

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

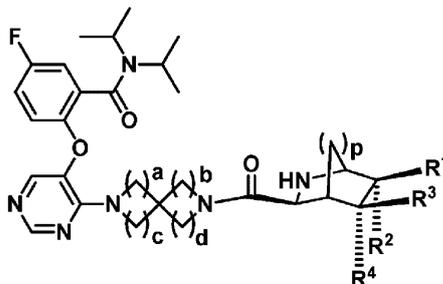
(11) **041780**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.01</p> <p>(21) Номер заявки
202190623</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2019.08.26</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОЕ АЗАБИЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ**

- | | |
|--|---|
| <p>(31) 2018-158315</p> <p>(32) 2018.08.27</p> <p>(33) JP</p> <p>(43) 2021.05.21</p> <p>(86) PCT/JP2019/033234</p> <p>(87) WO 2020/045334 2020.03.05</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)</p> <p>(72) Изобретатель:
Камиока Сейдзи, Бан Хитоси, Симада
Наоаки, Хиросе Ватару, Аракава
Акихико, Ямазаки Казуто, Хира
Кендзиро (JP)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2018050686
WO-A1-2017214367
WO-A1-2019189732</p> |
|--|---|

- (57) Изобретение относится к соединению формулы (1a), где p представляет собой 1 или 2, R¹-R⁴ представляют собой атом водорода или другие подобные группы и a-d представляют собой 1 или 2, или его фармацевтически приемлемой соли, которое обладает противоопухолевым эффектом, обусловленным ингибированием связывания между слитым белком MLL, который слит с AF4, AF9, или другими подобными белками и который представляет собой типичный ген-партнер по слиянию, вызывающий MLL лейкоз, и менином.

**B1****041780****041780****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к применяемому в качестве лекарственного препарата оптически активному производному, содержащему азабициклическое кольцо, или к его фармацевтически приемлемой соли и к фармацевтической композиции, включающей это производное, или к лекарственному препарату, включающему композицию для лечения или предотвращения состояний, ассоциированных со связыванием между белком менином и MLL (гистонметилтрансферазой).

Уровень техники

MLL лейкоз представляет собой заболевание, на которое приходится приблизительно от 6 до 7% от всех случаев острого миелолейкоза (AML) и острого лимфобластного лейкоза (ALL), и каждый год в Америке впервые диагностируют MLL лейкоз приблизительно у 1100 людей. Сообщалось, что основными генами-партнерами по слиянию, которые вызывают MLL лейкоз, являются, по-видимому, AF9, ELL, ENL, AF10 и AF6 при остром миелолейкозе (AML), и AF4, ENL и AF9 при остром лимфобластном лейкозе (ALL) (непатентный документ 1).

Предполагается, что слитый белок MLL, слитый с геном-партнером по слиянию, может вызывать неограниченную пролиферацию недифференцированных гемопоэтических клеток, приводящую к лейкозу (непатентный документ 2). Сообщается, что слитый белок MLL сначала связывается с менином, образуя комплекс. В связи с этим, ожидается, что развитие раковой опухоли, вызванное слитым белком MLL, может быть предотвращено путем ингибирования первого связывания между слитым белком MLL и менином (непатентный документ 3).

Сообщается, что MLL действует в качестве кофактора активации андрогенного сигнала при раке предстательной железы. В связи с этим ожидается, что низкомолекулярный ингибитор, который целенаправленно ингибирует связывание между менином и слитым белком MLL, может применяться в качестве лекарственного препарата для лечения рака (непатентный документ 4).

Сообщается, что менин действует в качестве кофактора активации андрогенного сигнала при раке молочной железы. В связи с этим ожидается, что низкомолекулярный ингибитор, который целенаправленно ингибирует связывание между менином и слитым белком MLL, может применяться в качестве лекарственного препарата для лечения рака (непатентный документ 5).

Сообщается, что менин или MLL играет важную роль при прогрессировании опухоли в случае саркомы Юинга, рака печени и рака с активирующей мутацией p53, и ожидается, что низкомолекулярный ингибитор, который целенаправленно ингибирует связывание между менином и слитым белком MLL, может применяться в качестве лекарственного препарата для лечения рака (непатентный документ 6).

В патентных документах 1-3 раскрыты низкомолекулярные ингибиторы, которые целенаправленно ингибируют связывание между менином и слитым белком MLL. Однако, настоящее соединение приведенной ниже формулы (1), которое представляет собой оптически активное производное, содержащее азабициклическое кольцо, в этих патентных документах не раскрыто и не предложено.

Ссылки на известный уровень техники

Ссылки на патентные документы.

Патентный документ 1: WO 2017/112768.

Патентный документ 2: WO 2017/214367.

Патентный документ 3: WO 2018/050686.

Ссылки на непатентные документы.

Непатентный документ 1: Look A.T., Science, 278 (5340): 1059-1064 (1997).

Непатентный документ 2: Yokoyama A. et al., Cell 123 (2): 207-18 (2005).

Непатентный документ 3: Yokoyama A. et al., Cancer Cell. 14(1): 34-46 (2008).

Непатентный документ 4: Malik R. et al., Nature Medicine. 21(4):344-352 (2015).

Непатентный документ 5: Imacho H. et al., Breast Cancer Res Treat. 122(2):395-407 (2010).

Непатентный документ 6: Svoboda L.K. et al., Oncotarget. 8(1):458-471 (2017).

Сущность изобретения

Задача, решаемая изобретением.

Задача настоящего изобретения может заключаться в создании соединения, которое обладает противоопухолевым действием в результате ингибирования связывания между слитым белком MLL (недифференцированный лейкоз), который слит с AF4 или AF9, являющимся типичным геном-партнером по слиянию, вызывающим MLL лейкоз, и менином. Более предпочтительная задача настоящего изобретения может заключаться в создании соединения, которое обладает противоопухолевым действием в результате ингибирования связывания между менином и слитым белком MLL, и по поводу которого ожидается, что оно будет характеризоваться высокой безопасностью, обусловленной наличием интервала между концентрацией, при которой соединение может ингибировать пролиферацию клеток, и концентрацией, при которой соединение может ингибировать ток калиевых каналов hERG. Другими словами, задача настоящего изобретения заключается в создании противоопухолевого лекарственного препарата с высоким терапевтическим эффектом.

Решение задачи.

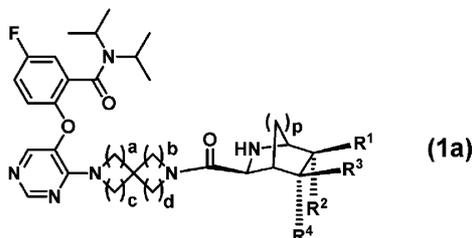
Авторы настоящего изобретения провели тщательное исследование с целью решения упомянутой

выше задачи, и было обнаружено, что соединение приведенной ниже формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль (далее в описании изобретения оно может называться "настоящим соединением") обладает очень высоким противоопухолевым действием, обусловленным мощным ингибирующим действием на связывание между менином и слитым белком MLL.

Соответственно, настоящее изобретение описывается следующим образом.

Пункт 1.

Соединение формулы (1a)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

p представляет собой 1 или 2;

R¹, R², R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, -OR⁷ или -M-Q; или

R¹ и R² и/или R³ и R⁴ могут быть объединены с образованием каждым независимо =O или =CR^{12A}R^{13A},

каждый M, в случае присутствия во множественном числе, независимо представляет собой C₁₋₆-алкилен, C₂₋₆-алкенилен, C₂₋₆-алкинилен или C₃₋₁₀-циклоалкилен;

каждый Q, в случае присутствия во множественном числе, независимо представляет собой атом водорода или C₃₋₁₀-циклоалкил;

каждый R⁷, в случае присутствия во множественном числе, независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆-алкил;

каждый R^{12A} и R^{13A} независимо представляет собой атом водорода, атом дейтерия или C₁₋₆-алкил;

a, b, c и d каждый независимо представляет собой 1 или 2.

Пункт 2.

Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁷ представляет собой атом водорода.

Пункт 3.

Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где M представляет собой C₁₋₃-алкилен.

Пункт 4.

Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12A} и R^{13A} представляют собой атом водорода.

Пункт 5.

Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где a и c представляют собой 1; и

оба b и d представляют собой 1, или 2.

Пункт 6.

Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где M представляет собой метилен.

Пункт 7.

Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой циклопропил.

Пункт 8.

Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ и R² представляют собой атом водорода; и

каждый R³ и R⁴ независимо представляет собой атом водорода или атом фтора;

при условии, что оба R³ и R⁴ не являются атомом водорода.

Пункт 9.

Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R¹ и R² независимо представляет собой атом водорода или -M-Q; и

каждый R³ и R⁴ независимо представляет собой атом водорода или атом фтора;

при условии, что оба R¹ и R² не являются атомом водорода.

Пункт 10.

Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой -M-Q;

R³ представляет собой атом водорода; и
R⁴ представляет собой атом водорода или атом фтора.

Пункт 11.

Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой -M-Q;

R² представляет собой атом водорода;

R³ представляет собой атом водорода или атом фтора; и

R⁴ представляет собой атом водорода.

Пункт 12.

Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹, R², R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода; или R¹ и R² и/или R³ и R⁴ могут быть объединены вместе с образованием =CH₂; при условии, что все R¹, R², R³ и R⁴ не являются атомом водорода.

Пункт 13.

Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ и R² объединены вместе с образованием =CH₂; и

R³ и R⁴ представляют собой атом водорода.

Пункт 14.

Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ и R² представляют собой атом водорода; и

R³ и R⁴ объединены вместе с образованием =CH₂.

Пункт 15.

Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где a, b, c и d представляют собой 1.

Пункт 16.

Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где

a и c представляют собой 1; и

b и d представляют собой 2.

Пункт 17.

Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где p представляет собой 1.

Пункт 18.

Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где p представляет собой 2.

Пункт 19.

Соединение по п. 1, выбранное из следующих соединений:

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-

2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диаза Spiro[3,3]гептан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диаза Spiro[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диаза Spiro[3,3]гептан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-6-метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диаза Spiro[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-6-метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диаза Spiro[3,3]гептан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4S,5S)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]-октан-3-карбонил]-2,6-диаза Spiro[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1R,3S,4R)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диаза Spiro[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]-октан-3-карбонил]-2,7-диаза Spiro[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диаза Spiro[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,6-диаза Spiro[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диаза Spiro[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло-[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диаза Spiro[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диаза Spiro[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид; и

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диаза Spiro[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Пункт 20.

Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диаза Spiro[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диаза Spiro[3,3]гептан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диаза Spiro[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид; и

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диаза Spiro[3,3]гептан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Пункт 21.

Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид; и

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

или его гидрохлорид, L(+)-тарترات или сукцинат.

Пункт 22.

Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло-[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид; и

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Пункт 23.

Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло-[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид; и

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло-[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил}-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

или его гидрохлорид, L(+)-тарترات или сукцинат.

Пункт 24.

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(Циклопропилметил)-2-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарترات или сукцинат.

Пункт 25.

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(Циклопропилметил)-2-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарترات или сукцинат.

Пункт 26.

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(Циклопропилметил)-2-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарترات или сукцинат.

Пункт 27.

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(Циклопропилметил)-2-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохло-

рид, L(+)-тарtrat или сукцинат.

Пункт 28.

5-Фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrat или сукцинат.

Пункт 29.

5-Фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrat или сукцинат.

Пункт 30.

5-Фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrat или сукцинат.

Пункт 31.

5-Фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrat или сукцинат.

Пункт 32.

Лекарственный препарат, включающий соединение по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Пункт 33.

Противоопухолевый лекарственный препарат, включающий соединение по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Пункт 34.

Противоопухолевый лекарственный препарат по п.33, где опухоль представляет собой острый лейкоз, в том числе острый лейкоз с перестройкой гена MLL, острый лейкоз с частичной tandemной дупликацией MLL, острый лейкоз с мутацией гена NPM, острый лейкоз со слитным геном MOZ, острый лейкоз со слитным геном NUP98 и острый лейкоз со слитным геном CALM, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром, истинную полицитемию, злокачественную лимфому, в том числе В-клеточную лимфому, миелому, в том числе множественную миелому, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря и желчного протока, рак печени, гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, хорионэпителиому, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак уротелия, рак почки, почечно-клеточный рак, рак предстательной железы, опухоль яичка, опухоль половых клеток яичка, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, опухоль Вильмса, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, саркому Юинга, хондросаркому, саркому мягких тканей или рак кожи.

Пункт 35.

Противоопухолевый лекарственный препарат по п.33 или 34, где опухоль представляет собой острый лейкоз, в том числе острый лейкоз с перестройкой гена MLL, острый лейкоз с частичной tandemной дупликацией MLL, острый лейкоз с мутацией гена NPM, острый лейкоз со слитным геном MOZ, острый лейкоз со слитным геном NUP98 и острый лейкоз со слитным геном CALM, хронический миелолейкоз, злокачественную лимфому, в том числе В-клеточную лимфому, миелому, в том числе множественную миелому, опухоль головного мозга, рак предстательной железы, рак молочной железы, нейробластому, саркому Юинга или рак печени.

Пункт 36.

Противоопухолевый лекарственный препарат по любому из пп.33-35, где опухоль представляет собой острый лейкоз с перестройкой гена MLL, острый лейкоз с частичной tandemной дупликацией MLL, острый лейкоз с мутацией гена NPM, острый лейкоз со слитным геном MOZ, острый лейкоз со слитным геном NUP98, острый лейкоз со слитным геном CALM, хронический миелолейкоз, В-клеточную лимфому, множественную миелому, нейробластому или рак предстательной железы.

Пункт 37.

Противоопухолевый лекарственный препарат по любому из пп.33-36, где опухоль представляет собой острый лейкоз с перестройкой гена MLL, острый лейкоз с частичной tandemной дупликацией MLL, острый лейкоз с мутацией гена NPM, острый лейкоз со слитным геном MOZ, острый лейкоз со слитным геном NUP98, острый лейкоз со слитным геном CALM, хронический миелолейкоз, В-клеточную лимфому или множественную миелому.

Пункт 38.

Противоопухолевый лекарственный препарат по любому из пп.33-37, где опухоль представляет собой острый лейкоз с перестройкой гена MLL или острый лейкоз с мутацией гена NPM.

Пункт 39.

Противоопухолевый лекарственный препарат по любому из пп.33-38, где опухоль сопровождается высоким уровнем экспрессии кластера гена HOXa или кластера гена MEIS.

Пункт 40.

Противоопухолевый лекарственный препарат по любому из пп.33-39, где опухоль сопровождается активирующей мутацией p53.

Пункт 41.

Способ лечения опухоли, включающий введение соединения по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

Пункт 42.

Способ по п.41, где опухоль ассоциирована со связыванием менин-MLL.

Пункт 43.

Применение соединения по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве противоопухолевого лекарственного препарата.

Пункт 44.

Применение соединения по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения опухоли.

Пункт 45.

Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации по меньшей мере с одним другим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где другое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из противоопухолевого алкилирующего средства, противоопухолевого антимаболита, противоопухолевого антибиотика, противоопухолевого лекарственного препарата растительного происхождения, противоопухолевого комплексного соединения платины, противоопухолевого производного камптотецина, противоопухолевого ингибитора тирозинкиназы, противоопухолевого ингибитора серин/треонин киназы, противоопухолевого ингибитора фосфолипид киназы, противоопухолевого моноклонального антитела, интерферона, модификатора биологического отклика, гормонального препарата, ингибитора ангиогенеза, ингибитора контрольных точек иммунного ответа, ингибитора ассоциированной с эпигенетикой молекулы, ингибитора посттрансляционной модификации белка и ингибитора протеосом.

Пункт 46.

Применение соединения по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения опухоли, где соединение применяют в комбинации по меньшей мере с одним другим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где другое лекарственное средство представляет собой, по меньшей мере одно, средство, выбранное из противоопухолевого алкилирующего средства, противоопухолевого антимаболита, противоопухолевого антибиотика, противоопухолевого лекарственного препарата растительного происхождения, противоопухолевого комплексного соединения платины, противоопухолевого производного камптотецина, противоопухолевого ингибитора тирозинкиназы, противоопухолевого ингибитора серин/треонин киназы, противоопухолевого ингибитора фосфолипид киназы, противоопухолевого моноклонального антитела, интерферона, модификатора биологического отклика, гормонального препарата, ингибитора ангиогенеза, ингибитора контрольных точек иммунного ответа, ингибитора ассоциированной с эпигенетикой молекулы, ингибитора посттрансляционной модификации белка и ингибитора протеосом.

Эффект изобретения.

В настоящем изобретении предлагается ингибитор связывания между менином и слитым белком MLL, включающий оптически активное производное азабициклического кольца или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение по настоящему изобретению может применяться в качестве лекарственного препарата для заболеваний, ассоциированных со связыванием между менином и MLL, и может быть предписано пациенту, страдающему, в частности, от острого лейкоза с перестройкой гена MLL, острого лейкоза с мутацией гена NPM, рака предстательной железы, рака молочной железы, саркомы Юинга, рака печени, рака с активирующей мутацией p53 и других подобных заболеваний.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена порошковая рентгенограмма кристаллической формы I соединения из примера 21. На горизонтальной оси отложен угол дифракции 2θ ($^{\circ}$), а на вертикальной оси отложены импульсы (аналогично на фиг. 2-5);

на фиг. 2 - порошковая рентгенограмма кристаллической формы II соединения из примера 22;

на фиг. 3 - порошковая рентгенограмма кристаллической формы III соединения из примера 23;

на фиг. 4 - порошковая рентгенограмма кристаллической формы IV соединения из примера 24;

на фиг. 5 - порошковая рентгенограмма кристаллической формы V соединения из примера 25.

Описание вариантов осуществления

Далее приводятся определения используемых в изобретении терминов.

"Атом галогена" включает, например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом йода и атом другого подобного галогена. Предпочтительно, атом фтора.

"C₁₋₆алкил" обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 углеродных атомов, и "C₆-алкил" обозначает алкил, имеющий 6 углеродных атомов. То же самое применимо в случае другого числа углеродных атомов.

"C₁₋₆алкил" обозначает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов. C₁₋₆алкил включает, предпочтительно, "C₁₋₄алкил", более предпочтительно "C₁₋₃алкил". "C₁₋₃алкил" включает, например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, и другие подобные алкилы. "C₁₋₄алкил" включает, например, бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метил-пропил, 2-метилпропил, и другие подобные алкилы, помимо примеров, приведенных для указанного "C₁₋₃алкила". "C₁₋₆алкил" включает, например, пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметил-пропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилпентил, 3-метил-пентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, гексил, и другие подобные алкилы, помимо примеров, приведенных для указанного "C₁₋₄алкила".

"C₂₋₆алкенил" обозначает линейную или разветвленную ненасыщенную углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 углеродных атомов и 1 от до 3 двойных связей. "C₂₋₆алкенил" предпочтительно включает "C₂₋₄алкенил". "C₂₋₄алкенил" включает, например, винил, пропенил, метилпропенил, бутенил, и другие подобные алкенилы. "C₂₋₆алкенил" включает, например, пентенил, гексенил, и другие подобные алкенилы, помимо примеров, приведенных для указанного "C₂₋₄алкенила".

"C₂₋₆алкинил" обозначает линейную или разветвленную ненасыщенную углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 углеродных атомов и тройную связь. "C₂₋₆алкинил" предпочтительно включает "C₂₋₄алкинил". "C₂₋₄алкинил" включает, например, пропинил, метилпропинил, бутинил, и другие подобные алкинилы. "C₂₋₆алкинил" включает, например, метилбутинил, пентинил, гексинил, и другие подобные алкинилы, помимо примеров, приведенных для указанного "C₂₋₄алкинила".

"C₁₋₆алкокси" обозначает "C₁₋₆алкилокси", и часть "C₁₋₆алкила" определена в указанном "C₁₋₆алкиле". "C₁₋₆алкокси" предпочтительно включает "C₁₋₄алкокси", более предпочтительно, "C₁₋₃алкокси". "C₁₋₃алкокси" включает, например, метокси, этокси, пропокси, 1-метилэтокси, и другие подобные алкокси. "C₁₋₄алкокси" включает, например, буюкси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси, и другие подобные алкокси, помимо примеров, приведенных для указанного "C₁₋₃алкокси". "C₁₋₆алкокси" включает, например, пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-метилбуюкси, 2-метилбуюкси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси, гексилокси, и другие подобные алкокси, помимо примеров, приведенных для указанного "C₁₋₄алкокси".

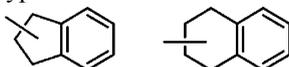
"C₁₋₆алкилен" обозначает двухвалентную линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов. "C₁₋₆алкилен" предпочтительно включает "C₁₋₄алкилен", более предпочтительно "C₁₋₃алкилен". "C₁₋₃алкилен" включает, например, метилен, этилен, пропилен, триметилен, и другие подобные алкилены. "C₁₋₄алкилен" включает, например, бутилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, 1-метил-триметилен, 2-метилтриметилен, и другие подобные алкилены, помимо примеров, приведенных для указанного "C₁₋₃алкилена". "C₁₋₆алкилен" включает, например, пентилен, 1,1-диметилтриметилен, 1,2-диметилтриметилен, 1-метилбутилен, 2-метилбутилен, 1-метилпентилен, 2-метилпентилен, 3-метилпентилен, гексилен, и другие подобные алкилены, помимо примеров, приведенных для указанного "C₁₋₄алкилена".

"C₂₋₆алкенилен" обозначает двухвалентную линейную или разветвленную ненасыщенную углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 углеродных атомов и от 1 до 3 двойных связей. "C₂₋₆алкенилен" предпочтительно включает "C₂₋₄алкенилен". "C₂₋₄алкенилен" включает, например, винилен, пропенилен, метилпропенилен, бутенилен, и другие подобные алкенилены. "C₂₋₆алкенилен" включает, например, пентенилен, гексенилен, и другие подобные алкенилены, помимо примеров, приведенных для указанного "C₂₋₄алкенилена".

"C₂₋₆алкинилен" обозначает двухвалентную линейную или разветвленную ненасыщенную углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 углеродных атомов и от 1 до 3 тройных связей. "C₂₋₆алкинилен" предпочтительно включает "C₂₋₄алкинилен". "C₂₋₄алкинилен" включает, например, этинилен, пропинилен, бутинилен, и другие подобные алкинилены. "C₂₋₆алкинилен" включает, например, метилбутинилен, пентинилен, гексинилен, и другие подобные алкинилены, помимо примеров, приведенных для указанного "C₂₋₄алкинилена".

"C₃₋₁₀циклоалкил" обозначает циклическую насыщенную углеводородную группу, имеющую от 3 до 10 углеродных атомов, которая может иметь частично ненасыщенную связь или мостиковую структуру. "C₃₋₁₀циклоалкил" предпочтительно включает "C₃₋₇циклоалкил". "C₃₋₇циклоалкил" включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, и другие подобные циклоалкилы. "C₃₋₁₀циклоалкил" включает, например, циклооктил, циклононил, циклодецил, адамантил, и другие подобные циклоалкилы, помимо примеров, приведенных для указанного "C₃₋₇циклоалкила".

"C₃₋₁₀циклоалкил" также включает в себя бициклические соединения, то есть, C₃₋₁₀циклоалкил, конденсированный с ароматическим углеводородным кольцом. Соединения с конденсированными кольцами включают, например, следующие структуры:



"C₃₋₁₀циклоалкилен" обозначает двухвалентную циклическую насыщенную углеводородную груп-

пу, имеющую от 3 до 10 углеродных атомов, которая может иметь частично ненасыщенную связь или мостиковую структуру. "C₃₋₁₀циклоалкилен" предпочтительно включает "C₃₋₇циклоалкилен". "C₃₋₇циклоалкилен" включает, например, циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен, циклогексилен, циклогептилен, и другие подобные циклоалкилены. "C₃₋₁₀циклоалкилен" включает, например, циклооктилен, циклононилен, циклодецилен, адамантилен, и другие подобные циклоалкилены, помимо примеров, приведенных для указанного "C₃₋₇циклоалкилена".

"3-8-членный насыщенный карбоцикл" обозначает циклическую насыщенную углеводородную группу, имеющую от 3 до 8 углеродных атомов. "3-8-членный насыщенный карбоцикл" предпочтительно включает "4-6-членный насыщенный карбоцикл". "4-6-членный насыщенный карбоцикл" включает, например, циклобутановое кольцо, циклопентановое кольцо, циклогексановое кольцо, и другие подобные насыщенные карбоциклы. "3-8-членный насыщенный карбоцикл" включает, например, циклопропановое кольцо, циклогептановое кольцо, циклооктановое кольцо, и другие подобные насыщенные карбоциклы, помимо примеров, приведенных для указанного "4-6-членного насыщенного карбоцикла".

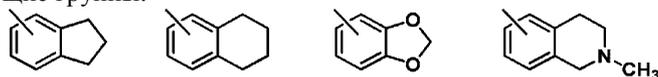
"3-10-членный насыщенный гетероцикл" обозначает одновалентный или двухвалентный насыщенный гетероцикл, включающий от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, и от 2 до 9 углеродных атомов, который может иметь частично ненасыщенную связь и мостиковую структуру. Атомы, из которых состоит кольцо, могут включать окисленные атомы, такие как -C(O)-, -S(O)- и -SO₂-. "3-10-членный насыщенный гетероцикл" предпочтительно представляет собой "4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл", более предпочтительно, "5- или 6-членный моноциклический насыщенный гетероцикл". "5- или 6-членный моноциклический насыщенный гетероцикл" включает, например, тетрагидрофурил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксотииоморфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксотиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурилен, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксотииоморфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксогиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, и другие подобные гетероциклы. "4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл" включает, например, оксетанил, азетидинил, оксетанилен, азетидинил, и другие подобные гетероциклы, помимо примеров, приведенных для указанного "5- или 6-членного моноциклического насыщенного гетероцикла". "3-10-членный насыщенный гетероцикл" включает, например, оксиранил, азиридинил, оксиранил, азиридинил, и другие подобные гетероциклы, помимо примеров, приведенных для указанного "4-7-членного моноциклического насыщенного гетероцикла".

"3-10-членный насыщенный гетероцикл" также включает в себя бициклические соединения, то есть, "3-10-членный насыщенный гетероцикл", конденсированный с 6-членным ароматическим углеводородным кольцом или 6-членным ароматическим гетероциклом. 6-членное ароматическое углеводородное кольцо в конденсированном кольце включает бензолное кольцо и другие подобные кольца. 6-членный ароматический гетероцикл в конденсированном кольце включает пиридин, пиримидин, пиридазин, и другие подобные ароматические гетероциклы. Бициклический "3-10-членный насыщенный гетероцикл" включает дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, дигидропуридил, дигидротиазолопиримидинил, дигидробензодиоксанил, изоиндолил, индазолил, тетрагидро-хинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидронафтиридинил, дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, дигидропуридил, дигидротиазолопиримидинил, дигидробензодиоксанил, изоиндолил, индазолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидронафтиридинил, и другие подобные гетероциклы.

"3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл" обозначает насыщенный гетероцикл, который включает атом азота и от 2 до 7 углеродных атомов. "3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл" предпочтительно включает "4-6-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл". "4-6-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл" включает, например, азетидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, и другие подобные кольца. "3-8-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл" включает, например, азиридиновое кольцо, азепановое кольцо, азокановое кольцо, и другие подобные кольца, помимо примеров, приведенных для указанного "4-6-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла".

"C₆₋₁₀арил" обозначает ароматическое углеводородное кольцо, имеющее от 6 до 10 углеродных атомов. "C₆₋₁₀арил" включает, например, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, и другие подобные арилы. Он предпочтительно включает фенил.

"C₆₋₁₀арил" также включает в себя бициклические соединения, то есть, C₆₋₁₀арил, конденсированный с C_{4,6}циклоалкилом или 5- или 6-членным насыщенным гетероциклом. Бициклический "C₆₋₁₀арил" включает, например, следующие группы:



"С₆₋₁₀арилен" обозначает двухвалентную ароматическую углеводородную группу, имеющую от 6 до 10 углеродных атомов. "С₆₋₁₀арилен" включает, например, фенилен, 1-нафтилен, 2-нафтилен, и другие подобные арилены. Он предпочтительно включает фенилен.

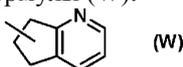
"Ароматическое углеводородное кольцо" обозначает циклическую часть указанного "С₆₋₁₀арила" и указанного "С₆₋₁₀арилена".

"5-12-членный гетероарил" обозначает моноциклическую 5-7-членную ароматическую гетероциклическую группу или бициклическую 8-12-членную ароматическую гетероциклическую группу, имеющую от 1 до 4 атомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы. Он предпочтительно представляет собой "5-7-членный моноциклический гетероарил". Более предпочтительно он представляет собой пиридил, пиримидинил, хинолил или изохинолил. Еще более предпочтительно он представляет собой пиридил. "5-7-членный моноциклический гетероарил" включает, например, пиридил, пиридазинил, изотиазолил, пирролил, фурил, тиенил, тиазолил, имидазолил, пиримидинил, тиадиазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, пиразинил, триазинил, триазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, и другие подобные гетероарилы. "5-12-членный гетероарил" включает индолил, индазолил, хроменил, хинолил, изохинолил, бензофуранил, бензотиенил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, бензоимидазолил, и другие подобные гетероарилы, помимо примеров, приведенных для указанного "5-7-членного моноциклического гетероарила".

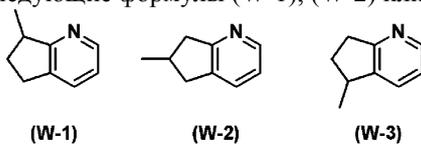
"5-12-членный гетероарилен" обозначает двухвалентную моноциклическую 5-7-членную ароматическую гетероциклическую группу или двухвалентную бициклическую 8-12-членную ароматическую гетероциклическую группу, имеющую от 1 до 4 атомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы. Предпочтительно он представляет собой "5-7-членный моноциклический гетероарилен". Более предпочтительно, он представляет собой пиридилен, пиримидилен, хинолилен или изохинолилен. Еще более предпочтительно, он представляет собой пиридилен. "5-7-членный моноциклический гетероарилен" включает, например, пиридилен, пиридазинилен, изотиазолилен, пирролилен, фурилен, тиенилен, тиазолилен, имидазолилен, пиримидинилен, тиадиазолилен, пиразолилен, оксазолилен, изоксазолилен, пиразинилен, триазинилен, триазолилен, оксадиазолилен, триазолилен, тетразолилен, и другие подобные гетероарилены. "5-12-членный гетероарилен" включает индолилен, индазолилен, хроменилен, хинолилен, изохинолилен, бензофуранилен, бензотиенилен, бензооксазолилен, бензотиазолилен, бензоизоксазолилен, бензоизотиазолилен, бензотриазолилен, бензоимидазолилен, и другие подобные гетероарилены, помимо примеров, приведенных для указанного "5-7-членного моноциклического гетероарилена".

"Ароматическая гетероциклическая группа" обозначает циклическую часть указанного "5-12-членного гетероарила" и указанного "5-12-членного гетероарилена".

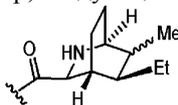
В настоящем изобретении, изображенная поперек кольцевой группы связь, как показано в следующей формуле (W), означает, что связь присоединена к разрешенному для замещения положению в этой "группе". Например, в случае следующей формулы (W):



эта формула представляет следующие формулы (W-1), (W-2) или (W-3):



В настоящем изобретении, стереохимия заместителей в соединении формулы (I) или в соединениях примеров может быть представлена, например, следующим образом:



В приведенной выше структуре связи, изображенные в виде клинообразной линии, представляют заместители выше плоскости страницы; связь, изображенная в виде пунктирной линии, представляет заместитель ниже плоскости страницы; и связь, изображенная в виде волнистой линии, означает, что заместитель существует выше плоскости страницы и ниже плоскости страницы при определенном соотношении, и когда связь, которая простирается из кольца за его пределы, изображена в виде прямой линии, это означает, что связь существует или выше, или ниже плоскости страницы.

Термины "рак" и "опухоль" применяются взаимозаменяемо, и оба термина обозначают злокачественное новообразование, которое включает рак, саркому и гематологическую злокачественную опухоль. "Рак" и "опухоль" включают, например, острый лейкоз (в том числе острый лейкоз с перестройкой гена MLL, острый лейкоз с частичной tandemной дупликацией MLL, острый лейкоз с мутацией гена NPM, острый лейкоз со слитным геном MOZ, острый лейкоз со слитным геном NUP98 и острый лейкоз со слитным геном CALM), хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, миелодиспластический

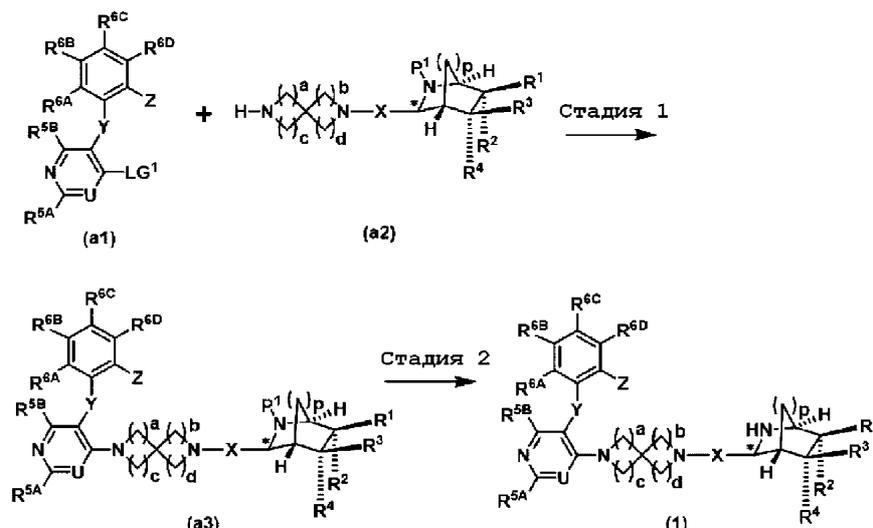
синдром, истинную полицитемию, злокачественную лимфому (в том числе В-клеточную лимфому), миелому (в том числе множественную миелому), опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря и желчного протока, рак печени, гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, хорионэпителиому, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак уротелия, рак почки, почечно-клеточный рак, рак предстательной железы, опухоль яичка, опухоль половых клеток яичка, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, опухоль Вильмса, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, саркому Юинга, хондросаркому, саркому мягких тканей, рак кожи, и другие подобные заболевания. Упомянутые выше опухоли могут сопровождаться повышенной экспрессией или мутацией специфических генов. Опухоли, сопровождающиеся повышенной экспрессией генов, включают, например, опухоли, сопровождающиеся высокой экспрессией кластера гена НОХа, опухоли, сопровождающиеся высокой экспрессией кластера гена MEIS, и другие подобные опухоли. Опухоли, сопровождающиеся мутацией генов, включают опухоли, сопровождающиеся активирующей мутацией р53, и другие подобные опухоли.

Далее, наряду с примерами изобретения приводятся общие методы синтеза соединения по настоящему изобретению формулы (1), и эти общие методы получения соединения по настоящему изобретению не следует считать ограничениями для примеров изобретения. Соединения, используемые в следующем методе, могут находиться в форме их солей, если эти соли не оказывают негативного влияния на протекание реакций.

Соединение по настоящему изобретению могут быть получены из исходных материалов, являющихся известными соединениями, например, например следующими методами А, В, С, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N и O или аналогичными им методами, или, необязательно, в комбинации с методами синтеза, хорошо известными обычному специалисту в данной области.

Метод получения А.

Соединение по настоящему изобретению формулы (1) может быть получено, например, следующим методом:



где a, b, c, d, p, R¹, R², R³, R⁴, R^{5A}, R^{5B}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, U, X, Y и Z определены в п.1; LG¹ представляет собой уходящую группу; и P¹ представляет собой защитную группу для аминогруппы, где LG¹ включает, например, атом галогена, метансульфонилокси, п-толуолсульфонилокси, трифторметансульфонилокси, фенокси, трифторфенокси, тетрафторфенокси, пентафторфенокси, нитрофенокси, и другие подобные группы; P¹ включает, например, защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), и другие подобные группы; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Стадия 1.

Соединение (a3) может быть получено путем проведения реакции соединения (a1), полученного описанным далее методом, с соединением (a2), полученным описанным далее методом, в присутствии или отсутствии соответствующего основания в соответствующем растворителе.

Используемое соединение (a1) может быть получено описанным далее методом В (в виде соединения (a1)), описанным далее методом D (соединение (D1)) или описанным далее методом E (соединение (E1)). Используемое соединение (a2) может быть получено описанным далее методом F (в виде соединения (F1)) или описанным далее методом G (соединение (G1)).

Используемое основание включает, например, органические основания, такие как триэтиламин, ди-

изопропилэтиламин, трибутиламин, 1,5-диазабицикло[4,3,0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диаза-бицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU), пиридин, 4-диметиламинопиридин, пиколин и N-метилморфолин (NMM), и неорганические основания, такие как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Основание предпочтительно включает триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат калия, гидроксид натрия и другие подобные основания.

Используемый растворитель включает, например, спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, 2-пропанол (изопропиловый спирт) и третбутанол; растворители, относящиеся к простым эфирам, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, анизол и ксилол; растворители, относящиеся к сложным эфирам, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетаид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид, и их смеси, но на них не накладываются конкретные ограничений, при условии, что они не участвуют в реакциях при условиях их проведения в данном методе. Растворитель предпочтительно включает 2-пропанол, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, N,N-диметилформаид, и другие подобные растворители.

Температура реакции составляет обычно от -80°C, предпочтительно, от 25 до 90°C.

Время проведения реакции составляет обычно от 30 мин до 48 ч, предпочтительно от 6 до 12 ч.

В качестве варианта, соединение (a1) может быть подвергнуто реакции сочетания с соединением (a2) в присутствии соответствующего металлического катализатора в соответствующем растворителе. Условие проведения реакции включает, например, условия проведения реакции сочетания Ульмана (например, кипячение с обратным холодильником с металлическим катализатором, таким как ацетат меди(II), в апротонном растворителе, таком как DMF), условия проведения реакции сочетания Бухвальда (например, кипячение с обратным холодильником с карбонатом щелочного металла, таким как карбонат цезия; BINAP; палладиевый катализатор, такой как Pd₂(dba)₃ и Pd(OAc)₂; и лиганд, такой как dppf и Xantphos, в инертном растворителе, таком как толуол).

Используемый растворитель включает, например, спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, 2-пропанол (изопропиловый спирт) и третбутанол; растворители, относящиеся к простым эфирам, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, анизол и ксилол; растворители, относящиеся к сложным эфирам, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетаид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; воду; и их смеси, но на них не накладываются конкретных ограничений, при условии, что они не участвуют в реакциях при условиях их проведения в данном методе. Растворитель предпочтительно включает тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, N,N-диметилформаид, и другие подобные растворители.

Температура реакции составляет обычно от -80°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно от 25 до 90°C.

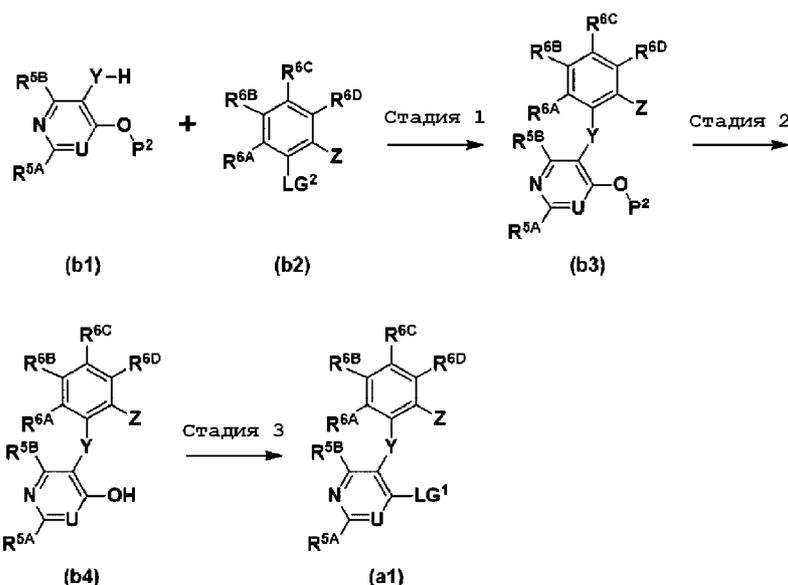
Время проведения реакции составляет обычно от 30 мин до 48 ч, предпочтительно, от 6 до 12 ч.

Стадия 2.

Соединение (1) может быть получено путем удаления защитной группы P¹ из соединения (a3). Данная стадия может быть проведена известным методом, описанным, например, в монографии T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

Метод получения В.

Соединение формулы (a1) может быть получено, например, следующим методом:



где R^{5A} , R^{5B} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , U , Y и Z определены в п.1, LG^1 определена в методе получения А, LG^2 представляет собой уходящую группу, и P^2 представляет собой защитную группу для гидроксильной группы, где LG^2 включает, например, атом галогена, метансульфилокси, *p*-толуолсульфилокси, трифторметан-сульфилокси, фенокси, трифторфенокси, тетрафторфенокси, пентафторфенокси, нитрофенокси, и другие подобные группы; и P^2 включает, например, защитные группы для гидроксильной группы, описанные в монографии Т.В. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), и другие подобные группы.

Соединение (b1) и соединение (b2) выпускаются промышленностью.

Стадия 1.

Соединение (b3) может быть получено из соединения (b1) и соединения (b2) в соответствии с методом, используемым на стадии 1 в методе получения А, или аналогичным методом.

Стадия 2.

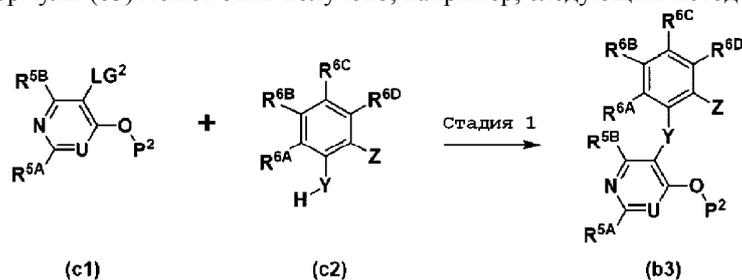
Соединение (b4) может быть получено путем удаления защитной группы P^2 из соединения (b3). Данная стадия может быть проведена известным методом, описанным, например, в монографии Т.В. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

Стадия 3.

Соединение (a1) может быть получено из соединения (b4) известным методом, описанным в публикациях J. Med. Chem., 53(16): 6129-6152 (2010), J. Med. Chem., 59(17): 7936-7949 (2016), J. Org. Chem., 76(10): 4149-4153 (2011), European Journal of Medicinal Chemistry, 44(10): 4179-4191 (2009), или аналогичным методом.

Метод получения С.

Соединение формулы (b3) может быть получено, например, следующим методом:



где R^{5A} , R^{5B} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , U , Y и Z определены в п.1; и LG^2 и P^2 определены в методе получения В.

Соединение (c1) производится промышленностью, и соединение (c2) может быть получено известным методом, описанным в патентном документе WO 2017/214367, или аналогичным методом, или может быть приобретено у фирмы-поставщика.

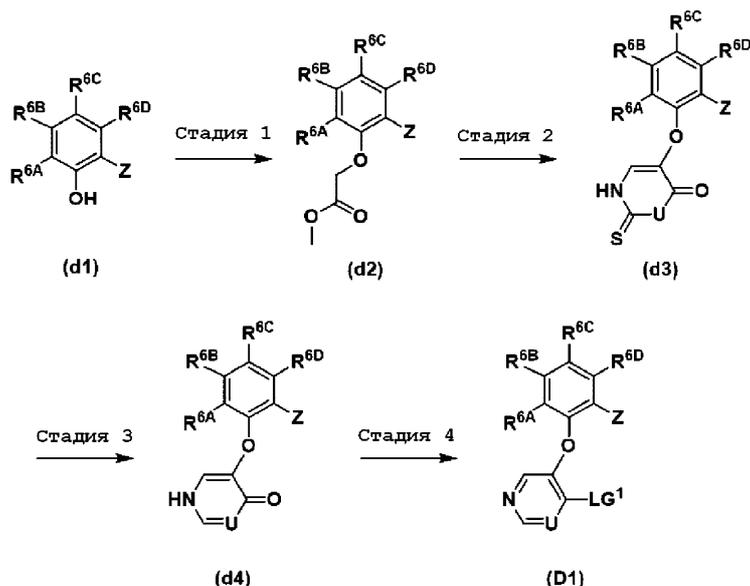
Стадия 1.

Соединение (b3) может быть получено из соединения (c1) и соединения (c2) в соответствии с методом, используемым на стадии 1 метода получения А, или аналогичным методом.

Метод получения D.

В случае соединения формулы (a1), соединение формулы (D1) может быть получено, например,

следующим методом:



где R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , U и Z определены в п.1; и LG^1 определена в методе получения А.

Соединение (d1) может быть получено известным методом, описанным в патентном документе WO 2017/214367, или аналогичным методом, или может быть приобретено у фирмы-поставщика.

Стадия 1.

Соединение (d2) может быть получено известным методом, описанным в публикациях Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22(24): 7456-7460 (2012), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12(8): 1185-1187 (2002), Bioorganic & Medicinal Chemistry, 23(1): 132-140 (2015), Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19(1): 211-220 (2011), или аналогичным методом.

Стадия 2.

Соединение (d3) может быть получено из соединения (d2) известным методом, описанным в публикациях European Journal of Medicinal Chemistry, 23(1): 53-62 (1988), Tetrahedron, 62(23): 5469-5473 (2006), патентных документах WO 2008/092049, WO 2015/175707, или аналогичным методом.

Стадия 3.

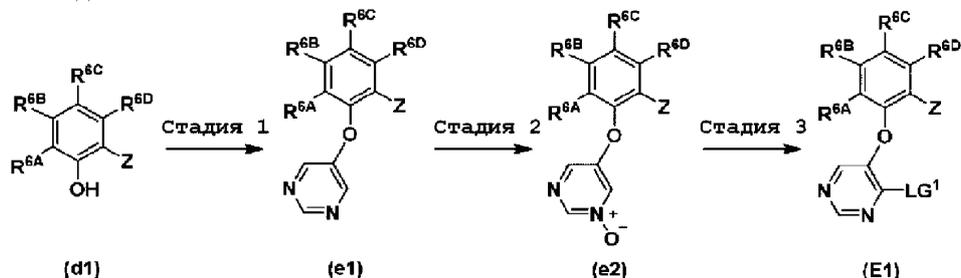
Соединение (d4) может быть получено из соединения (d3) известным методом, описанным в публикации J. Med. Chem., 23(9): 1026-1031 (1980), патентных документах WO 2003/087067, WO 2000/061562, или аналогичным методом.

Стадия 4.

Соединение (D1) может быть получено из соединения (d4) известным методом, описанным в публикациях European Journal of Medicinal Chemistry, 44(10): 4179-4191 (2009), J. Org. Chem., 76(10): 4149-4153 (2011), J. Med. Chem., 53(16): 6129-6152 (2010), J. Med. Chem., 59(17): 7936-7949 (2016), или аналогичным методом.

Метод получения Е.

В случае соединения формулы (a1), соединение формулы (E1) может быть получено, например, следующим методом:



где R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} и Z определены в п.1; и LG^1 определена в методе получения А.

Соединение (d1) может быть получено известным методом, описанным в патентном документе WO 2017/214367, или аналогичным методом, или может быть приобретено у фирмы-поставщика.

Стадия 1.

Соединение (e1) может быть получено из соединения (d1) в соответствии с методом, описанным на стадии 1 метода получения С, или аналогичным методом.

Стадия 2.

Соединение (e2) может быть получено из соединения (e1) известным методом, описанным в публи-

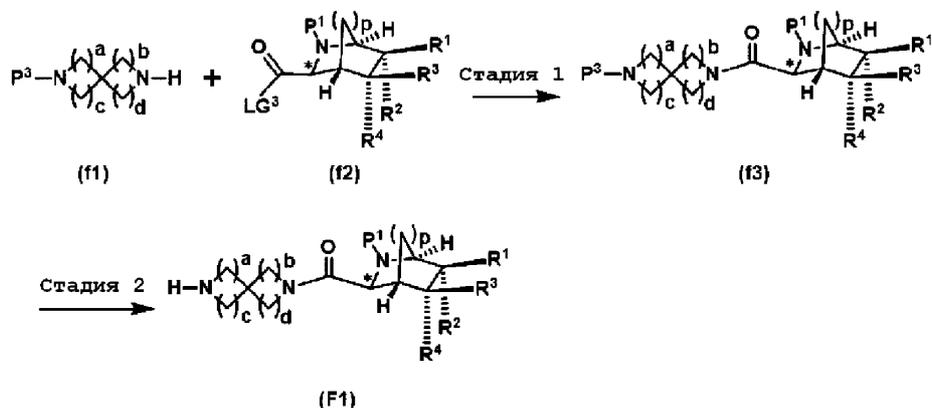
кациях J. Org. Chem., 82(17): 8933-8942 (2017), Tetrahedron, 68(29): 5845-5851 (2012), J. Am. Chem. Soc., 139(16): 5998-6007 (2017), Angewandte Chemie, International Edition, 45(46): 7781-7786 (2006), или аналогичным методом.

Стадия 3.

Соединение (E1) может быть получено из соединения (e2) известным методом, описанным в патентных документах WO 2017/214367, WO 2009/137733, или аналогичным методом.

Метод получения F.

В случае соединения формулы (a2), соединение формулы (F1) может быть получено, например, следующим методом:



где a, b, c, d, p, R¹, R², R³ и R⁴ определены в п.1; P¹ определена в методе получения A; LG³ представляет собой уходящую группу; и P³ представляет собой защитную группу для аминогруппы, где LG³ включает, например, атом галогена, гидроксильную, и другие подобные группы; P³ включает, например, защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), и другие подобные группы; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Соединение (f1) производится промышленностью.

Соединение (f2) может быть получено известным методом, описанным в патентном документе JP-A-2007-510619, публикациях J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988), Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002), Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991), Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016), Comprehensive Organic Transformation 2nd Edition (Larock R.C., John Wiley & Sons, Inc., (1989)), или аналогичным методом, или может быть приобретено у фирмы-поставщика.

Стадия 1.

Соединение (f3) может быть получено путем проведения реакции соединения (f1) с соединением (f2), таким как соединением карбоновой кислоты или соединением хлорангидрида, в присутствии соответствующего конденсирующего средства и/или соответствующего основания в соответствующем растворителе.

Используемое основание включает амины, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат калия, карбонат натрия и бикарбонат натрия.

Используемое конденсирующее средство необязательно выбирают из конденсирующих средств, широко используемых в органическом синтезе, и оно предпочтительно включает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид, 1-гидроксibenзотриазол, и другие подобные конденсирующие средства.

Используемый растворитель включает, например, растворители, относящиеся к простым эфирам, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол, анизол и ксилол; растворители, относящиеся к сложным эфирам, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; галогенированные углеводородные растворители, такие как дихлорметан (метилхлорид), хлороформ и 1,2-дихлорэтан; и их смеси, но на них не накладываются конкретные ограничения, при условии, что они не участвуют в реакциях при условиях их проведения на данной стадии. Растворитель предпочтительно включает тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, дихлорметан, и другие подобные растворители.

Время проведения реакции составляет обычно от 5 мин до 72 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Температура реакции составляет обычно от -78 до 200°C, предпочтительно от -78 до 80°C.

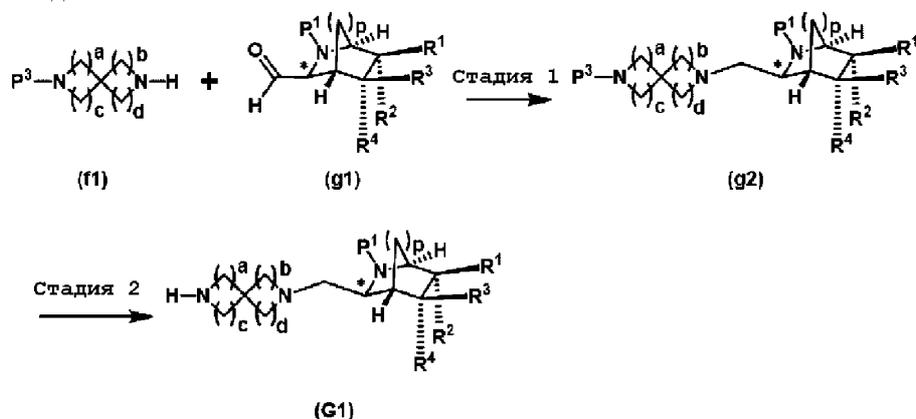
Стадия 2.

Соединение (F1) может быть получено путем удаления защитной группы P³ из соединения (f3). Данная стадия может быть проведена, например, известным методом, описанным в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или ана-

логичным методом.

Метод получения G.

В случае соединения формулы (a2), соединение формулы (G1) может быть получено, например, следующим методом:



где a, b, c, d, p, R¹, R², R³ и R⁴ определены в п.1; P¹ определена в методе получения А; P³ определена в методе получения F; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Соединение (f1) производится промышленностью.

Соединение (g1) может быть получено известным методом, описанным в патентном документе JP-A-2007-510619, публикациях J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988), Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002), Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991), Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016), R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformation 2nd Edition", John Wiley & Sons, Inc., (1989), или аналогичным методом, или может быть приобретено у фирмы-поставщика.

Стадия 1.

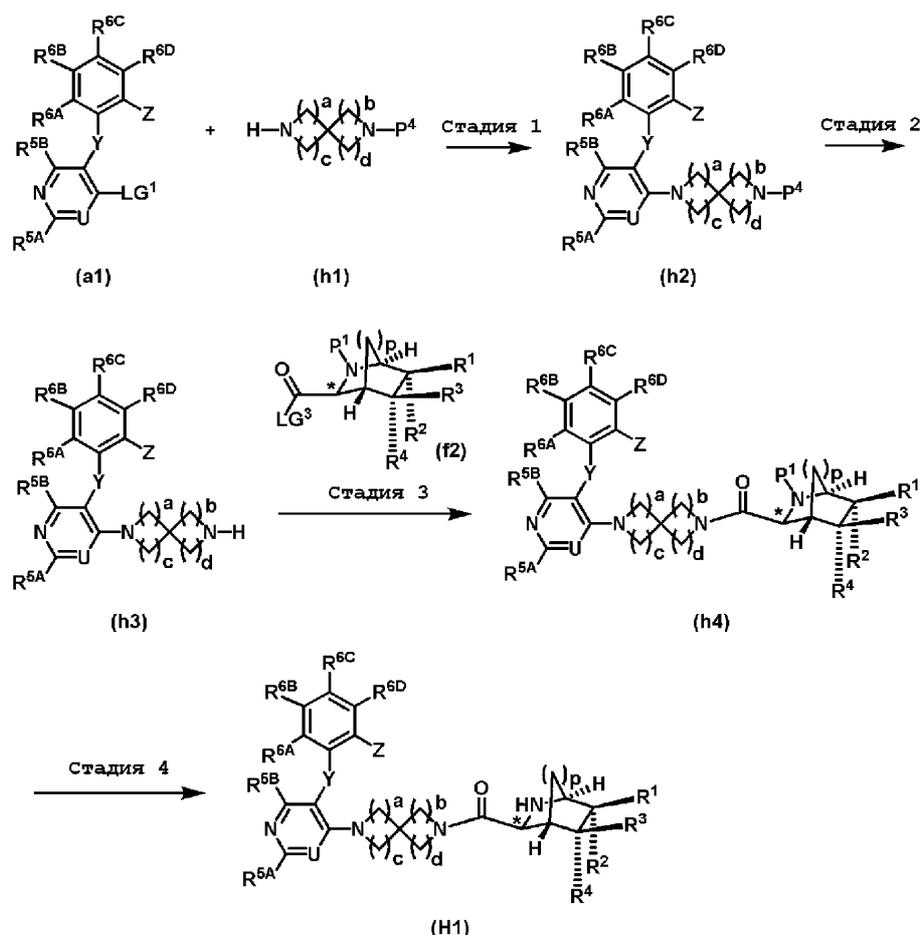
Соединение (g2) может быть получено из соединения (f1) и соединения (g1) известным методом, описанным в публикациях J. Am. Chem. Soc., 93(12): 2897-2904 (1971), J. Org. Chem., 37(10): 1673-1674 (1972), J. Org. Chem., 61(11): 3849-3862 (1996), Tetrahedron, 60: 7899-7906 (2004), или аналогичным методом.

Стадия 2.

Соединение (G1) может быть получено путем удаления защитной группы P³ из соединения (g2). Данная стадия может быть проведена, например, известным методом, описанным в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

Метод получения H.

Соединение формулы (H1) может быть получено, например, следующим методом:



где a , b , c , d , p , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , U , Y и Z определены в п.1; LG^1 определена в методе получения А; LG^3 определена в методе получения F; P^1 определена в методе получения А; и P^4 представляет собой защитную группу для аминогруппы, где P^4 включает, например, защитные группы для аминогруппы, описанные в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), и другие подобные группы; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Соединение (h1) производится промышленностью.

Стадия 1.

Соединение (h2) может быть получено из соединения (a1) и соединения (h1) методом, описанным на стадии 1 метода получения А, или аналогичным методом.

Стадия 2.

Соединение (h3) может быть получено путем удаления защитной группы P^4 из соединения (h2). Данная стадия может быть проведена, например, известным методом, описанным в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

Стадия 3

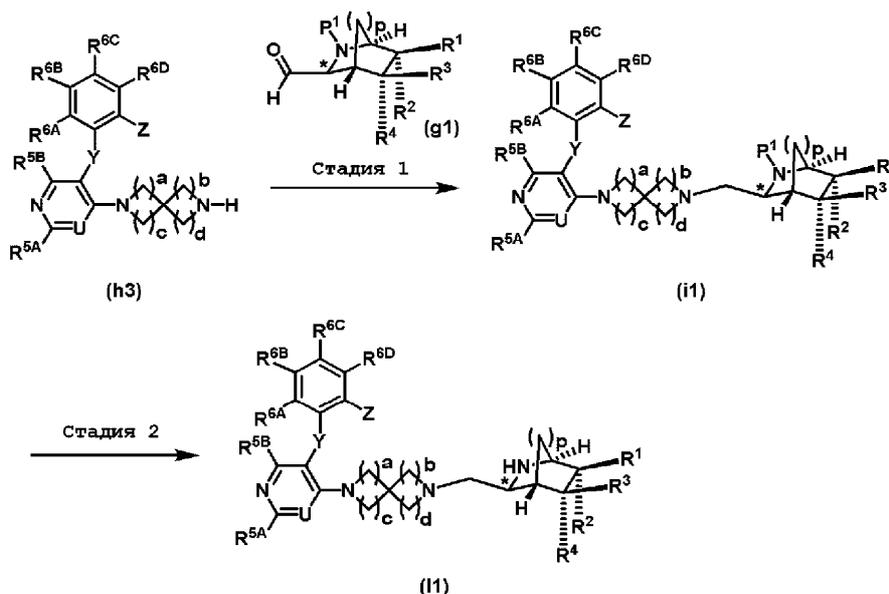
Соединение (h4) может быть получено из соединения (h3) и соединения (f2) методом, описанным на стадии 1 метода получения F, или аналогичным методом.

Стадия 4

Соединение (H1) может быть получено путем удаления P^1 из соединения (h4). Данная стадия может быть проведена, например, известным методом, описанным в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

Метод получения I

Соединение по настоящему изобретению формулы (H1) может быть получено, например, следующим методом:



где a, b, c, d, p, R¹, R², R³, R⁴, R^{5A}, R^{5B}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, U, Y и Z определены в п.1; P¹ определена в методе получения А; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Стадия 1.

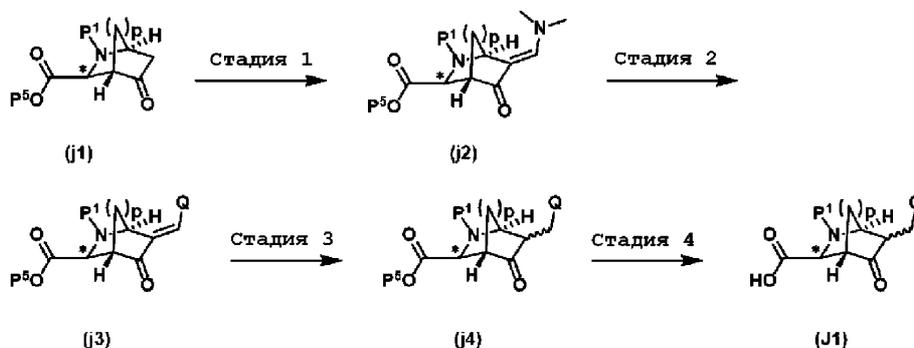
Соединение (i1) может быть получено из соединения (h3) и соединения (g1) известным методом, описанным на стадии 1 метода получения G, или аналогичным методом.

Стадия 2.

Соединение (I1) может быть получено путем удаления защитной группы P¹ из соединения (i1). Данная стадия может быть проведена, например, известным методом, описанным в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

Метод получения J.

В соединении формулы (f2), соединение формулы (J1) может быть получено, например, следующим методом:



где p и Q определены в п.1; P¹ определена в методе получения А; P⁵ представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты, где P⁵ включает, например, защитные группы для карбоновой кислоты, описанные в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), и другие подобные группы; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Соединение (j1) может быть получено известным методом, описанным в патентном документе JP-A-2007-510619, публикациях J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988), Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002), Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991), Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016), R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformation 2nd Edition", John Wiley & Sons, Inc., (1989) или аналогичным методом, или может быть приобретено у фирмы-поставщика.

Стадия 1.

Соединение (J2) может быть получено из соединения (j1) известным методом, описанным в публикациях Tetrahedron Letters, 27: 2567-2570 (1986), Synthesis, 12: 1930-1935 (2011), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23: 4493-4500 (2013), European Journal of Organic Chemistry, 10: 2485-2490 (1999), или аналогичным методом.

Стадия 2.

Соединение (j3) может быть получено из соединения (j2) известным методом, описанным в публи-

кациях *Synthetic Communications*, 28: 1743-1753 (1998), *Chemistry Letters*, 6: 875-878 (1983), *Journal of Organic Chemistry*, 28: 6-16 (1963), или аналогичным методом.

Стадия 3.

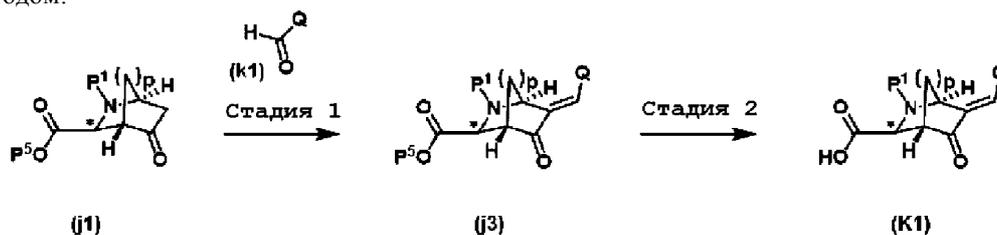
Соединение (j4) может быть получено из соединения (j3) известным методом, описанным в публикациях *Tetrahedron Letters*, 23: 477-480 (1982), *Synlett*, 443-444 (1995), *Synlett*, 96-98 (1999), *Tetrahedron*, 56: 2779-2788 (2000), или аналогичным методом.

Стадия 4.

Соединение (J1) может быть получено путем удаления защитной группы P⁵ из соединения (J4). Данная стадия может быть проведена, например, известным методом, описанным в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

Метод получения K.

В соединении формулы (f2), соединение формулы (K1) может быть получено, например, следующим методом:



где r и Q определены в п.1; P¹ определена в методе получения A; P⁵ определена в методе получения J; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Соединение (k1) производится промышленностью.

Стадия 1.

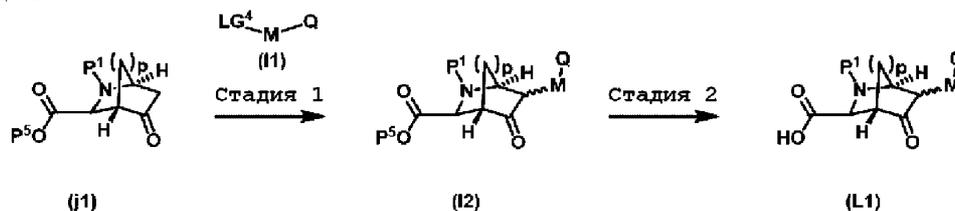
Соединение (J3) может быть получено из соединения (j1) и соединения (k1) известным методом, описанным в публикациях *Journal of the American Chemical Society*, 126: 14206-14216 (2004), *Synthetic Communications*, 20: 839-847 (1990), *Synthesis*, 23: 3821-3826 (2011), *Advanced Synthesis & Catalysis*, 352: 153-162 (2010), или аналогичным методом.

Стадия 2.

Соединение (K1) может быть получено путем удаления защитной группы P⁵ из соединения (J3). Данная стадия может быть проведена, например, известным методом, описанным в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

Метод получения L.

В соединении формулы (f2), соединение формулы (L1) может быть получено, например, следующим методом:



где r, M и Q определены в п.1; LG⁴ представляет собой уходящую группу; P¹ определена в методе получения A; P⁵ определена в методе получения J, где LG⁴ включает, например, атом галогена, метансульфонилокси, п-толуолсульфонилокси, трифтор-метансульфонилокси, фенокси, трифторфенокси, тетрафторфенокси, пентафторфенокси, нитрофенокси, и другие подобные группы; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Соединение (I1) производится промышленностью.

Стадия 1.

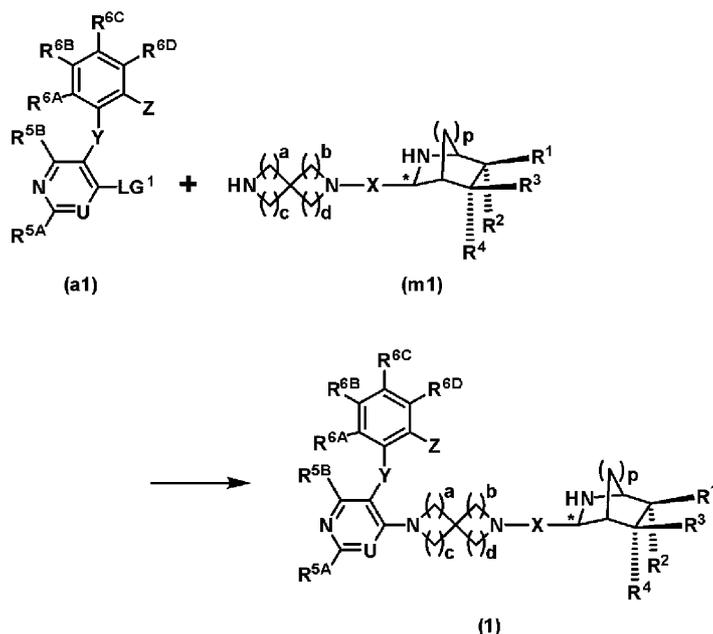
Соединение (I2) может быть получено из соединения (j1) и соединения (I1) известным методом, описанным в публикациях *Journal of the American Chemical Society*, 132: 1236-1237 (2010), *Journal of Medicinal Chemistry*, 49: 4409-4424 (2006), *Advanced Synthesis & Catalysis*, 357: 2803-2808 (2015), *Tetrahedron Letters*, 47(19): 3233-3237 (2006), *Angewandte Chemie, International Edition*, 44(34): 5516-5519 (2005), или аналогичным методом.

Стадия 2.

Соединение (L1) может быть получено путем удаления защитной группы P⁵ из соединения (I2). Данная стадия может быть проведена, например, известным методом, описанным в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

Метод получения М.

Соединение по настоящему изобретению формулы (1) может быть получено, например, следующим методом:



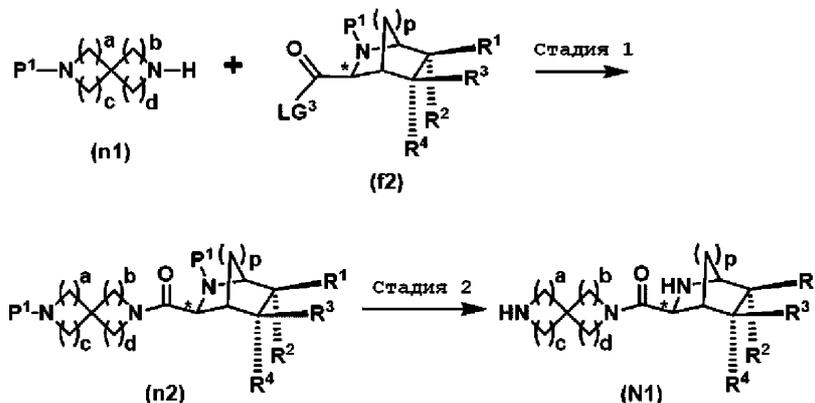
где a, b, c, d, p, R¹, R², R³, R⁴, R^{5A}, R^{5B}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, U, X, Y и Z определены в п.1; LG¹ определена в методе получения А; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Соединение (1) может быть получено из соединения (a1) и соединения (m1) которое получают следующим известным методом, описанным на стадии 1 метода получения А, или аналогичным методом.

Используемое соединение (m1) может быть получено следующим методом получения N (в виде соединения (N1)) или следующим методом получения О (соединение (O1)).

Метод получения N.

В соединении формулы (m1), соединение формулы (N1) может быть получено, например, следующим методом:



где a, b, c, d, p, R¹, R², R³ и R⁴ определены в п.1; LG³ определена в методе получения F; P¹ определена в методе получения А; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Соединение (n1) производится промышленностью.

Стадия 1.

Соединение (n2) может быть получено из соединения (n1) и соединения (f2) методом, описанным на стадии 1 метода получения F, или аналогичным методом.

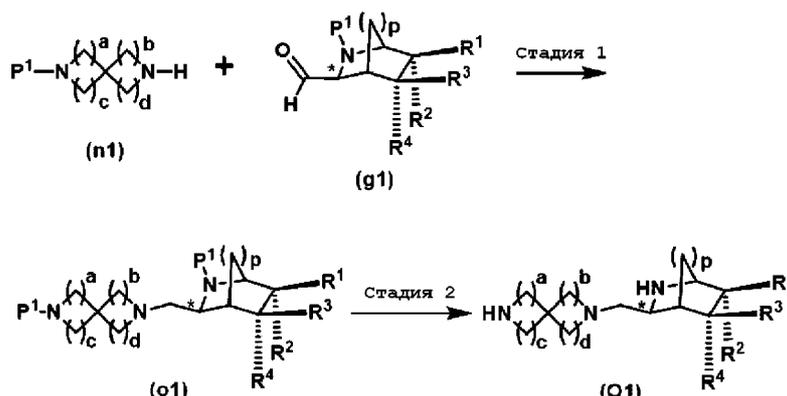
Стадия 2.

Соединение (N1) может быть получено путем удаления защитной группы P¹ из соединения (n2). Данная стадия может быть проведена, например, известным методом, описанным в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

Метод получения О.

В соединении формулы (m1), соединение формулы (O1) может быть получено, например, следую-

ЩИМ МЕТОДОМ:



где a, b, c, d, p, R¹, R², R³ и R⁴ определены в п.1; P¹ определена в методе получения А; и стереохимия углерода, помеченного с помощью символа *, не изменяется в процессе реакций.

Стадия 1.

Соединение (o1) может быть получено из соединения (n1) и соединения (g1) известным методом, описанным на стадии 1 метода получения G, или аналогичным методом.

Стадия 2.

Соединение (O1) может быть получено путем удаления защитной группы P¹ из соединения (o1). Данная стадия может быть проведена, например, известным методом, описанным в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), или аналогичным методом.

В представленных выше методах получения, исходные материалы или промежуточные соединения, которые не описаны для методов получения, могут быть приобретены у фирм-поставщиков, или могут быть получены из приобретенных у фирм-поставщиков продуктов, с помощью метода, хорошо известного специалистам в данной области.

В каждой описанной выше реакции, в случае необходимости могут быть использованы защитные группы, если по поводу использования защитных групп прямо не заявлено. Например, когда одна или более функциональных групп, не участвующих в реакциях, превращается в нежелательные формы под воздействием условий проведения реакций, или когда описанный выше метод не может быть осуществлен должным образом без защитных групп, для защиты групп, не участвующих в реакциях, в случае необходимости могут быть использованы защитные группы, и они могут быть удалены после завершения реакции или после того, как была проведена целая последовательность реакций, с получением требуемого соединения.

В качестве таких защитных групп, могут быть использованы, например, группы, описанные в монографии T.W. Greene, and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999), и другие подобные группы. Примеры защитных групп для аминогруппы включают, например, бензилоксикарбонил, третбутоксикарбонил, ацетил, бензил, и другие подобные группы. Примеры защитных групп для гидроксильной группы включают, например, триалкилсилил, такой как триметилсилил и третбутил-диметилсилил, ацетил, бензил, и другие подобные группы.

Введение и удаление защитных групп может быть проведено методом, широко используемым в органическом синтезе (например, смотрите монографию "Protective Groups in Organic Synthesis" упомянутую выше), или аналогичным методом.

В настоящем изобретении защитные группы, конденсирующие средства и другие подобные реагенты могут быть названы в сокращенной форме в соответствии с номенклатурой IUPAC-IUB (Комитета по биохимической номенклатуре), часто используемой в описании настоящего изобретения. Следует иметь в виду, что названия соединений, используемые в настоящем изобретении, необязательно приведены в соответствии с номенклатурой IUPAC.

Промежуточные соединения и требуемые соединения, которые описаны в приведенных выше методах получения, могут быть превращены в другие соединения, которые подпадают под действие настоящего изобретения, путем необязательного превращения их функциональных групп в другие группы (например, превращения amino, гидрокси, карбонила, атома галогена и других подобных групп, при осуществлении защиты или снятии защиты, в случае необходимости, в другие функциональные группы). Превращение функциональных групп может быть проведено широко используемым общим методом (смотрите, например, монографию R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", John Wiley & Sons Inc. (1999)).

Описанные выше промежуточные соединения и требуемые соединения могут быть выделены и очищены методом очистки, широко используемым в органическом синтезе (например, нейтрализацией, фильтрованием, экстракцией, промывкой, сушкой, обогащением, перекристаллизацией, различными видами хроматографии, и другими подобными методами). Кроме того, промежуточные соединения могут

быть использованы в следующей реакции без дополнительной очистки.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Например, соль присоединения кислоты включает соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидройодид, нитрат, и фосфат; или соли органических кислот, такие как цитрат, оксалат, фталат, фумарат, малеат, сукцинат, малат, ацетат, формиат, пропионат, бензоат, трифторацетат, метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и камфорсульфонат. Соли присоединения основания включает соли неорганических оснований, такие как соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния, соли бария и соли алюминия; и соли органических оснований, такие как триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин[трис-(гидроксиметил)метиламин], третбутиламин, циклогексиламин, дициклогексиламин и N,N'-дибензилэтиламин. "Фармацевтически приемлемая соль" также включает соли аминокислот с основными или кислотными свойствами, такими как аргинин, лизин, орнитин, аспартат и глутамат.

Подходящие соли исходных материалов и промежуточных соединений и приемлемые соли лекарственных веществ представляют собой общепринятые нетоксичные соли. Подходящая соль включает, например, соли присоединения кислоты, такие как соли органической кислоты (в том числе ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, формиат и п-толуолсульфонат) и соли неорганической кислоты (в том числе гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат и фосфат); соли с аминокислотами (в том числе с аргинином, аспарагиновой кислотой и глутаминовой кислотой); соли с щелочными металлами (в том числе соли натрия и соли калия); соли с щелочно-земельными металлами (в том числе соли кальция и соли магния); соли алюминия; соли органических основания (в том числе соли триметиламина, соли триэтиламина, соли пиридина, пиколинаты, соли дициклогексиламина и соли N,N'-дибензилэтилендиамин); и другие соли, которые может необязательно выбрать любой специалист в данной области.

В настоящем изобретении, "атом водорода" включает ^1H и ^2H (D), и соединение формулы (1) включают в себя дейтерированные соединения, в которых любой один более ^1H в соединении формулы (1) заменены на ^2H (D).

Настоящее изобретение охватывает соединения формулы (1) или их фармацевтически приемлемые соли. Соединение по настоящему изобретению могут существовать в форме гидрата и/или сольвата различных растворителей, в том числе этанола, и эти формы гидрата и/или сольвата включены в соединение по настоящему изобретению.

Соединение по настоящему изобретению охватывает оптические изомеры, основанные на оптически активном центре, атропоизомеры, основанные на осевой или плоскостной хиральности, вызванной ограничением внутримолекулярного вращения, и все другие изомеры, которые могут существовать в виде стереоизомеров, таутомеров и геометрических изомеров, и кристаллические формы в различных состояниях, и их смеси.

В частности, каждый оптический изомер и атропоизомер может быть получен в виде рацемата, или в виде оптически активного вещества, когда используют оптически активный исходный материал или промежуточное соединение. В случае необходимости, рацематы соответствующих исходных материалов, промежуточных соединений или конечных продуктов могут быть также физически или химически разделены на оптические энантиомеры известным методом выделения, таким как метод с оптически активной колонкой и метод фракционной кристаллизации, на соответствующей стадии в описанных выше методах получения. Эти методы разделения энантиомеров включают диастереоизомерный метод, в котором, например, рацемат подвергают реакции с оптически активным реагентом для оптического разделения с получением 2 типов диастереоизомеров, которые разделяют методом фракционной кристаллизации или аналогичным методом на основе различных физических свойств.

Если соединение по настоящему изобретению должно быть получено в форме его фармацевтически приемлемой соли, то когда соединение формулы (1) получают в форме фармацевтически приемлемой соли, оно может быть очищено без проведения дополнительной реакции, и когда его получают в свободной форме, оно может быть растворено или суспендировано в соответствующем органическом растворителе, и к нему может быть добавлено кислота или основание для образования соли общеизвестным методом.

В настоящем изобретении "лекарственное средство, используемое в комбинации" представляет собой противоопухолевый лекарственный препарат, который может быть использован в комбинации с соединением по настоящему изобретению или может быть объединен с соединением по настоящему изобретению в фармацевтической композиции. "Лекарственное средство для использования в комбинации" включает, например, противоопухолевое алкилирующее средство, противоопухолевый антиметаболит, противоопухолевый антибиотик, противоопухолевый лекарственный препарат растительного происхождения, противоопухолевое комплексное соединение платины, противоопухолевое производное камптоцидина, противоопухолевое ингибитор тирозинкиназы, противоопухолевое ингибитор серин/треонин киназы, противоопухолевое ингибитор фосфолипид киназы, противоопухолевое моноклональное антитело, интерферон, модификатор биологического отклика, гормональный препарат, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, ингибитор ассоциированной с эпигенетикой молекулы, ингибитор по-

страницы модификации белка и другие противоопухолевые лекарственные препараты. Примеры "лекарственного средства для использования в комбинации" включают, например, азацитидин, вориностат, децитабин, ромидеписин, идарубицин, даунорубицин, доксорубицин, эноцитабин, цитарабин, митоксантрон, тиогуанин, этопозид, ифосфамид, циклофосфамид, дакарбазин, темозоломид, нимустин, бусульфид, прокарбазин, мелфалан, ранимустин, полностью транс-ретиноевую кислоту, тамибаротен, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, иринотекан, блеомицин, митомицин С, метотрексат, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, тамоксифен, тиотепу, тегафур, фторурацел, эверолимус, темсиролимус, гефитиниб, эрлотиниб, иматиниб, кризотиниб, осимертиниб, афатиниб, дазатиниб, босутиниб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, лапатиниб, нилотиниб, ибрутиниб, церитиниб, алектиниб, тофацитиниб, барицитиниб, руксолитиниб, олапариб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, палбоциклиб, бортезомиб, карфилзомиб, ритуксимаб, цетуксимаб, трастузумаб, бевацизумаб, панитумумаб, ниволумаб, атезолизумаб, могамулизумаб, алектумумаб, офатумумаб, ипилимумаб, рамуцирумаб, брентуксимаб ведотин, гемтузумаба озогамидин, инотузумаба озогамидин и другие подобные лекарственные средства.

Способ введения соединения по настоящему изобретению может представлять собой пероральное, парентеральное, интравенное или офтальмологическое введение, и суточная доза зависит от типа соединений, способов введения, состояния здоровья и возраста пациентов, и других подобных параметров. Например, в случае перорального введения, обычно может быть введено от одной до нескольких порций приблизительно от 0,01 до 1000 мг, более предпочтительно приблизительно от 0,1 до 500 мг на кг массы тела человека или млекопитающего. В случае парентерального введения, такого как внутривенная инъекция, обычно может быть введено, например, приблизительно от 0,01 мг до 300 мг, более предпочтительно, приблизительно от 1 мг до 100 мг на кг массы тела человека или млекопитающего.

Соединение по настоящему изобретению может быть введено перорально или парентерально в чистом виде или в подходящей лекарственной форме. Лекарственная форма включает, например, таблетку, капсулу, порошок, гранулу, жидкость, суспензию, инъекцию, пластырь, примочку, и другие подобные формы, но изобретение этими лекарственными формами не ограничивается. Лекарственную форму получают общеизвестным методом с использованием фармацевтически приемлемых добавок.

В качестве добавок в зависимости от цели могут быть использованы вспомогательное вещество, разрыхлитель, связующее вещество, флюидизирующее вещество, смазывающее вещество, вещество для нанесения слоя покрытия, солюбилизатор, повышающее растворимость вещество, загуститель, диспергирующее вещество, стабилизатор, подсластитель, ароматизатор и другие подобные вещества. Используемая добавка включает, например, лактозу, маннит, кристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кукурузный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, кармеллозу кальция, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, оксид титана, тальк и другие подобные добавки.

Примеры

Далее изобретение разъясняется более подробно с помощью референсных примеров, примеров и испытаний, однако они не ограничивают объем настоящего изобретения.

В настоящем изобретении могут использоваться условные сокращенные обозначения, приведенные ниже.

THF: тетрагидрофуран;
 TFA: трифторуксусная кислота;
 DMF: N,N-диметилформамид;
 DMSO: диметилсульфоксид;
 MeCN: ацетонитрил;
 Me: метил;
 Et: этил;
 Ph: фенил;
 Bn: бензил;
 Boc: третбутоксикарбонил;
 n-: нормальный-;
 трет-: третичный-;
 p-: пара-;
 BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил;
 Pd₂(dba)₃: трис(добензилиденацетон)дипалладий(0);
 Ac: ацетил;
 dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;
 Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;
 реактив Десса-Мартина: периодинан Десса-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он);
 реагент Петасиса: бис(циклопентадиенил)диметилтитан;

реагент Бредерека: третбутокси-бис(диметиламино)метан;
 НАТУ: 1-[бис(диметиламино)метилеи]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-Ь]пиридиния 3-оксида гексафторфос-
 фат

WSCI·HCl: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид;

НОВt: 1-гидроксибензотриазол.

Данные ЯМР (ядерного магнитного резонанса), используемые для идентификации соединений, регистировали на ЯМР-спектрометре JNM-ECS400 (400 МГц) фирмы JEOL Ltd.

Используемые в ЯМР символы определяются следующим образом: с: синглет, д: дуплет, дд: двойной дуплет, т: триплет, тд: тройной дуплет, кв: квартет, м: мультиплет, уш: уширенный, уш.с: уширенный синглет, уш.м: уширенный мультиплет, и J: константа взаимодействия.

Условия проведения анализа методом LC/MS (жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией), используемого для идентификации соединений, приведены ниже. В наблюдаемых масс-спектрометрических величинах, моноизотопная масса (точная масса, состоящая только из основного изотопа) представлена в $[M+H]^+$, $[M-H]^-$ или $[M+2H]^{2+}$, и так далее, и время удерживания представлено как Rt (минуты).

Условия проведения анализа методом LC/MS.

Условия проведения анализа А.

Устройство детектирования: одноквадрольный масс-детектор ACQUITY™ (Waters Corporation).

HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография): система сверхпроизводительной жидкостной хроматографии ACQUITY™.

Колонка: Waters ACQUITY™ UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×30 мм).

Растворитель: А: 0,06% муравьиная кислота/Н₂О, В: 0,06% муравьиная кислота/MeCN.

Градиентный режим: от 0,0 до 1,3 мин линейный градиент от В 2% до В 96%.

Расход: 0,8 мл/мин.

УФ: 220 и 254 нм.

Температура колонки: 40°C.

Условия проведения анализа В.

Устройство детектирования: LCMS-2020 (Shimadzu Corporation).

HPLC: Nexera X2.

Колонка: Phenomenex Kinetex™ 1,7 мкм C18 (50×2,1 мм).

Растворитель: А: 0,05% TFA/Н₂О, В: MeCN.

Градиентный режим: от 0,0 до 1,7 мин линейный градиент от В 10% до В 99%.

Расход: 0,5 мл/мин.

УФ: 220 и 254 нм.

Температура колонки: 40°C.

Измерения порошковой рентгеновской дифракции в примерах изобретения проводили при следующих условиях. Полученные рентгенограммы (спектры рентгеновской дифракции) представлены на фиг. 1-5.

Кристаллические формы могут быть идентифицированы по характерным дифракционным пикам для каждого кристалла, представленным на рентгенограммах на фиг. 1-5.

Основные дифракционные пики и характерные дифракционные пики, которые идентифицированы из рентгенограмм на фиг. 1-5, соответственно представлены ниже. Приведенные далее в примерах изобретения величины дифракционных пиков, выраженные в углах дифракции 2θ (°), включают некоторые ошибки измерений, зависящие от устройства детектирования или условий измерений и так далее. В частности, ошибки измерений могут находиться в диапазоне ±0,2, предпочтительно в диапазоне ±0,1.

Метод измерения порошковой рентгеновской дифракции.

Устройство детектирования: система для порошковой рентгеновской дифракции Empyrean фирмы Spectris.

Рентгеновская трубка: CuKα (длина волны: 1,54 ангстрем).

Напряжение на трубке: 45 кВ.

Ток трубки: 40 мА.

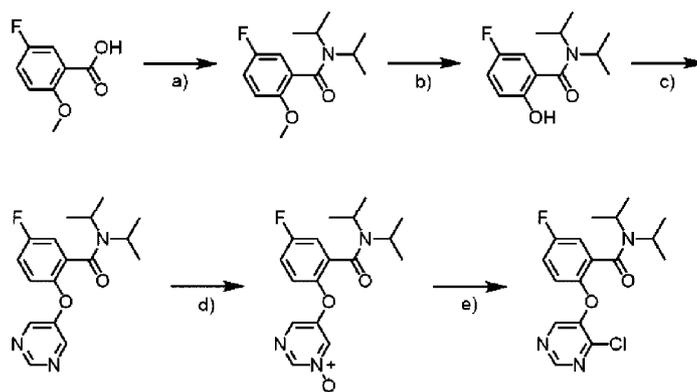
Диапазон измерений: от 4 до 40° (2θ).

Ширина шага: 0,013°.

Время интегрирования: 100 с/шаг.

Референсный пример 1.

2-[(4-Хлорпиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)-бензамид



Референсный пример 1

а) Получение 5-фтор-2-метокси-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамида.

5-Фтор-2-метоксибензойную кислоту (100 г) растворяли в дихлорметане (1,0 л) и добавляли диизо-пропиламин (251 мл) и NUTU (235 г) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дня. Реакционную смесь гасили 5 моль/л водным раствором хлористоводородной кислоты. Полученный раствор экстрагировали дважды этилацетатом. Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного названного соединения (200 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 254,0/Rt (мин) 0,96 (условия проведения анализа А).

б) Получение 5-фтор-2-гидрокси-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамида.

5-Фтор-2-метокси-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид (70,0 г) растворяли в дихлорметане (400 мл), и добавляли трибромид бора (39,2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение дня. Смесь гасили 8 моль/л водным раствором аммиака. Полученный раствор экстрагировали дважды хлороформом. Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением названного соединения (56,0 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 240,0/Rt (мин) 0,85 (условия проведения анализа А).

в) Получение 5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)-2-[(пиримидин-5-ил)окси]бензамида.

5-Фтор-2-гидрокси-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид (118,0 г) суспендировали в DMF (250 мл) и добавляли 5-бромпиримидин (35,9 г) и карбонат цезия (73,5 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение дня. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали дважды этилацетатом. Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (20,0 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 317,7/Rt (мин) 0,86 (условия проведения анализа А).

г) Получение 5-фтор-2-[(1-оксо-1λ⁵-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамида.

5-Фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)-2-[(пиримидин-5-ил)окси]бензамид (72,1 г) растворяли в дихлорметане (900 мл) и добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (112 г) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 дней. Реакцию останавливали трибутилфосфином (56,7 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. После охлаждения, дихлорметан удаляли при пониженном давлении и полученный раствор экстрагировали дважды этилацетатом. Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (42,3 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 334,0/Rt (мин) 0,76 (условия проведения анализа А).

е) Получение 2-[(4-хлорпиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамида (референсный пример 1).

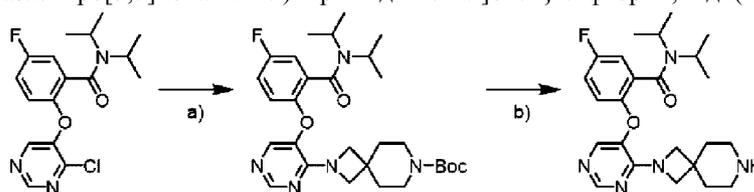
5-Фтор-2-[(1-оксо-1λ⁵-пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид (36,0 г) растворяли в хлороформе (300 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (37,6 мл) и фосфорилхлорид (40 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч. После охлаждения, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали дважды этилацетатом. Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (27,8 г).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H, с), 8,24 (1H, с), 7,53-7,30 (3H, м), 3,68-3,61 (1H, м), 3,54-3,48 (1H, м), 1,37 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,19 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,08 (6H, д, J=6,7 Гц).

LC-MS; $[M+H]^+$ 351,9/Rt (мин) 1,00 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 2.

2-{{4-(2,7-Диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил}окси}-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид



Референсный пример 2

а) Получение третбутил 2-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата.

2-[[4-Хлорпиримидин-5-ил]окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)-бензамид (27,0 г) растворяли в 2-пропаноле (500 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (40,1 мл) и третбутил 2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорид (30,3 г) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (33,0 г).

LC-MS; [M+H]⁺ 542,1/Rt (мин) 1,23 (условия проведения анализа А).

б) Получение 2-{{4-(2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)-пиримидин-5-ил}окси}-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензида (референсный пример 2).

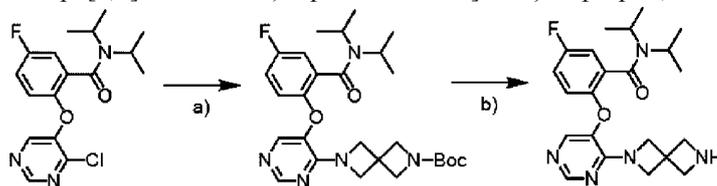
Третбутил 2-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фтор-фенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилат (44,0 г) растворяли в дихлорметане (500 мл) и добавляли TFA (65 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на аминированном силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (35,0 г).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,26 (1H, с), 7,73 (1H, с), 7,24-7,19 (2H, м), 7,03-7,00 (1H, м), 3,87-3,78 (4H, м), 3,71-3,67 (1H, м), 3,54-3,51 (1H, м), 2,58-2,55 (4H, м), 1,59-1,56 (4H, м), 1,44 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,35 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,09 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,00 (3H, д, J=6,7 Гц).

LC-MS; [M+H]⁺ 442,3/Rt (мин) 1,33 (условия проведения анализа В).

Референсный пример 3.

2-{{4-(2,6-Диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиримидин-5-ил}окси}-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид



Референсный пример 3

а) Получение третбутил 6-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата.

Названное соединение (1,4 г) получали методом, аналогичным методу для стадии а) референсного примера 2, путем использования 2-[[4-хлорпиримидин-5-ил]окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензида (1,0 г) и полуоксалата третбутилового эфира 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты (1,0 г).

LC-MS; [M+H]⁺ 514,1/Rt (мин) 0,96 (условия проведения анализа А).

б) Получение 2-{{4-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)-пиримидин-5-ил}окси}-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензида (референсный пример 3).

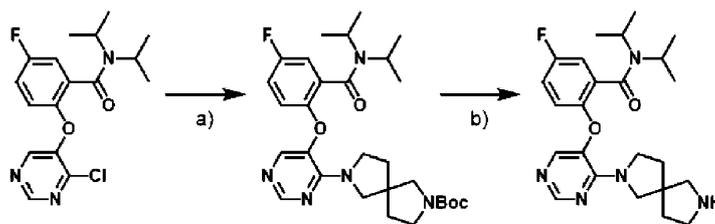
Названное соединение (1,0 г) получали методом, аналогичным методу для стадии б) референсного примера 2, путем использования третбутил 6-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (1,4 г).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,26 (1H, с), 7,74 (1H, с), 7,23-7,17 (2H, м), 6,99-6,96 (1H, м), 4,25-4,23 (2H, м), 4,15-4,12 (2H, м), 3,69-3,66 (1H, м), 3,52-3,50 (5H, м), 1,43 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,33 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,07 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,99 (3H, д, J=6,7 Гц).

LC-MS; [M+2H]²⁺ 207,5/Rt (мин) 0,64 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 4.

2-{{4-(2,7-Диазаспиро[4,4]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил}окси}-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид



Референсный пример 4

а) Получение третбутил 7-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-карбоксилата.

2-[(4-Хлорпиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)-бензамид (150 мг) растворяли в 2-пропанол (10 мл) и добавляли триэтиламин (0,2 мл) и третбутил 2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-карбоксилат (193 мг) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (169 мг).

LC-MS; $[M+H]^+$ 542,1/Rt (мин) 1,22 (условия проведения анализа А).

б) Получение 2-{[4-(2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-ил)-пиримидин-5-ил]окси}-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамида (референсный пример 4).

Третбутил 7-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фтор-фенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-карбоксилат (169 мг) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли TFA (2,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на аминированном силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (122 мг).

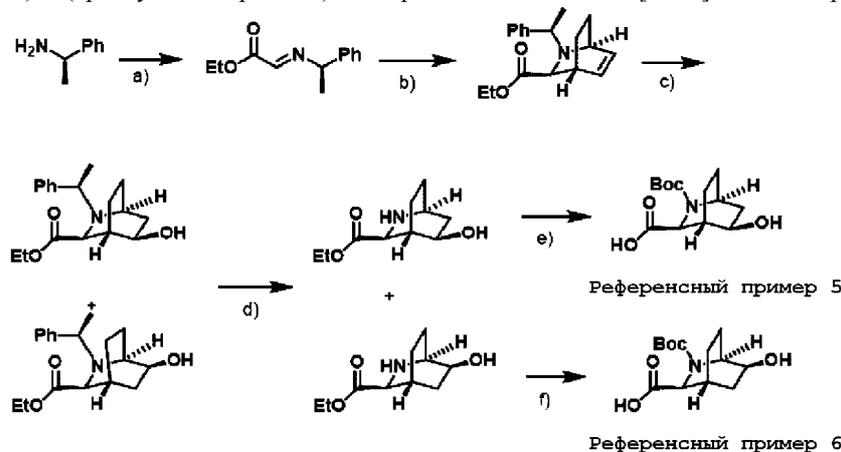
LC-MS; $[M+H]^+$ 442,3/Rt (мин) 1,12 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 5.

(1S,3S,4S,5R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-гидрокси-2-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота.

Референсный пример 6.

(1S,3S,4R,6S)-2-(третбутоксикарбонил)-6-гидрокси-2-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота



а) Получение этил (2E)-{[(1R)-1-фенилэтил]имино}ацетата.

К (R)-1-фенилэтилмину (63 мл) добавляли этил оксацетат (100 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного названного соединения. Полученное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

б) Получение этил (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-3-карбоксилата.

К раствору неочищенного этил (2E)-{[(1R)-1-фенилэтил]имино}ацетата, полученного на предыдущей стадии а), в дихлорметане (475 мл) добавляли молекулярные сита 4А (порошок, 10 г) и реакционную смесь охлаждали до -70°C. К реакционной смеси добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (32 мл) и комплекс трифторид бора-диэтиловый эфир (53 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин и добавляли по каплям 1,3-циклогексадиен (42 мл). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. К органическому слою добавляли сульфат натрия и смесь сушили и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (59,4 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 286,2/Rt (мин) 0,53 (условия проведения анализа А).

с) Получение смеси этил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-[(1R)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.2]октан-

3-карбоксилата и этил (1S,3S,4R,6S)-6-гидрокси-2-[(1R)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксилата.

К раствору этил (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-3-карбоксилата (85,5 г) в THF (500 мл) добавляли по каплям 1,0 моль/л комплекса боран-THF (300 мл) при температуре от 0 до 5°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 3 моль/л водный раствор гидроксида натрия (62 мл) и 30% водный раствор пероксида водорода (62 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли водный раствор тиосульфата натрия и смесь перемешивали в течение часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат/хлороформ и смесь и смесь разделяли в делительной воронке. Органический слой промывали солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением неочищенного названного соединения (51,7 г) в виде смеси региоизомеров.

LC-MS; $[M+H]^+$ 304,2/Rt (мин) 0,53 (условия проведения анализа А).

d) Получение этил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксилата и этил (1S,3S,4R,6S)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксилата.

К раствору смеси продуктов (51,7 г), полученных на предыдущей стадии c), в этаноле (500 мл) добавляли 10% гидроксид палладия (10,2 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере находящегося под давлением водорода (0,3-0,4 МПа) в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названных соединений, этил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксилата (19,0 г) и этил (1S,3S,4R,6S)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксилата (5,05 г).

Этил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксилат LC-MS; $[M+H]^+$ 200,2/Rt (мин) 0,27 (условия проведения анализа А).

Этил (1S,3S,4R,6S)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксилат LC-MS; $[M+H]^+$ 200,1/Rt (мин) 0,36 (условия проведения анализа А).

e) Получение (1S,3S,4S,5R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 5)

К раствору этил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксилата (10,48 г) в 1,4-диоксане (153 мл) добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия (238 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа, охлаждали до 0°C. Добавляли дитретбутилдикарбонат (11,48 г). После перемешивания в течение часа, добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту для подкисления реакционной смеси. Добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали смесью растворителей 10% этанол/хлороформ. Органический слой сушили над сульфатом натрия. После фильтрации, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали диизопропиловым эфиром и смесь фильтровали и сушили с получением названного соединения (8,40 г).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 12,55 (1H, уш.с), 4,86 (1H, уш.с), 3,96-3,81 (3H, м), 2,09-1,69 (4H, м), 1,59-1,49 (1H, м), 1,36 (3H, с), 1,31 (6H, с), 1,29-1,17 (2H, м).

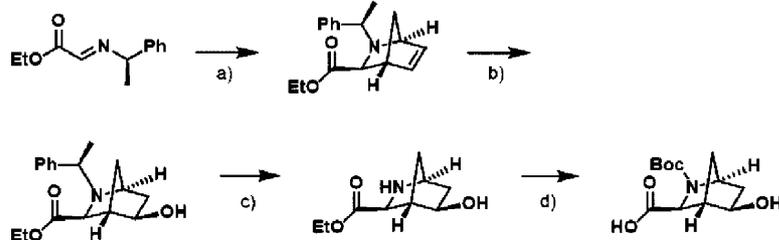
f) Получение (1S,3S,4R,6S)-2-(третбутоксикарбонил)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 6).

Названное соединение (1,60 г) получали методом, аналогичным методу для стадии e), путем использования этил (1S,3S,4R,6S)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксилата (5,05 г).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 4,09-4,05 (3H, м), 2,28-2,20 (1H, м), 2,18-2,05 (2H, м), 1,91-1,80 (1H, м), 1,63-1,50 (3H, м), 1,45 (3H, с), 1,40 (6H, с).

Референсный пример 7.

(1S,3S,4S,5R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновая кислота



Референсный пример 7

a) Получение этил (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилата.

Названное соединение (10,8 г) получали методом, аналогичным методу для стадии b) референсного примера 5, путем использования этил (2E)-{[(1R)-1-фенилэтил]имино}ацетата (12,0 г) и циклопентадиена (4,92 мл).

LC-MS; $[M+H]^+$ 272,2/Rt (мин) 0,54 (условия проведения анализа А).

b) Получение этил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-[(1R)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-

карбоксилата.

Названное соединение (7,49 г) получали методом, аналогичным методу для стадии с) референсного примера 5, путем использования этил (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилата (10,8 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 290,2/Rt (мин) 0,46 (условия проведения анализа А).

с) Получение этил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата.

Названное соединение (2,89 г) получали методом, аналогичным методу для стадии d) референсного примера 5, путем использования этил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-[(1R)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата (7,49 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 186,1/Rt (мин) 0,27 (условия проведения анализа А).

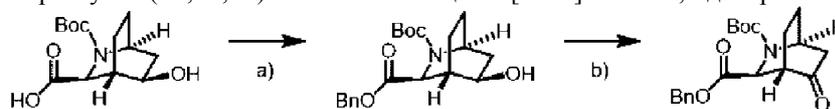
d) Получение (1S,3S,4S,5R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 7).

Названное соединение (980 мг) получали методом, аналогичным методу для стадии e) референсного примера 5, путем использования этил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата (2,88 г).

^1H -ЯМР (DMSO- D_6) δ : 4,99 (1H, уш.с), 4,11-3,95 (1H, м), 3,95-3,82 (1H, м), 3,48-3,40 (1H, м), 2,41-2,31 (1H, м), 1,90-1,75 (1H, м), 1,69-1,49 (2H, м), 1,45-1,19 (10H, м).

Референсный пример 8.

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат



Референсный пример 5

Референсный пример 8

a) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата

К раствору (1S,3S,4S,5R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (28,0 г) и карбоната калия (28,5 г) в ацетонитриле (300 мл) добавляли бензилбромид при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (33,1 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 362,3/Rt (мин) 0,95 (условия проведения анализа А).

b) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (референсный пример 8).

К раствору 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (33,0 г) в дихлорметане (400 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (46,5 г) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли водный раствор тиосульфата натрия и водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением неочищенного (33,8 г) названного соединения.

LC-MS; $[M+H]^+$ 360,2/Rt (мин) 1,02 (условия проведения анализа А).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,38-7,28 (5H, м), 5,33-5,05 (2H, м), 4,66-4,42 (2H, м), 2,80-2,69 (1H, м), 2,59-2,45 (1H, м), 2,36-2,16 (2H, м), 1,82-1,62 (3H, м), 1,45 (2,5H, с), 1,31 (6,5H, с).

Референсный пример 9.

(1S,3S,4S)-2-(третбутоксикарбонил)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота



Референсный пример 8

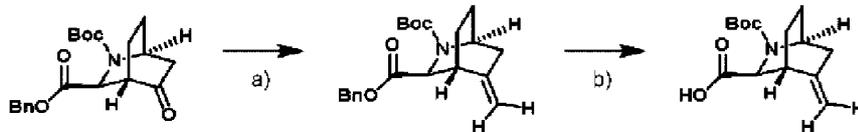
Референсный пример 9

К раствору 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (1,0 г) в метаноле (30 мл) добавляли 5 моль/л водный раствор гидроксида натрия (2,7 мл) и смесь перемешивали при нагревании при 50°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовывали водным раствором 1 моль/л хлористоводородной кислоты и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (0,42 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 270,0/Rt (мин) 0,59 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 10.

(1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-метилен-2-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота



Референсный пример 8

Референсный пример 10

а) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

К раствору 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (3,0 г) в THF (30 мл) добавляли реагент Петасиса (5% раствор в смеси THF/толуол, 35 г) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 95°C в течение 5 ч. Температуру понижали до комнатной температуры и добавляли реагент Петасиса (5% раствор в смеси THF/толуол, 10 г). Смесь кипятили с обратным холодильником при 130°C. После охлаждения, добавляли диэтиловый эфир, отфильтровывали осажденное оранжевое твердое вещество и элюент концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,9 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 358,0/Rt (мин) 1,21 (условия проведения анализа А).

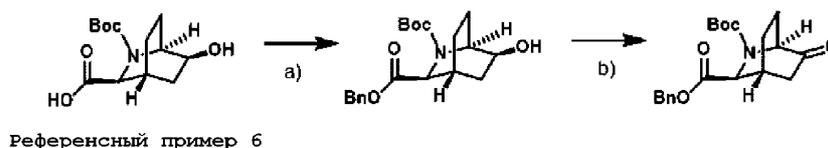
б) Получение (1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 10).

Названное соединение (0,99 г) получали методом, аналогичным методу для референсного примера 9, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (1,9 г).

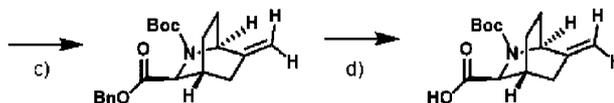
LC-MS; $[M+H]^+$ 268,0/Rt (мин) 0,83 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 11.

(1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-6-метилен-2-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота



Референсный пример 6



Референсный пример 11

а) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R,6S)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

Названное соединение (65,5 г) получали методом, аналогичным методу для стадии:

а) референсного примера 8, путем использования (1S,3S,4R,6S)-2-(третбутоксикарбонил)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (80,0 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 362,1/Rt (мин) 0,95 (условия проведения анализа А).

б) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R)-6-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

Названное соединение (6,0 г) получали методом, аналогичным методу для стадии б) референсного примера 8, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R,6S)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (10,0 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 360,1/Rt (мин) 1,02 (условия проведения анализа А).

с) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R)-6-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата

Названное соединение (2,12 г) получали методом, аналогичным методу для стадии а) референсного примера 10, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R)-6-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (4,0 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 358,0/Rt (мин) 1,29 (условия проведения анализа А).

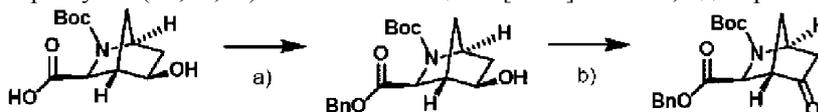
д) Получение (1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-6-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 11)

Названное соединение (1,4 г) получали методом, аналогичным методу для референсного примера 9, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R)-6-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (2,1 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 268,0/Rt (мин) 0,82 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 12.

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилат



Референсный пример 7

Референсный пример 12

а) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата.

Названное соединение (1,73 г) получали методом, аналогичным методу для стадии а) референсного примера 8, путем использования (1S,3S,4S,5R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты (1,5 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 348,2/Rt (мин) 0,92 (условия проведения анализа А).

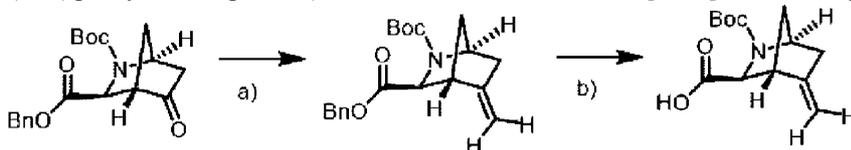
б) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата (референсный пример 12).

Названное соединение (1,40 г) получали методом, аналогичным методу на стадии б) референсного примера 8, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата (1,73 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 346,2/Rt (мин) 1,01 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 13.

(1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-метилен-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновая кислота



Референсный пример 12

Референсный пример 13

а) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата

Названное соединение (1,10 г) получали методом, аналогичным методу для стадии а) референсного примера 10, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-5-оксо-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата (1,40 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 344,2/Rt (мин) 1,18 (условия проведения анализа А).

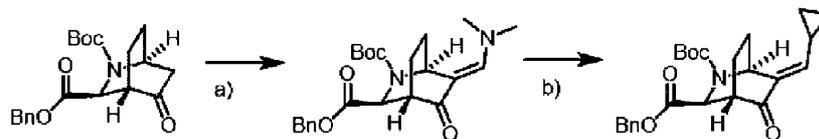
б) Получение (1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 13).

Названное соединение (0,69 г) получали методом, аналогичным методу для референсного примера 9, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата (1,10 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 254,3/Rt (мин) 0,82 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 14.

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,6E)-6-(циклопропил-метилен)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат



Референсный пример 8

Референсный пример 14

а) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,6E)-6-[(диметиламино)метилен]-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

К раствору 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (33,8 г) в N,N-диметилформамиде (180 мл) добавляли реагент Бредерера (32,8 г) и смесь перемешивали при нагревании при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением неочищенного названного соединения (39,0 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 415,4/Rt (мин) 0,95 (условия проведения анализа А).

б) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,6E)-6-(циклопропилметилен)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (референсный пример 14).

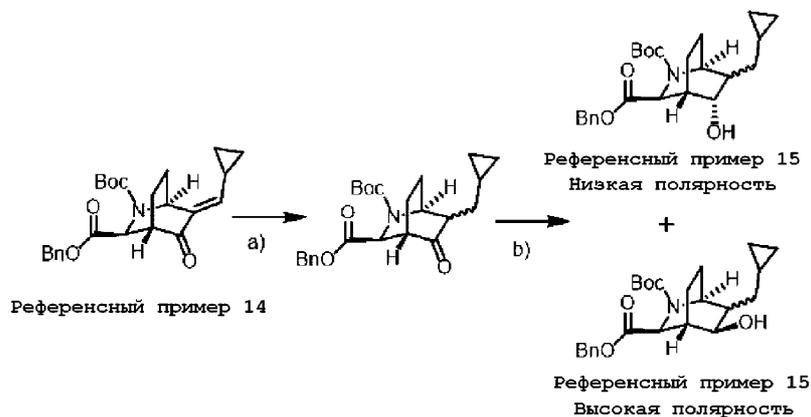
Раствор 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,6E)-6-[(диметил-амино)метилен]-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (39,0 г) в тетрагидрофуране (300 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям циклопропилмагния бромид (0,5 моль/л в водном тетрагидрофуране, 245 мл). Смесь перемешивали

вали при комнатной температуре в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (32,3 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 412,4/Rt (мин) 1,16 (условия проведения анализа А) 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,39-7,27 (5H, м), 5,91 (1H, t, J=11,0 Гц), 5,38-5,04 (3H, м), 4,50-4,36 (1H, м), 2,90-2,76 (1H, м), 2,37-2,22 (1H, м), 1,82-1,59 (4H, м), 1,44 (3H, с), 1,31 (6H, с), 1,09-0,95 (2H, м), 0,73-0,58 (2H, м).

Референсный пример 15.

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-6-(циклопропилметил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат



а) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-6-(циклопропилметил)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

К раствору 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,6E)-6-(циклопропилметилен)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (32,3 г) в тетрагидрофуране (300 мл) добавляли гексамер трифенилфосфина гидрида меди(I) (38,5 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (23,2 г) в виде смеси стереоизомеров.

LC-MS; $[M+H]^+$ 414,1/Rt (мин) 1,22 (условия проведения анализа А).

б) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-6-(циклопропилметил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (референсный пример 15).

Раствор 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-6-(циклопропил-метил)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (23,2 г) в метаноле (200 мл) охлаждали до 0°C, добавляли боргидрид натрия (2,12 г) и смесь перемешивали в течение часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения в виде смеси стереоизомера с низкой полярностью (9,3 г) и смеси стереоизомера с высокой полярностью (10,2 г).

Смесь стереоизомера с низкой полярностью: 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5S)-6-(циклопропилметил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат.

LC-MS; $[M+H]^+$ 416,1/Rt (мин) 1,13 (условия проведения анализа А).

Смесь стереоизомера с высокой полярностью: 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R)-6-(циклопропилметил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат.

LC-MS; $[M+H]^+$ 416,1/Rt (мин) 1,01 (условия проведения анализа А)

Референсный пример 16.

(1S,3S,4S,5R,6R)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропил-метил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота.

Референсный пример 17.

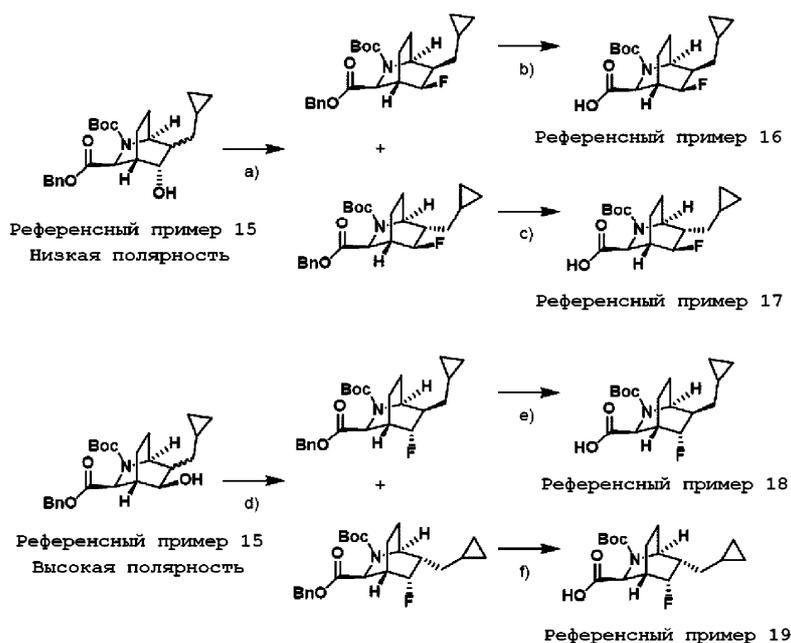
(1S,3S,4S,5R,6S)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропил-метил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота.

Референсный пример 18.

(1S,3S,4S,5S,6R)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропил-метил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота.

Референсный пример 19.

(1S,3S,4S,5S,6S)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропил-метил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота.



а) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата и 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6S)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

Раствор 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5S)-6-(циклопропилметил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (9,3 г), который представляет собой смесь стереоизомера с высокой полярностью в референсном примере 15, в дихлорметане (80 мл) охлаждали до 0°C и добавляли диэтиламиносеры трифторид (5,91 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (3,6 г) и 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6S)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (3,7 г).

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат.

LC-MS; $[M+H]^+$ 418,4/Rt (мин) 1,29 (условия проведения анализа А).

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6S)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат.

LC-MS; $[M+H]^+$ 418,4/Rt (мин) 1,35 (условия проведения анализа А).

б) Получение (1S,3S,4S,5R,6R)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 16).

К раствору 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (3,6 г) и формиата аммония (5,4 г) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли гидроксид палладия/уголь (1,2 г) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением названного соединения (2,8 г).

LC-MS; $[M-H]^-$ 326,4/Rt (мин) 0,95 (условия проведения анализа А).

в) Получение (1S,3S,4S,5R,6S)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 17).

Неочищенное (108 мг) названное соединение получали методом, аналогичным методу для стадии б) референсного примера 16, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6S)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (108 мг).

LC-MS; $[M-H]^-$ 326,4/Rt (мин) 0,95 (условия проведения анализа А).

д) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5S,6R)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата и 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5S,6S)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5S,6R)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат (86 мг) и 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5S,6S)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат (152 мг) получали методом, аналогичным методу для стадии а) референсного примера 16, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R)-6-(циклопропил-

метил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (363 мг), который представлял собой смесь изомера с высокой полярностью в референсном примере 15.

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5S,6R)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат.

LC-MS; $[M+H]^+$ 418,4/Rt (мин) 1,27 (условия проведения анализа А).

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5S,6S)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат.

LC-MS; $[M+H]^+$ 418,4/Rt (мин) 1,29 (условия проведения анализа А).

е) Получение (1S,3S,4S,5S,6R)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2--[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 18).

Неочищенное названное соединение (73 мг) получали методом, аналогичным методу для стадии b) референсного примера 16, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5S,6R)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (82 мг).

LC-MS; $[M-H]^-$ 326,4/Rt (мин) 0,94 (условия проведения анализа А).

ф) Получение (1S,3S,4S,5S,6S)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 19).

Неочищенное названное соединение (140 мг) получали методом, аналогичным методу для стадии b) референсного примера 16, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5S,6S)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (147 мг).

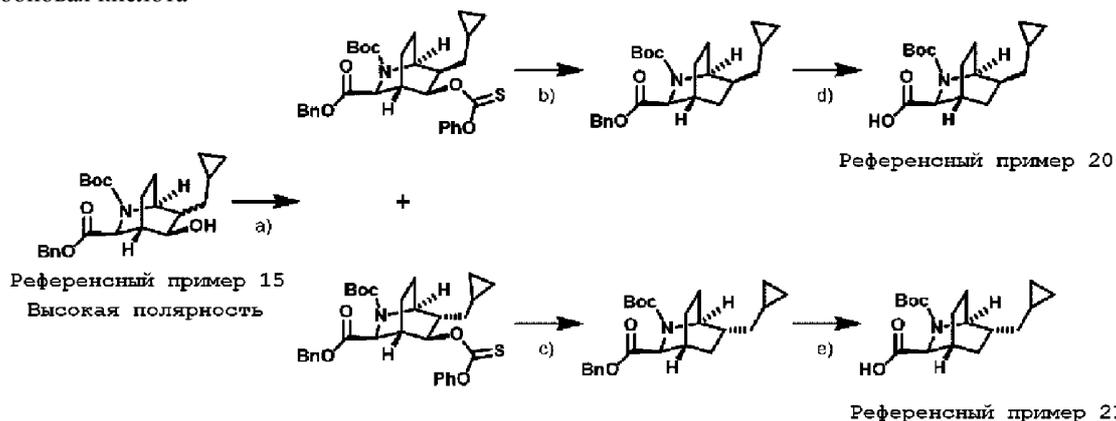
LC-MS; $[M-H]^-$ 326,3/Rt (мин) 0,95 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 20.

(1S,3S,4R,6S)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота.

Референсный пример 21.

(1S,3S,4R,6R)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота



а) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-[(феноксикарбонотиоил)окси]-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата и 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6S)-6-(циклопропилметил)-5-[(феноксикарбонотиоил)окси]-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

Раствор 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R)-6-(циклопропилметил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (7,3 г), который представляет собой смесь стереоизомера с высокой полярностью в референсном примере 15, в ацетонитриле (50 мл) охлаждали до 0°C и добавляли 4-(диметиламино)пиридин (8,6 г) и фенилхлортионоформат (4,74 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением неочищенного 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-[(феноксикарбонотиоил)окси]-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (1,80 г) и неочищенного 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6S)-6-(циклопропилметил)-5-[(феноксикарбонотиоил)окси]-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (7,90 г).

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-[(феноксикарбонотиоил)окси]-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат.

LC-MS; $[M+H]^+$ 552,2/Rt (мин) 1,42 (условия проведения анализа А).

3-Бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6S)-6-(циклопропилметил)-5-[(феноксикарбонотиоил)окси]-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат.

LC-MS; $[M+H]^+$ 552,2/Rt (мин) 1,45 (условия проведения анализа А).

б) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

Раствор 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-[(феноксикарбонотиоил)окси]-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (1,80 г) в толуоле (50 мл) охлаждали до 0°C и добавляли трис(триметилсилил)силан (5,03 мл) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (0,11 г). Смесь перемешивали при нагревании при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (0,80 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 400,2/Rt (мин) 1,38 (условия проведения анализа А).

с) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

Названное соединение (5,50 г) получали методом, аналогичным методу для стадии b) референсного примера 20, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S,5R,6S)-6-(циклопропилметил)-5-[(феноксикарбонотиоил)окси]-2-азабицикло[2.2.2]-октан-2,3-дикарбоксилата (7,90 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 400,2/Rt (мин) 1,40 (условия проведения анализа А).

d) Получение (1S,3S,4R,6S)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 20).

Названное соединение (3,90 г) получали методом, аналогичным методу для стадии b) референсного примера 16, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (5,50 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 310,2/Rt (мин) 1,02 (условия проведения анализа А).

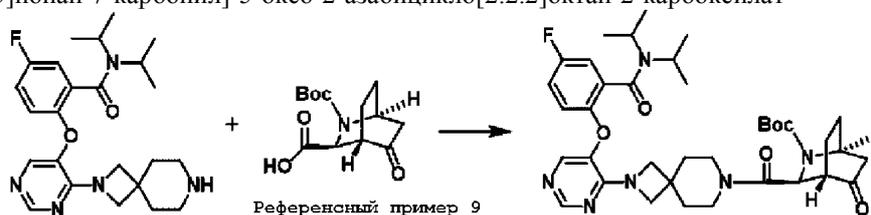
e) Получение (1S,3S,4R,6R)-2-(третбутоксикарбонил)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (референсный пример 21).

Названное соединение (980 мг) получали методом, аналогичным методу для стадии b) референсного примера 16, путем использования 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата (1,20 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 310,2/Rt (мин) 1,04 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 22.

третбутил (1S,3S,4S)-3-[2-(5-{2-[ди(Пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-карбонил]-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат



Референсный пример 2

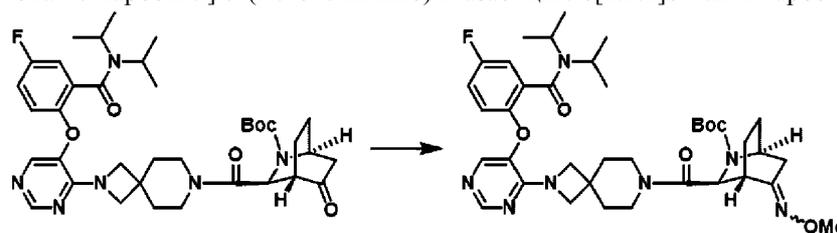
Референсный пример 22

К раствору 2-{[4-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил]окси}-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамида (164 мг), полученного в референсном примере 2, в хлороформе (2 мл) добавляли (1S,3S,4S)-2-(третбутоксикарбонил)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновую кислоту (100 мг), полученную в референсном примере 9, WSCI-HCl (85 мг), HOBt (68 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали хлороформом. Полученный органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (245 мг).

LC-MS; $[M+H]^+$ 693,2/Rt (мин) 0,97 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 23.

третбутил (1S,3S,4S)-3-[2-(5-{2-[ди(Пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-карбонил]-5-(метоксиимино)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат



Референсный пример 22

Референсный пример 23

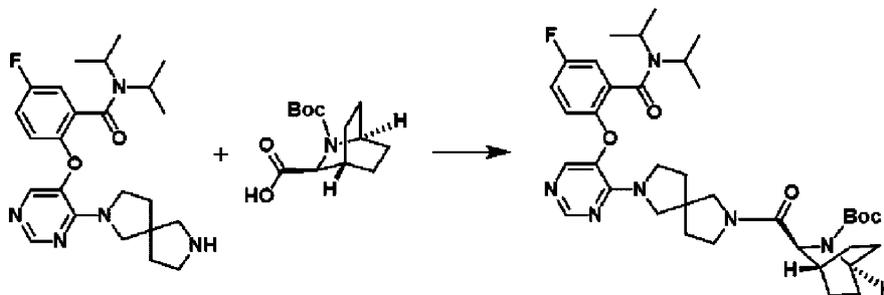
К раствору третбутил (1S,3S,4S)-3-[2-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-карбонил]-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (100 мг), полученного в референсном примере 22, в этаноле (1 мл) и воде (2 мл) добавляли O-

метилгидроксиламина гидрохлорид (24 мг) и ацетат натрия (35 мг) и смесь перемешивали при 75°C в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением названного соединения (89 мг).

LC-MS; $[M+H]^+$ 722,6/Rt (мин) 0,98 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 24.

третбутил (1R,3S,4R)-3-[7-(5-{2-[ди(Пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-карбонил]-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат



Референсный пример 4

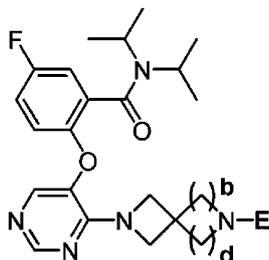
Референсный пример 24

Названное соединение (100 мг) получали методом, аналогичным методу для референсного примера 22, путем использования 2-{{4-(2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил}окси}-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамида (122 мг), полученного в референсном примере 4 и (1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (85 мг), которая производится промышленностью.

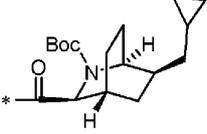
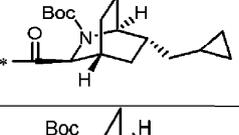
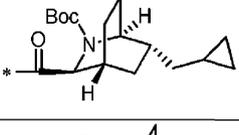
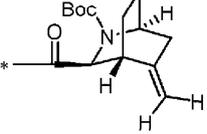
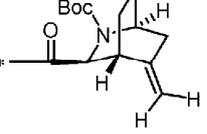
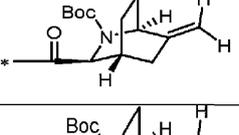
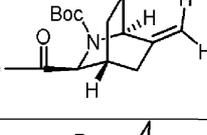
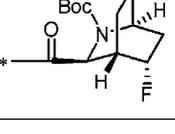
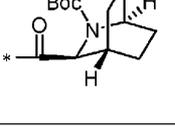
LC-MS; $[M+H]^+$ 679,0/Rt (мин) 1,89 (условия проведения анализа В).

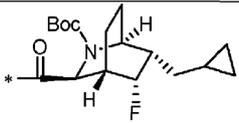
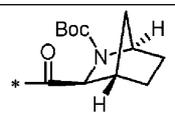
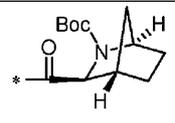
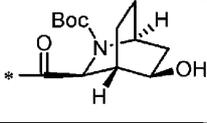
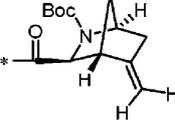
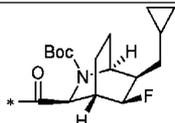
Референсные примеры 25-40.

Следующие референсные примеры 25-40 получали методами, аналогичными методом для референсного примера 22, путем использования в каждом случае соответствующего исходного соединения.



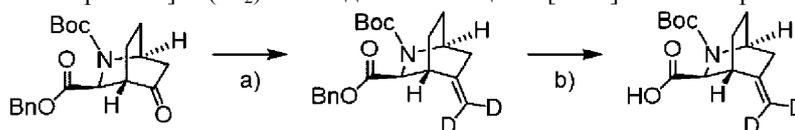
Референсный пример	b	d	E	LC-MS; $[M+H]^+$ /Rt(мин) (условия проведения анализа)
25	2	2		733,4/2,07 (условия проведения анализа В)

26	1	1		705,3/1,11 (условия проведения анализа А)
27	2	2		733,2/1,19 (условия проведения анализа А)
28	1	1		705,2/1,11 (условия проведения анализа А)
29	2	2		691,2/1,18 (условия проведения анализа А)
30	1	1		663,2/1,03 (условия проведения анализа А)
31	2	2		691,3/1,02 (условия проведения анализа А)
32	1	1		663,3/1,04 (условия проведения анализа А)
33	1	1		669,4/1,09 (условия проведения анализа А)
34	1	1		651,3/1,00 (условия проведения анализа А)

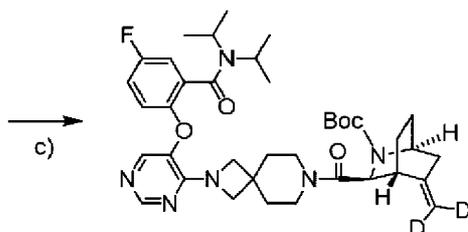
35	2	2		751,3/1,45 (условия проведения анализа А)
36	1	1		637,2/1,15 (условия проведения анализа А)
37	2	2		665,3/1,15 (условия проведения анализа А)
38	2	2		695,3/0,92 (условия проведения анализа А)
39	2	2		677,2/1,63 (условия проведения анализа В)
40	2	2		751,4/2,06 (условия проведения анализа В)

Референсный пример 41.

третбутил (1S,3S,4R)-3-[2-(5-{2-[ди(Пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-карбонил]-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат



Референсный пример 12



Референсный пример 41

а) Получение 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата.

К суспензии (²H₃)метил(трифенил)фосфония йодида (2,83 г) в THF (14 мл) добавляли по каплям н-бутиллитий (1,57 моль/л раствор в гексане, 3,54 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и добавляли порциями 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат (1,0 г). Смесь перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (0,46 г).

LC-MS; [M+H]⁺ 360,4/Rt (мин) 1,22 (условия проведения анализа А).

б) Получение (1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты.

К раствору 3-бензил 2-третбутил (1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилата в метаноле (10 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (5 моль/л, 1,8 мл) и воду (2 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной темпе-

ратуры и метанол удаляли при пониженном давлении. Полученный раствор экстрагировали хлороформом. Водный слой подкисляли с помощью 1 моль/л хлористоводородной кислоты и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением названного соединения (0,31 г). Полученное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

LC-MS; $[M+H]^+$ 270,2/Rt (мин) 0,89 (условия проведения анализа А) ^1H -ЯМР (DMSO-D_6) δ : 12,60 (1H, уш.с), 4,17-3,95. (суммарно 2H, м), 2,74-2,60 (суммарно 1H, м), 2,60-2,43 (суммарно 1H, м), 2,34-2,23 (суммарно 1H, м), 1,94-1,54 (суммарно 3H, м), 1,54-1,41 (суммарно 1H, м), 1,41-1,19 (суммарно 9H, м).

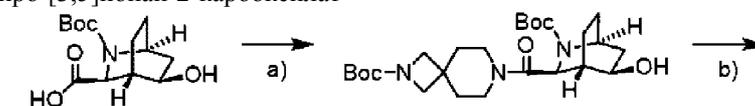
с) Получение третбутил (1S,3S,4R)-3-[2-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-карбонил]-5-($^2\text{H}_2$)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (референсный пример 41).

Названное соединение (80 мг) получали методом, аналогичным методу для референсного примера 22, путем использования (1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-($^2\text{H}_2$)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты (36 мг).

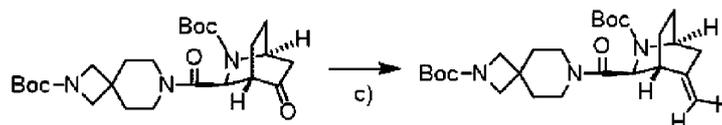
LC-MS; $[M+H]^+$ 693,6/Rt (мин) 0,99 (условия проведения анализа А).

Референсный пример 42.

третбутил 7-[(1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилат



Референсный пример 5



Референсный пример 42

а) Получение третбутил 7-[(1S,3S,4S,5R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилата.

К раствору соединения (20,0 г), полученного в референсном примере 5, в дихлорметане (200 мл) добавляли третбутил 2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилат (18,4 г), WSCI-HCl (18,4 г), HOBT (13,0 г) и N,N-диизопропилэтиламин (16,7 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли хлороформ и смесь промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и солевым раствором. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении и полученный остаток кристаллизовали в смеси диизопропиловый эфир/гексан (1/1) с получением названного соединения (33,9 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 480,1/Rt (мин) 0,83 (условия проведения анализа А).

^1H -ЯМР (DMSO-D_6) δ : 4,48 и 4,39 (суммарно 1H, каждый м), 4,27-4,302 (суммарно 2H, м), 3,73-3,25 (суммарно 9H, м), 2,41 и 2,32 (суммарно 1H, каждый м), 2,15 (1H, уш.м), 1,98-1,51 (суммарно 10H, м), 1,46-1,42 (суммарно 13H, м), 1,39-1,36 (5H, м).

б) Получение третбутил 7-[(1S,3S,4S)-2-(третбутоксикарбонил)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилата.

К раствору оксалилхлорида (8,94 мл) в дихлорметане (300 мл) добавляли по каплям диметилсульфоксид (11,1 мл) в атмосфере азота при -78°C и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор третбутил 7-[(1S,3S,4S,5R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилата (25,0 г) в дихлорметане (100 мл) при -65°C или ниже и смесь перемешивали при -78°C в течение еще одного часа. Добавляли по каплям триэтиламин (36,3 мл) при -78°C и смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли хлороформом и промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и солевым раствором. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении и остаток кристаллизовали в гексане с получением названного соединения (22,5 г). LC-MS; $[M+H]^+$ 478,1/Rt (мин) 0,90 (условия проведения анализа А) ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 4,79 и 4,73 (суммарно 1H, каждый м), 4,70 и 4,55 (суммарно 1H, каждый м), 3,74-3,25 (суммарно 8H, м), 2,67-2,29 (суммарно 4H, м), 2,01-1,50 (суммарно 7H, м), 1,50-1,41 (суммарно 12H, м), 1,39 (6H, с).

с) Получение третбутил 7-[(1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилата (референсный пример 42).

К суспензии метил(трифенил)фосфония бромид (25,2 г) в THF (300 мл) добавляли третбутоксид

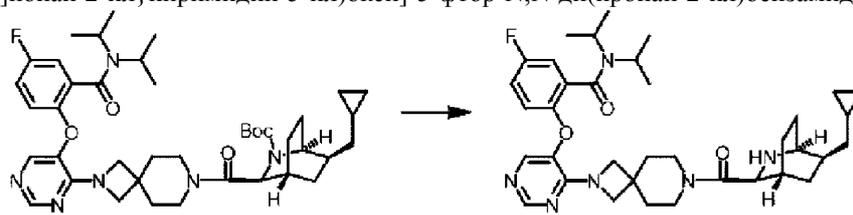
калия (7,9 г) при охлаждении льдом и смесь перемешивали в течение часа. К реакционной смеси добавляли третбутил 7-[(1S,3S,4S)-2-(третбутоксикарбонил)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилат (22,5 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли метил(трифенил)фосфония бромид (8,4 г) и третбутоксид калия (2,6 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще одного часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли и фильтрата при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (24,2 г).

LC-MS; $[M+H]^+$ 476,1/Rt (мин) 1,09 (условия проведения анализа А).

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 4,94 (1H, уш.с), 4,78 (1H, м), 4,57 и 4,50 (суммарно 1H, каждый м), 4,38 и 4,23 (суммарно 1H, каждый уш.с), 3,77-3,26 (суммарно 8H, м), 2,67-2,49 (суммарно 1H, м), 2,47 и 2,41 (суммарно 1H, каждый м), 2,38-2,27 (суммарно 1H, м), 2,26-2,13 (суммарно 1H, м), 1,98-1,47 (суммарно 7H, м), 1,47-1,39 (суммарно 12H, м), 1,37 (6H, с).

Пример 1.

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид



Референсный пример 25

Пример 1

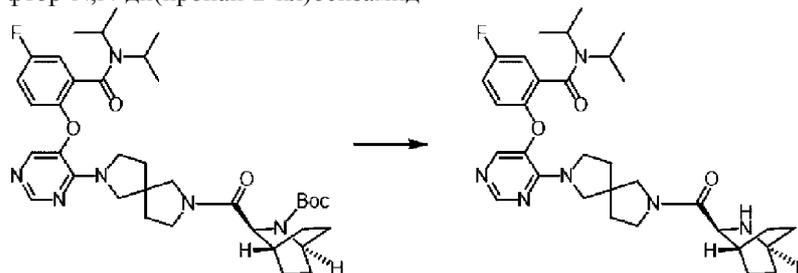
К раствору третбутил (1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-3-[2-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-карбонил]-2-азабицикло[2.2.2]-октан-2-карбоксилата (62 мг), полученного в референсном примере 25, в дихлорметане (1 мл) добавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на аминованном силикагеле (этилацетат/метанол) с получением названного соединения (28 мг).

LC-MS; $[M+H]^+$ 633,4/Rt (мин) 1,64 (условия проведения анализа В).

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 8,39 (1H, с), 7,80 (1H, д, $J=3,1$ Гц), 7,02-6,95 (2H, м), 6,74 (1H, м), 4,03 (2H, м), 3,96-3,86 (3H, м), 3,79 (1H, м), 3,67-3,46 (3H, м), 3,30 (2H, уш.с), 2,85 (1H, уш.с), 2,16 (1H, м), 2,03 (1H, м), 1,80-1,59 (6H, м), 1,53 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,48 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,39-1,23 (4H, м), 1,16-1,08 (7H, м), 0,88 (1H, м), 0,68 (1H, м), 0,45-0,37 (2H, м), 0,08-0,03 (2H, м).

Пример 2.

2-[(4-{7-[(1R,3S,4R)-2-Азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[4,4]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид



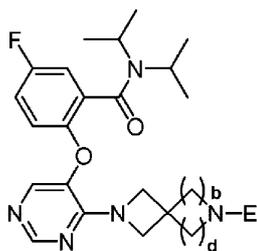
Референсный пример 24

Пример 2

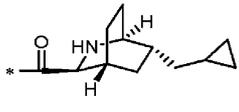
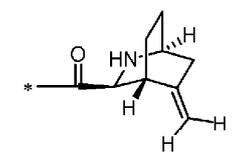
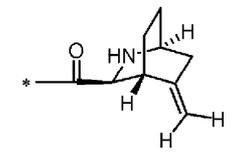
Названное соединение (89 мг) получали методом, аналогичным методу в примере 1, путем использования третбутил (1R,3S,4R)-3-[7-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-дiazаспиро[4,4]нонан-2-карбонил]-2-азабицикло[2.2.2]-октан-2-карбоксилат (100 мг), полученного в референсном примере 24. LC-MS; $[M+H]^+$ 579,0/Rt (мин) 1,50 (условия проведения анализа В) 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 8,34-8,30 (1H, м), 7,85-7,79 (1H, м), 7,22-7,18 (2H, м), 6,89-6,80 (2H, м), 3,72-3,23 (11H, м), 2,87-2,69 (1H, м), 1,87-1,54 (8H, м), 1,44-1,43 (4H, м), 1,35-1,24 (6H, м), 1,08-1,02 (8H, м), 0,88-0,85 (1H, м).

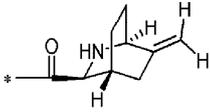
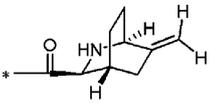
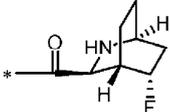
Примеры 3-19.

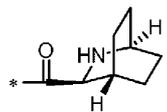
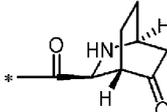
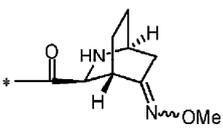
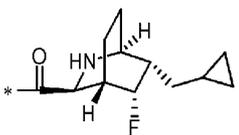
Соединения примеров 3-19 получали методом, аналогичным методу для примера 1, путем использования в каждом случае соответствующего исходного соединения.

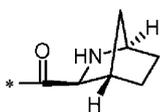
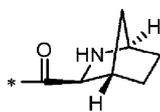
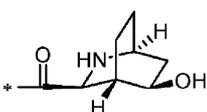


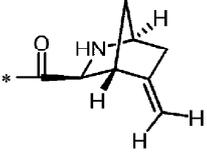
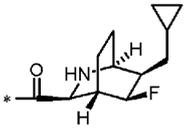
Пример	b	d	E	LC-MS; [M+H] ⁺ или [M+2H] ²⁺ /Rt (мин) (условия проведения анализа) ¹ H-ЯМР: химический сдвиг
3	1	1		605,3/1,60(условия проведения анализа В) ¹ H-ЯМР (DMSO-D ₆)δ: 8,28 (1H, с), 7,75 (1H, с), 7,23-7,19 (2H, м), 7,03-6,99 (1H, м), 4,36-4,24 (5H, м), 4,04-4,01 (2H, м), 3,67-3,50 (3H, м), 3,31 (4H, уш.с), 2,62 (1H, уш.с), 1,93-1,90 (2H, м), 1,67 (1H, уш.с), 1,44-1,23 (4H, м), 1,43 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,33 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,08 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,03 (3H, д, J=6,0 Гц), 0,99 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,67-0,61 (1H, м), 0,38-0,36 (2H, м), 0,01-0,00 (2H, м).
4	2	2		633,4/1,62(условия проведения анализа В) ¹ H-ЯМР (CDCl ₃)δ: 8,39 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,80 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,01-6,96 (2H, м), 6,74 (1H, м), 4,03 (2H, м), 3,93-3,88 (2H, м), 3,82-3,75 (2H, м), 3,67-3,45 (3H, м), 3,30 (2H, уш.с), 2,88 (1H, уш.с), 1,95-1,83 (2H, м), 1,78-1,26 (16H, м), 1,14-1,08 (6H, м), 0,90-0,85 (2H, м), 0,70 (1H, м), 0,43-0,37 (2H, м), 0,08-0,03 (2H, м).

5	1	1		<p>605,4/1,60(условия проведения анализа В)</p> <p>¹H-ЯМР (CDCl₃)δ: 8,40 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,82 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,00-6,96 (2H, м), 6,69 (1H, м), 4,47-4,06 (8H, м), 3,77 (1H, м), 3,51-3,45 (2H, м), 2,80 (1H, м), 1,96-1,26 (16H, м), 1,14-1,08 (6H, м), 0,89-0,85 (2H, м), 0,68 (1H, м), 0,43-0,37 (2H, м), 0,04 (2H, м).</p>
6	2	2		<p>591,2/0,73(условия проведения анализа А)</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,25 (1H, с), 7,71 (1H, д, J=4,3 Гц), 7,22-7,17 (2H, м), 7,01 (1H, м), 4,89 (1H, с), 4,69 (1H, с), 3,93 (2H, уш.с) 3,85 (1H, уш.с), 3,83 (2H, уш.с), 3,66 (1H, м), 3,57-3,46 (2H, м), 3,37 (1H, м), 3,26 (2H, уш.с), 2,97 (1H, д, J=3,0 Гц), 2,43 (1H, уш.м), 2,33 (1H, уш.м), 2,27 (1H, уш.с), 2,22 (1H, дд, J=2,1, 16,8 Гц), 1,70 (2H, уш.м), 1,63 (3H, уш.м), 1,57-1,49 (1H, м), 1,41-1,37 (5H, м), 1,31 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,06 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,97 (3H, д, J=6,7 Гц).</p>
7	1	1		<p>282,6/0,87(условия проведения анализа А)</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-D₆)δ: 8,29 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,24-7,20 (2H, м), 7,05-7,02 (1H, м), 4,89 (1H, с), 4,69 (1H, с), 4,37-4,26 (5H, м), 4,10-4,05 (2H, м), 3,70-3,66 (1H, м), 3,55-3,51 (2H, м), 3,32 (4H, уш.с), 2,96 (1H, с), 2,42-2,22 (2H, м), 1,68-1,61 (2H, м), 1,44 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,40-1,25 (2H, м), 1,34 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,09 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,99 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,88-0,84 (1H, м).</p>

8	2	2		<p>591,2/0,73(условия проведения анализа А)</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,26 (1H, с), 7,72 (1H, с), 7,26-7,17 (2H, м), 7,07-6,99 (1H, м), 4,80 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,64 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,04-3,90 (2H, м), 3,90-3,81 (2H, м), 3,79 (1H, с), 3,72-3,60 (1H, м), 3,55-3,27 (5H, м), 3,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 2,55-2,42 (3H, м), 2,36-2,24 (1H, м), 1,87 (1H, с), 1,81-1,55 (5H, м), 1,53-1,37 (5H, м), 1,32 (3H, д, J=6,1 Гц), 1,07 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,7 Гц).</p>
9	1	1		<p>563,6/1,51(условия проведения анализа В)</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-D₆)δ: 8,29 (1H, с), 7,76 (1H, с), 7,24-7,19 (2H, м), 7,04-7,00 (1H, м), 4,77 (1H, с), 4,62 (1H, с), 4,43-4,23 (5H, м), 4,06-4,02 (2H, м), 3,70-3,49 (3H, м), 3,32 (4H, уш.с), 3,13 (1H, с), 2,38-2,28 (2H, м), 1,96 (1H, с), 1,80-1,72 (1H, м), 1,54-1,34 (3H, м), 1,44 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,34 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,09 (3H, д, J=6,0 Гц), 1,03 (1H, д, J=8,5 Гц), 1,00 (3H, д, J=6,7 Гц).</p>
10	1	1		<p>285,2/0,70(условия проведения анализа А)</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-D₆)δ: 8,27 (1H, с), 7,74 (1H, с), 7,23-7,19 (2H, м), 7,04-7,00 (1H, м), 5,00-4,96 (0,5H, м), 4,85-4,80 (0,5H, м), 4,34-4,24 (5H, м), 4,09-4,03 (2H, м), 3,75 (1H, с), 3,69-3,50 (2H, м), 3,31 (2H, уш.с), 2,88 (1H, с), 2,06-1,98 (2H, м), 1,77-1,64 (1H, м), 1,52-1,24 (4H, м), 1,43 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,33 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,08 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,03 (1H, д, J=6,1 Гц), 0,99 (3H, д, J=4,9 Гц).</p>

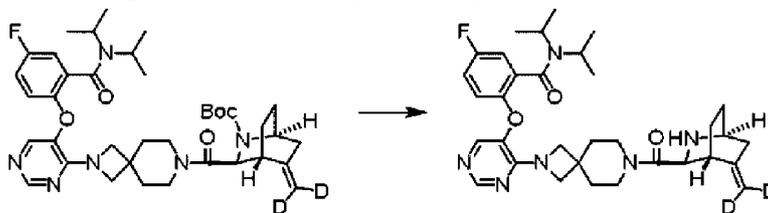
11	1	1		<p>276,7/ 0,66(условия проведения анализа А)</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-D₆)δ: 8,28 (1H, с), 7,76 (1H, с), 7,24-7,20 (2H, м), 7,04-7,00 (1H, м), 4,39-4,23 (6H, м), 4,08-4,02 (2H, м), 3,70-3,66 (1H, м), 3,54-3,51 (2H, м), 3,41-3,32 (2H, м), 2,74 (1H, с), 1,70-1,33 (9H, м), 1,43 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,33 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,11-1,08 (1H, м), 1,08 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,99 (3H, д, J=6,7 Гц)</p>
12	2	2		<p>297,1/0,46(условия проведения анализа А)</p> <p>¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,33 (1H, с), 7,75 (1H, с), 6,95-6,90 (2H, м), 6,72-6,65 (1H, м), 4,40-4,26 (1H, м), 4,11-3,53 (7H, м), 3,50-3,37 (2H, м), 3,29-3,12 (2H, м), 3,05-2,84 (1H, м), 2,50-2,21 (3H, м), 2,11-1,97 (1H, м), 1,90-1,54 (7H, м), 1,47 (3H, д, J=6,1 Гц), 1,42 (3H, д, J=6,1 Гц), 1,16-0,99 (6H, м).</p>
13	2	2		<p>622,4/0,53(условия проведения анализа А)</p> <p>¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,37 (1H, с), 7,78 (1H, с), 7,02-6,92 (2H, м), 6,76-6,68 (1H, м), 4,21 (1H, с), 4,13-3,65 (9H, м), 3,56-3,41 (3H, м), 3,39-3,22 (2H, м), 2,93-2,82 (1H, м), 2,58-2,41 (2H, м), 2,02-1,89 (1H, м), 1,89-1,59 (7H, м), 1,59-1,40 (7H, м), 1,20-1,04 (6H, м).</p>
14	2	2		<p>651,5/0,57(условия проведения анализа А)</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,31 (1H, с), 7,77 (1H, с), 7,31-7,23 (2H, м), 7,12-7,05 (1H, м), 5,09-4,89 (1H, м), 4,11-3,85 (5H, м), 3,77-3,65 (1H, м), 3,61-</p>

				3,44 (3H, м), 3,41-3,23 (3H, м), 2,92 (1H, с), 2,10-1,95 (2H, м), 1,86-1,26 (15H, м), 1,12 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,03 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,82-0,71 (1H, м), 0,51-0,36 (2H, м), 0,18-0,01 (2H, м).
15	1	1		537,4/1,48(условия проведения анализа В) ¹ H-ЯМР (DMSO-D ₆)δ: 8,28 (1H, с), 7,75 (1H, с), 7,23-7,19 (2H, м), 7,03-7,00 (1H, м), 4,39-4,22 (5H, м), 4,01-3,98 (2H, м), 3,69-3,51 (2H, м), 3,35-3,31 (4H, м), 3,06 (1H, с), 2,42 (1H, с), 1,47-0,99 (8H, м), 1,43 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,33 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,08 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,03 (3H, д, J=6,7 Гц)
16	2	2		565,7/1,58(условия проведения анализа В) ¹ H-ЯМР (DMSO-D ₆)δ: 8,28 (1H, с), 7,75 (1H, с), 7,26-7,21 (2H, м), 7,05-7,02 (1H, м), 3,98-3,38 (12H, м), 2,53 (1H, с), 1,78-1,58 (8H, м), 1,43 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,35-1,33 (2H, с), 1,34 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,08 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,7 Гц)
17	2	2		595,2/1,47(условия проведения анализа В) ¹ H-ЯМР (DMSO-D ₆)δ: 8,28 (1H, с), 7,74 (1H, с), 7,25-7,22 (2H, м), 7,06-7,04 (1H, м), 4,67 (с, 1H), 4,01-3,86 (5H, м), 3,74 (1H, с), 3,73-3,62 (1H, м), 3,32-3,30 (4H, м), 2,78 (1H, с), 2,10-2,04 (1H, м), 1,80-1,48 (6H, м), 1,44-1,40 (1H, м), 1,43 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,34 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,26-1,18 (2H, с), 1,08 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,7 Гц)

18	2	2		<p>577,0/1,56(условия проведения анализа В)</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-D₆)δ: 8,28 (1H, c), 7,74 (1H, c), 7,25-7,21 (2H, м), 7,05-7,04 (1H, м), 5,01 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,87-3,85 (2H, м), 3,71-3,64 (1H, м), 3,55-3,48 (3H, м), 3,39-3,31 (5H, м), 2,86 (1H, c), 2,14-1,98 (2H, м), 1,77-1,65 (4H, м), 1,43 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,35-1,32 (3H, м), 1,34 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,08 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,86-0,85 (1H, м).</p>
19	2	2		<p>651,4/1,67(условия проведения анализа В)</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-D₆)δ: 8,27 (1H, c), 7,73 (1H, c), 7,25-7,21 (2H, м), 7,07-7,03 (1H, м), 4,55 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,03-3,85 (5H, м), 3,70-3,65 (1H, м), 3,53-3,49 (1H, м), 3,26-3,24 (2H, м), 2,81 (1H, c), 2,04-1,94 (2H, м), 1,71-1,65 (2H, м), 1,43 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,42-1,32 (2H, м), 1,34 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,19-1,17 (1H, м), 1,08 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,86-0,85 (1H, м), 0,44-0,42 (2H, м), 0,08-0,04 (2H, м).</p>

Пример 20.

5-Фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид



Референсный пример 41

Пример 20

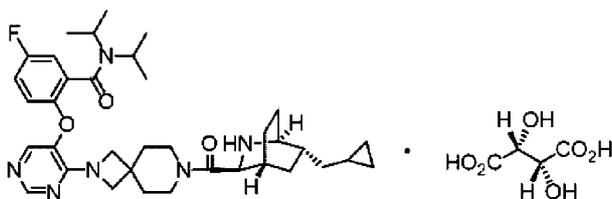
Названное соединение (23 мг) получали методом, аналогичным методу в примере 1, путем использования третбутил (1S,3S,4R)-3-[2-(5-{2-[ди(пропан-2-ил)карбамоил]-4-фторфенокси} пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-карбонил]-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (80 мг), полученного в референсном примере 41.

LC-MS; [M+H]⁺ 593,6/Rt (мин) 0,70 (условия проведения анализа А).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,27 (1H, c), 7,73 (1H, д, J=4,1 Гц), 7,26-7,16 (2H, м), 7,03 (1H, м), 4,05-3,90 (суммарно 3H, уш.с), 3,87 (2H, м), 3,67 (1H, м), 3,57-3,45 (2H, м), 3,45-3,19 (суммарно 3H, м), 3,07 (1H, c), 2,52 (1H, уш.с), 2,33 (1H, уш.с), 2,27 (1H, дд, J=2,5, 17,1 Гц), 1,79-1,60 (суммарно 5H, уш.м), 1,55 (1H, м), 1,48-1,37 (5H, м), 1,33 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,07 (3H, д, J=6,4 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,4 Гц).

Пример 21.

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(Циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамида моно-L(+)-тарtrat



Пример 21

К раствору соединения (0,50 г) примера 4 в смеси этилацетат/этанол (10/1, 11 мл) добавляли L(+)-винную кислоту (0,11 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (0,54 г) в форме кристаллов (кристаллическая форма I).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,27 (1H, с), 7,74 (1H, с), 7,26-7,18 (2H, м), 7,04 (1H, м), 4,27 (1H, уш.с), 3,96 (2H, уш.с), 3,91-3,80 (суммарно 4H, м), 3,67 (1H, м), 3,57-3,43 (3H, м), 3,38 (2H, уш.с), 3,29 (1H, уш.с), 1,94 (1H, уш.с), 1,91-1,78 (3H, м), 1,70 (4H, уш.м), 1,62-1,20 (суммарно 12H, м), 1,07 (3H, д, J=6,1 Гц), 0,97 (3H, д, J=6,1 Гц), 0,68 (1H, м), 0,40 (2H, м), 0,07 (2H, м).

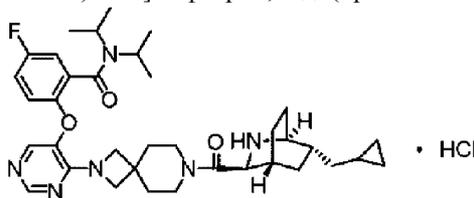
(Кристаллическая форма I) Порошковая рентгенограмма представлена на фиг. 1.

Основные дифракционные пики: 2θ (°) = 5,3, 8,0, 11,2, 13,0, 13,5, 15,9, 16,4, 17,5, 17,9, 18,2, 20,0.

Характерные дифракционные пики: 2θ (°) = 5,3, 11,2, 13,0, 15,9, 17,9, 18,2

Пример 22.

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(Циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамида моногидрохлорид



Пример 22

К раствору соединения (50 мг) примера 4 в этилацетате (1 мл) добавляли 4 моль/л хлористоводородная кислота/этилацетат (19 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (30 мг) в форме кристаллов (кристаллическая форма II).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,27 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,26-7,19 (2H, м), 7,04 (1H, м), 4,36 (1H, уш.с), 4,07-3,92 (2H, уш.с), 3,92-3,81 (2H, м), 3,67 (1H, м), 3,61-3,46 (3H, м), 3,45-3,36 (3H, м), 2,00 (1H, уш.с), 1,96-1,80 (3H, м), 1,79-1,21 (суммарно 16H, м), 1,08 (3H, д, J=6,9 Гц), 0,97 (3H, д, J=6,4 Гц), 0,68 (1H, м), 0,41 (2H, м), 0,09 (2H, м).

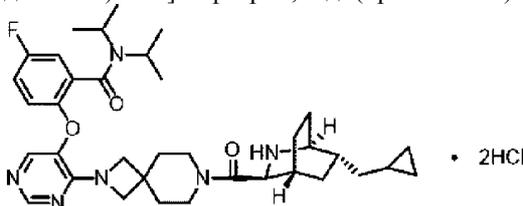
(Кристаллическая форма II) Порошковая рентгенограмма представлена на фиг. 2.

Основные дифракционные пики: 2θ (°) = 5,3, 9,9, 10,6, 11,9, 13,1, 13,6, 15,9, 16,3, 17,9, 18,9, 21,2.

Характерные дифракционные пики: 2θ (°) = 5,3, 9,9, 10,6, 15,9, 16,3, 17,9.

Пример 23.

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(Циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамида дигидрохлорид



Пример 23

К раствору соединения (0,50 г) примера 4 в этилацетат/этанол (10/1, 11 мл) добавляли 4 моль/л хлористоводородная кислота/этилацетат (0,38 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом и сушили при пониженном давлении с получением дигидрохлорида соединения из примера 4 (0,49 г) в форме кристаллов (кристаллическая форма III).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,22 (1H, уш.с), 8,53 (1H, с), 8,03 (1H, br d, J=12,8 Гц), 7,85 (1H, уш.с), 7,36-7,25 (3H, м), 4,40 (1H, уш.с), 4,34-3,97 (суммарно 4H, уш.м), 3,67 (1H, м), 3,59-3,47 (3H, м), 3,46-3,37 (3H, м), 2,01 (1H, уш.с), 1,96-1,82 (3H, м), 1,75 (4H, уш.с), 1,66-1,27 (суммарно 12H, м), 1,09 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,93 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,67 (1H, м), 0,40 (2H, м), 0,10 (2H, м).

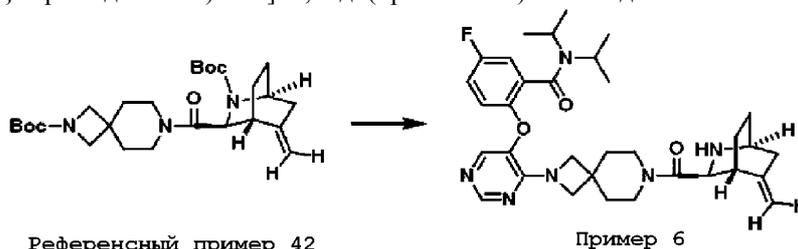
(Кристаллическая форма III) Порошковая рентгенограмма представлена на фиг. 3.

Основные дифракционные пики: 2θ ($^\circ$) = 4,3, 7,0, 9,9, 10,6, 11,8, 15,2, 15,5, 15,9, 16,5, 16,8, 17,9.

Характерные дифракционные пики: 2θ ($^\circ$) = 4,3, 7,0, 10,6, 15,9, 16,5, 16,8.

Пример 6.

5-Фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид



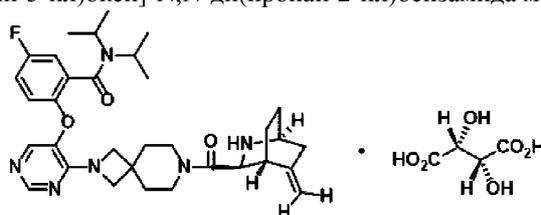
Референсный пример 42

Пример 6

Пример 6 может быть также проведен по следующей методике. К раствору третбутил 7-[(1S,3S,4R)-2-(третбутоксикарбонил)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилата (7,0 г), полученного в референсном примере 42, в хлороформе (11 мл) добавляли по каплям TFA (11 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли ацетонитрилом (70 мл) и добавляли по каплям 5 моль/л водный раствор гидроксида натрия (28 мл) при охлаждении льдом. Добавляли 2-[(4-хлорпиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид (4,9 г), полученный в референсном примере 1 и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли воду (200 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали и промывали водой. Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (7,3 г).

Пример 24.

5-Фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензида моно-L(+)-тарtrate



Пример 24

К раствору соединения (2,0 г) примера 6 в THF (5 мл) добавляли L(+)-винную кислоту (0,48 г) и смесь перемешивали при 60 $^\circ$ C в течение часа. После охлаждения, осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (2,0 г) в форме кристаллов (кристаллическая форма IV).

1 H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,28 (1H, с), 7,73 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,26-7,17 (2H, м), 7,02 (1H, м), 5,08 (1H, с), 4,85 (1H, с), 4,32 (1H, с), 4,06-3,83 (суммарно 6H, м), 3,68 (1H, м), 3,63-3,39 (суммарно 4H, м), 3,32 (2H, уш.с), 2,66 (1H, м), 2,54 (1H, уш.с), 2,39 (1H, м), 1,91-1,64 (суммарно 5H, м), 1,60-1,47 (3H, м), 1,42 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,33 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,08 (3H, д, J=6,9 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,4 Гц).

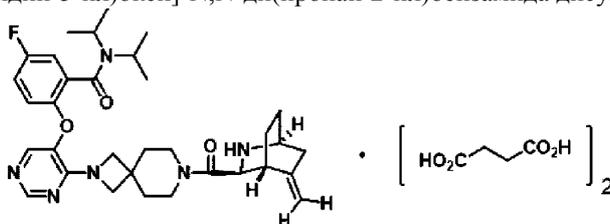
(Кристаллическая форма IV) Порошковая рентгенограмма представлена на фиг. 4.

Основные дифракционные пики: 2θ ($^\circ$) = 5,1, 6,3, 9,0, 10,5, 12,3, 12,6, 13,3, 15,3, 17,1, 17,2, 18,0.

Характерные дифракционные пики: 2θ ($^\circ$) = 5,1, 6,3, 9,0, 15,3, 17,2, 18,0.

Пример 25.

5-Фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензида дисукцинат



Пример 25

К раствору соединения из примера 6 (2,0 г) в этилацетате (8 мл) добавляли янтарную кислоту (0,78 г) и смесь перемешивали при 60 $^\circ$ C в течение часа. После охлаждения, осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (1,9 г) в форме кристаллов (кристаллическая форма V).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,27 (1H, c), 7,75 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,25-7,18 (2H, м), 7,06 (1H, м), 5,03 (1H, c), 4,81 (1H, c), 4,81 (1H, c), 3,96 (2H, уш.с), 3,87 (2H, br d, J=9,1 Гц), 3,68 (1H, м), 3,60-3,37 (суммарно 3H, м), 3,31 (3H, уш.с), 2,59 (1H, br d, J=17,4 Гц), 2,47 (1H, уш.с), 2,40-2,27 (суммарно 9H, м), 1,85-1,62 (суммарно 5H, м), 1,57-1,45 (суммарно 3H, м), 1,42 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,33 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,08 (3H, д, J=6,4 Гц), 0,98 (3H, д, J=6,9 Гц).

(Кристаллическая форма V) Порошковая рентгенограмма представлена на фиг. 5.

Основные дифракционные пики: 2θ (°) = 4,9, 8,1, 8,6, 9,8, 13,9, 14,5, 17,2, 17,8, 18,4, 19,0, 20,5.

Характерные дифракционные пики: 2θ (°) = 8,1, 8,6, 9,8, 14,5, 17,2, 17,8, 18,4.

Испытания.

Испытание 1. Оценка ингибирования связывания менин-MLL.

Менин₁₋₆₁₅, в котором 6 × His-метка и HA-метка вставлены в N-конец, а метка тус вставлена в C-конец (далее обозначаемый как His-Менин₁₋₆₁₅), разбавляют буфером для анализа (25 ммоль/л HEPES, 150 ммоль/л NaCl, 1 ммоль/л дитиотреитол, 0,5% (мас./об.) Tween 80, 0,3% (мас./об.) BSA, 0,3% (мас./об.) обезжиренное молоко) для доведения конечной концентрации до 30 нмоль/л. Испытуемые соединения также разбавляют буфером для анализа для доведения каждой концентрации испытуемых соединений до величины от 0,005 до 5 мкмоль/л. Приготовленные His-Менин₁₋₆₁₅ и испытуемые соединения добавляли в защищенный от действия света 384-луночный планшет небольшого объема (Corning, #4514) в количестве 2 мкл/луночка и 6 мкл/луночка, соответственно и планшет накрывали крышкой для защиты от света (Corning, #3935) и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 ч. После инкубации, MLL₁₋₁₇₂, в котором FLAG-метка вставлена в C-конец (MLL₁₋₁₇₂-FLAG), отдельно разбавляли буфером для анализа для доведения конечной концентрации до 50 нмоль/л. Приготовленный MLL₁₋₁₇₂-FLAG добавляли в упомянутый выше планшет в количестве 2 мкл/луночка и планшет накрывали крышкой для защиты от света и инкубировали при комнатной температуре в течение часа.

Затем антитело против 6HIS-d2 (cisbio, 61HISDLA) и антитело против FLAGM2-K (cisbio, 61FG2KLA) разбавляли буфером для разбавления антител (50 ммоль/л Tris, 150 ммоль/л NaCl, 800 ммоль/л KF, pH 7,4) для доведения конечной концентрации до 1,4 мкг/мл для получения смеси антител. Приготовленную смесь антител добавляли в упомянутый выше планшет в количестве 10 мкл/луночка и планшет накрывали крышкой и инкубировали при 4°C в течение от 17 до 24 ч. После инкубации измеряли сигнал на планшет-ридере RUBYstar (BMG LABTECH). Рассчитывали степень ингибирования связывания (%) при каждой концентрации испытуемых соединений по приведенной ниже формуле и получали величину IC₅₀, которая соответствует концентрации испытуемого соединения, при которой степень ингибирования связывания составляет 50%.

Степень ингибирования связывания (%) = $\{1-(A-C)/(B-C)\} \times 100$.

A: сигнал в присутствии испытуемого соединения;

B: сигнал отрицательного контроля (в отсутствие испытуемого соединения);

C: сигнал положительного контроля (в присутствии известного соединения при концентрации, которая демонстрирует степень ингибирования 100%).

Результаты оценки, полученные в испытании 1, приведены в таблице ниже

Пример	HTRF IC ₅₀ (нМ)	Пример	HTRF IC ₅₀ (нМ)
1	5,3	11	7,0
2	-	12	-
3	<3,0	13	-
4	7,1	14	-
5	4,1	15	-
6	<3,0	16	-
7	<3,0	17	-
8	7,9	18	-
9	6,2	19	-
10	<3,0	20	-

Соединения примеров 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11 продемонстрировали высокую ингибирующую активность в отношении связывания менин-MLL, как показано в таблице выше. Среди них соединения примеров 3, 6, 7 и 10 продемонстрировали особенно высокую ингибирующую активность в отношении связывания менин-MLL.

Испытание 2. Оценка ингибирования пролиферации клеток.

Клетки линии RS4; 11 были доставлены из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Клетки культивировали при 37°C в присутствии 5% CO₂ в среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% пенициллина/стрептомицина. Клетки линии MOLM-13 были доставлены от-

дельно из DSMZ (Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур). Клетки культивировали при 37°C в присутствии 5% CO₂ в среде RPMI 1640, содержащей 20% фетальной бычьей сыворотки и 1% пенициллина/стрептомицина.

Клетки высевали в 96-луночном планшете по 2000 клеток/лунка, добавляли каждое испытываемое соединение с доведением конечной концентрации DMSO до 0,1% DMSO и клетки культивировали в течение 7 дней. После культивации, рассчитывали жизнеспособность клеток с использованием реагента PrestoBlue™ Cell Viability Reagent (Invitrogen, A13261). Из кривой выживаемости рассчитывали величину IC₅₀, которая соответствует концентрации испытываемого соединения, при которой степень ингибирования пролиферации клеток составляет 50%.

Результаты оценки в испытании 2 приведены в таблице ниже

Пример	IC ₅₀ (мкМ)		Пример	IC ₅₀ (мкМ)	
	RS4; 11	MOLM-13		RS4; 11	MOLM-13
1	<0,01	0,02	11	0,02	0,03
2	0,87	0,81	12	0,25	0,25
3	0,03	0,01	13	2,40	>3,00
4	0,04	0,07	14	0,02	0,04
5	0,02	0,03	15	0,02	0,02
6	0,02	0,03	16	0,03	0,04
7	0,01	0,03	17	>3,00	1,60
8	0,09	0,11	18	0,02	0,04
9	0,08	0,08	19	<0,01	<0,01
10	0,02	0,03	20	-	<0,03

Соединения примеров 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 19 и 20 продемонстрировали высокую ингибирующую активность в отношении пролиферации клеток, как показано в таблице выше.

Испытание 3. Испытание на ингибирование транскрипции мРНК испытываемыми соединениями.

Клетки линии MV4; 11 были доставлены из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Клетки культивировали при 37°C в присутствии 5% CO₂ в среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% пенициллина/стрептомицина. К клеткам линии MV4; 11 добавляли каждое испытываемое соединение с доведением конечной концентрации до 1 мкмоль/л и клетки культивировали при 37°C в присутствии 5% CO₂ в течение от 20 до 24 ч. После инкубации из клеток экстрагировали тотальную РНК с использованием набора RNeasy™ Mini Kit (QIAGEN, 74106) и синтезировали кДНК с использованием набора Superscript™ VILO™ cDNA Synthesis Kit (Invitrogen, # 11754250). С помощью смеси TaqMan™ Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems, 4369016) и зонда TaqMan™ (Applied Biosystems) количественно определяли уровень экспрессии мРНК из полученной кДНК с помощью системы для проведения ПЦР марки 7900HT (Applied Biosystems). Уровень экспрессии каждого полученного гена (MEIS1 и НОКСА9) приводили в соответствие с уровнем экспрессии мРНК из GAPDH.

Результаты оценки в испытании 3 приведены в таблице ниже

Пример	мРНК при 1 мкМ (% контроль)	
	MEIS1	НОКСА9
1	11,8	40,2
2	-	-

3	11,9	39,6
4	18,0	43,7
5	15,5	42,6
6	15,1	39,3
7	12,7	37,9
8	17,1	40,1
9	17,0	41,2
10	13,3	37,4
11	13,1	36,5
12	-	-
13	-	-
14	-	-
15	-	-
16	-	-
17	-	-
18	-	-
19	-	-
20	-	-

Соединения примеров 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11 продемонстрировали ингибирующую активность в отношении транскрипции мРНК, которая была обусловлена ингибированием связывания менина со слитым белком MLL. В частности, высокую ингибирующую активность в отношении пролиферации клеток демонстрировало соединение примера 5.

Испытание 4. Испытание на ингибирование hERG.

К культивированным клеткам линии CHO, которые стабильно экспрессируют hERG (ген специфических калиевых каналов сердца человека), добавляли каждое испытываемое соединение с доведением конечной концентрации до величины от 0,0135 до 0,5% DMSO. Ток калиевых каналов (hERG) измеряли с помощью системы для фиксации потенциала QPatch HT (Sophion Inc.) и рассчитывали концентрацию, при которой 50% тока калиевых каналов (hERG) ингибировалось каждым испытываемым соединением (величину IC₅₀; мкМ).

Соединения примеров испытывали в соответствии с методикой примера испытания 4. И рассчитывали hERG/RS4; 11 путем деления концентрации соединения, полученной в примере испытания 4, при которой происходило ингибирование 50% тока калиевых каналов (hERG), на концентрацию соединения, полученную в примере испытания 2, при которой ингибируется 50% пролиферации клеток RS4; 11. Результаты приведены в таблице ниже

Пример	hERG ингибирование IC ₅₀ (мкМ)	hERG/RS4; 11	Пример	hERG ингибирование IC ₅₀ (мкМ)	hERG/RS4; 11
1	4,0	>400	11	>10	>500
2	11,8	13,6	12	>100	>400
3	6,2	620	13	-	-
4	5,8	145	14	11,7	557
5	7,9	395	15	>100	>6250
6	51,9	2595	16	>100	>3571
7	>100	>10000	17	>100	-
8	12,3	137	18	46,1	>2095
9	>10	>125	19	6,9	>690
10	>10	>500	20	74,8	-

Как видно из приведенной таблицы, существует разница в более чем в 100 раз между концентрацией, при которой происходило ингибирование 50% пролиферации клеток RS4; 11 и концентрацией, при которой происходило ингибирование 50% тока калиевых каналов (hERG), в случае соединений примеров 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18 и 19. В частности, доказано, что существует очень высокая разница более чем в 1000 раз между концентрацией, при которой происходило ингибирование 50% про-

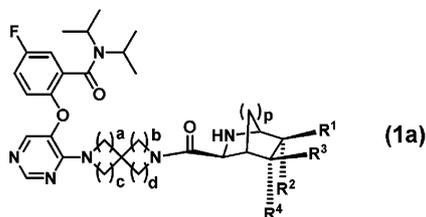
лиферации клеток RS4; 11 и концентрацией, при которой происходило ингибирование 50% тока калиевых каналов (hERG), в случае соединений примеров 6, 7, 15, 16 и 18.

Промышленная применимость

Соединения по изобретению способны ингибировать связывание слитого белка MLL и менина с обеспечением противоопухолевого эффекта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (1a)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

p представляет собой 1 или 2;

R¹, R², R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, -OR⁷ или -M-Q; или

R¹ и R² и/или R³ и R⁴ могут быть объединены с образованием каждым независимо =O или =CR^{12A}R^{13A},

каждый M, в случае присутствия во множественном числе, независимо представляет собой C₁₋₆-алкилен, C₂₋₆-алкенилен, C₂₋₆-алкинилен или C₃₋₁₀-циклоалкилен;

каждый Q, в случае присутствия во множественном числе, независимо представляет собой атом водорода или C₃₋₁₀-циклоалкил;

каждый R⁷, в случае присутствия во множественном числе, независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆-алкил;

каждый R^{12A} и R^{13A} независимо представляет собой атом водорода, атом дейтерия или C₁₋₆-алкил;

a, b, c и d каждый независимо представляет собой 1 или 2.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁷ представляет собой атом водорода.

3. Соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где M представляет собой C₁₋₃-алкилен.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12A} и R^{13A} представляют собой атом водорода.

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

a и c представляют собой 1; и

оба b и d представляют собой 1, или 2.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где M представляет собой метилен.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой циклопропил.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ и R² представляют собой атом водорода; и

каждый R³ и R⁴ независимо представляет собой атом водорода или атом фтора; при условии, что оба R³ и R⁴ не являются атомом водорода.

9. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R¹ и R² независимо представляет собой атом водорода или -M-Q; и каждый R³ и R⁴ независимо представляет собой атом водорода или атом фтора; при условии, что оба R¹ и R² не являются атомом водорода.

10. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой -M-Q;

R³ представляет собой атом водорода; и

R⁴ представляет собой атом водорода или атом фтора.

11. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой -M-Q;

R² представляет собой атом водорода;

R³ представляет собой атом водорода или атом фтора; и

R⁴ представляет собой атом водорода.

12. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹, R², R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода; или R¹ и R² и/или R³ и R⁴ могут быть объединены

вместе с образованием =CH₂; при условии, что все R¹, R², R³ и R⁴ не являются атомом водорода.

13. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ и R² объединены вместе с образованием =CH₂; и

R³ и R⁴ представляют собой атом водорода.

14. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ и R² представляют собой атом водорода; и

R³ и R⁴ объединены вместе с образованием =CH₂.

15. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где a, b, c и d представляют собой 1.

16. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где a и c представляют собой 1; и b и d представляют собой 2.

17. Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где p представляет собой 1.

18. Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где p представляет собой 2.

19. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-6-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-6-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4S,5S)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1R,3S,4R)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4S)-5-оксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид; и

5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид; и

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,

или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

- 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид; и
 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 или его гидрохлорид, L(+)-тарtrate или сукцинат.
22. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:
 5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 5-фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид; и
 5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 или его фармацевтически приемлемая соль.
23. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:
 5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 5-фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид; и
 5-фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид,
 или его гидрохлорид, L(+)-тарtrate или сукцинат.
24. 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(Циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrate или сукцинат.
25. 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(Циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrate или сукцинат.
26. 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(Циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrate или сукцинат.
27. 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(Циклопропилметил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-5-фтор-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrate или сукцинат.
28. 5-Фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrate или сукцинат.
29. 5-Фтор-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrate или сукцинат.
30. 5-Фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-метилен-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrate или сукцинат.
31. 5-Фтор-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)метилен-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбонил]-2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил} пиримидин-5-ил)окси]-N,N-ди(пропан-2-ил)бензамид или его гидрохлорид, L(+)-тарtrate или сукцинат.
32. Лекарственный препарат, включающий соединение по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.
33. Противоопухолевый лекарственный препарат, включающий соединение по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.
34. Противоопухолевый лекарственный препарат по п.33, где опухоль представляет собой острый

лейкоз, в том числе острый лейкоз с перестройкой гена MLL, острый лейкоз с частичной tandemной дупликацией MLL, острый лейкоз с мутацией гена NPM, острый лейкоз со слитным геном MOZ, острый лейкоз со слитным геном NUP98 и острый лейкоз со слитным геном CALM, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром, истинную полицитемию, злокачественную лимфому, в том числе В-клеточную лимфому, миелому, в том числе множественную миелому, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак молочной железы, рак желудка, рак желчного пузыря и желчного протока, рак печени, гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, хорионэпителиому, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак уротелия, рак почки, почечно-клеточный рак, рак предстательной железы, опухоль яичка, опухоль половых клеток яичка, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, опухоль Вильмса, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, саркому Юинга, хондросаркому, саркому мягких тканей или рак кожи.

35. Противоопухолевый лекарственный препарат по п.33 или 34, где опухоль представляет собой острый лейкоз, в том числе острый лейкоз с перестройкой гена MLL, острый лейкоз с частичной tandemной дупликацией MLL, острый лейкоз с мутацией гена NPM, острый лейкоз со слитным геном MOZ, острый лейкоз со слитным геном NUP98 и острый лейкоз со слитным геном CALM, хронический миелолейкоз, злокачественную лимфому, в том числе В-клеточную лимфому, миелому, в том числе множественную миелому, опухоль головного мозга, рак предстательной железы, рак молочной железы, нейробластому, саркому Юинга или рак печени.

36. Противоопухолевый лекарственный препарат по любому из пп.33-35, где опухоль представляет собой острый лейкоз с перестройкой гена MLL, острый лейкоз с частичной tandemной дупликацией MLL, острый лейкоз с мутацией гена NPM, острый лейкоз со слитным геном MOZ, острый лейкоз со слитным геном NUP98, острый лейкоз со слитным геном CALM, хронический миелолейкоз, В-клеточную лимфому, множественную миелому, нейробластому или рак предстательной железы.

37. Противоопухолевый лекарственный препарат по любому из пп.33-36, где опухоль представляет собой острый лейкоз с перестройкой гена MLL, острый лейкоз с частичной tandemной дупликацией MLL, острый лейкоз с мутацией гена NPM, острый лейкоз со слитным геном MOZ, острый лейкоз со слитным геном NUP98, острый лейкоз со слитным геном CALM, хронический миелолейкоз, В-клеточную лимфому или множественную миелому.

38. Противоопухолевый лекарственный препарат по любому из пп.33-37, где опухоль представляет собой острый лейкоз с перестройкой гена MLL или острый лейкоз с мутацией гена NPM.

39. Противоопухолевый лекарственный препарат по любому из пп.33-38, где опухоль сопровождается высоким уровнем экспрессии кластера гена HOXA или кластера гена MEIS.

40. Противоопухолевый лекарственный препарат по любому из пп.33-39, где опухоль сопровождается активирующей мутацией p53.

41. Способ лечения опухоли, включающий введение соединения по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

42. Способ по п.41, где опухоль ассоциирована со связыванием менин-MLL.

43. Применение соединения по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве противоопухолевого лекарственного препарата.

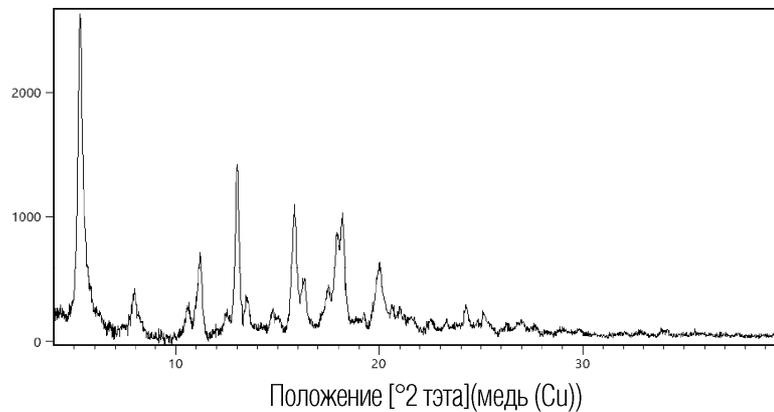
44. Применение соединения по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения опухоли.

45. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации по меньшей мере с одним другим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где другое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из противоопухолевого алкилирующего средства, противоопухолевого антиметаболита, противоопухолевого антибиотика, противоопухолевого лекарственного препарата растительного происхождения, противоопухолевого комплексного соединения платины, противоопухолевого производного камптотецина, противоопухолевого ингибитора тирозинкиназы, противоопухолевого ингибитора серин/треонин киназы, противоопухолевого ингибитора фосфолипида киназы, противоопухолевого моноклонального антитела, интерферона, модификатора биологического отклика, гормонального препарата, ингибитора ангиогенеза, ингибитора контрольных точек иммунного ответа, ингибитора ассоциированной с эпигенетикой молекулы, ингибитора посттрансляционной модификации белка и ингибитора протеасом.

46. Применение соединения по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения опухоли, где соединение применяют в комбинации по меньшей мере с одним другим лекарственным средством или его фармацевтически приемлемой солью, где другое лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно средство, выбранное из противоопухолевого алкилирующего средства, противоопухолевого антиметаболита, противоопухолевого антибиотика, противоопухолевого лекарственного препарата растительного происхождения, противоопухолевого комплексного соединения платины, противоопухолевого производного камптотецина, противоопухолевого ингибитора тирозинки-

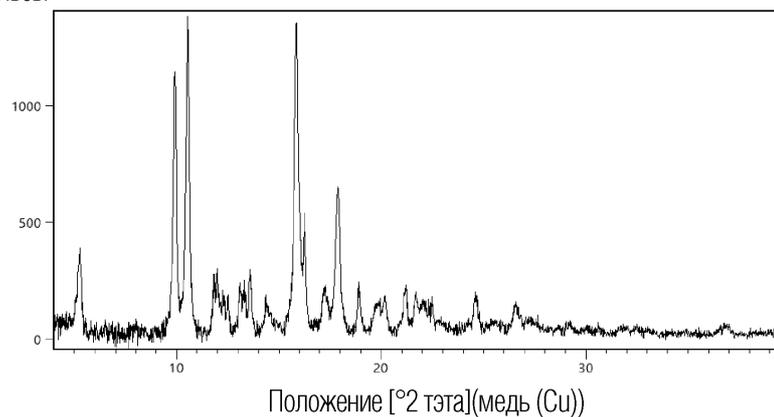
назы, противоопухолевого ингибитора серин/треонин киназы, противоопухолевого ингибитора фосфолипида киназы, противоопухолевого моноклонального антитела, интерферона, модификатора биологического отклика, гормонального препарата, ингибитора ангиогенеза, ингибитора контрольных точек иммунного ответа, ингибитора ассоциированной с эпигенетикой молекулы, ингибитора посттрансляционной модификации белка и ингибитора протеосом.

Импульсы



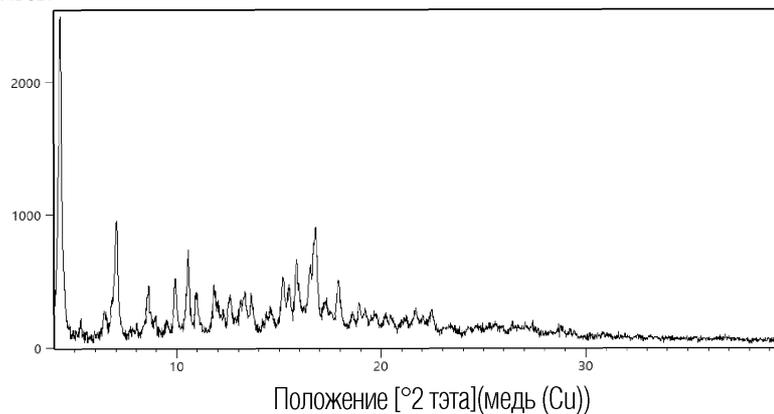
Фиг. 1

Импульсы



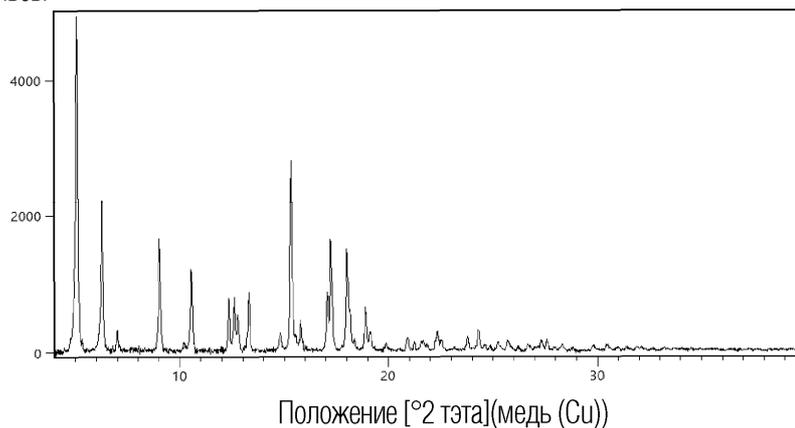
Фиг. 2

Импульсы



Фиг. 3

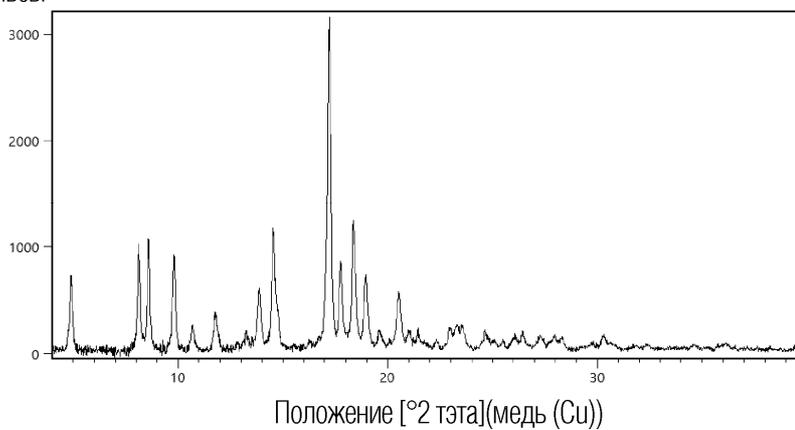
Импульсы



Положение [$^{\circ}2 \theta$](медь (Cu))

Фиг. 4

Импульсы



Положение [$^{\circ}2 \theta$](медь (Cu))

Фиг. 5

