

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040139**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.25

(21) Номер заявки
201991932

(22) Дата подачи заявки
2018.02.28

(51) Int. Cl. **C07F 5/02** (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ АЗИТИДИНА

(31) **201710112350.0; 201710805883.7**

(32) **2017.02.28; 2017.09.08**

(33) **CN**

(43) **2020.06.30**

(86) **PCT/CN2018/077583**

(87) **WO 2018/157820 2018.09.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**Сюн Цзянь, Се Чэнь, Чэнь Кевин С.,
Сюй Сюнбинь, Чжан Сюэцинь, Гун
Чжэнь, Ли Цзянь, Чэнь Шухуэй,
Чжан Аймин, Цзян Чжулянь, Чжан
Сицюань, Тянь Синь (CN)**

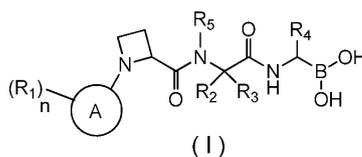
(74) Представитель:
**Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыгу
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев
В.В., Пармонова К.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2006086600
CN-A-105732683**

DOU, Q.P. et al., "Overview of Proteasome Inhibitor-Based Anti-Cancer Therapies: Perspective on Bortezomib and Second Generation Proteasome Inhibitors Versus Future Generation Inhibitors of Ubiquitin-Proteasome System", Current Cancer Drug Targets, 14(6), 31 December 2014 (31.12.2014), pages 517-536

RUGGERI, B. et al., "The Development and Pharmacology of Proteasome Inhibitors for the Management and Treatment of Cancer", Advances in Pharmacology (San Diego, CA, United States), vol. 57, 31 December 2009 (31.12.2009), pages 91-135

(57) В настоящем изобретении раскрыто соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или геометрический изомер и его применение при получении лекарственных средств для лечения или предупреждения множественной миеломы.

**B1****040139****040139 B1**

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявками на выдачу патента Китая с серийными №№ 201710112350,0 и 201710805883,7, поданными в китайское национальное ведомство по интеллектуальной собственности 28 февраля 2017 года и 8 сентября 2017 года, соответственно, которые включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

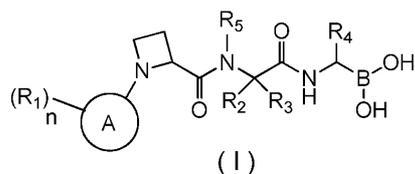
Настоящая заявка относится к классу соединений или их фармацевтически приемлемой соли для лечения множественной миеломы, а также к их применению в получении медицинского препарата для лечения заболевания, связанного с множественной миеломой.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Множественная миелома (ММ) является злокачественным пролиферативным заболеванием плазматических клеток, которое характеризуется аномальной пролиферацией клональных плазматических клеток в костном мозге, нарушением кроветворной функции, стимуляцией кости, что приводит к возникновению остеолитических поражений кости и наличию моноклонального иммуноглобулина или его фрагмента (белка М), который обнаруживается в сыроворотке и/или моче. Ее клиническими проявлениями являются боль в костях, анемия, гиперкальциемия, почечная недостаточность, инфекция, кровотечение и т.д. Бортезомиб является обратимым ингибитором протеасом, который достигает цели лечения множественной миеломы, способствуя апоптозу клеток миеломы. Однако в процессе длительного лечения у некоторых больных множественной миеломой развивается устойчивость к бортезомибу. Следовательно, все еще существует потребность в новом и безопасном лекарственном средстве для лечения множественной миеломы.

Сущность настоящего изобретения

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру



где кольцо А выбрано из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где приставка "гетеро" в 5-10-членном гетероариле, каждая независимо, выбрана из группы, состоящей из -O-, -S-, -NH- и N; и количество гетероатомов или группы, содержащей гетероатом, независимо выбрано из 1, 2 или 3;

n выбран из 0, 1, 2 или 3;

R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и фенила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси или фенил каждый незамещен или замещен 1, 2 или 3 R;

R₃ представляет собой H;

R₂ выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₃ алкил-O-C₁₋₃ алкил-, C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃- и фенил-(CH₂)₁₋₃-, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₃ алкил-O-C₁₋₃ алкил-, C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃- или фенил-(CH₂)₁₋₃- каждый незамещен или замещен 1, 2 или 3 R; или

R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил;

R₄ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃-;

R₅ выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₃ алкила;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, Me, NH₂, NH(CH₃) и N(CH₃)₂.

В одном варианте осуществления n выбран из 0, 1 или 2. В еще одном варианте осуществления R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкокси, фенила и C₁₋₃ алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 F.

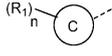
В еще одном варианте осуществления R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl,

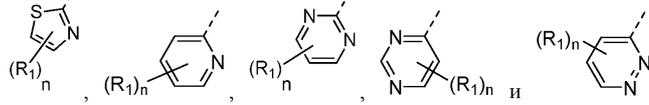
CN, CF₃ и

В еще одном варианте осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из циклопропила, фенила, 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила и 9-членного гетероарила.

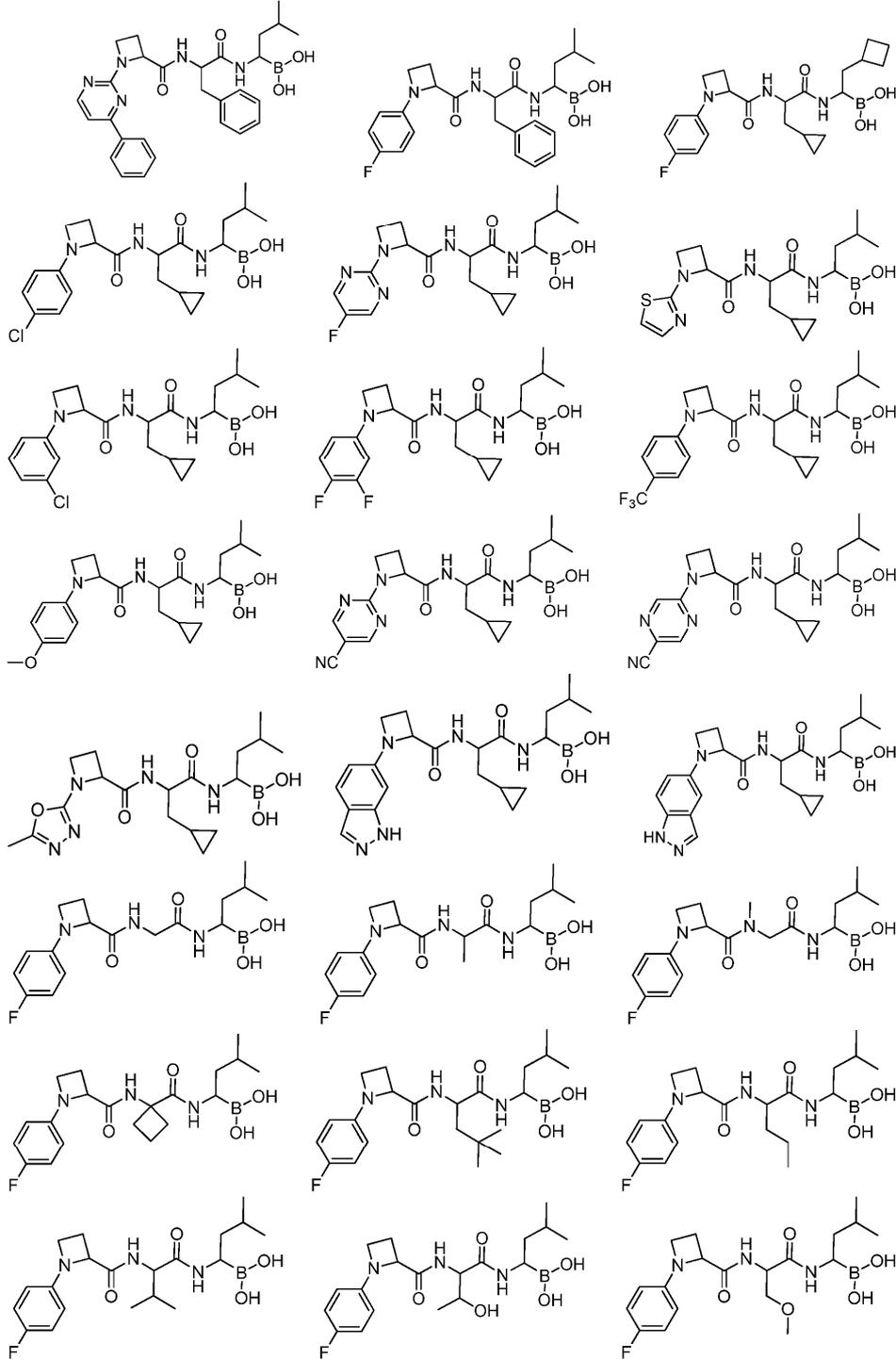
В еще одном варианте осуществления кольцо А выбрано из группы, состоящей из циклопропила, фенила, пиридила, пиримидинила, пиазинила и тиазолила.

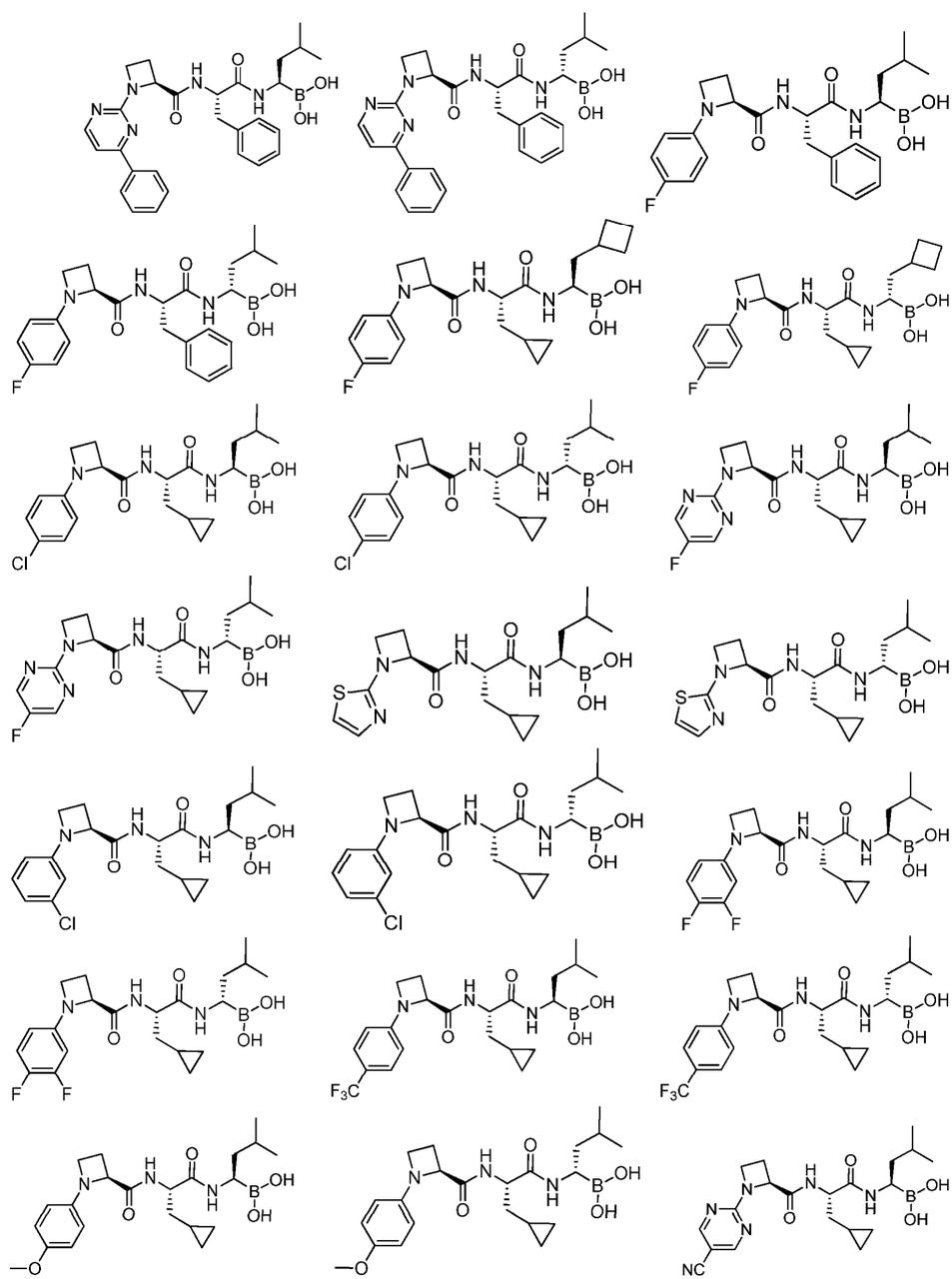
В еще одном варианте осуществления структурная единица в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из

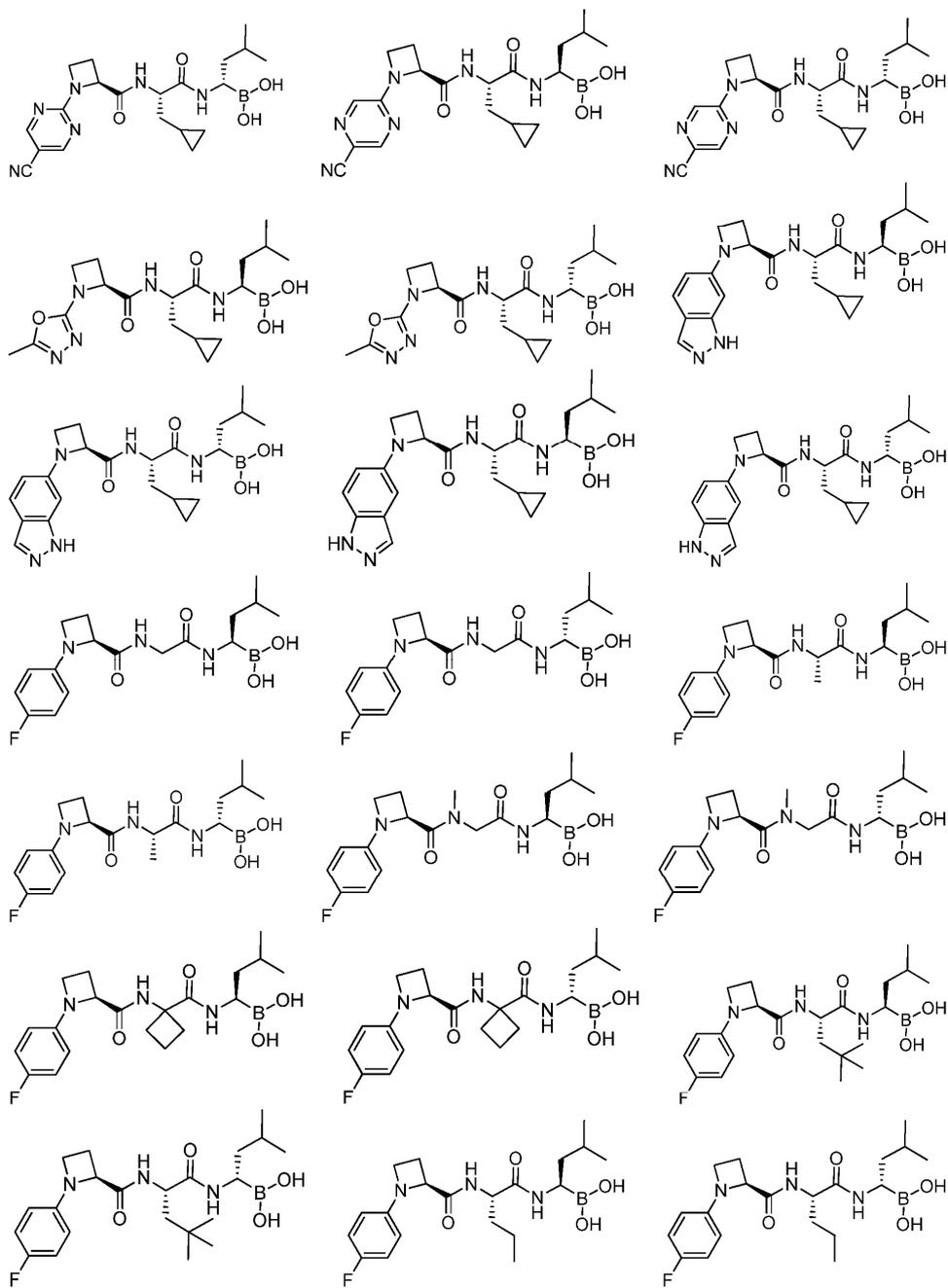
В еще одном варианте осуществления структурная единица  в формуле (IV-a), формуле (IV-b), формуле (VI-a) или формуле (VI-b) выбрана из группы, состоящей из

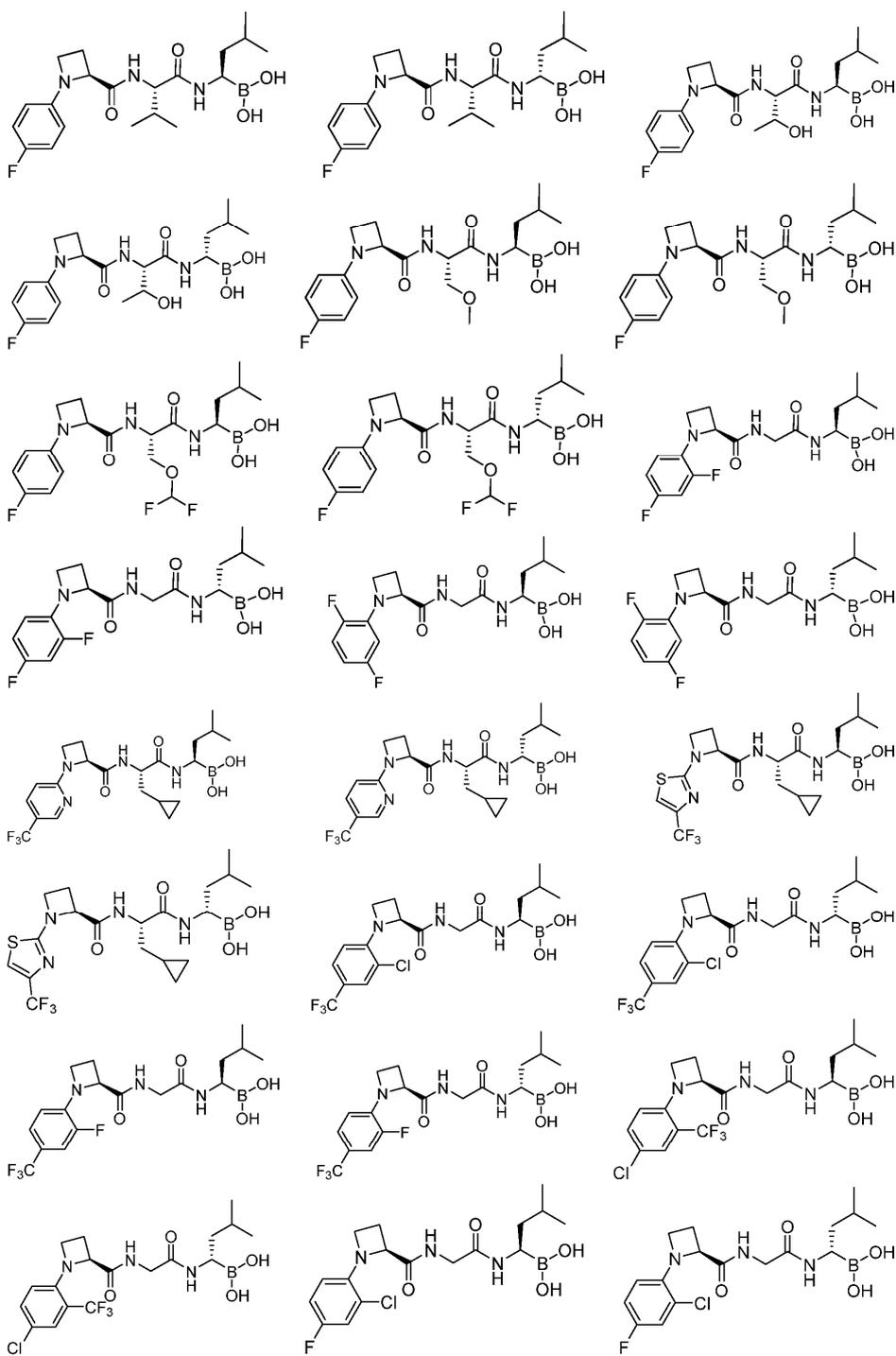


В еще одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из



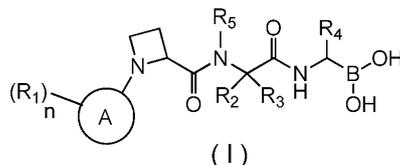






Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или геометрическому изомеру



где кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила;

n выбран из 0, 1, 2 или 3;

R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ гетероалкила и фенила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ гетероалкил или фенил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R₂ и R₃ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ гетероалкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃- и фенил-(CH₂)₁₋₃-, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ гетероалкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃- или фенил-(CH₂)₁₋₃- каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R; или

R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо;

R₄ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃-, где C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃- каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R₅ выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, Me, NH₂, NH(CH₃) и N(CH₃)₂;

где приставка "гетеро" в C₁₋₃ гетероалкиле, C₁₋₆ гетероалкиле и 5-10-членном гетероариле каждая независимо выбрана из группы, состоящей из -O-, -S-, -NH- и N; в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или групп, содержащих гетероатом, независимо выбрано из 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки n выбран из 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки приставка "гетеро" в C₁₋₃ гетероалкиле и C₁₋₆ гетероалкиле каждая независимо выбрана из группы, состоящей из -O-, -S- и -NH-, и приставка "гетеро" в 5-10-членном гетероариле выбрана из группы, состоящей из N, -O- и -S-. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки приставка "гетеро" в C₁₋₃ гетероалкиле и C₁₋₆ гетероалкиле представляет собой -O- и приставка "гетеро" в 5-10-членном гетероариле выбрана из группы, состоящей из N и -S-.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и фенила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси или фенил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R; предпочтительно R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкокси, фенила и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; более предпочтительно R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкокси, фенила и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 F; еще более предпочтительно R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, фенила и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 3 F; и наиболее предпочтительно R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, CN, фенила и метила, необязательно замещенного 3 F.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки R₁ каждый независимо выбран из

группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me,  и , где Me,  или  необязательно замещены 1, 2 или 3 R.

Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления настоящей заявки R₁ каждый

независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, Me и , где Me или  необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; пред-

почтительно R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN,  и Me, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; еще более предпочтительно R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN,  и Me, необязательно замещенного 1, 2 или 3 F; и наиболее предпочтительно R₁ каждый незави-

симо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN,  и Me, необязательно замещенного 3 F.

Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления настоящей заявки R_1 каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, CF₃,  и ; и предпочти-

тельно R_1 каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, CN,  и CF₃.

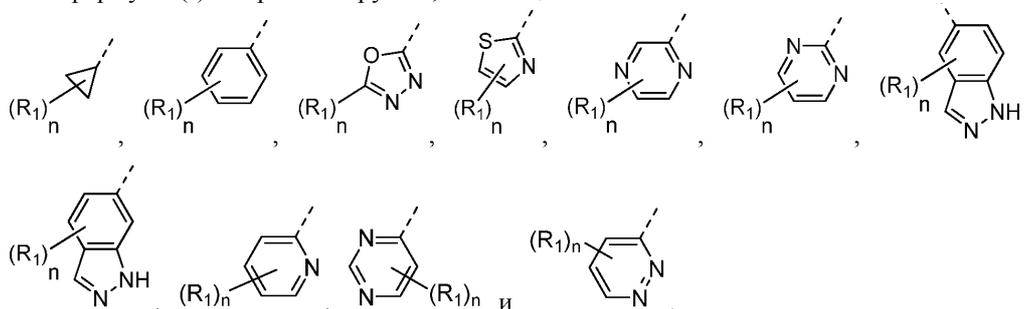
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила и 5-10-членного гетероарила.

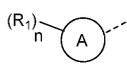
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки кольцо А выбрано из группы, состоящей из циклопропила, фенила, 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила, 7-членного гетероарила, 8-членного гетероарила, 9-членного гетероарила и 10-членного гетероарила; предпочтительно кольцо А выбрано из группы, состоящей из циклопропила, фенила, 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила и 9-членного гетероарила; и более предпочтительно кольцо А выбрано из группы, состоящей из циклопропила, фенила, пиридила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, 1,3,4-оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, тиенила, пиазолила, имидазолила и 1Н-индазолила.

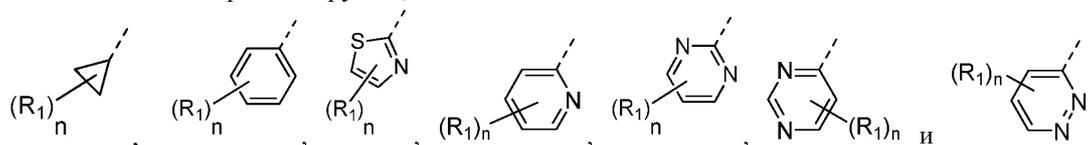
Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления настоящей заявки кольцо А выбрано из группы, состоящей из циклопропила, фенила, пиридила, пиримидинила, тиазолила и пиридазинила и более предпочтительно кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, тиазолила и пиридазинила.

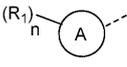
Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления настоящей заявки кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиазинила, 1,3,4-оксадиазолила, тиазолила, имидазолила и 1Н-индазолила; предпочтительно кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридила и пиримидинила и более предпочтительно кольцо А выбрано из фенила.

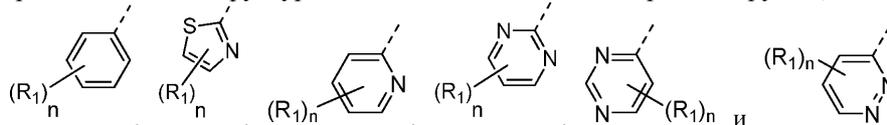
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки структурная единица в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из 

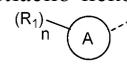


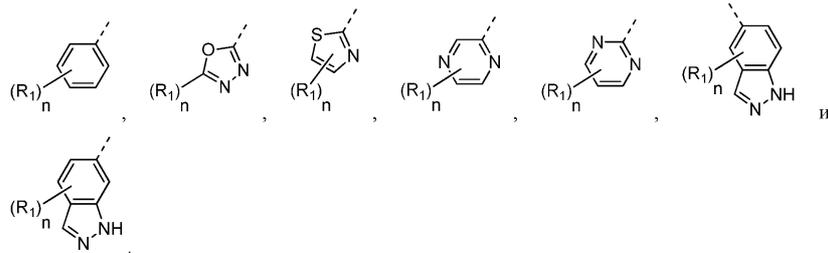
Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления настоящей заявки структурная единица  выбрана из группы, состоящей из



и более предпочтительно структурная единица  выбрана из группы, состоящей из



Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления настоящей заявки структурная единица  выбрана из группы, состоящей из



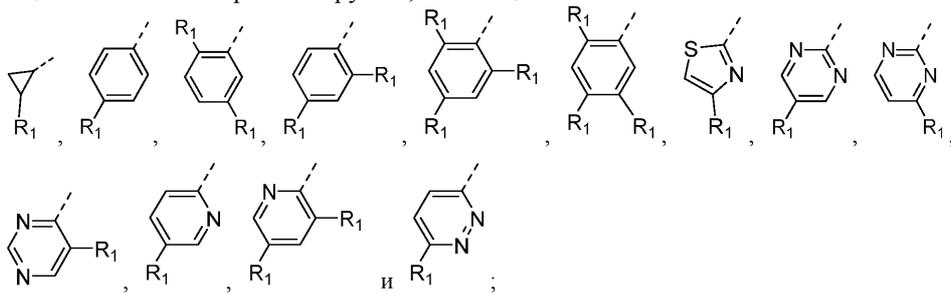
Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления настоящей заявки структурная единица



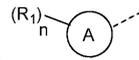
выбрана из

Согласно некоторым более предпочтительным вариантам осуществления настоящей заявки струк-

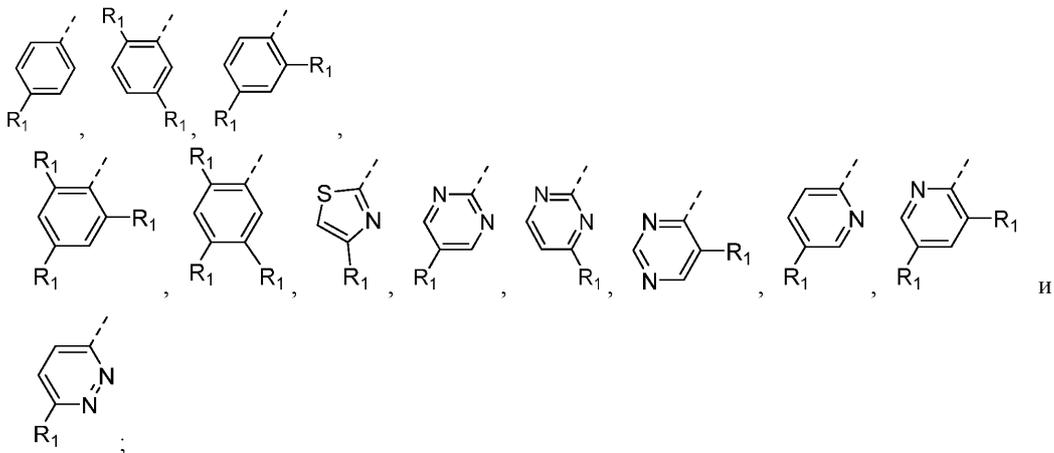
турная единица выбрана из группы, состоящей из



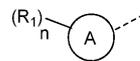
еще более предпочтительно структурная единица



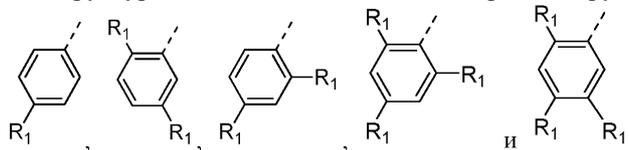
выбрана из группы, состоящей из



и наиболее предпочтительно структурная единица

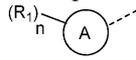


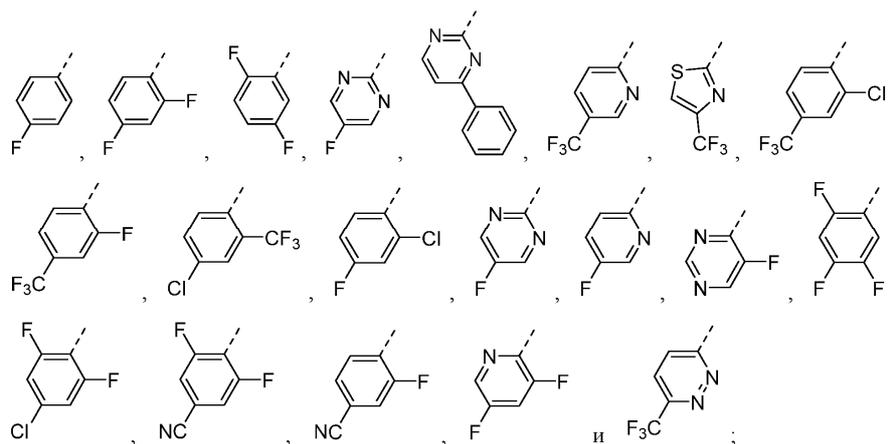
выбрана из группы, состоящей из



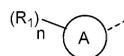
Согласно некоторым более предпочтительным вариантам осуществления настоящей заявки струк-

турная единица выбрана из группы, состоящей из

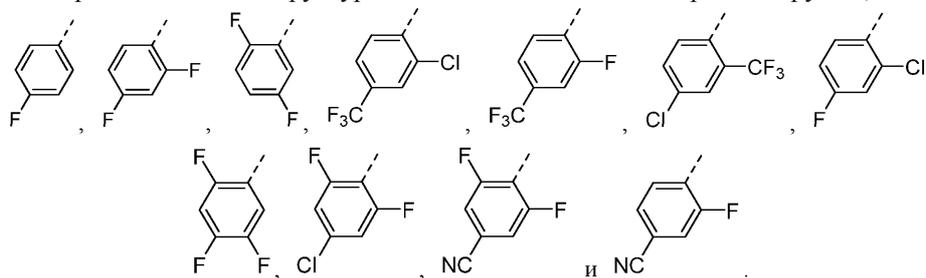




и еще более предпочтительно структурная единица



выбрана из группы, состоящей из

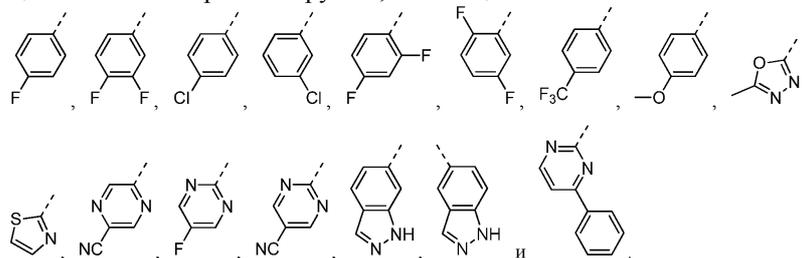


Согласно некоторым предпочтительным конкретным вариантам осуществления настоящей заявки

структурная единица

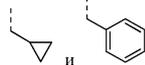


выбрана из группы, состоящей из



Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки R_2 и R_3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - и фенил- CH_2 -, где C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - или фенил- CH_2 - каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R; или R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил; предпочтительно R_2 и R_3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - и фенил- CH_2 -, где C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - или фенил- CH_2 - каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и гидроксила; более предпочтительно R_2 и R_3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - и фенил- CH_2 -; еще более предпочтительно R_2 и R_3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - и фенил- CH_2 -; и наиболее предпочтительно R_2 и R_3 каждый независимо выбран из

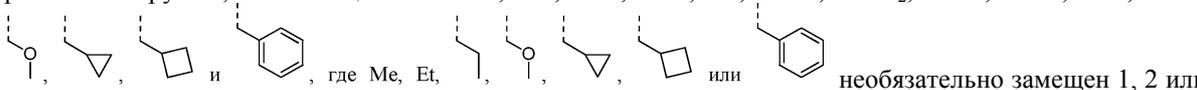
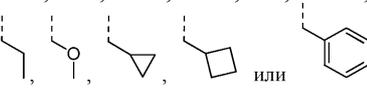
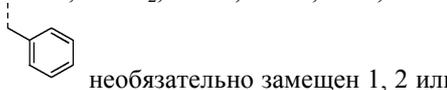
группы, состоящей из H, Me,



Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления настоящей заявки R_3 представляет собой H и R_2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - и фенил- CH_2 -, где C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - или фенил- CH_2 - каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R; предпочтительно вышеупомянутый R_3 представляет собой H и R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - и фенил- CH_2 -, где C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - или фенил- CH_2 - каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и гидроксила; более предпочтительно вышеупомянутый R_3 представляет собой H и R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - и фенил- CH_2 -; более предпочтительно R_3 представляет собой H

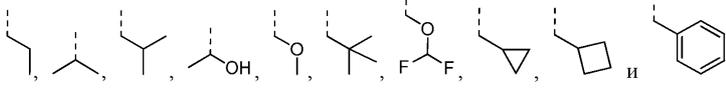
и R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - и фенил- CH_2 -; и наиболее

предпочтительно R_3 представляет собой H и R_2 выбран из группы, состоящей из H, Me,

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки R_2 и R_3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, Me, Et,  , где Me, Et,  или  необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки R_2 и R_3 каждый независимо вы-

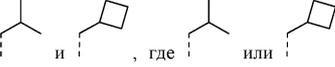
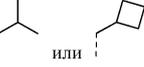
бран из группы, состоящей из H, Me,

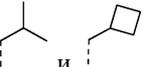
Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления настоящей заявки R_2 выбран из группы, состоящей из H, Me,  , и R_3 представляет собой H.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки структурная единица  представляет собой .

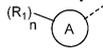
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки R_4 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкил- CH_2 -, где C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R; предпочтительно R_4 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкил- CH_2 -, более предпочтительно R_4 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкил- CH_2 -, еще более предпочтительно R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-4} алкила и C_{3-4} циклоалкил- CH_2 -, и наиболее предпочтительно R_4 выбран из группы, состоящей из C_4 алкила и C_4 циклоалкил- CH_2 -.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки R_4 выбран из группы, состоящей из  , где  или  каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R; предпочтительно R_4 вы-

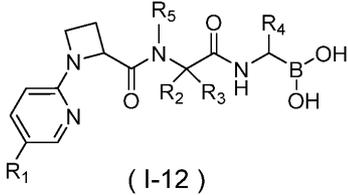
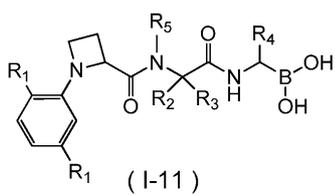
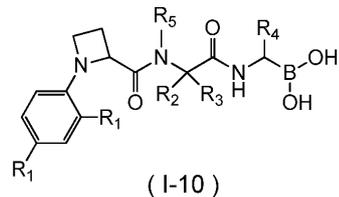
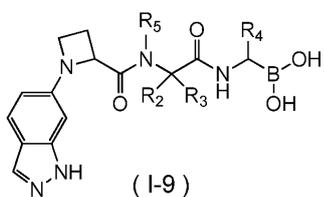
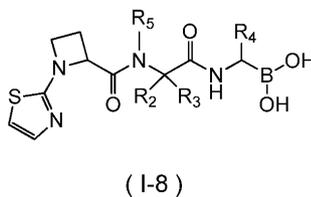
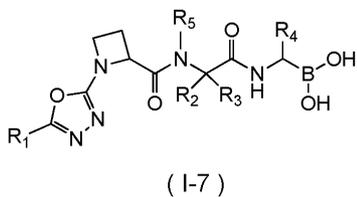
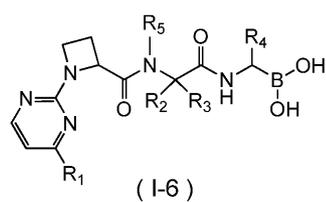
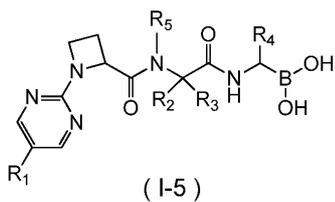
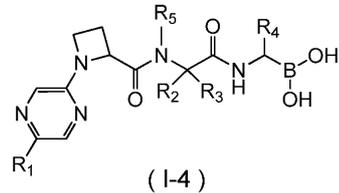
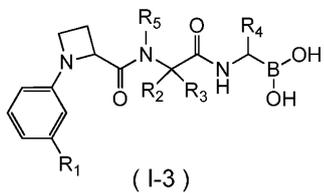
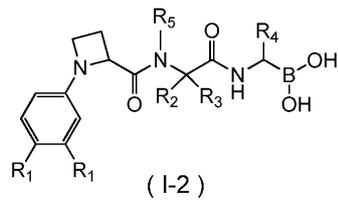
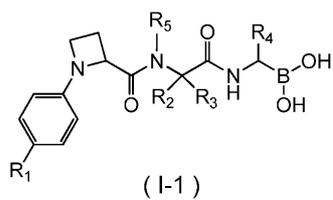
бран из группы, состоящей из  и  ; и более предпочтительно R_4 представляет собой .

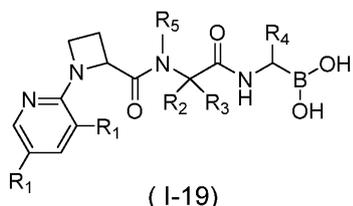
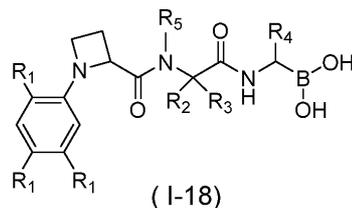
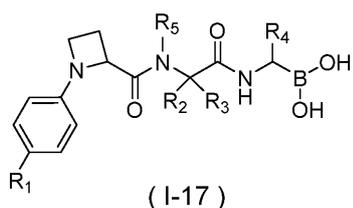
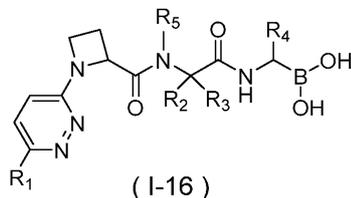
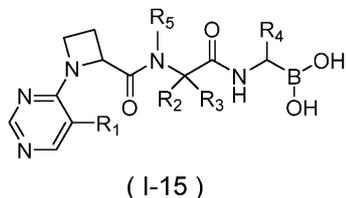
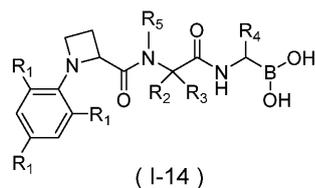
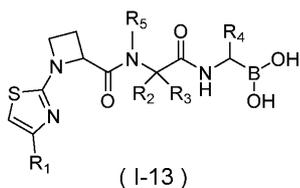
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки R_5 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-3} алкила; предпочтительно R_5 выбран из группы, состоящей из H, Me и Et; более предпочтительно R_5 выбран из группы, состоящей из H и Me; и наиболее предпочтительно R_5 представляет собой H.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, Me и NH_2 ; предпочтительно каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, OH и Me; и более предпочтительно каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F и OH.

Следует понимать, что вышеупомянутые переменные n, R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и кольцо A согласно настоящей заявке могут быть объединены любым способом с образованием множества вариантов осуществления; и вышеупомянутые переменные R, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и структурная единица  также могут быть объединены любым способом с образованием множества вариантов осуществления.

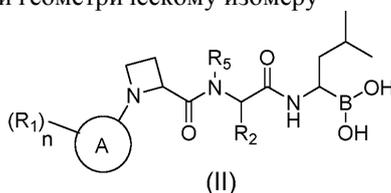
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из





или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер или геометрический изомер, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 определены выше.

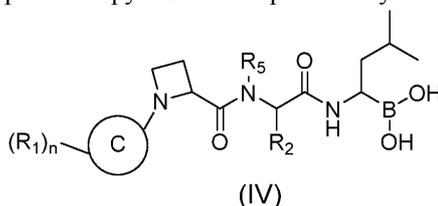
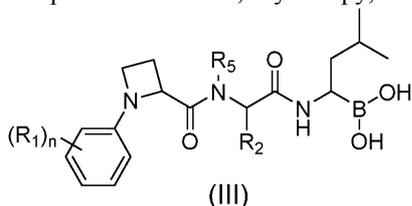
Настоящая заявка также относится к соединению формулы (II), его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или геометрическому изомеру



где кольцо A, n, R_1 , R_2 и R_5 определены выше.

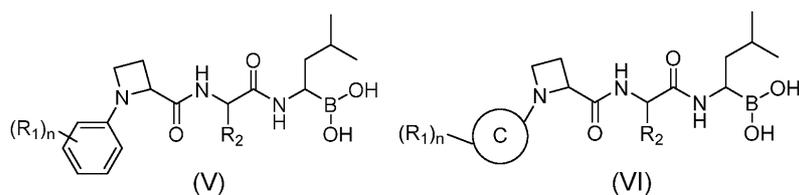
Согласно некоторым вариантам осуществления структурная единица  определена выше.

Настоящая заявка также относится к соединению формулы (III) или соединению формулы (IV), его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или геометрическому изомеру



где n, R_1 , R_2 и R_5 определены выше; кольцо C выбрано из группы, состоящей из циклопропила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

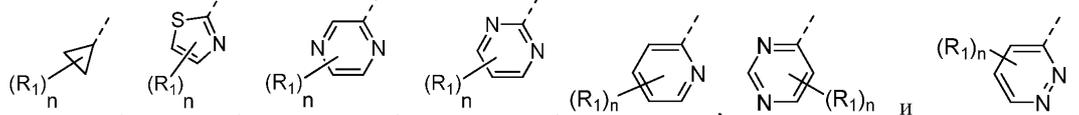
Настоящая заявка также относится к соединению формулы (V) или соединению формулы (VI), его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или геометрическому изомеру



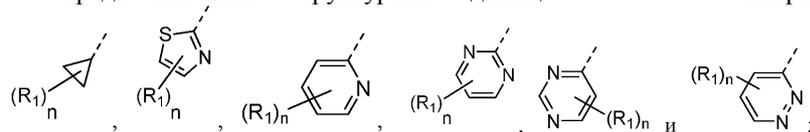
где n , R_1 , R_2 и кольцо C определены выше.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки кольцо C в соединении формулы (IV) или соединении формулы (VI) выбрано из группы, состоящей из циклопропила, пиридила, пиримидинила, пиазанила, пиридазинила, 1,3,4-оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, тиенила, пиазолила и имидазолила; предпочтительно кольцо C выбрано из группы, состоящей из циклопропила, пиридила, пиримидинила, тиазолила и пиридазинила; и более предпочтительно кольцо C выбрано из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, тиазолила и пиридазинила.

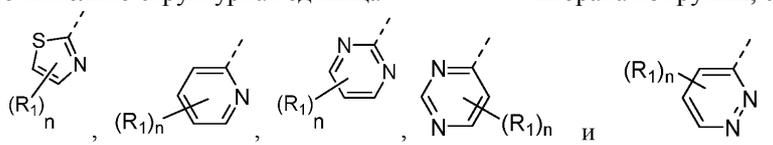
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки структурная единица в соединении формулы (IV) или соединении формулы (VI) выбрана из группы, состоящей из



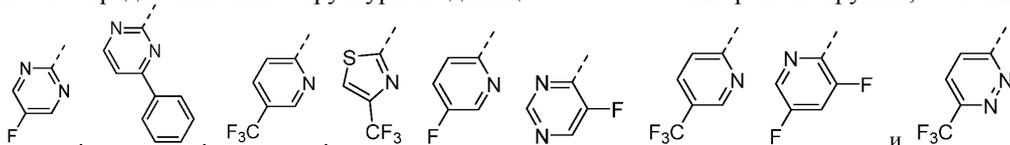
предпочтительно структурная единица



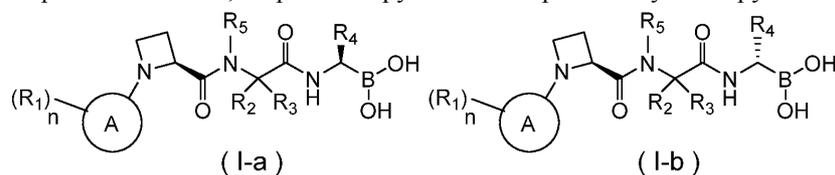
более предпочтительно структурная единица



и наиболее предпочтительно структурная единица



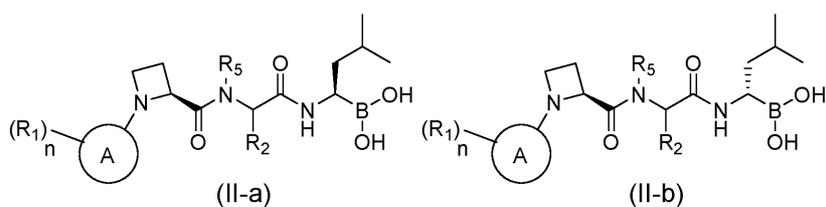
Настоящая заявка также относится к соединению формулы (I-a) или соединению формулы (I-b), его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или геометрическому изомеру



где кольцо A , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 определены выше.

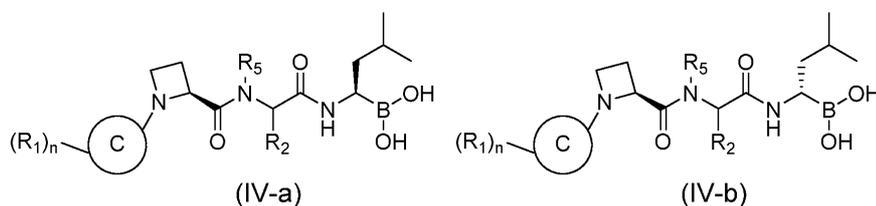
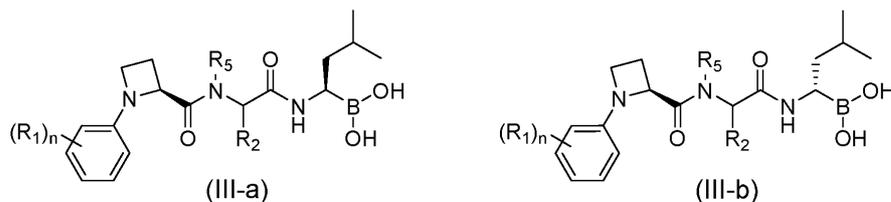
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки структурная единица определена выше.

Настоящая заявка также относится к соединению формулы (II-a) или соединению формулы (II-b), его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или геометрическому изомеру



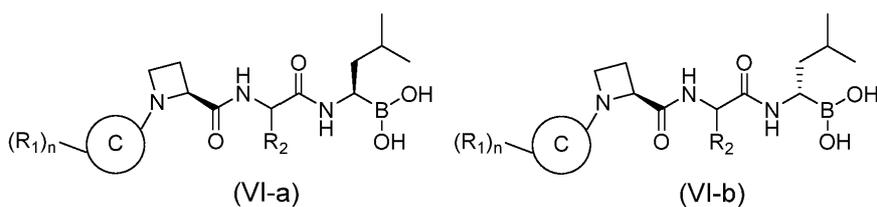
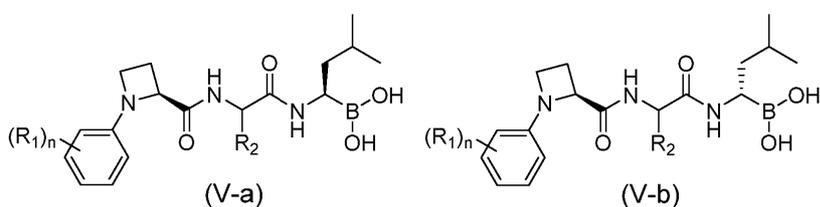
где кольцо A, n, R₁, R₂ и R₅ определены выше.

Согласно некоторым вариантам осуществления структурная единица  определена выше. Настоящая заявка также относится к соединению формулы (III-a), формулы (III-b), формулы (IV-a) или формулы (IV-b), его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или геометрическому изомеру

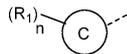


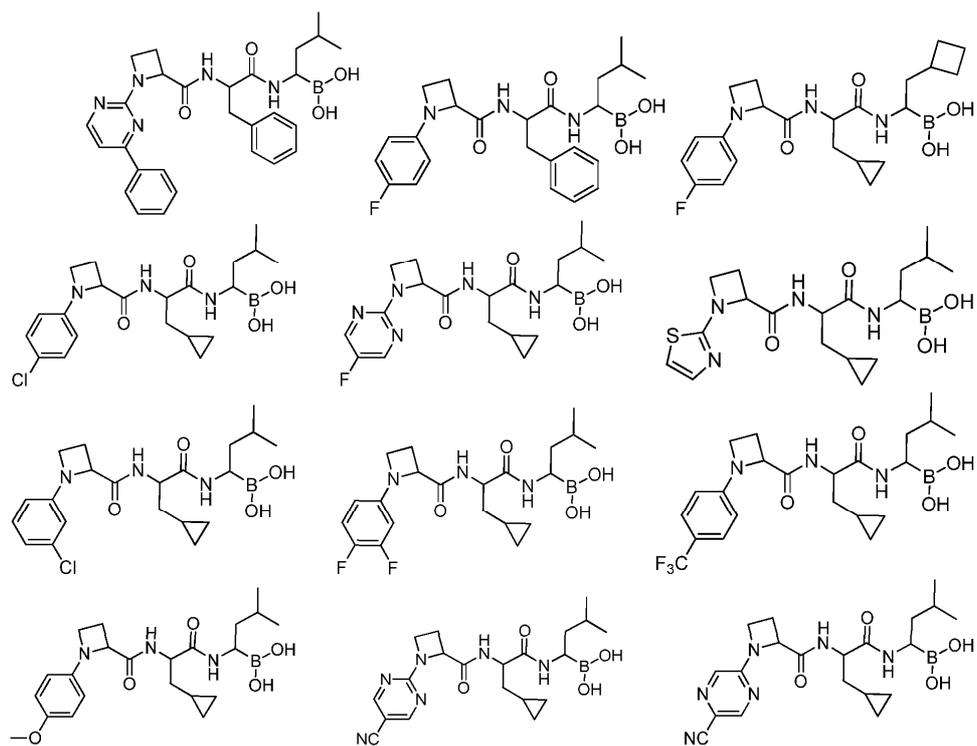
где n, R₁, R₂, R₅ и кольцо C определены выше.

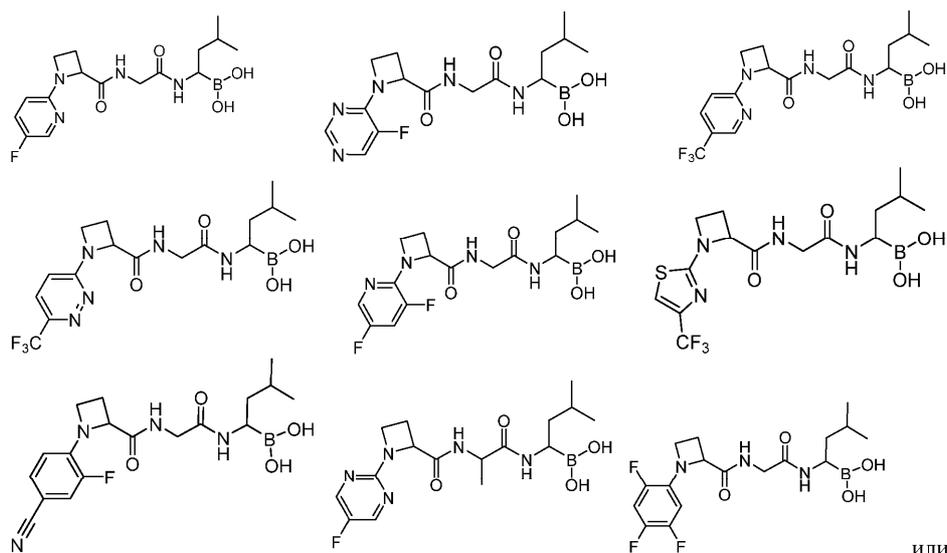
Согласно некоторым вариантам осуществления структурная единица  определена выше. Настоящая заявка также относится к соединению формулы (V-a), формулы (V-b), формулы (VI-a) или формулы (VI-b), его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или геометрическому изомеру



где n, R₁, R₂ и кольцо C определены выше.

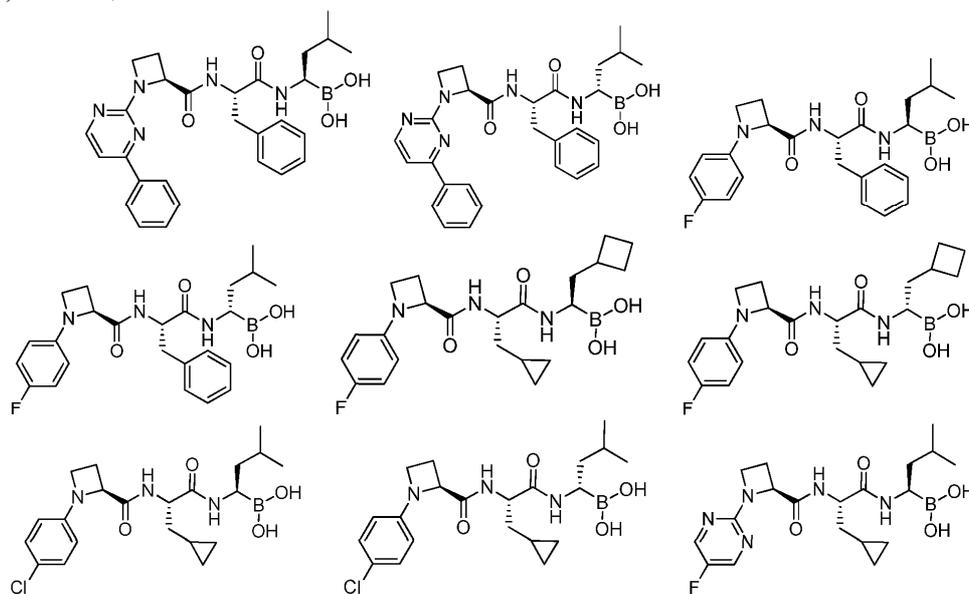
Согласно некоторым вариантам осуществления структурная единица  определена выше. Настоящая заявка также относится к соединению, выбранному из следующих структур, его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или геометрическому изомеру

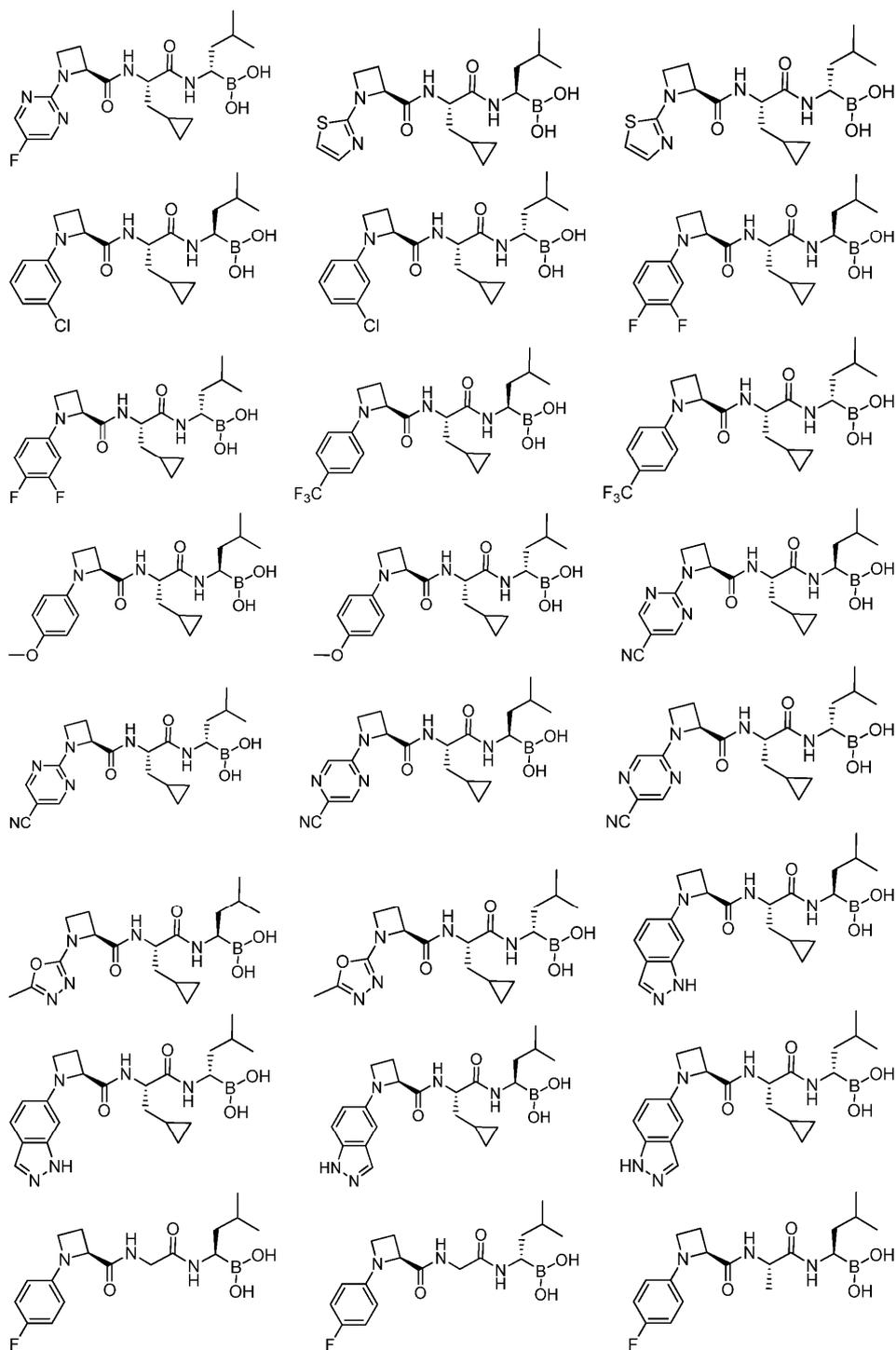


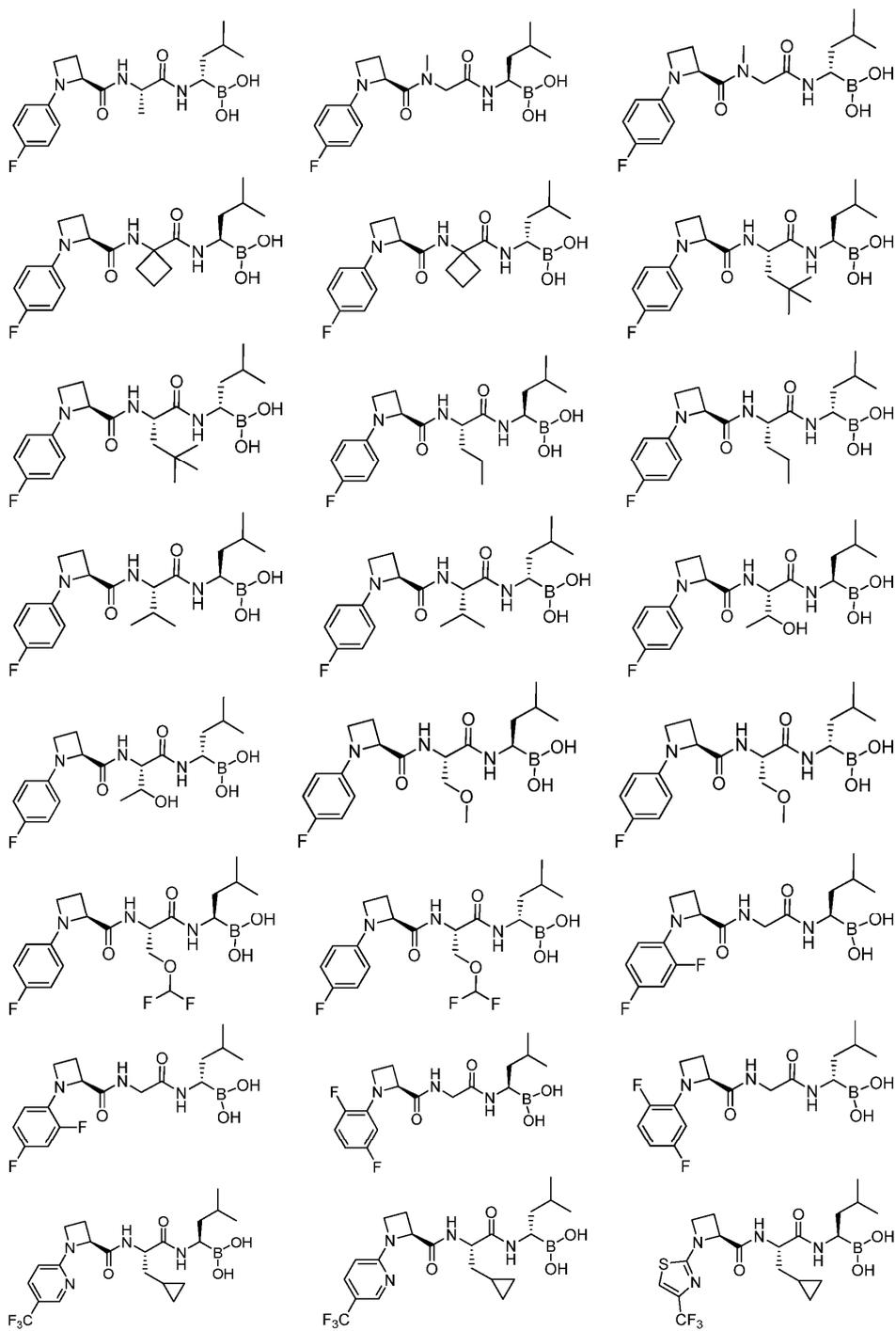


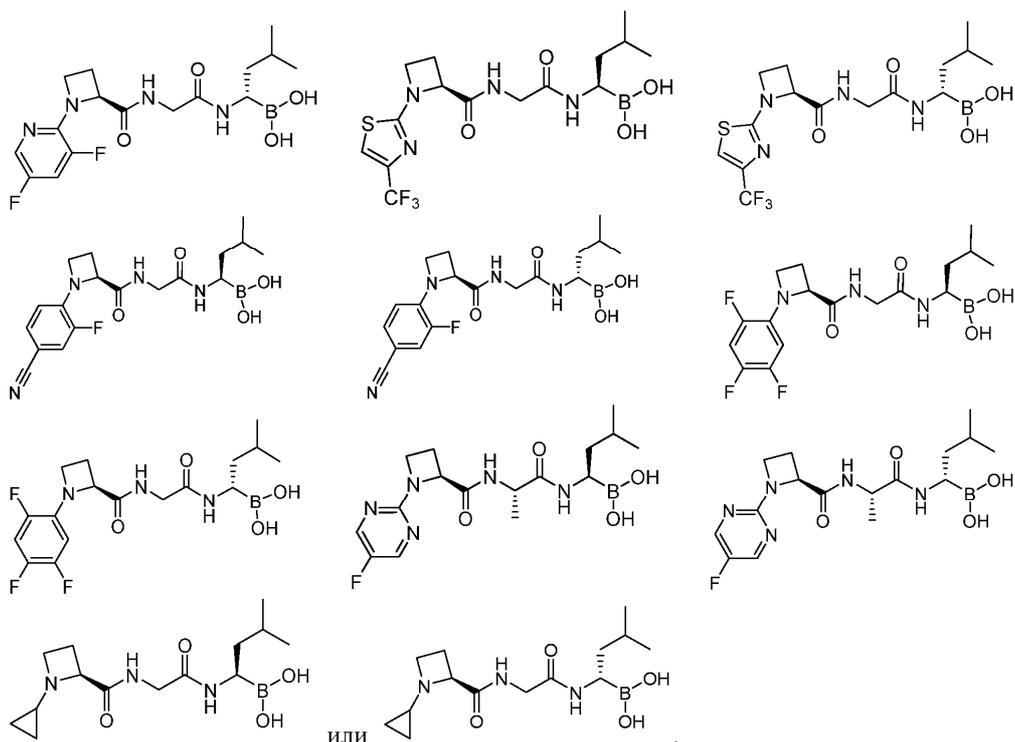
или

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящей заявки соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из









или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящая заявка также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер или геометрический изомер. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящей заявке дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящей заявке дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или адъювант.

Согласно следующему аспекту настоящая заявка также относится к способу лечения множественной миеломы у млекопитающего, включающему введение нуждающемуся в этом млекопитающему, предпочтительно человеку, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или геометрического изомера или его фармацевтической композиции. В дополнительном аспекте настоящая заявка относится к способу профилактики или лечения множественной миеломы, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или геометрического изомера или его фармацевтической композиции.

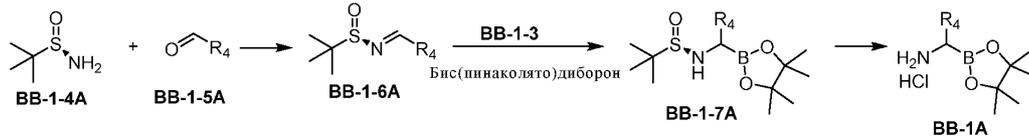
Согласно другому аспекту настоящая заявка также относится к применению соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или геометрического изомера, или его фармацевтической композиции в получении медицинского препарата для профилактики или лечения множественной миеломы.

В еще другом аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или геометрическому изомеру или его фармацевтической композиции для применения при профилактике или лечении множественной миеломы. Согласно еще одному аспекту настоящая заявка также относится к применению соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или геометрического изомера, или его фармацевтической композиции в профилактике или лечении множественной миеломы.

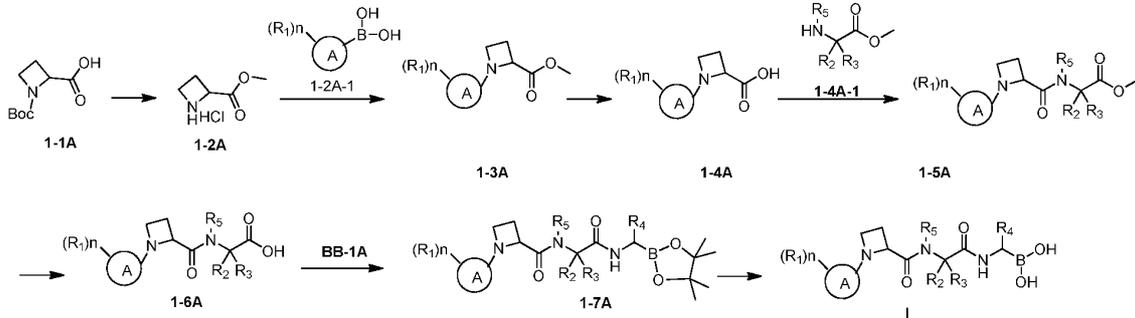
Согласно другому аспекту настоящая заявка также относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру, стереоизомеру или геометрическому изомеру, или его фармацевтической композиции для применения в профилактике или лечении множественной миеломы.

В дополнительном аспекте соединение формулы (I) согласно настоящей заявке может быть получено специалистом настоящей области техники следующими общими схемами и с применением стандартного способа области техники:

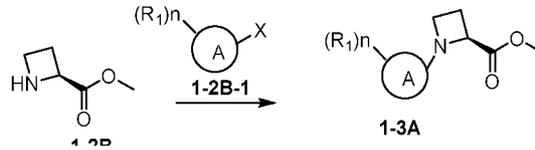
Общая схема 1



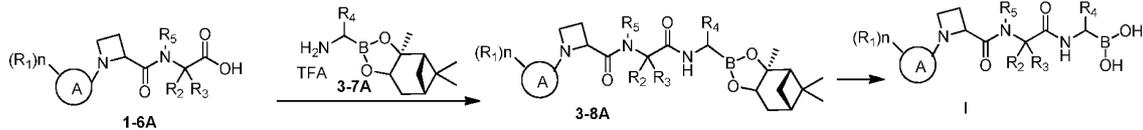
Общая схема 2



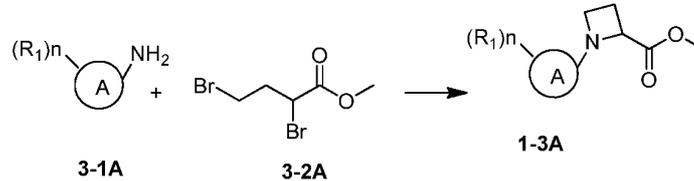
Общая схема 3



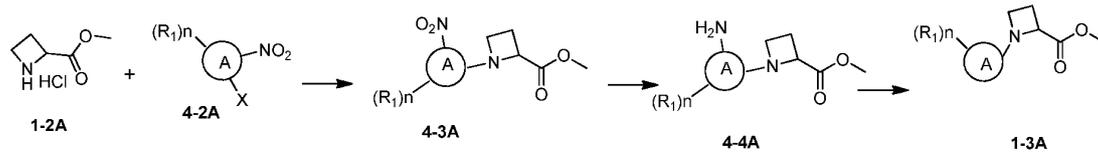
Общая схема 4



Общая схема 5



Общая схема 6



Соединение в соответствии с настоящей заявкой обладает хорошим противоопухолевым эффектом в отношении множественной миеломы и хорошей пероральной биодоступностью, а также характеризуется терапевтическим потенциалом в отношении устойчивости множественной миеломы к бортезомибу.

Определение

Если не отмечено иное, следующие используемые в настоящем описании термины и выражения обладают следующими значениями. Конкретный термин или выражение не должны рассматриваться как непонятные или неопределенные, если конкретно не определен. Их следует понимать согласно их общему значению. Используемое в настоящем описании торговое наименование относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту.

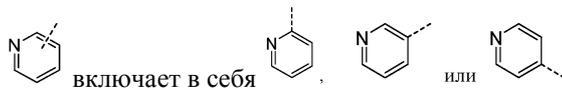
Термин "фармацевтически приемлемый" относится к соединению, веществу, композиции и/или лекарственной форме, которые применимы при контакте с тканями человека и животного без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений по результатам тщательной медицинской оценки и в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Пунктирная линия (---) в структурных единицах или группах согласно настоящей заявке относится к ковалентной связи.

Если ковалентная связь в некоторых структурных единицах или группах согласно настоящей заявке



(например, пунктирная линия (----) в ) не связана с конкретным атомом, это означает, что ковалентная связь может быть связана с любым атомом в структурных единицах или группах, поскольку теория валентных связей не нарушена.



Таким образом, например, структурная единица

включает в себя

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения согласно настоящей заявке, которую получали из соединения с конкретными заместителями, раскрытыми в настоящей заявке, и относительно нетоксичной кислоты или основания. Если соединение согласно настоящей заявке содержит относительно кислотную функциональную группу, основно-аддитивная соль может быть получена приведением в контакт соединения с достаточным количеством основания. Фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль включает в себя соль натрия, калия, кальция, аммония, органического аммония или магния или т.п. Если соединение согласно настоящей заявке содержит относительно щелочную функциональную группу, кислотно-аддитивная соль может быть получена приведением в контакт соединения с достаточным количеством кислоты. Примеры фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли включают в себя соль неорганической кислоты, где неорганическая кислота включает в себя такие кислоты, как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, угольная кислота, бикарбонат, фосфорная кислота, гидрофосфат, дигидрофосфат, серная кислота, гидросульфат, йодистоводородная кислота, фосфористая кислота и т.п.; и соль органической кислоты, где органическая кислота включает в себя такие кислоты, как уксусная кислота, пропионовая кислота, изомасляная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, янтарная кислота, субериновая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, миндальная кислота, фталевая кислота, бензолсульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, лимонная кислота, виннокаменная кислота, метилсульфоновая кислота и т.п.; и также включает в себя соль аминокислоты (например, аргинин), и соль органической кислоты, такой как глюкомуноновая кислота и т.п. (см. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Некоторые конкретные соединения согласно настоящей заявке содержат щелочные и кислотные функциональные группы, чтобы быть способными превращаться в любые основно-аддитивные соли или кислотно-аддитивные соли.

Предпочтительно исходная форма соединения восстановлена приведением в контакт соли с основанием или кислотой традиционным способом, а затем отделением исходного соединения. Различия между исходной формой соединения и его различными солевыми формами лежат в некоторых физических свойствах. Например, растворимости в полярном растворителе отличаются.

Используемая в настоящем описании "фармацевтически приемлемая соль" принадлежит к производным соединениям настоящей заявки, где исходное соединение модифицировано образованием соли с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемой соли включают в себя без ограничения: неорганическую или органическую кислотную соль основания (такого как амин), щелочного металла или органическую соль кислоты (такой как карбоновая кислота) и т.п. Фармацевтически приемлемая соль включает в себя традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, например соли, образованные нетоксичной неорганической или органической кислотой. Традиционные нетоксичные соли включают в себя без ограничения такие соли, которые получены из неорганических кислот и органических кислот, где неорганические кислоты или органические кислоты выбраны из 2-ацетоксибензойной кислоты, 2-изэтионовой кислоты, уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, бикарбоната, угольной кислоты, лимонной кислоты, эдетовой кислоты, этандисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, глюкогептоновой кислоты, глюконовой кислоты, глутаминовой кислоты, гликолевой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, гидройодата, гидроксинафтойной кислоты, изэтионовой кислоты, молочной кислоты, додекансульфоновой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, азотной кислоты, щавелевой кислоты, памовой кислоты, пантотеновой кислоты, фенилуксусной кислоты, фосфорной кислоты, полигалактуриноновой кислоты, пропионовой кислоты, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, основной соли уксусной кислоты, янтарной кислоты, аминосульфоновой кислоты, сульфаниловой кислоты, серной кислоты, дубильной кислоты, виннокаменной кислоты и пара-толуолсульфоновой кислоты.

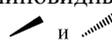
Фармацевтически приемлемая соль согласно настоящей заявке может быть синтезирована при помощи исходного соединения, содержащего кислотную или щелочную группу, традиционным химическим способом. Как правило, способ получения соли включает в себя: осуществление взаимодействия таких соединений в формах свободных кислот или оснований со стехиометрическим количеством соответствующих оснований или кислот в воде или органическом растворителе смеси вода-органический растворитель. В общем, предпочтительной является неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил.

В дополнение к солевой форме существует пролекарственная форма для соединения по настоящему

изобретению. Пролекарство соединения, описанного в настоящем изобретении, легко превращали в соединение по настоящему изобретению путем химических изменений при физиологических условиях. Кроме того, пролекарство может быть превращено в соединение по настоящему изобретению химическим или биохимическим способом в среде *in vivo*.

Некоторые соединения согласно настоящей заявке могут существовать в несольватированных или сольватированных формах, включая гидратные формы. В общем, сольватированная форма подобна несольватированной форме, обе из них включены в объем настоящей заявки.

Некоторые соединения согласно настоящей заявке могут содержать асимметрические атомы углерода (стереоцентр) или двойные связи. Рацемические изомеры, диастереомеры, геометрические изомеры и простые изомеры включены в объем настоящей заявки.

Если не отмечено иное, абсолютная конфигурация стереоцентра представлена клиновидными и пунктирными связями (); одна из абсолютных конфигураций (например, одна из ) стереоцентра представлена волнистой линией ; и относительная конфигурация стереоцентра представлена .

Если соединение по настоящей заявке содержит олефиновую двойную связь или другой геометрический центр асимметрии, если не отмечено иное, включены E и Z геометрические изомеры. Подобным образом все таутомерные формы включены в объем настоящей заявки.

Соединение по настоящей заявке может существовать в форме конкретного геометрического или стереоизомерного изомера. Настоящая заявка предусматривает все такие соединения, включая таутомеры, цис- и транс-изомеры, (-) и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, а также рацемические смеси и другие смеси, такие как энантиомер- или диастереоизомер-обогащенные смеси, все из них включены в объем настоящей заявки. Другие асимметрические атомы углерода могут существовать в заместителях, таких как алкил. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящей заявки.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры и (D)- и (L)-изомеры могут быть получены хиральным синтезом или хиральными реагентами или другими традиционными технологиями. Энантиомер соединения по настоящей заявке может быть получен асимметричным синтезом или дериватизирующим действием с хиральными вспомогательными веществами, в которых полученные диастереомерные смеси выделяли, а вспомогательные группы отщепляли с получением требуемого чистого энантиомера. Альтернативно, если молекула содержит щелочную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксил), молекула взаимодействует с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с образованием диастереомерной соли, диастереомер расщепляли хорошо известными традиционными способами области техники, а затем могут быть получены чистые энантиомеры. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров обычно проводили хроматографией, при которой использовали хиральную неподвижную фазу, и необязательно объединяли со способом химического получения производных (например, карбамат образован из амина).

Соединение по настоящей заявке может обладать несвойственной пропорцией атомных изотопов при одном или нескольких атомах, которые составляют соединение. Например, соединение может быть помечено радиоактивным изотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или C-14 (^{14}C). Все варианты, составленные изотопами соединения, раскрытого в настоящей заявке, или радиоактивными, или нет, включены в объем настоящей заявки.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или нескольких соединений или их солей согласно настоящей заявке и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Целью фармацевтической композиции является облегчение введения соединения согласно настоящей заявке в организм.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель", "фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества" или "фармацевтически приемлемый адъювант" относится к таким носителям, вспомогательным веществам или адъювантам, которые не оказывают существенного влияния на организм и не будут ухудшать биологическую активность и свойства активного соединения. Подходящие носители, вспомогательные вещества или адъюванты хорошо известны специалистам настоящей области техники, например углеводы, воски, растворимые в воде и/или набухаемые в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, вода и т.п.

Термин "включает" и его варианты (такие как включает в себя или включающий в себя) следует понимать как открытый и не исключительного значения, т.е. "включает в себя без ограничения".

Фармацевтическая композиция по настоящей заявке может быть получена объединением соединения по настоящей заявке с подходящим фармацевтически приемлемым адъювантом. Например, она может быть составлена в твердые, полутвердые, жидкие или газообразные составы, такие как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, пастилки, мази, сиропы, эмульсии, суспензии, растворы, суппозитории, инъекции, летучие вещества, гели, микросферы, аэрозоли и т.п.

Типичные пути введения соединения по настоящей заявке или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера или геометрического изомера или его фармацевтической композиции

включают в себя без ограничения пероральное, ректальное, трансмукозальное, местное, трансдермальное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, внутривагинальное, интраназальное, внутриглазное, интраперитонеальное, внутримышечное, подкожное и внутривенное введение. Предпочтительными путями введения являются пероральное введение и инъекционное введение.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящей заявкой может быть изготовлена с использованием известного в уровне техники способа, такого как традиционный способ смешивания, способ растворения, способ гранулирования, способ изготовления драже, способ измельчения, способ эмульгирования, способ лиофилизации и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящей заявкой имеет пероральную форму. Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть составлена путем смешивания активного соединения с фармацевтически приемлемым вспомогательным лекарственным веществом или вспомогательным средством, хорошо известным в уровне техники. Такое вспомогательное лекарственное вещество или вспомогательное средство обеспечивает составление соединения в соответствии с настоящей заявкой в таблетки, пилюли, пастилки, драже, капсулы, порошки, гранулы, жидкости, сиропы, эмульсии, гели, взвеси, суспензии и т.п., которые используются для перорального введения больному.

Твердая фармацевтическая композиция, подходящая для перорального введения, может быть получена традиционным способом смешивания, заполнения или таблетирования. Например, пероральные композиции в твердой форме могут быть получены путем смешивания активного соединения с твердым вспомогательным лекарственным веществом или вспомогательным средством, необязательно измельчения полученной смеси, при необходимости добавления других соответствующих вспомогательных лекарственных веществ или вспомогательных средств, а затем обработки смеси в гранулы с получением ядер таблетки или драже. Соответствующие вспомогательные лекарственные вещества или вспомогательные средства включают в себя без ограничения наполнители, связующие, разбавители, разрыхлители, смазки, средства, способствующие скольжению, подсластители, ароматизаторы и т.п.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящей заявкой также может быть подходящей для парентерального введения, такой как стерильный раствор, суспензия, эмульсия или лиофилизованный продукт в соответствующей единичной дозированной форме. Может быть использовано подходящее вспомогательное средство, такое как наполнитель, буферное средство или поверхностно-активное вещество.

Соединение формулы (I) в соответствии с настоящей заявкой можно вводить ежедневно дозой от 0,01 мг/кг массы тела до 200 мг/кг массы тела в однократной дозе или в поделенных дозах.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому средству, носителю или среде-носителю, которое способно доставлять эффективное количество активного вещества, раскрываемого в настоящей заявке, не влияя на биологическую активность активного вещества и не оказывает токсических побочных эффектов на реципиента или больного. Типичные носители включают в себя воду, масло и минералы, основу крема, основу лосьона, основу мази и т.д. Такие основы включают в себя суспензии, суспендирующее средство, усилители вязкости, усилители чрескожной проницаемости и т.д. Такие средства хорошо известны специалисту в области косметических средств или местных медицинских препаратов. Другую информацию о носителе можно найти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Термин "вспомогательное средство" или "вспомогательное лекарственное вещество" обычно относится к носителю, разбавителю и/или среде, необходимым для получения эффективной фармацевтической композиции.

В отношении лекарственного средства или фармакологического активного средства термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означает достаточное количество лекарственного средства или состава, которое может достигать желаемых эффектов, но не является токсическим. В отношении перорального состава в соответствии с настоящей заявкой термин "эффективное количество" одного активного вещества в композиции означает количество, необходимое для достижения желаемого эффекта, в комбинации с другим активным веществом в композиции. Определение эффективного количества варьирует от человека к человеку, что зависит от возраста и общего состояния здоровья субъекта, а также зависит от конкретного активного вещества. Соответствующее эффективное количество в отдельных случаях может быть определено специалистом в данной области в соответствии с традиционными тестами.

Термины "активный ингредиент", "терапевтическое средство", "активное вещество" или "активное средство" относятся к химическому соединению, которое может эффективно лечить целевое нарушение, заболевание или состояние.

Термин "процесс лечения" или "лечение" означает, что соединение или состав в соответствии с настоящей заявкой вводят для предупреждения, облегчения или устранения заболеваний или одного или нескольких симптомов, связанных с указанными заболеваниями, и включает:

- (i) предупреждение проявления заболевания или состояния у млекопитающих, особенно если такие

млекопитающие восприимчивы к заболеванию или состоянию, но указанное заболевание или состояние у них еще не диагностировано;

- (ii) ингибирование заболевания или состояния, т.е. подавление развития заболевания или состояния;
- (iii) облегчение заболевания или состояния, т.е. обеспечение регрессии заболевания или состояния.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения в соответствии с настоящей заявкой, которое (i) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или нарушение, (ii) ослабляет, облегчает или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, или (iii) предупреждает или замедляет проявление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описываемого в настоящем документе. Количество соединения в соответствии с настоящей заявкой, которое определяет "терапевтически эффективное количество", варьирует в зависимости от природы соединения, состояния и тяжести заболевания, состояния или нарушения, пути введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению. Однако количество может быть определено согласно обычной практике специалистом в данной области на основании его компетентности и настоящего раскрытия.

Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что далее описанное событие или условие может или не может происходить и что описание включает в себя случаи, в которых указанное событие или условие возникает, и случаи, в которых указанное событие или условие не возникает.

Термин "замещенный" относится к одному или нескольким атомам водорода на конкретном атоме, которые замещены заместителем, включая дейтерий и варианты водорода, а также состояние валентности конкретного атома является нормальным и соединение, полученное после замещения, является стабильным. Если заместителем является оксо (т.е. =O), что означает, что два атома водорода заменены, оксо-замещение не происходит на ароматической группе. Термин "необязательно замещенный" означает, что он может быть замещен или не замещен, и, если не отмечено иное, тип и количество заместителей могут быть произвольными при условии, что это может быть достигнуто в химии.

Если любая переменная (например, R или R₁) возникает более одного раза в композиции или структуре соединения, определение в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, группа необязательно может быть замещена по большей части двумя R, и R в каждом случае обладает независимым вариантом. В качестве другого примера каждый из R₁ в структур-



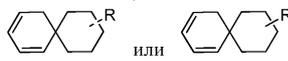
ной единице R₁ является независимым, и они могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, комбинация заместителей и/или их вариантов разрешена в том случае, если такая комбинация будет приводить к стабильному соединению.

Если количество связывающих групп равно 0, например -(CRR)₀-, это означает, что связывающая группа представляет собой простую связь.

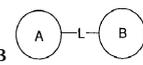
Если не отмечено иное, C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃- включает в себя C₃₋₆ циклоалкил-CH₂-, C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₂- и C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₃-. Подобным образом, фенил-(CH₂)₁₋₃- включает в себя фенил-CH₂-, фенил-(CH₂)₂- и фенил-(CH₂)₃-.

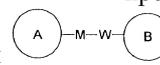
Если одна из переменных представляет собой простую связь, это означает, что две группы, соединенные с ней, прямо связаны друг с другом. Например, если L в A-L-Z представляет собой простую связь, это означает, что фактической структурой является A-Z.

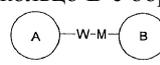
Если заместитель отсутствует, это означает, что заместитель не присутствует. Например, если X в A-X отсутствует, это означает, что структурой является фактически A. Если заместитель может быть соединен с одним или несколькими атомами на кольце, заместитель может быть связан с любым атомом



на кольце. Например, структурная единица  или  означает, что заместитель R может быть замещен атомом водорода при любом положении на кольце циклогексана или циклогексидена. Если атом, через который приведенный заместитель соединен с замещаемой группой, не обозначен, такой заместитель может быть связан через любой его атом. Например, пиридил в качестве заместителя может быть связан с замещенной группой через любой атом на пиридиновом кольце. Если приведенная связывающая группа не показывает свое направление связывания, направление связывания является

произвольным. Например, связывающая группа L в  представляет собой -M-W-, тогда -M-W-

может связывать кольцо A и кольцо B с образованием  в направлении, таком же, что и сле-

ва направо, и с образованием  в направлении, противоположном слева направо.

Комбинация связывающих групп, заместителей и/или их вариантов позволена, только если такая комбинация будет приводить к стабильному соединению.

Если не отмечено иное, термин "гетеро" представляет собой гетероатом или гетероатомную группу (т.е. группу, содержащую гетероатом), включая атомы, за исключением углерода (C) и водорода (H), и

группы, содержащие такие гетероатомы, например, включая кислород (O), азот (N), серу (S), кремний (Si), германий (Ge), алюминий (Al), бор (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- и необязательно замещенный -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- или -S(=O)N(H)-.

Если не отмечено иное, термин "кольцо" относится к замещенному или незамещенному циклоалкилу, гетероциклоалкилу, циклоалкенилу, гетероциклоалкенилу, циклоалкинилу, гетероциклоалкинилу, арилу или гетероарилу. Указанное кольцо включает в себя моноциклическое, бициклическое, дициклическое, спирокольцо, конденсированное кольцо или кольцо с мостиковыми связями. Число атомов в кольце обычно определено как число членов, образующих кольцо. Например, "5-7-членное кольцо" относится к кольцу, образованному 5-7 атомами. Если не отмечено иное, кольцо необязательно содержит 1-3 гетероатома. Таким образом, "5-7-членное кольцо" включает в себя, например, фенил, пиридинил и пиперидинил. С другой стороны, термин "5-7-членный гетероцикл" включает в себя пиридил и пиперидинил, но не включает в себя фенил. Термин "кольцо" также включает в себя кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно кольцо, где каждое "кольцо" независимо соответствует вышеуказанному определению.

Если не отмечено иное, термин "гетероцикл" или "гетероциклил" относится к стабильному моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, содержащему гетероатом или гетероатомную группу, они могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ненасыщенными (ароматическими) и они содержат атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, которые независимо выбраны из группы, состоящей из N, O и S, где любой из вышеупомянутого гетероцикла может быть конденсирован с бензольным кольцом с образованием бициклического кольца. Атомы азота и атомы серы необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)_p, p представляет собой 1 или 2). Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, которые были определены в настоящем описании). Гетероцикл может быть присоединен к боковой группе любых гетероатомов или атомов углерода с образованием стабильной структуры. Если образованное соединение является стабильным, описанный в настоящем изобретении гетероцикл может быть замещен на своих атомах углерода или азота. Атомы азота в гетероцикле необязательно кватернизированы. Предпочтительным вариантом осуществления является тот, в котором общее число S и O атомов в гетероцикле более 1, такие гетероатомы не являются смежными друг с другом. Другим предпочтительным вариантом осуществления является тот, в котором общее число S и O атомов в гетероцикле не более 1. Используемый в настоящем описании термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" относится к стабильному 5-, 6-, 7-членному моноциклическому или бициклическому или 7-, 8-, 9- или 10-членному бициклическому ароматическому гетероциклилу, который содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, которые независимо выбраны из группы, состоящей из N, O и S. Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными (т.е. N или NR, если R представляет собой H или другие заместители, которые были определены в настоящем описании). Атомы азота и атомы серы необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)_p, p представляет собой 1 или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле не более 1. Кольца с мостиковыми связями также включены в определение гетероцикла. Если один или несколько атомов (т.е. C, O, N или S) соединены с двумя не смежными атомами углерода или атомами азота, образуется кольцо с мостиковыми связями. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. В кольце с мостиковыми связями заместитель в кольце также может располагаться на мостике.

Примеры гетероциклила включают в себя без ограничения: акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензомеркаптофуранил, бензомеркаптофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хромен, циннолинил, декагидрохинолинил, 2R,6R-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоалкенил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изоиндолил, изоиндолинил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, гидроксидиндолил, пиримидил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, бензоксантинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридоимидазолил, пиридил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-гиадиазинил, 1,2,3-гиадиазолил, 1,2,4-гиадиазолил, 1,2,5-гиадиазолил, 1,3,4-гиадиазолил, тиантренил, тиазил, изотиазолилттиенил, тиенооксазолил, тиенотиазолил, тиеноимидазолил, тиенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные кольцевые и спиро соединения.

Если не отмечено иное, термин "гидрокарбил" или его конкретные термины (такие как алкил, алкенил, алкинил, арил и так далее) сам по себе или как часть другого заместителя представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую группу углеводородов или их комбинацию, которая может

быть полностью насыщенной (такой как алкил) или моно- или полиненасыщенной (такой как алкенил, алкинил и арил), может быть монозамещенной или полизамещенной, может быть моновалентной (например, метил), двухвалентной (например, метилен) или многовалентной (например, метин), может включать в себя двухвалентные или многовалентные атомные группы и содержит конкретное число атомов углерода (например, C₁-C₁₂ представляет собой от 1 до 12 атомов углерода, C₁₋₁₂ выбран из C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂, и C₃₋₁₂ выбран из C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂). Термин "гидрокарбил" включает в себя без ограничения алифатический гидрокарбил и ароматический гидрокарбил. Алифатический гидрокарбил включает в себя неразветвленный и циклический алифатический гидрокарбил и конкретно включает в себя без ограничения алкил, алкенил и алкинил. Ароматический гидрокарбил включает в себя без ограничения 6-12-членный ароматический гидрокарбил, такой как фенил, нафтил и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления термин "гидрокарбил" представляет собой неразветвленную или разветвленную атомную группу или их комбинацию, что может быть полностью насыщенной, или моно-, или полиненасыщенной и может включать в себя двухвалентные и поливалентные группы. Примеры насыщенных углеводородных групп включают в себя без ограничения гомологи или изомеры метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, трет-бутила, изобутила, втор-бутила, циклогексила, (циклогексил)метила, циклопропилметила и н-амила, н-гексила, н-гептила, н-октила и т.п. Ненасыщенный гидрокарбил содержит одну или несколько двойных связей или тройных связей, и его примеры включают в себя без ограничения винил, 2-пропенил, бутенил, кротил, 2-изопентенил, 2-бутадиенил, 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), ацетенил, 1-пропинил и 3-пропинил, 3-бутинил и т.п. и высшие гомологи и изомеры.

Если не отмечено иное, термин "гетерогидрокарбил" или его конкретные термины (такие как гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил и т.п.) сам по себе или при объединении с другим термином представляет собой стабильную неразветвленную, разветвленную или циклическую углеводородную группу или их комбинацию, которая состоит из определенного числа атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома. Согласно некоторым вариантам осуществления термин "гетероалкил" сам по себе или при объединении с другим термином представляет собой стабильную неразветвленную или разветвленную углеводородную группу или их комбинацию, которая состоит из определенного числа атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома. Согласно типичному варианту осуществления гетероатом выбран из группы, состоящей из В, О, N и S, в которой атомы азота и серы необязательно окислены, и атомы азота необязательно кватернизированы. Гетероатомы или гетероатомные группы могут быть расположены в любых внутренних положениях гетерогидрокарбила, включая положение, в котором гидрокарбил присоединен к остатку молекулы. Тем не менее, термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкокси) принадлежит к обычным выражениям и относятся к таким алкильным группам, которые присоединены к остатку молекулы при помощи атома кислорода, аминогруппы или атома серы, соответственно. Примеры включают в себя без ограничения -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ и -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Главным образом два гетероатома могут быть смежными, такими как -CH₂-NH-OCH₃.

Если не отмечено иное, термины "циклогидрокарбил", "гетероциклогидрокарбил" или их конкретные термины (такие как арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклоалкинил и т.п.) сами по себе или при объединении с другими терминами соответственно представляют собой циклический "гидрокарбил" или "гетерогидрокарбил". Кроме того, что касается гетерогидрокарбила или гетероциклогидрокарбила (таких как гетероалкил и гетероциклоалкил), гетероатомы могут занимать положение, в котором гетероциклическое кольцо присоединено к оставшейся части молекулы. Примеры циклогидрокарбила включают в себя без ограничения циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т.п. Неограничивающие примеры гетероциклогидрокарбила включают в себя 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридинил), 1-пиперидил, 2-пиперидил, 3-пиперидил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуранил-дол-3-ил, тетрагидротиофен-2-ил, тетрагидротиофен-3-ил, 1-пиперазинил и 2-пиперазинил.

Если не отмечено иное, термин "алкил" относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному гидрокарбилу, который может быть монозамещенным (например, -CH₂F) или полизамещенным (например, -CF₃) и может быть моновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или поливалентным (например, метин). Примеры алкила включают в себя метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил и неопентил) и т.п. Например, термин "C₁₋₃ алкил" относится к алкилу, содержащему от 1 до 3 атомов углерода (такому как метил, этил, н-пропил, изопропил). Например, термин "C₁₋₆ алкил" относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода (такому как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, гексил, 2-метилпентил и т.п.).

Если не отмечено иное, циклоалкил включает в себя любой стабильный моноциклический или полициклический гидрокарбил, в котором любой атом углерода является насыщенным. Циклоалкил может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или поли-

валентным. Примеры циклоалкила включают в себя без ограничения циклопропил, норборнанил, [2.2.2]дициклооктан, [4.4.0]дициклодекан и т.п.

Если не отмечено иное, циклоалкенил включает в себя любой стабильный циклический или полициклический гидрокарбил, содержащий одну или несколько ненасыщенных двойных связей углерод-углерод в любом положении на кольце, которое может быть монозамещенным или полизамещенным, и может быть моновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры циклоалкенила включают в себя без ограничения циклопентенил, циклогексенил и т.п.

Если не отмечено иное, циклоалкинил включает в себя любой стабильный циклический или полициклический гидрокарбил, содержащий одну или несколько тройных связей углерод-углерод в любом положении на кольце, которое может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или поливалентным.

Если не отмечено иное, термин "галоген" per se или как часть другого заместителя относится к атому фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) или йода (I). Более того, подразумевается, что термин "галогеналкил" включает в себя моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, подразумевается, что термин "галоген(C₁-C₄)алкил" включает в себя без ограничения трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п. Если не отмечено иное, примеры галогеналкила включают в себя без ограничения трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил.

Термин "гетероалкил" представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, который предпочтительно содержит от 1 до 14 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, еще более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода и наиболее предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода в цепи, причем один или несколько атомов углерода замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из S, O и N. Приводимый в качестве примера гетероалкил включает в себя алкильные эфиры, вторичные алкиламины и третичные алкиламины, амиды, алкилсульфиды и т.п., включая алкокси, алкилтио, алкиламино. Если не отмечено иное, C₁₋₆ гетероалкил включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ гетероалкил, такой как C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкилтио и C₁₋₆ алкиламино.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Если не отмечено иное, C₁₋₆ алкокси означает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкокси. Примеры алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси и S-пентокси.

Если не отмечено иное, термин "арил" представляет собой полиненасыщенный ароматический углеводородный заместитель, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или поливалентным. Он может быть моноциклическим или полициклическим (например, 1-3 кольца; причем по меньшей мере одно кольцо является ароматическим). Они конденсированы вместе или соединены ковалентно. Арил предпочтительно содержит от 6 до 15 атомов углерода и более предпочтительно от 6 до 12 атомов углерода.

Термин "гетероарил" относится к арилу, содержащему от 1 до 4 гетероатомов. В приводимом в качестве примера варианте осуществления гетероаромат выбран из группы, состоящей из B, N, O и S, в которой атомы азота и серы необязательно окислены, и атомы азота необязательно квартернизированы. Гетероарил может быть соединен с оставшейся частью молекулы при помощи гетероатома.

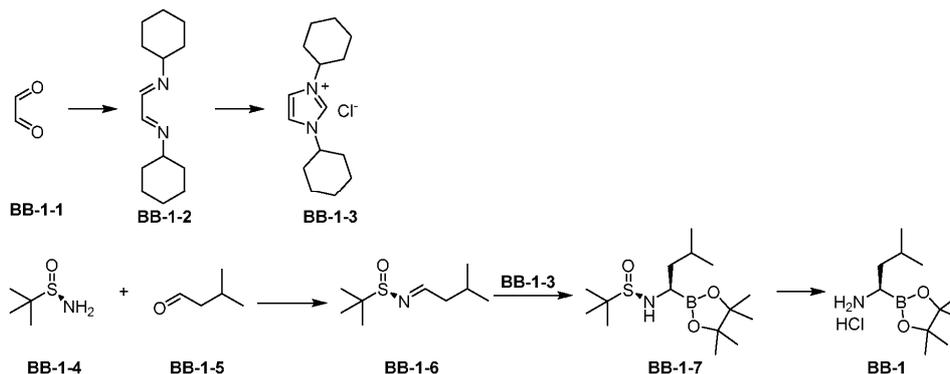
Неограничивающие примеры арила или гетероарила включают в себя фенил, нафтил, бифенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиразинил, оксазолил, фенилоксазолил, изоксазолил, тиазолил, фуранил, тиенил, пиридил, пиримидинил, бензотиазолил, пуридил, бензимидазолил, индолил, изохинолил, хиноксалинил, хинолил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуридил, 2-бензоимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместитель любой из вышеуказанных арильных и гетероарильных кольцевых систем выбран из описанных ниже приемлемых заместителей.

Если не отмечено иное, при использовании в комбинации с другими терминами (например, арилокси, арилтио, арилалкил) термин арил включает в себя арильное и гетероарильное кольцо, как определено выше. Таким образом, предусмотрено, что термин "аралкил" включает в себя такие ароматические группы (например, бензил, фенэтил, пиридилметил и т.п.), в которых арильная группа присоединена к алкильной группе, включая алкильную группу, в которой атом углерода (например, метилен) заменен, например, атомом кислорода, например, феноксиметил, 2-пиридилоксиметил, 3-(1-нафтилокси)пропил и т.п.

Термин "уходящая группа" относится к функциональной группе или атому, который может быть заменен другой функциональной группой или атомом путем реакции замещения (такой как реакция нуклеофильного замещения). В качестве примера типичные уходящие группы включают в себя трифлат; хлор, бром и йод; сульфонатную группу, такую как мезилат, тозилат, брозилат, пара-толуолсульфонат и т.п.; и ацилокси, такой как ацетокси, трифторацетокси и т.п.

Термин "защитная группа" включает в себя без ограничения "аминозащитную группу", "карбоксил-

Путь синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения BB-1-2

К раствору соединения BB-1-1 (50,00 г, 344,59 ммоль, 45,05 мл, 1,00 экв.) в DCM (300,00 мл) добавляли циклогексиламин (68,35 г, 689,18 ммоль, 78,56 мл, 2,00 экв.) и хлорид кальция (38,24 г, 344,59 ммоль, 1,00 экв.) в ледяной бане. Реакционную смесь нагревали, перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем перекристаллизовывали с применением метанола (50 мл) с получением соединения BB-1-2.

Стадия 2: Синтез соединения BB-1-3

К раствору N,N,N',N'-тетраметилдиаминометана (2,55 г, 24,96 ммоль, 3,40 мл, 1,10 экв.) в DCE (50,00 мл) добавляли ацетилхлорид (1,23 г, 24,96 ммоль, 1,10 экв.) по каплям в ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем к ней добавляли соединение BB-1-2 (5,00 г, 22,69 ммоль, 1,00 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, непрерывно перемешивали в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан:метанол = 50:1 - 20:1) с получением соединения BB-1-3.

Стадия 3: Синтез соединения BB-1-6

К раствору соединения BB-1-4 (25,00 г, 290,26 ммоль, 31,65 мл, 1,20 экв.) в DCM (600,00 мл) добавляли соединение BB-1-5 (30,00 г, 247,52 ммоль, 1,02 экв.), безводный сульфат магния (145,58 г, 1,21 моль, 5,00 экв) и пара-толуолсульфоновую кислоту (6,08 г, 24,19 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 40°C, непрерывно перемешивали в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир: этилацетат = 100:1 - 20:1) с получением соединения BB-1-6.

Стадия 4: Синтез соединения BB-1-7

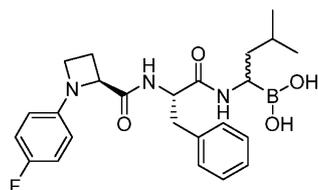
К раствору соединения BB-1-6 (38,00 г, 200,72 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (300,00 мл) добавляли бис(пинаколято)дифторборон (56,07 г, 220,79 ммоль, 1,10 экв.), соединение BB-1-3 (2,70 г, 10,04 ммоль, 0,05 экв.) и трет-бутилат натрия (5,79 г, 60,22 ммоль, 0,30 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч под защитным действием газообразного азота, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир:этилацетат = 100:1 - 20:1) с получением соединения BB-1-7.

Стадия 5: Синтез соединения BB-1

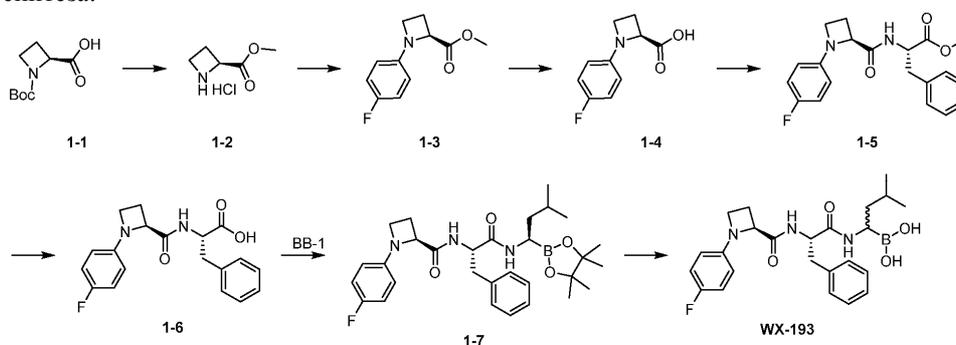
К раствору соединения BB-1-7 (46,00 г, 144,97 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (120,00 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 М, 80,00 мл, 2,21 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли смесь растворителей петролейного эфира и этилацетата (петролейный эфир:этилацетат = 5:1, 100 мл), перемешивали в течение 15 мин, а затем фильтровали. Фильтратный кек промывали метил-трет-бутиловым эфиром (100 мл) с получением соединения BB-1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.97 (s, 3H), 2.62-2.66 (m, 1H), 1.51-1.72 (m., 1H), 1.43-1.50 (m., 2H), 1.23 (s, 12H), 0.85 (d, J= 6.4 Гц, 6H).

Пример 1



Путь синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 1-2

К перемешиваемому раствору соединения 1-1 (15,00 г, 74,55 ммоль, 1,00 экв.) и метанола (150,00 мл) добавляли TMSCl (40,49 г, 372,75 ммоль, 47,08 мл, 5,00 экв.) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч под защитным действием газообразного азота. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, т.е. соединения 1-2.

¹H ЯМР: (400 МГц, METHANOL-d₄) δ 5.18 (t, J=9.03 Гц, 1H), 4.15 (q, J=9.29 Гц, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 3H), 2.60-2.87 (m, 1H), 2.60-2.87 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез соединения 1-3

К раствору пара-фторфенилбороновой кислоты (2,21 г, 15,83 ммоль, 1,20 экв.) в ацетонитриле (35,00 мл) добавляли соединение 1-2 (2,00 г, 13,19 ммоль, 1,00 экв., гидрохлорид), 4Å молекулярное сито (1,00 г), Cu(OAc)₂ (2,64 г, 14,51 ммоль, 1,10 экв.) и ТЕА (5,34 г, 52,76 ммоль, 7,32 мл, 4,00 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80°C и непрерывно перемешивали в течение 12 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения 1-3.

¹H ЯМР:(400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 6.87-6.97 (m, 2H), 6.44-6.52 (m, 2H), 4.45 (dd, J=7.65, 8.66 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J=3.76, 6.78, 8.53 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62-3.71 (m, 1H), 2.49-2.69 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 210,0 [M+1].

Стадия 3: Синтез соединений 1-4

К раствору соединения 1-3 (400,00 мг, 1,91 ммоль, 1,00 экв.) в смеси метанола (2,00 мл), тетрагидрофурана (2,00 мл) и воды (1,00 мл) добавляли LiOH·H₂O (401,11 мг, 9,56 ммоль, 5,00 экв.) в ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем доводили до значения pH = 3 при помощи 1 н разбавленной хлористоводородной кислоты. Затем раствор смеси концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 1-4, который использовали сразу на следующей стадии. MS (ESI) m/z: 195,9 [M+1].

Стадия 4: Синтез соединения 1-5

К раствору соединения 1-4 (370,00 мг, 1,90 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (5,00 мл) добавляли метилфенилаланината гидрохлорид (491,75 мг, 2,28 ммоль, 1,20 экв.), TBUTU (732,06 мг, 2,28 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (982,22 мг, 7,60 ммоль, 1,33 мл, 4,00 экв.) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при от -10°C до 0°C в течение 1 ч, а затем к ней добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом, а органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир: этилацетат = 1:1) с получением соединения 1-5.

¹H ЯМР: (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.21-7.33 (m, 4H), 7.13-7.19 (m, 2H), 6.87-6.95 (m, 2H), 6.38-6.46 (m, 2H), 4.88-4.96 (m, 1H), 4.20 (dd, J=7.78, 9.03 Гц, 1H), 3.82 (ddd, J=3.39, 6.96, 8.47 Гц, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.29 (dd, J=5.65, 13.93 Гц, 1H), 3.07 (dd, J=7.78, 14.05 Гц, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H) MS (ESI) m/z: 357,1 [M+1].

Стадия 5: Синтез соединения 1-6

К раствору соединения 1-5 (500,00 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) в смеси THF (2,00 мл), MeOH (2,00 мл)

и H₂O (1,00 мл) добавляли LiOH·H₂O (293,72 мг, 7,00 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем доводили до значения pH=3 при помощи 1 н разбавленной хлористоводородной кислоты. Полученный раствор смеси концентрировали, а затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 1-6, которое использовали сразу на следующей стадии. MS (ESI) m/z: 343,1 [M+1].

Стадия 6: Синтез соединения 1-7

К раствору соединения 1-6 (250,00 мг, 730,23 мкмоль, 1,00 экв.) в DMF (5,00 мл) добавляли соединение ВВ-1 (218,70 мг, 876,27 мкмоль, 1,20 экв., HCl), ТВТУ (304,80 мг, 949,29 мкмоль, 1,30 экв.) и DIEA (377,50 мг, 2,92 ммоль, 510,13 мкл, 4,00 экв.) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при от -10°C до 0°C в течение 1 ч, а затем к ней добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 1-7. MS (ESI) m/z: 538,3 [M+1].

Стадия 7: Синтез соединения WX-193

К раствору соединения 1-7 (390,00 мг, 725,62 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (5,00 мл) добавляли изобутилбороновую кислоту (517,79 мг, 5,08 ммоль, 7,00 экв.) и водный раствор HCl (1 М, 51,87 мкл, 2,00 экв.) в ледяной бане. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и непрерывно перемешивали в течение 4 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем отделяли и очищали методом препаративной HPLC (0,225% FA), а затем методом SFC с получением соединения WX-193.

¹H ЯМР: (400 МГц, METHANOL-d₄) δ 7.33 - 7.14 (m, 5H), 6.86 (br t, J=8.7 Гц, 2H), 6.63 - 6.45 (m, 2H), 4.77 (brt, J=8.0 Гц, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.17 - 2.97 (m, 4H), 2.65 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 2.24 - 1.98 (m, 2H), 1.34 (dt, J=6.7, 13.2 Гц, 1H), 1.13 (br t, J=7.4 Гц, 2H), 0.83 (br t, J=6.7 Гц, 6H)₀ MS (ESI) m/z: (M-17)438,2.

Способ разделения методом SFC:

Колонка: AD 250 мм×30 мм, 5 мкм

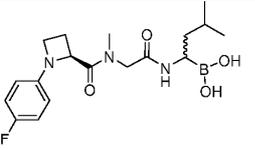
Подвижная фаза: А: диоксид углерода; В: этанол (содержащий 0,1% водного аммиака), градиент элюирования В%: 15% ~ 15%

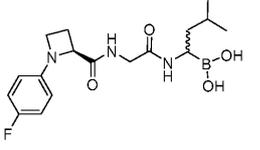
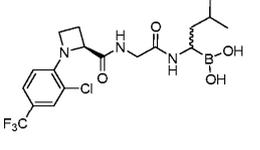
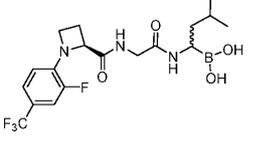
Скорость потока: 50 мл/мин

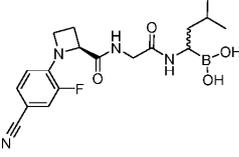
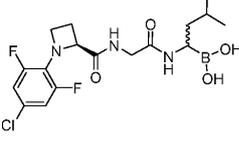
Температура колонки: 40°C

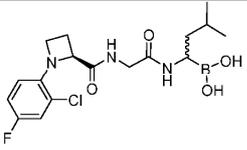
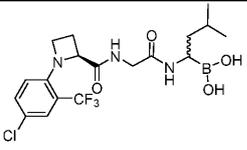
Соединение WX-193 было вторым пиком в высокоэффективной хиральной жидкостной колоночной хроматографии.

Соединения WX-268, WX-301, WX-351, WX-355, WX-365, WX-373, WX-381 и WX-385 синтезировали с применением того же способа, и условия разделения следующие:

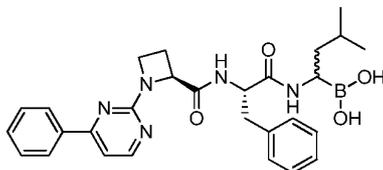
№ соединения	Структура соединения	MS-17	¹ Н ЯМР	Условия разделения
WX-2 68		362.1	¹ Н ЯМР (400 МГц, METHANOL-d ₄) δ 6.91 (br s, 2H), 6.49 (br s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.00-4.40 (m, 1H), 3.50-3.97 (m, 2H), 2.95-3.19 (m, 3H), 2.69 (br s, 1H), 2.49 (br s, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.59 (br s, 3H), 0.93 (br s, 9H)	Разделение методом SFC, колонка: OJ (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол, градиент элюирования В%: 15%-15%; скорость потока: 60 мл/мин, его пиковое положение было вторым пиком в высокоэффективной хиральной жидкостной колоночной хроматографии.

WX-3 01		348.0	^1H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d ₄) δ 6.76-6.93 (m, 2H), 6.63 (br d, J=4.52 Гц, 2H), 4.59 (br s, 5H), 4.08 (br d, J=10.29 Гц, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.07-2.40 (m, 2H), 1.52-1.75 (m, 1H), 1.31 (br d, J=16.81 Гц, 2H), 0.80-0.97 (m, 6H)	Разделение методом SFC, колонка: AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол, градиент элюирования В%: 25%-25%; скорость потока: 50 мл/мин; его пиковое положение было вторым пиком в высокоэффективной хиральной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 51		432.1	^1H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d ₄) δ 7.38-7.57 (m, 2H), 6.69 (br d, J=8.53 Гц, 1H), 4.41-4.55 (m, 1H), 4.01-4.18 (m, 3H), 2.59-2.84 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 1H), 1.53-1.73 (m, 1H), 1.27-1.43 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.78 Гц, 6H)	Разделение методом препаративной HPLC, колонка: Xtimate C18 d, 150×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: метанол, градиент элюирования В%: 70%-100%, время его удержания составляло 13 мин при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 55		416.1	^1H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d ₄) δ 7.16-7.42 (m, 2H), 6.59-6.80 (m, 1H), 4.56-4.77 (m, 1H),	Разделение методом препаративной HPLC, колонка: Xtimate C18 d, 150×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А:

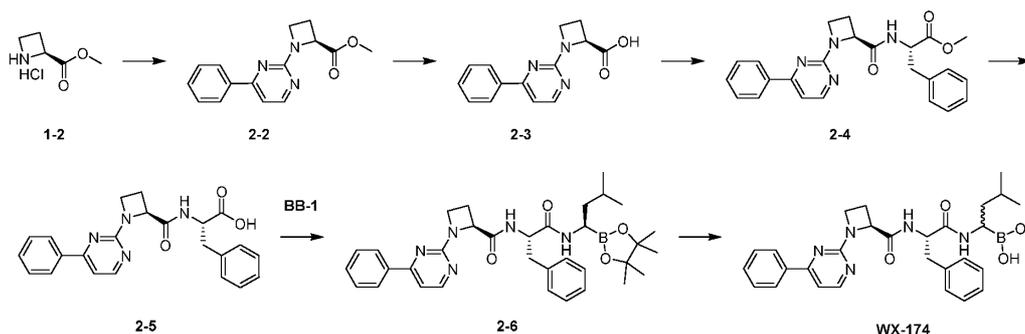
			3.96-4.33 (m, 4H), вода (0,225% FA), В: 2.42-2.81 (m, 3H), 1.64 (br ацетонитрил, градиент dd, J=6.53, 13.55 Гц, 1H), элюирования В%: 1.20-1.48 (m, 2H), 0.92 (br 75%-85%, время его d, J=5.52 Гц, 6H) удержания составляло 13,0 мин при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 65		372.9	¹ H ЯМР (400 МГц, Разделение методом METHANOL-d4) δ SFC, колонка: AS (250 7.28-7.44 (m, 2H), 6.64 (t, мм×30 мм, 5 мкм); J=8.78 Гц, 1H), 4.73-4.80 подвижная фаза: А: (m, 2H), 3.96-4.32 (m, диоксид углерода, В: 4H), 2.62-2.81 (m, 2H), этанол, градиент 2.38-2.57 (m, 1H), 1.64 элюирования В%: (qd, J=6.86, 13.55 Гц, 1H), 15%-15%; его пиковое 1.23-1.43 (m, 2H), 0.93 (d, положение было J=6.53 Гц, 6H) вторым пиком в высокоэффективной хиральной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 73		400.1	¹ H ЯМР (400 МГц, Разделение методом METHANOL-d4) δ препаративной HPLC, 6.81-7.05 (m, 2H), колонка: Xtimate C18 4.30-4.43 (m, 1H), 150×25 мм, 5 мкм; 3.94-4.35 (m, 4H), подвижная фаза: А: 2.52-2.81 (m, 2H), вода (0,225% FA), В: 2.32-2.50 (m, 1H), 1.64 метанол, градиент (qd, J=6.72, 13.46 Гц, 1H), элюирования В%: 1.26-1.49 (m, 2H), 0.93 72%-82%, время его (dd, J=2.26, 6.53 Гц, 6H) удержания составляло 12,0 мин при способе

				высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 81		381.9	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d4) δ 7.08 (dd, J=2.76, 8.28 Гц, 1H), 6.88-7.00 (m, 1H), 6.61 (dd, J=5.02, 9.03 Гц, 1H), 4.60 (br t, J=8.28 Гц, 1H), 4.30-4.43 (m, 1H), 4.03-4.17 (m, 2H), 3.79 (q, J=7.86 Гц, 1H), 2.35-2.79 (m, 3H), 1.56-1.73 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 2H), 0.91 (d, J=6.53 Гц, 7H)	Разделение методом препаративной HPLC, Колонка: Xtimate C18 150×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: метанол, градиент элюирования В%: 65%-85%, время его удержания составляло 13,0 мин при способе
WX-3 85		432.1	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d4) δ 7.29-7.59 (m, 2H), 6.62 (d, J=9.03 Гц, 1H), 4.54-4.78 (m, 1H), 4.26 (br s, 1H), 3.84-4.15 (m, 3H), 2.52-2.82 (m, 2H), 2.32-2.49 (m, 1H), 1.63 (td, J=6.71, 13.18 Гц, 1H), 1.23-1.42 (m, 2H), 0.91 (br d, J=6.27 Гц, 6H)	Разделение методом препаративной HPLC, колонка: Xtimate C18 150×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: метанол, градиент элюирования В%: 70%-100%, время его удержания составляло 9,5 мин при способе

Пример 2



Путь синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 2-2

К раствору соединения 1-2 (1,00 г, 6,60 ммоль, 1,00 экв.) и 2-хлор-4-фенилпиримидина (1,26 г, 6,60 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (20,00 мл) добавляли DIPEA (2,56 г, 19,80 ммоль, 3,46 мл, 3,00 экв.) и Na₂CO₃ (2,10 г, 19,80 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 12 ч. Затем растворитель удаляли ротационным выпариванием при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный остаток отделяли методом препаративной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением соединения 2-2. MS (ESI) m/z: 269,9 [M+1].

Стадия 2: Синтез соединения 2-3

К раствору соединения 2-2 (150,00 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.) в смеси MeOH (3,00 мл) и H₂O (0,50 мл) добавляли LiOH·H₂O (23,37 мг, 0,57 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем доводили до значения pH=6-7 при помощи 1 н разбавленной хлористоводородной кислоты. Полученный раствор смеси концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 2-3, которое использовали сразу на следующей стадии. MS (ESI) m/z: 255,9 [M+1].

Стадия 3: Синтез соединения 2-4

К раствору соединения 2-3 (150,00 мг, 0,59 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (2,00 мл) добавляли метилфенилаланината гидрохлорид (126,37 мг, 0,71 ммоль, 1,20 экв.), TBTU (377,34 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.) и DIPEA (303,77 мг, 2,35 ммоль, 0,41 мл, 4,00 экв.) при -20°C. Реакционную смесь перемешивали при от -20°C до 0°C в течение 2 ч, а затем к ней добавляли воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем отделяли и очищали методом препаративной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением соединения 2-4.

Стадия 4: Синтез соединения 2-5

К раствору соединения 2-4 (250,00 мг, 600,28 мкмоль, 1,00 экв.) в смеси воды (1,00 мл) и MeOH (2,00 мл) добавляли LiOH·H₂O (75,56 мг, 1,80 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем доводили до значения приблизительно pH=3 при помощи 1 н разбавленной хлористоводородной кислоты. Полученный раствор смеси концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 2-5, которое использовали сразу на следующей стадии. MS (ESI) m/z: 403,5 [M+1].

Стадия 5: Синтез соединения 2-6

К раствору соединения 2-5 (260,00 мг, 646,06 мкмоль, 1,00 экв.) в DMF (5,00 мл) добавляли соединение ВВ-1 (193,49 мг, 775,27 мкмоль, 1,20 экв.), TBTU (311,15 мг, 969,09 мкмоль, 1,50 экв.) и DIPEA (333,99 мг, 2,58 ммоль, 451,33 мкл, 4,00 экв.) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при от -10°C до 0°C в течение 1 ч, а затем к ней добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 2-6. MS (ESI) m/z: 599,2 [M+1].

Стадия 6: Синтез соединения WX-174

К раствору соединения 2-6 (380,00 мг, 634,88 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (3,00 мл) добавляли изобутилбороновую кислоту (478,92 мг, 4,70 ммоль, 7,40 экв.) и водный раствор HCl (1 М, 1,27 мл, 2,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при от 0 до 20°C в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем отделяли методом препаративной HPLC (0,225% FA) с получением соединения WX-174.

¹H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d₄) δ 8.38 (br d, J=5.3 Гц, 1H), 8.21-8.03 (m, 2H), 7.59-7.45 (m, 3H),

7.36-7.05 (m, 6H), 4.20-3.95 (m, 2H), 3.23-2.93 (m, 2H), 2.67-2.44 (m, 2H), 2.23 (br s, 1H), 1.49-1.07 (m, 3H), 0.83 (br t, J=6.0 Гц, 6H). MS (ESI) m/z: 497,9 [M-17].

Способ анализа методом SFC соединения WX-174:

Колонка: AS 150 мм×4,6 мм, 5 мкм

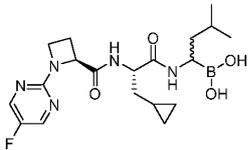
Подвижная фаза: А: диоксид углерода; В: этанол (содержащий 0,05% диэтанолamina), градиент элюирования В%: 5% ~ 40%

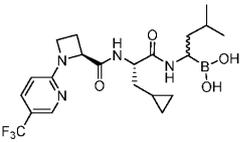
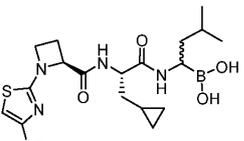
Скорость потока: 3 мл/мин

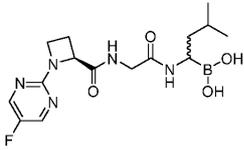
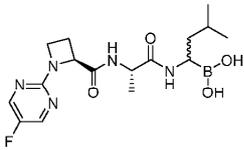
Температура колонки: 40°C

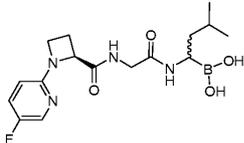
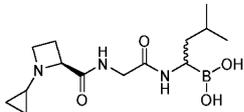
Время удерживания соединения WX-174 составляло 2,592 мин при высокоэффективной хиральной жидкостной колоночной хроматографии.

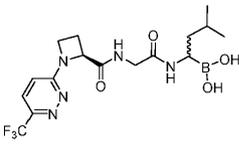
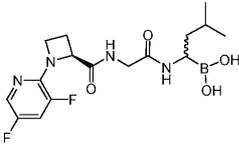
Соединения WX-260, WX-306, WX-308, WX-311, WX-313, WX-317, WX-319, WX-327, WX-329, WX-367, WX-379, WX-387 и WX -393 синтезировали с применением того же способа и условия их разделения следующие:

№ соединения	Структура соединения	MS-17	¹ HЯМР	Условия разделения
WX-260		404.2	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d4) δ 8.17 (s, 2H), 4.52-4.66 (m, 2H), 3.88-3.95 (m, 2H), 3.15 (td, J=1.54, 3.20 Гц, 1H), 2.24-2.60 (m, 3H), 1.61-1.76 (m, 1H), 1.43-1.55 (m, 2H), 1.12-1.23 (m, 2H), 0.76 (d, J=6.53 Гц, 6H), 0.56-0.67 (m, 1H), 0.24-0.41 (m, 2H), -0.08-0.06 (m, 2H).	Разделение методом препаративной HPLC, колонка: Xtimate C18 150 мм×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: метанол, градиент элюирования В%: 60%-80%, время его удержания составляло 7,0 мин при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.

WX-3 06		452.9	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d ₄) δ 8.35 (s, 1H), 7.98-8.12 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> =9.29 Гц, 1H), 5.11-5.24 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 1H), 4.18-4.41 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 1H), 2.75 (br dd, <i>J</i> =6.27, 8.78 Гц, 1H), 2.48-2.62 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 2H), 1.26-1.42 (m, 2H), 0.89-0.96 (m, 6H), 0.74-0.87 (m, 1H), 0.43-0.59 (m, 2H), 0.13-0.24 (m, 2H)	Разделение методом δ препаративной HPLC, колонка: Phenomenex Synergi C18 (150 мм×30 мм, 4 мкм); подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: метанол, градиент элюирования В%: 70%-85%, 10 мин); скорость потока: 25 мл/мин, время его удержания составляло 2,8 мин при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 08		459.1	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d ₄) δ 7.38 (s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.69 (t, <i>J</i> =7.28 Гц, 1H), 4.08-4.19 (m, 1H), 4.03 (q, <i>J</i> =7.61 Гц, 1H), 2.67-2.79 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 2H), 1.31-1.38 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 6H), 0.73-0.85 (m, 1H), 0.40-0.57 (m, 2H), 0.11-0.20 (m, 2H)	Разделение методом δ препаративной HPLC, колонка: Phenomenex Synergi C18 (150 мм×30 мм, 4 мкм); подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: метанол, градиент элюирования В%: 70%-85%, 10 мин); скорость потока: 25 мл/мин, время его удержания составляло 2,8 мин

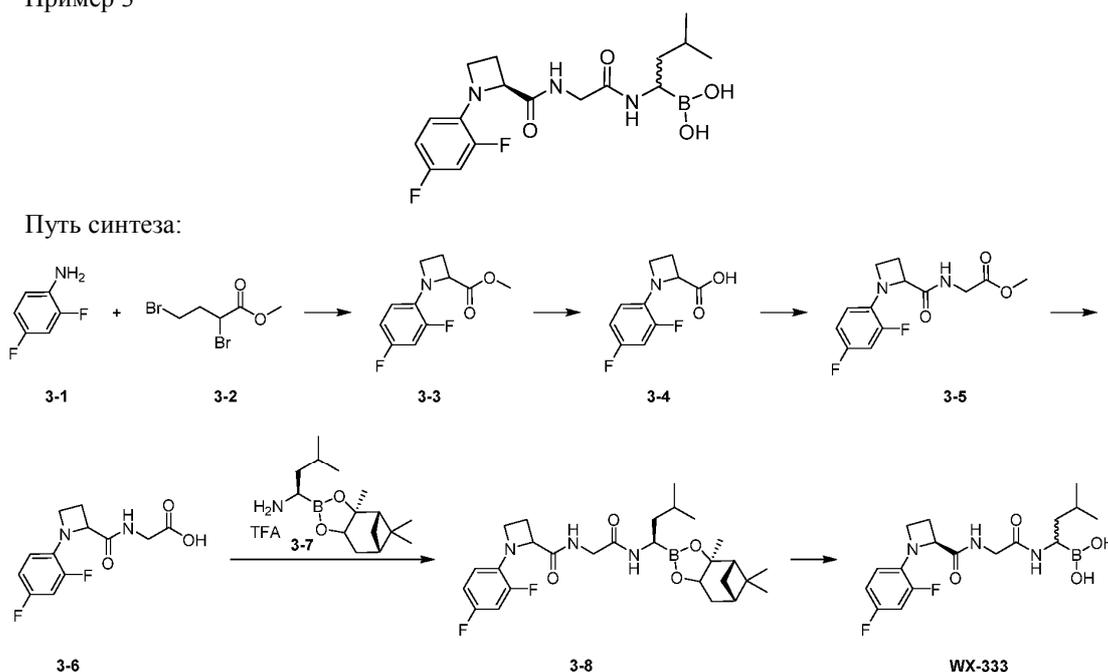
				при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 11		350.2	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТHANOL- d_4) δ 8.35 (s, 2H), 4.76 (dd, $J=6.78$, 9.29 Гц, 1H), 4.03-4.17 (m, 4H), 2.74 (br t, $J=7.65$ Гц, 1H), 2.57-2.69 (m, 1H), 2.46 (qd, $J=7.72$, 10.98 Гц, 1H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.31-1.41 (m, 2H), 0.92 (d, $J=6.53$ Гц, 6H)	Разделение методом препаративной HPLC, колонка: Phenomenex Synergi C18 150 мм×30 мм, 4 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: метанол, градиент элюирования В%: 50%-75%, время его удержания составляло 7,5 мин при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 13		364.1	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТHANOL- d_4) δ 8.36 (s, 2H), 4.61-4.84 (m, 2H), 4.05-4.16 (m, 2H), 2.38-2.80 (m, 3H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.48 (d, $J=7.28$ Гц, 3H), 1.29-1.40 (m, 2H), 0.95 (d, $J=6.53$ Гц, 7H).	Разделение методом SFC, колонка: AD (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол, градиент элюирования В%: 15%-15%; его пиковое положение было вторым пиком в

				высокоэффективной хиральной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 17		349.1	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d4) δ: 7.98 (br s, 1H), 7.47 (dt, J=2.89, 8.60 Гц, 1H), 6.57 (dd, J=3.51, 9.03 Гц, 1H), 4.64 (br t, J=8.28 Гц, 1H), 4.05-4.25 (m, 2H), 3.90 (q, J=7.86 Гц, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.42-2.67 (m, 2H), 1.57-1.75 (m, 1H), 1.36 (br t, J=7.03 Гц, 2H), 1.15 (d, J=6.27 Гц, 1H), 0.93 (br d, J=6.53 Гц, 6H)	Разделение методом SFC, колонка: Chiralpak AS-H 250 мм×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол (содержащий 0,1% NH ₃ ·H ₂ O), градиент элюирования V%: его 20%-20%; пиковое положение было вторым пиком в высокоэффективной хиральной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 19		294.1	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d4) δ: 4.03-4.25 (m, 2H), 3.87-3.98 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.33-2.46 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 2H), 1.58-1.78 (m, 1H), 1.30-1.46 (m, 3H), 1.16-1.24 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 6H)	Разделение методом препаративной HPLC, колонка: DuraShell 150 мм×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: ацетонитрил, градиент элюирования V%: время его 0%-30%,

			2H), 0.94 (br d, J=6.27 Гц, 6H)	55%-80%, время его удержания составляло 9,2 мин при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 67		400.1	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d4) δ 7.77 (dd, J=2.38, 9.41 Гц, 1H), 7.03 (d, J=9.29 Гц, 1H), 4.95-5.06 (m, 1H), 4.07-4.29 (m, 4H), 2.53-2.86 (m, 3H), 1.61-1.80 (m, 1H), 1.27-1.49 (m, 2H), 0.86-1.00 (m, 6H)	Разделение методом препаративной HPLC, колонка: Xtimate C18 150 мм×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: метанол, градиент элюирования В%: 55%-85%, время его удержания составляло 13,0 мин при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.
WX-3 79		367.1	¹ H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d4) δ 7.89 (br s, 1H), 7.43 (br t, J=9.54 Гц, 1H), 4.78-4.83 (m, 1H), 3.96-4.24 (m, 4H), 2.74 (br s, 1H), 2.63 (br d, J=7.03 Гц, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H), 1.65 (br d, J=6.02 Гц, 1H),	Разделение методом препаративной HPLC, колонка: Xtimate C18 (150 мм×25 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: диоксид углерода, В: этанол, градиент элюирования В%: 55%-85%, 9,5 мин);

			0.80-1.03 (m, 6H)	64%-74%, время его удержания составляло 12,0 мин при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.
--	--	--	-------------------	---

Пример 3



Стадия 1: Синтез соединения 3-3

К раствору соединения 3-1 (10 г, 77,46 ммоль, 1,00 экв.) и соединения 3-2 (20,13 г, 77,46 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (200 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (22,02 г, 170,40 ммоль, 2,20 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и далее добавляли к этилацетату. Органический слой далее промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения 3-3. MS (ESI) *m/z*: 227,9 [M+1].

Стадия 2: Синтез соединения 3-4

К раствору соединения 3-3 (7,2 г, 31,69 ммоль, 1,00 экв.) в смеси метанола (20 мл), тетрагидрофурана (20 мл) и воды (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (6,65 г, 158,45 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и этилацетатом, и разделяли на слои. Водный слой доводили до значения pH = 6 при помощи 1 н хлористоводородной кислоты, а затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 3-4, которое использовали сразу на следующей стадии. MS (ESI) *m/z*: 213,9 [M+1].

Стадия 3: Синтез соединения 3-5

К раствору соединения 3-4 (1,5 г, 7,04 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл) добавляли глицин-метилового сложного эфира гидрохлорид (1,06 г, 8,44 ммоль, 1,20 экв., гидрохлорид), TBTU (2,71 г, 8,44 ммоль, 1,20 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (3,64 г, 28,15 ммоль, 4,90 экв.) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при от -10°C до 0°C в течение 3 ч, а затем разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный

эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения 3-5. MS (ESI) m/z: 284,9 [M+1].

Стадия 4: Синтез соединения 3-6:

К раствору соединения 3-5 (0,5 г, 1,76 ммоль, 1,00 экв.) в смеси тетрагидрофурана (2 мл), метанола (2 мл) и воды (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (369,03 мг, 8,79 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при от 0°C до 20°C в течение 2 ч, а затем концентрировали, разбавляли водой (3 мл) и разделяли на слои. Водный слой доводили до значения pH = 6 при помощи 1 н хлористоводородной кислоты, а затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 3-6, которое использовали сразу на следующей стадии. MS (ESI) m/z: 270,9 [M+1]

Стадия 5: Синтез соединения 3-8

К раствору соединения 3-6 (0,26 г, 962,14 мкмоль, 1,00 экв.), соединения 3-7 (437,84 мг, 1,15 ммоль, 1,20 экв.) и ТВТУ (370,71 мг, 1,15 ммоль, 1,20 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (273,56 мг, 2,12 ммоль, 2,20 экв.) при -10°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и непрерывно перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением соединения 3-8. MS (ESI) m/z: 518,2 [M+1]

Стадия 6: Синтез соединения WX-333

К раствору соединения 3-8 (0,17 г, 328,56 мкмоль, 1,00 экв.) в смеси метанола (4 мл) и н-гексана (6 мл) добавляли изобутилбороновую кислоту (234,45 мг, 2,30 ммоль, 7,00 экв.) и 1 М HCl (1,31 мл, 4,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, непрерывно перемешивали в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной HPLC, а затем отделяли методом SFC с получением соединения WX-333.

¹H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d₄) δ 6.83 (br s, 2H), 6.61 (br s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.10 (br s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 2.75 (br s, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.30 (br s, 2H), 0.92 (br s, 6H)_O
MS (ESI) m/z: 366.1 [M-17].

Способ разделения методом препаративной HPLC соединения WX-333:

Колонка: Xtimate C18 150×25 мм, 5 мкм;

Подвижная фаза: вода (0,225%FA)-MeOH

Время удерживания: 9,5 мин

Способ разделения методом препаративной SFC соединения WX-333:

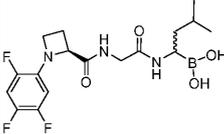
Колонка: C2 250 мм×30 мм, 10 мкм

Подвижная фаза: А: диоксид углерода; В: метанол, градиент элюирования В%: 30%-30%

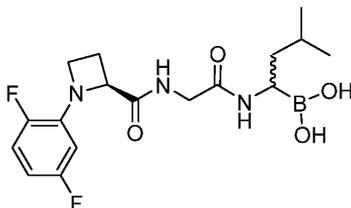
Скорость потока: 60 мл/мин

Пиковое положение соединения WX-333 было вторым пиком при высокоэффективной хиральной жидкостной колоночной хроматографии.

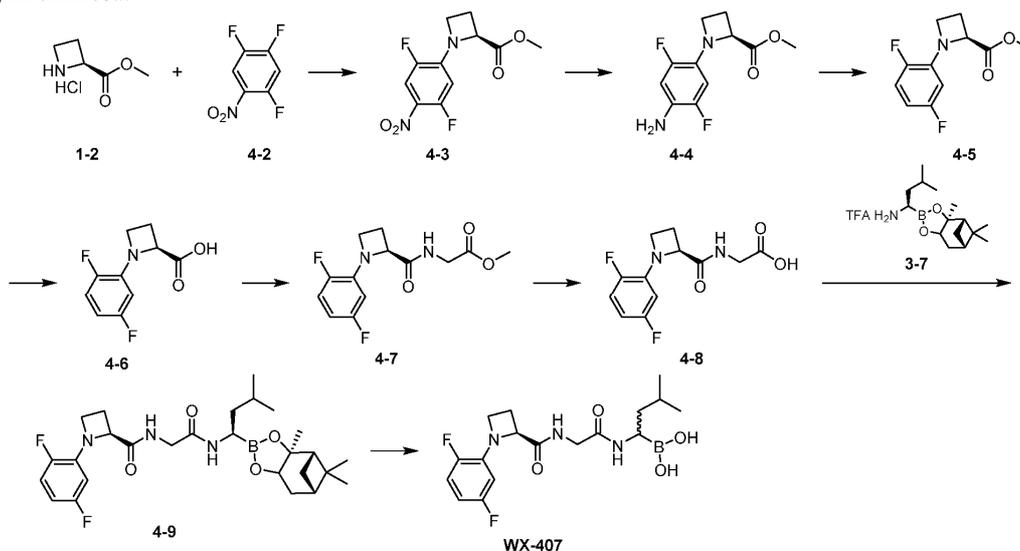
Соединение WX-391 синтезировали с применением того же способа и условия его разделения следующие:

№ соединения	Структура соединения	MS-17	¹ НЯМР	Условия разделения
WX-391		384.1	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТHANOL-d ₄) δ 7.06 (dt, J=7.28, 11.17 Гц, 1H), 6.53 (td, J=7.94, 11.73 Гц, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.54 (br t, J=8.16 Гц, 1H), 4.03-4.17 (m, 3H), 3.87 (q, J=7.53 Гц, 1H), 2.67-2.81 (m, 1H), 2.36-2.67 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 1H), 1.26-1.43 (m, 3H), 0.93 (dd, J=1.63, 6.65 Гц, 6H)	Разделение методом препаративной HPLC, колонка: Xtimate C18 150×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: метанол, градиент элюирования: В%: 52%-82%, время его удержания составляло 7,0 мин при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.

Пример 4



Путь синтеза:



Стадия 1: Синтез соединения 4-3:

К раствору соединения 4-2 (4,37 г, 24,68 ммоль, 2,84 мл, 1,00 экв.) в DMSO (40 мл) добавляли соединение 1-2 (5 г, 32,98 ммоль, 1,34 экв.) и DIEA (9,57 г, 74,03 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь нагревали до 110°C и непрерывно перемешивали в течение 3 ч, а затем к ней добавляли воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Получен-

ный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 5:1) с получением соединения 4-3. MS (ESI) m/z: 272,9 [M+1].

Стадия 2: Синтез соединения 4-4

К раствору соединения 4-3 (5,2 г, 19,10 ммоль, 1,00 экв.) в THF (50 мл) добавляли 10% Pd/C (1 г, 9,55 ммоль, 0,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционная смесь реагировала в атмосфере H₂ (15 фунт/кв.дюйм) в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир:этилацетат = 1:0 - 1:1) с получением соединения 4-4. MS (ESI) m/z: 242,9 [M+1].

Стадия 3: Синтез соединения 4-5

К раствору соединения 4-4 (3,2 г, 13,21 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (30,00 мл) добавляли фторборную кислоту (7,73 г, 42,28 ммоль, содержащее 48%, 3,20 экв.) и изоамилнитрит (1,70 г, 14,53 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, а затем к ней добавляли воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир:этилацетат = 1:0 - 3:1) с получением соединения 4-5. MS (ESI) m/z: 228,3 [M+1].

Стадия 4: Синтез соединения 4-6

К раствору соединения 4-5 (1,1 г, 4,84 ммоль, 1,00 экв.) в смеси THF (4,00 мл), MeOH (4,00 мл) и H₂O (2,00 мл) добавляли LiOH·H₂O (1,02 г, 24,21 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, непрерывно перемешивали в течение 1 ч, а затем доводили до значения приблизительно pH = 5 при помощи 1 н разбавленной хлористоводородной кислоты. Полученный раствор смеси концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу объединяли и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 4-6, которое использовали сразу на следующей стадии. MS (ESI) m/z: 214,0 [M+1].

Стадия 5: Синтез соединения 4-7

К раствору соединения 4-6 (0,68 г, 3,19 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10,00 мл) добавляли глицинметилового сложного эфира гидрохлорид (480,59 мг, 3,83 ммоль, 1,20 экв.), TBTU (1,23 г, 3,83 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (1,65 г, 12,76 ммоль, 4,00 экв.) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при от -10°C до 0°C в течение 0,5 ч, а затем к ней добавляли 15 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир: этилацетат = 1:0 - 3:1) с получением соединения 4-7. MS (ESI) m/z: 284,9 [M+1].

Стадия 6: Синтез соединения 4-8

К раствору соединения 4-7 (0,5 г, 1,76 ммоль, 1,00 экв.) в смеси THF (2,00 мл), MeOH (2,00 мл) и H₂O (1,00 мл) добавляли LiOH·H₂O (369,03 мг, 8,79 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, непрерывно перемешивали в течение 1 ч, а затем доводили до значения приблизительно pH = 5 при помощи 1 н разбавленной хлористоводородной кислоты. Полученный раствор смеси концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу объединяли и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 4-8, которое использовали сразу на следующей стадии. MS (ESI) m/z: 270,9 [M+1].

Стадия 7: Синтез соединения 4-9

К раствору соединения 4-8 (0,5 г, 1,85 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (8,00 мл) добавляли соединение 3-7 (841,99 мг, 2,22 ммоль, 1,20 экв.), TBTU (712,90 мг, 2,22 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (526,08 мг, 4,07 ммоль, 2,20 экв.) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при от -10°C до 0°C в течение 0,5 ч, а затем к ней добавляли 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 4-9. MS (ESI) m/z: 518,2 [M+1].

Стадия 8: Синтез соединения WX-407

К раствору соединения 4-9 (0,42 г, 811,73 мкмоль, 1,00 экв.) в смеси MeOH (3,00 мл) и н-гексана (3,00 мл) добавляли изобутилбороновую кислоту (579,23 мг, 5,68 ммоль, 7,00 экв.) и HCl (1 М, 1,62 мл, 2,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и непрерывно перемешивали в течение 12 ч, а затем к ней добавляли 5,00 мл н-гексана. Полученный раствор смеси экстрагировали MeOH (10 мл). Слой метанола доводили до значения pH 5-6 при помощи насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, а затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC с получением соединения WX-407. MS (ESI) m/z: 366,1 [M-17].

¹H ЯМР (400 МГц, METHANOL-d₄) δ 6.96 (ddd, J=5.02, 8.91, 12.17 Гц, 1H), 6.40-6.58 (m, 1H), 6.34

(ddd, J=3.14, 7.15, 10.04 Гц, 1H), 4.49-4.70 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.78-4.00 (m, 1H), 2.57-2.79 (m, 2H), 2.40-2.53 (m, 1H), 1.57-1.76 (m, 1H), 1.25-1.46 (m, 2H), 0.81-1.01 (m, 6H).

Способ разделения методом препаративной HPLC соединения WX-407:

Колонка: Ximate C18 150×25 мм×5 мкм

Подвижная фаза: А: вода (0,225% FA); В: MeOH, градиент элюирования В%: 59%-89%

Время удерживания соединения WX-407 составляло 9,5 мин при способе высокоэффективной жидкостной колоночной хроматографии.

Экспериментальный пример 1. In vitro тест противоопролиферативной активности на клетках MM1.S

Данный тест направлен на исследование ингибиторного эффекта соединения в отношении пролиферации путем определения эффекта соединения в отношении жизнеспособности клеток линии опухолевых клеток MM1.S in vitro.

Клетки MM1.S высевали в черный 96-луночный планшет для культуры клеток с плотность 7000 клеток на лунку, а затем планшет инкубировали на протяжении ночи в инкубаторе с 5% CO₂ и 100% относительной влажностью при 37°C. Раствор тестируемого соединения в DMSO добавляли в лунки с культурой клеток при определенной концентрации (от 0,3 до 2000 нМ), а затем планшет с культурой помещали обратно в инкубатор и обеспечивали контроль со средой-носителем (содержащий DMSO без соединения) и пустой контроль.

Планшет с культурой инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ и 100% относительной влажностью при 37°C в течение 2 суток. Образец обрабатывали стандартным способом с использованием набора Promega CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay Kit (Promega-G7571) и сигнал люминесценции выявляли на устройстве для считывания планшетов SpectraMax i3x компании Molecular Devices. Степень ингибирования тестируемого соединения вычисляли по следующему уравнению с использованием оригинальных данных:

$$\% \text{ степени ингибирования} = \frac{\text{RLU контроля со средой-носителем} - \text{RLU соединения}}{\text{RLU контроля со средой-носителем} - \text{RLU пустого}} \times 100\%.$$

RLU представляет собой относительную интенсивность люминесценции. Результат in vitro теста противоопролиферативной активности тестируемого соединения против клеток MM1.S показан в табл. 1.

Таблица 1

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
WX-174	0,0058
WX-193	0,0082
WX-333	0,0010
WX-260	0,0110
WX-301	0,0058
WX-306	0,0082
WX-308	0,0089
WX-313	0,0245
WX-317	0,0320
WX-327	0,0242
WX-329	0,0115
WX-351	0,0459
WX-355	0,0288
WX-365	0,0906
WX-367	0,1831
WX-373	0,0267
WX-379	0,0240
WX-381	0,1194
WX-385	0,1045
WX-391	0,0054

Экспериментальный пример 2. Стабильность тестируемых соединений в микросоме печени

Тестируемое соединение инкубировали с микросомой печени мыши CD-I, микросомой печени крысы SD и микросомой печени человека, соответственно, с целью оценивания стабильности тестируемого соединения.

Получение образца раствора тестируемого соединения: 10 мМ раствор (5 мкл), полученного в примере соединения в DMSO добавляли в смешанный растворитель (450 мкл) из DMSO (45 мкл), метанола и воды (объемное отношение метанола к воде составляло 1:1) с получением 100 мкМ раствора тестируемого соединения; и 50 мкл 100 мкМ раствора тестируемого соединения добавляли к 450 мкл 100 мМ буфера на основе фосфата калия для получения 10 мкМ раствора тестируемого соединения.

10 мкМ раствор тестируемого соединения предварительно инкубировали с микросомой от упомянутых выше трех видов в течение 10 минут, соответственно, а затем добавляли рабочий раствор системы восстановления на основе восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) в инкубационный планшет в каждый момент времени для инициации реакции и, наконец, добавляли стоп-раствор (100% ACN) в реакционный планшет для прекращения реакции через 0, 5, 10, 20, 30 и 60 минут. Тестируемое соединение определяли способом LC-MS/MS. Результат теста стабильности тестируемого соединения в микросоме печени показан в табл. 2.

Таблица 2

Соединение	Стабильности в микросоме печени (T _{1/2} , минуты)
WX-174	3,5(H), 1,6(R), 0,8(M)
WX-193	4,8(H), 4,6(R), 2,7(M)
WX-333	67,4(H), 43,1(R), 67,4(M)
WX-260	107,9(H), >145(R), 84,8(M)
WX-301	74,3(H), 42,1(R), 43,5(M)
WX-306	17,8(H), 37,4(R), 14,0(M)
WX-308	27,4(H), 26,8(R), 20,1(M)
WX-313	>145(H), 57,2(R), 52,5(M)
WX-317	77,0(H), 35,5(R), 27,1(M)
WX-327	75,0(H), 26,5(R), 37,7(M)
WX-329	51,5(H), 43,3(R), 40,3(M)

Примечание: Н представляет собой человека,

R представляет собой крысу, а M представляет собой мышь.

Экспериментальный пример 3. Проницаемость тестируемых соединений через клеточную мембрану Проницаемость тестируемого соединения через клеточную мембрану оценивали на клетках MDR1-MDCKII.

Тестируемое соединение (10 мМ раствор соединения в DMSO) разбавляли буфером для переноса (HBSS с 10 мМ HEPES, pH = 7,4) с получением образца, имеющего конечную концентрацию 2 мкМ, с последующим двунаправленным (A - B и B - A) введением. После введения планшет с клетками инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ и влажностью насыщения при 37°C в течение 150 мин. После 150-минутной инкубации образец собирали и концентрацию тестируемого соединения в образце переноса определяли полуколичественно с помощью способа LC/MS/MS. Результат теста проницаемости тестируемого соединения через клеточную мембрану показан в табл. 3.

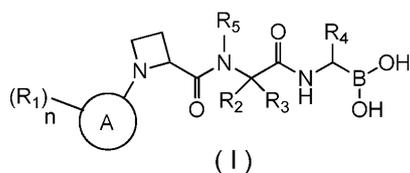
Таблица 3

Соединение	Рapp A - B (10e-6 см/с)	Рapp B - A (10e-6 см/с)	Коэффициент эффлюкса
WX-174	0,44	18,39	41,79
WX-193	0,10	13,06	130,60
WX-333	0,38	7,32	19,26
WX-260	0,30	5,10	17,00
WX-306	0,30	17,80	59,33
WX-308	0,20	15,30	76,50
WX-313	0,20	1,29	7,16
WX-317	0,01	0,05	5,00
WX-327	0,24	2,24	9,33
WX-329	0,27	3,74	13,85

Примечание: "Рapp A - B" представляет собой скорость, с которой соединение попадает в клетку; "Рapp B - A" представляет собой скорость, с которой клетка выводит соединение; коэффициент эффлюкса = Рapp B - A/Рapp A - B.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер



где

кольцо А выбрано из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где приставка "гетеро" в 5-10-членном гетероариле каждая независимо выбрана из группы, состоящей из -O-, -S-, -NH- и N; и количество гетероатомов или группы, содержащей гетероатом, независимо выбрано из 1, 2 или 3;

n выбран из 0, 1, 2 или 3;

R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и фенила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси или фенил каждый незамещен или замещен 1, 2 или 3 R;

R₃ представляет собой H;

R₂ выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₃ алкил-O-C₁₋₃ алкил-, C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃- и фенил-(CH₂)₁₋₃-, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₃ алкил-O-C₁₋₃ алкил-, C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃- или фенил-(CH₂)₁₋₃- каждый незамещен или замещен 1, 2 или 3 R; или

R₂ и R₃ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил;

R₄ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкил-(CH₂)₁₋₃-;

R₅ выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₃ алкила;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, Me, NH₂, NH(CH₃) и N(CH₃)₂.

2. Соединение по п.1, где n выбран из 0, 1 или 2.

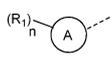
3. Соединение по п.1 или 2, где R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ алкокси, фенила и C₁₋₃ алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 F.

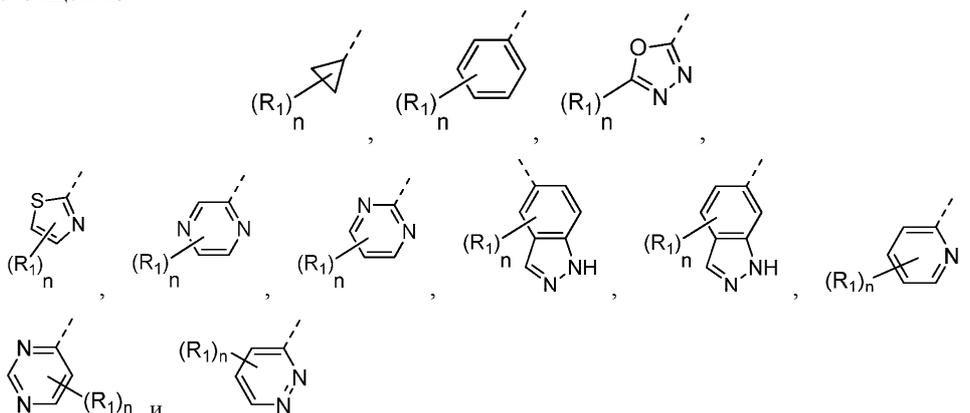
4. Соединение по п.3, где R₁ каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, CN, CF₃ и



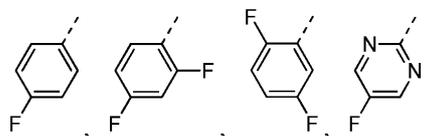
5. Соединение по любому из пп.1-4, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из циклопропила, фенила, 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила и 9-членного гетероарила.

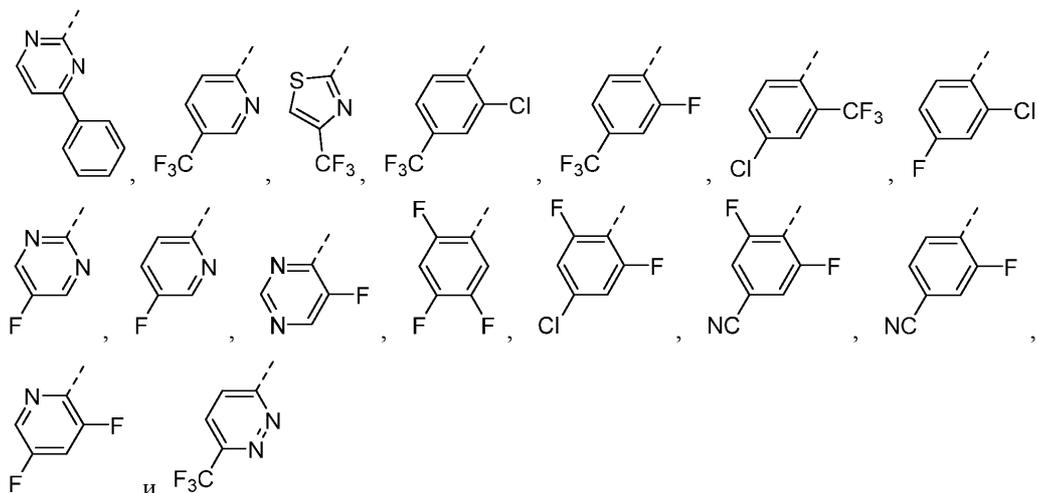
6. Соединение по п.5, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из циклопропила, фенила, пиридила, пиримидинила, пиазинила и тиазолила.

7. Соединение по п.1, где структурная единица  в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из



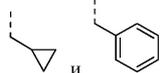
8. Соединение по п.7, где структурная единица  в соединении формулы (I) выбрана из группы, состоящей из





9. Соединение по любому по пп.1-8, где R_3 представляет собой H; R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - и фенил- CH_2 -, где C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- CH_2 - или фенил- CH_2 - каждый незамещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I и гидроксила.

10. Соединение по п.9, где R_3 представляет собой H и R_2 выбран из группы, состоящей из H, Me,



11. Соединение по любому по пп.1-10, где R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-4} алкила и C_{3-4} циклоалкил- CH_2 -.

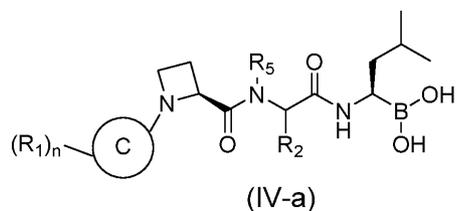
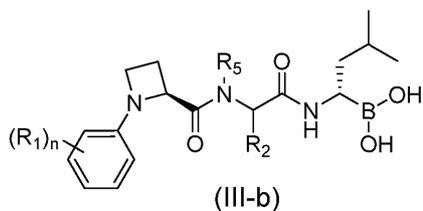
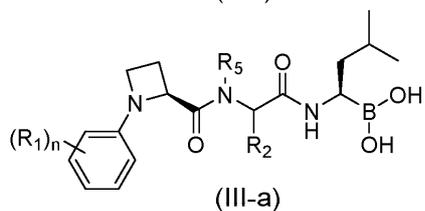
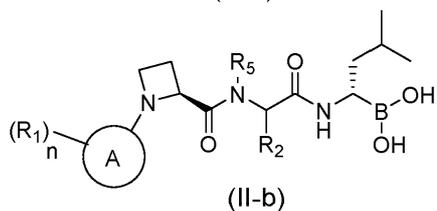
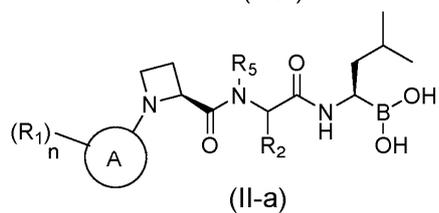
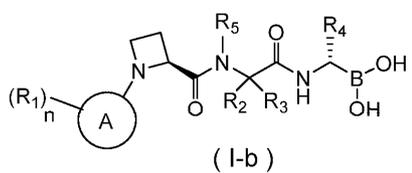
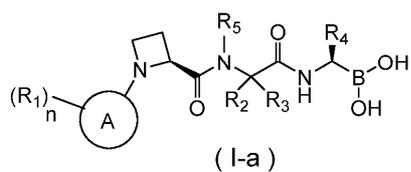
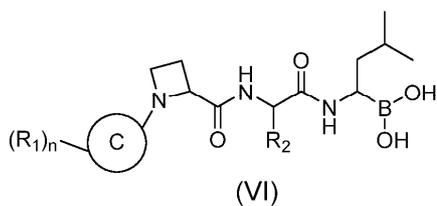
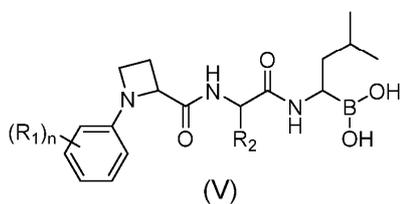
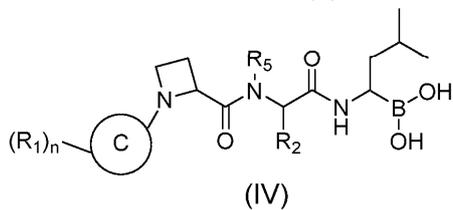
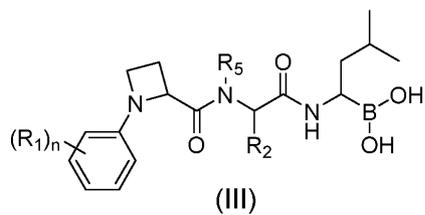
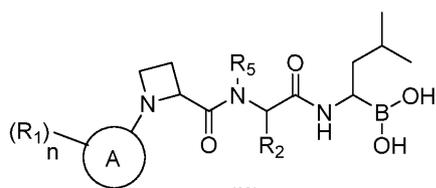


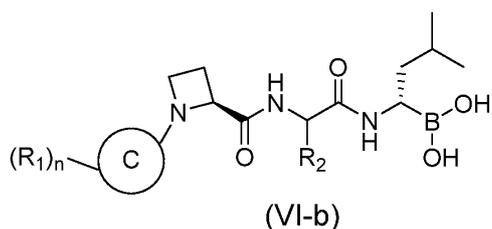
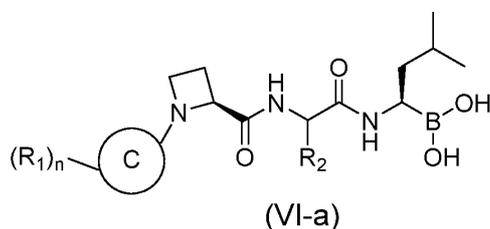
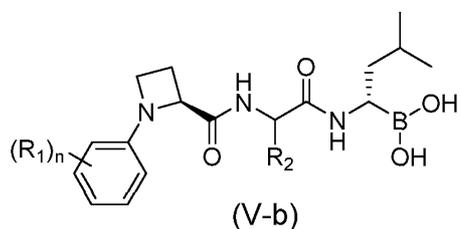
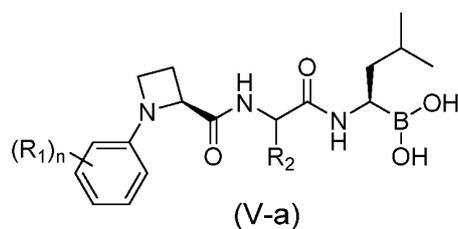
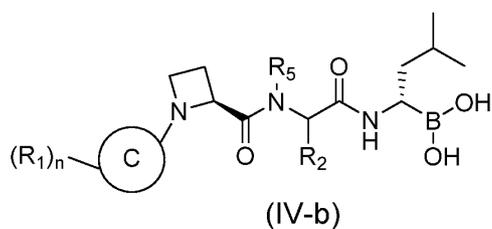
12. Соединение по п.11, где R_4 выбран из

13. Соединение по любому по пп.1-12, где R_5 выбран из группы, состоящей из H и Me.

14. Соединение по любому по пп.1-13, где каждый R независимо выбран из группы, состоящей из F и OH.

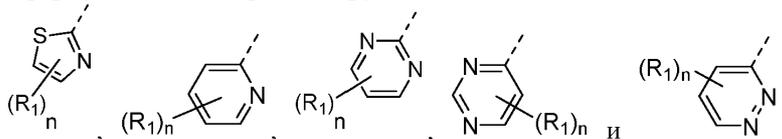
15. Соединение по любому по пп.1-14, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения формулы (II), соединения формулы (III), соединения формулы (IV), соединения формулы (V), соединения формулы (VI), соединения формулы (I-a), соединения формулы (I-b), соединения формулы (II-a), соединения формулы (II-b), соединения формулы (III-a), соединения формулы (III-b), соединения формулы (IV-a), соединения формулы (IV-b), соединения формулы (V-a), соединения формулы (V-b), соединения формулы (VI-a) и соединения формулы (VI-b),



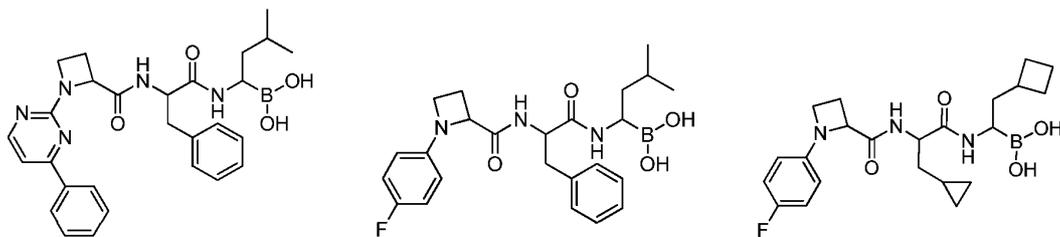


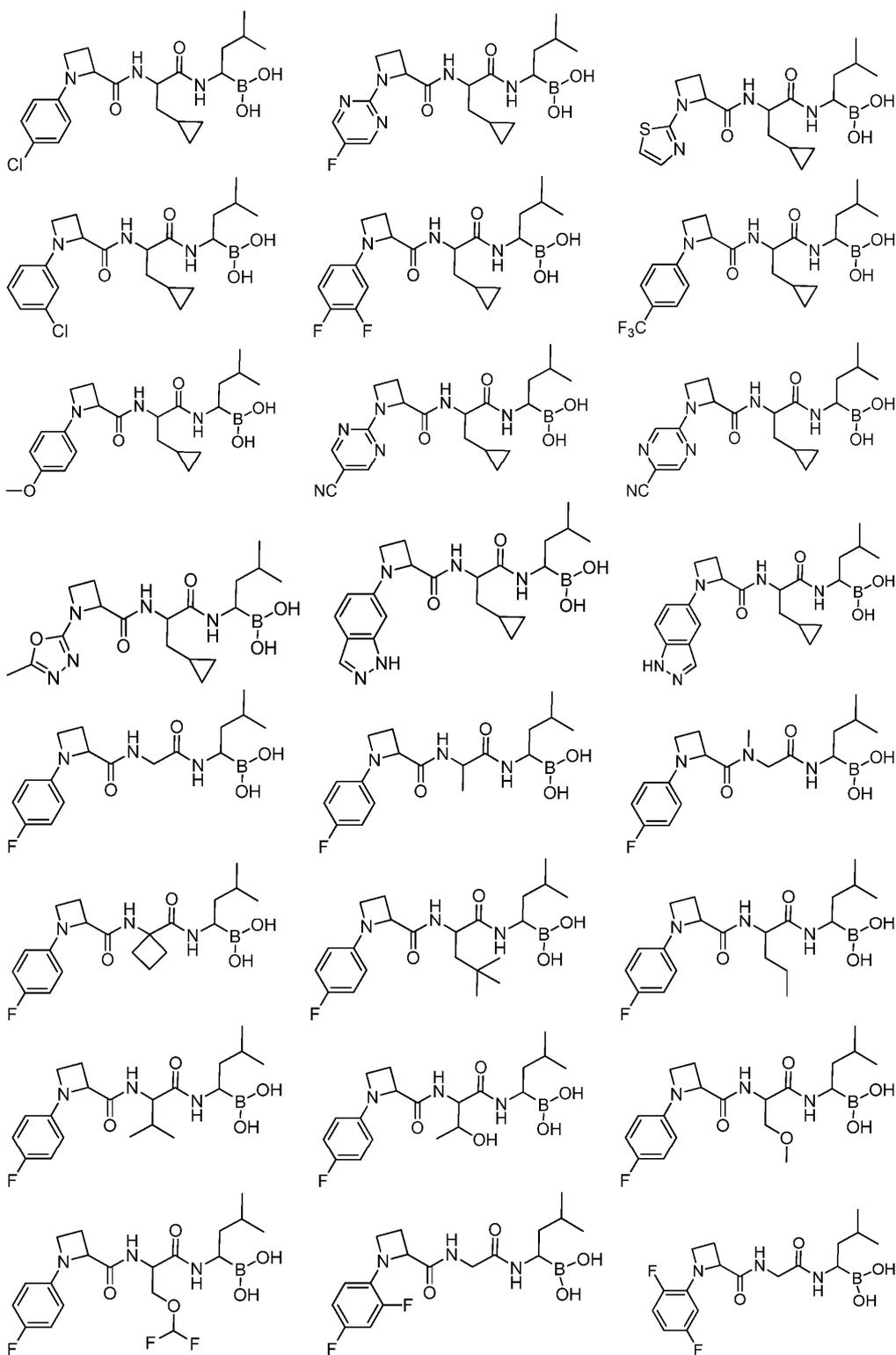
где кольцо С выбрано из группы, состоящей из циклопропила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

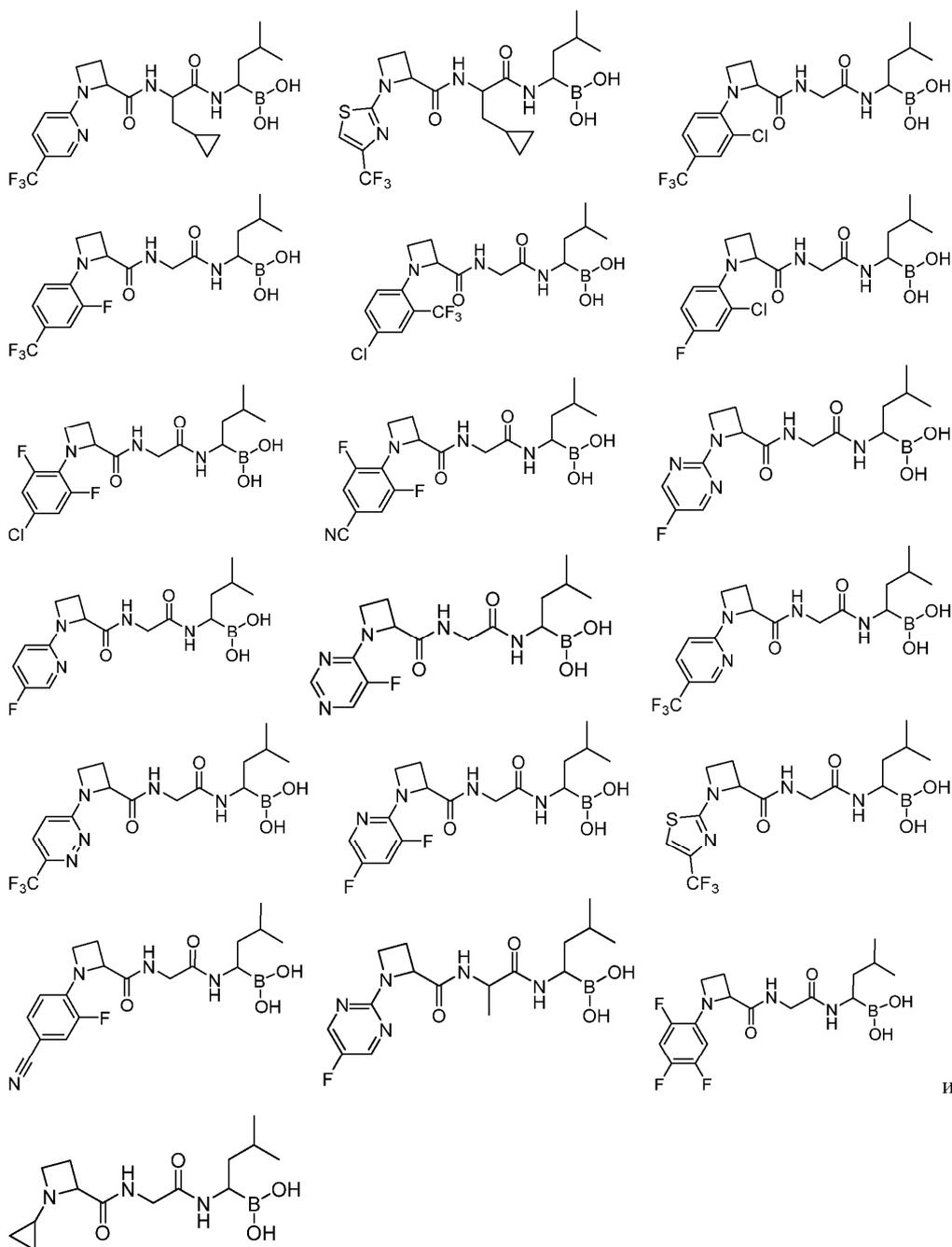
16. Соединение по п.15, где структурная единица  в формуле (IV-a), формуле (IV-b), формуле (VI-a) или формуле (VI-b) выбрана из группы, состоящей из



17. Соединение по любому по пп.1-16, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из







или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

18. Соединение по любому по пп.1-17, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей

из

