; R^2 представляет собой изопропил; и R^3 представляет собой метил.
15. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, выбранное из списка в Таблице 1.
16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из
- 10 17. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью по меньшей мере одной циклинзависимой киназы (CDK), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически
18. Способ по п. 17, в котором по меньшей мере одна CDK представляет собой CDK4, CDK6 или их комбинацию.
- 15 19. Способ по п. 17 или 18, в котором указанное заболевание или
- 20 20. расстройство выбрано из группы, состоящей из колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака простаты, глиобластомы, мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), артрита и муковисцидоза.

20. Способ по любому из пп. 17-19 в комбинации с введением указанному субъекту второго терапевтического агента.

21. Способ по п. 20, в котором указанный второй терапевтический агент представляет собой другой ингибитор CDK, ингибитор HER2, ингибитор mTOR или ингибитор EGFR.

22. Способ ингибирования пролиферации клеток, включающий обеспечение воздействия на пролиферативные клетки эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-15 или его соли или сольвата или фармацевтической композиции по п. 16.

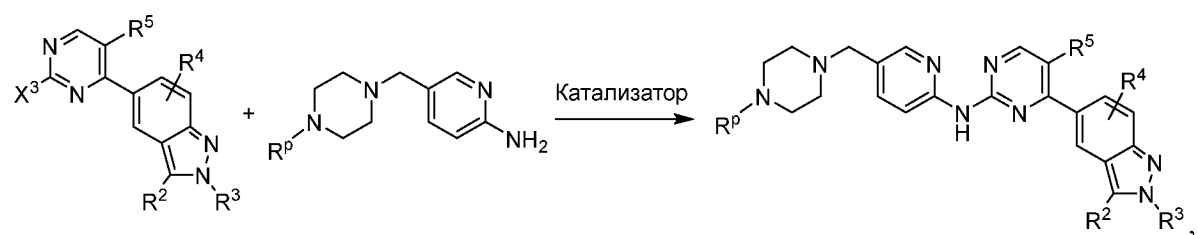
23. Способ ингибирования циклинзависимой киназы (CDK), включающий обеспечение воздействия на указанную киназу эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-15 или его соли, сольвата или композиции.

24. Способ по п. 23, в котором указанная циклинзависимая киназа представляет собой CDK4, CDK6 или их комбинацию.

25. Применение соединения по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или композиции по п. 16 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью CDK, где CDK представляет собой CDK4, CDK6 или их комбинацию.

26. Применение по п. 25, в котором указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака простаты, глиобластомы, мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и заболеваний и состояний, связанных с воспалением.

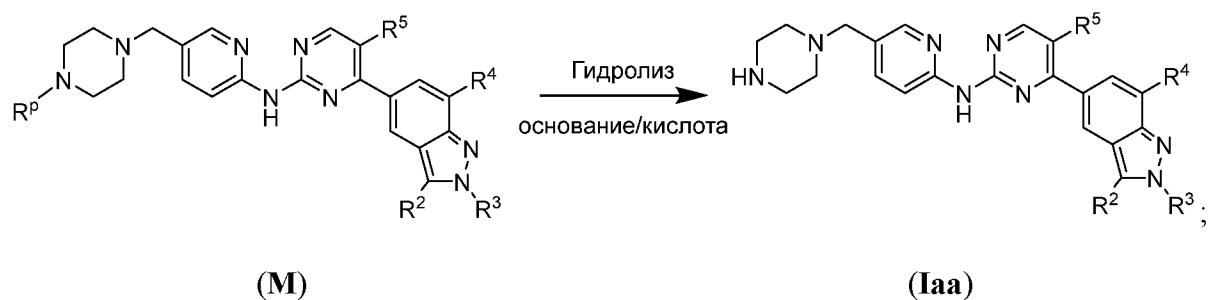
27. Способ получения соединения формулы (I), включающий стадию сочетания промежуточного соединения **E** с промежуточным соединением **G**:



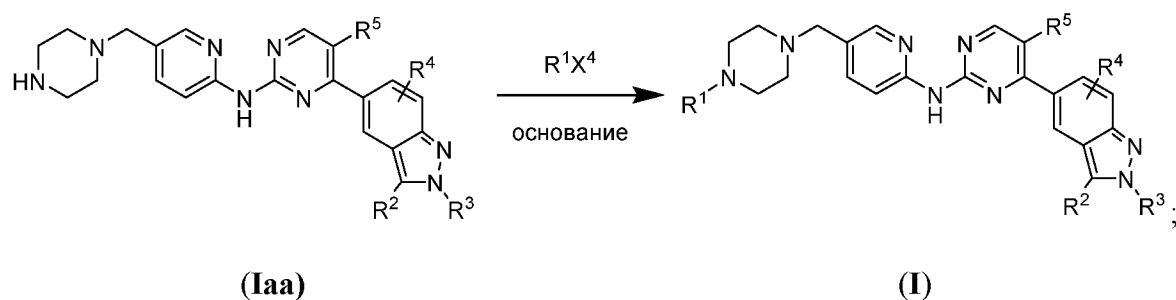
E**G****(M или I)**

где R^p представляет собой защитную группу или ту же группу, что R^1 , если R^1 не является водородом;

- 5 при этом, если R^p представляет собой защитную группу, способ дополнительно включает удаление R^p посредством катализируемого основного и/или кислотного гидролиза с образованием соединения формулы (Iaa):



- и взаимодействие соединения (Iaa) с ацилирующим агентом R^1X^4 с образованием соединения (I), где R^1 представляет собой $RC(O)-$ или $R'OC(O)-$, и X^4 представляет собой Cl или Br:
- 10



- и каждый из R , R' и R^2-R^5 независимо определен в соответствии с любым из пп. 1-15, и X^3 представляет собой Cl, Br или I.
- 15