

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290996 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.28(22) Дата подачи заявки
2020.09.25

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРАЗОЛОПИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВТК-КИНАЗЫ

(31) 201910919180.6; 202010330226.3

(32) 2019.09.26; 2020.04.24

(33) CN

(86) PCT/CN2020/117690

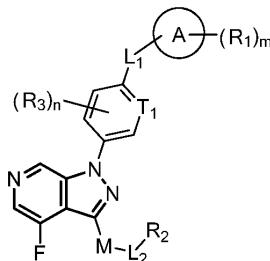
(87) WO 2021/057893 2021.04.01

(71) Заявитель:
ДЖАМБО ДРАГ БЭНК КО., ЛТД.
(CN)

(72) Изобретатель:
Шэнь Чуньли, Вей СяВей, У Чэндэ,
Ху Гопин, Цзян Нин, Чжэн Вэй, Ли
Цзянь, Чэнь Шухуэй (CN)

(74) Представитель:
Кузнецова С.А. (RU)

(57) Раскрыт класс соединений, являющихся ингибиторами ВТК-киназы, характеризующихся высокой активностью и высокой селективностью, а также их применение в получении лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с нацеливанием на ВТК. В частности, раскрыты соединение, представленное формулой (I), и его изомер и фармацевтически приемлемая соль.



A1

202290996

202290996

A1

**ПИРАЗОЛОПИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ
ИНГИБИТОРОВ ВТК-КИНАЗЫ**

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно

[0002] CN 201910919180.6 с датой подачи 26 сентября 2019 г.;

[0003] CN 202010330226.3 с датой подачи 24 апреля 2020 г.

Область техники

[0004] Настоящее изобретение относится к классу соединений, являющихся ингибиторами ВТК-киназы (тирозинкиназы Брутона) и характеризующихся высокой активностью и высокой селективностью, а также к их применению в получении лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с нацеливанием на ВТК. В частности, настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (I), его изомеру или его фармацевтически приемлемой соли.

Уровень техники

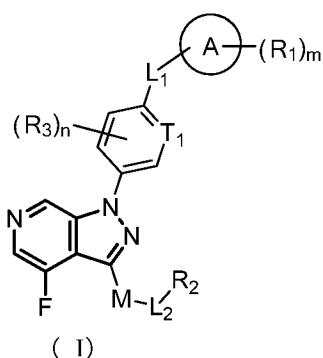
[0005] ВТК является ключевой киназой в сигнальном пути антигенраспознающего В-клеточного рецептора (BCR). Необратимые ингибиторы ВТК подавляют активность ВТК путем ковалентного связывания с активным центром Cys-481 киназы, тем самым эффективно ингибируя избыточную пролиферацию В-клеток и обеспечивая противоопухолевое или противовоспалительное действие.

[0006] Среди лекарственных средств, представленных на рынке в настоящее время, ибрутиниб – необратимый ингибитор ВТК, совместно разработанный компаниями Pharmacyclis и Johnson & Johnson, – был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для лечения лимфомы из клеток мантийной зоны, хронического лимфоцитарного лейкоза, макроглобулинемии

Вальденстрема, хронической болезни «трансплантат против хозяина» и т. д. Однако, помимо ВТК, ибрутиниб также оказывает сильное ингибирующее действие на другие киназы, особенно на такие киназы, как EGFR, ITK и TEC, что может привести к серьезным побочным реакциям, таким как сыпь, диарея и кровотечение. Следовательно, в данной области техники существует необходимость в разработке нового класса ингибиторов ВТК, обладающих высокой активностью и надлежащей селективностью, для лечения связанных с этим заболеваний.

Содержание настоящего изобретения

[0007] Настоящее изобретение предусматривает соединение, представленное формулой (I), его изомер или его фармацевтически приемлемую соль,



[0008] где

[0009] T_1 независимо выбран из N и CH;

[0010] R_2 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a ;

[0011] кольцо A выбрано из фенила и 5-6-членного гетероарила;

[0012] M независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, при этом каждый из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b ;

[0013] каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN;

[0014] каждый из n и m независимо выбран из 0, 1, 2 или 3, и n и m одновременно не равняются 0;

[0015] каждый из L_1 и L_2 независимо выбран из $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-O-$, $-C(=O)-$ и $-C(=O)-NH-$;

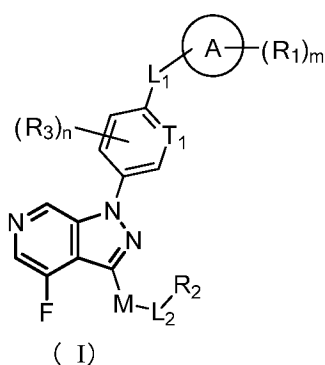
[0016] R_a независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкиламино, при этом каждый из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкиламино независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0017] R_b выбран из F, Cl, Br, I, CH_3 ;

[0018] R выбран из H, F, Cl, Br, I;

[0019] каждый из 5-6-членного гетероарила и 3-6-членного гетероциклоалкила независимо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ и N.

[0020] Настоящее изобретение предусматривает соединение, представленное формулой (I), его изомер или его фармацевтически приемлемую соль,



[0021] где

[0022] T_1 независимо выбран из N и CH;

[0023] R_2 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a ;

[0024] кольцо A выбрано из фенила и 5-6-членного гетероарила;

[0025] M независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, при этом каждый из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b ;

[0026] каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN;

[0027] n и m равняются 0, 1, 2 или 3, и n и m одновременно не равняются 0;

[0028] каждый из L_1 и L_2 независимо выбран из $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-O-$, $-C(O)-$ и $-C(O)NH-$;

[0029] R_a выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкиламино, при этом каждый из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкиламино независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0030] R_b выбран из F, Cl, Br, I, CH_3 ;

[0031] R выбран из H, F, Cl, Br, I.

[0032] каждый из 5-6-членного гетероарила и 3-6-членного гетероциклоалкила независимо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ и N.

[0033] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_a независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , OCH_3 , $NH(CH_3)$ и $N(CH_3)_2$, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0034] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_2 независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, при этом каждый из C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0035] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный R_2 независимо выбран из H, CH_3 , винила и пропирила, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0036] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный M независимо выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, азетидинила, оксетанила, пиперидила и морфолинила, при этом каждый из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, азетидинила, оксетанила, пиперидила, морфолинила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0037] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный M выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, азетидинила, оксетанила, пиперидила и морфолинила, при этом каждый из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, азетидинила, оксетанила, пиперидила, морфолинила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0038] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный M независимо выбран из пиперидила и морфолинила, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0039] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный M выбран из пиперидила и морфолинила, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

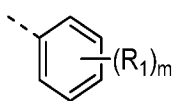
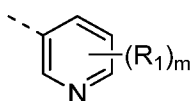
[0040] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный L_1 выбран из -O- и -C(O)NH-, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

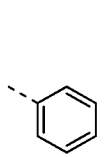
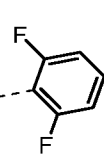
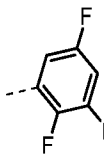
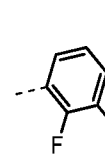
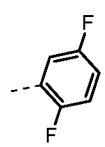
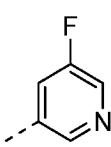
[0041] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный L_1 выбран из -O- и -C(=O)-NH-, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0042] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный L_2 выбран из -C(=O)- и -C(=O)-NH-, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0043] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный L_2 выбран из -C(O)- и -C(O)NH-, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

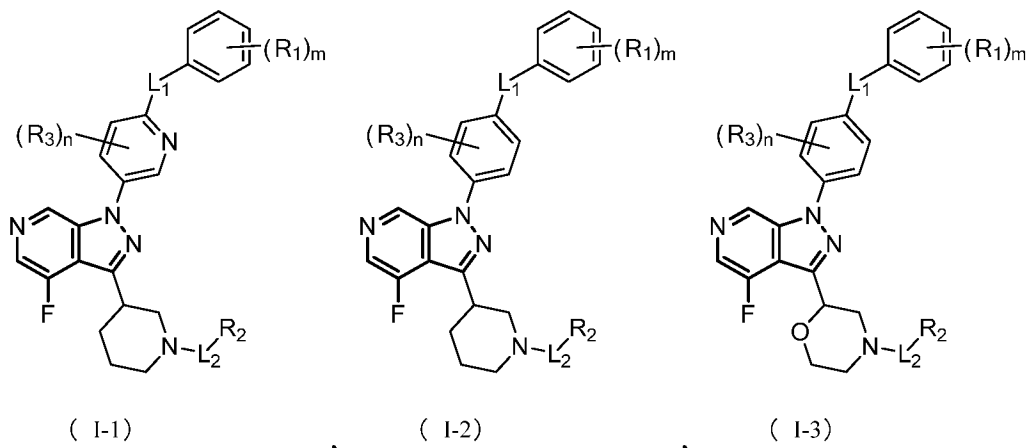
[0044] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное кольцо A выбрано из фенила и пиридила, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0045] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное структурное звено $-\text{A}-(R_1)_m$ выбрано из  и , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0046] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное структурное звено $-\text{A}-(R_1)_m$ выбрано из , , , ,  и , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0047] Другие варианты осуществления настоящего изобретения создаются за счет любой комбинация вышеуказанных переменных.

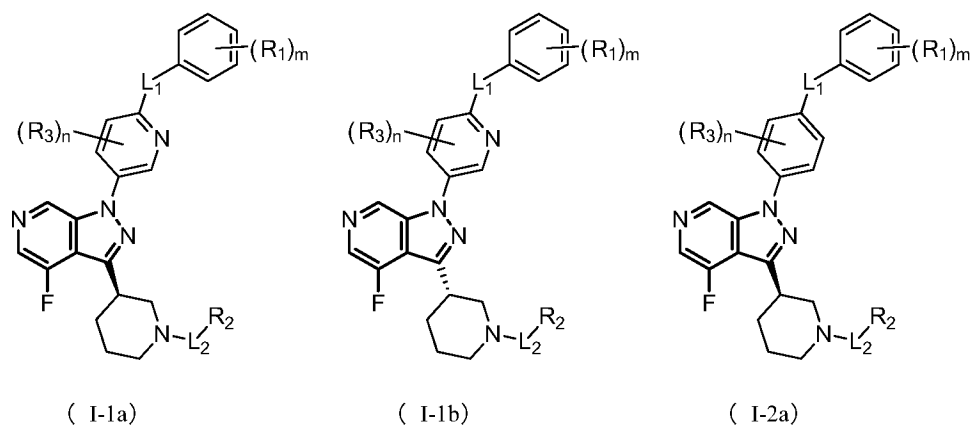
[0048] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное соединение, его изомер или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

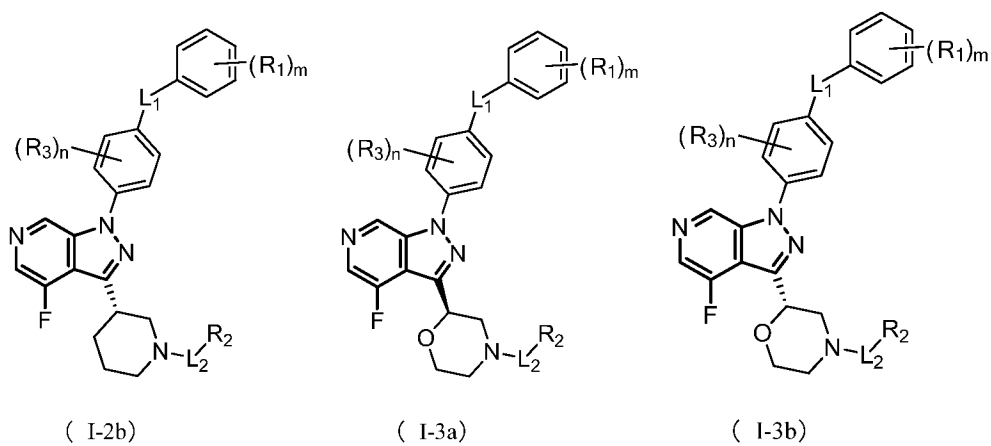


[0049] где

[0050] n , m , R_1 , R_2 , R_3 , L_1 , L_2 являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0051] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное соединение, его изомер или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

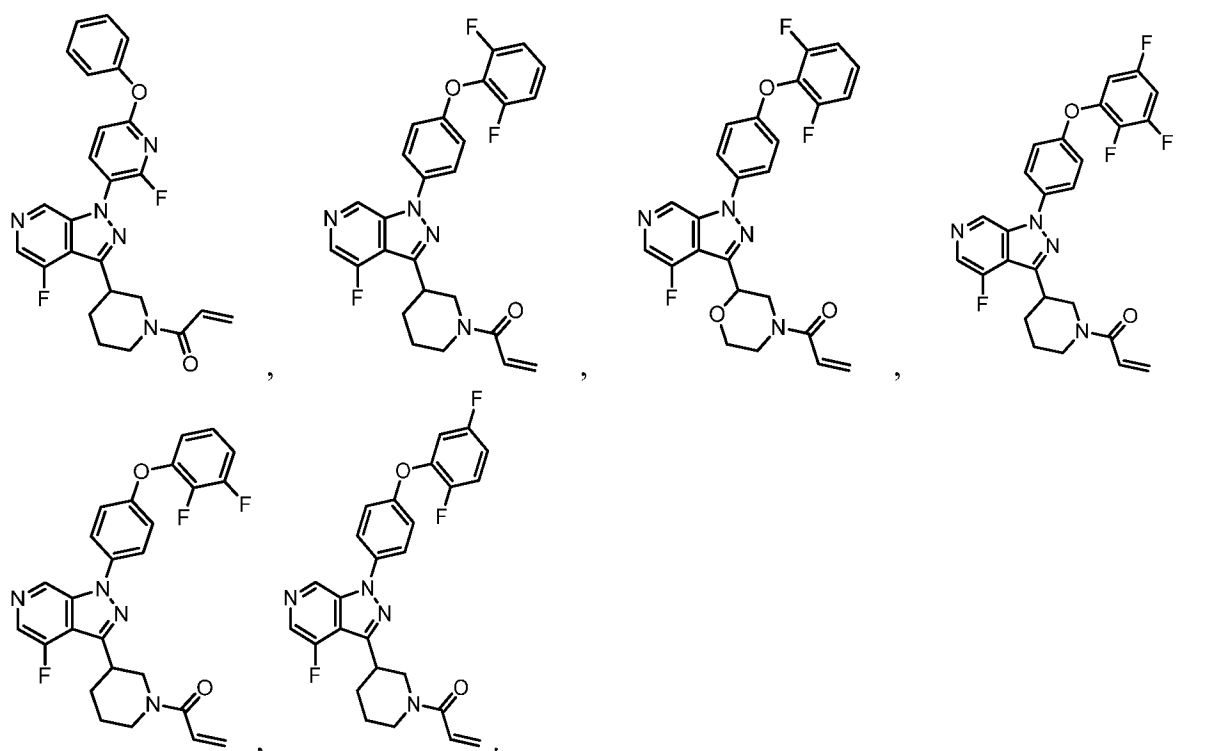




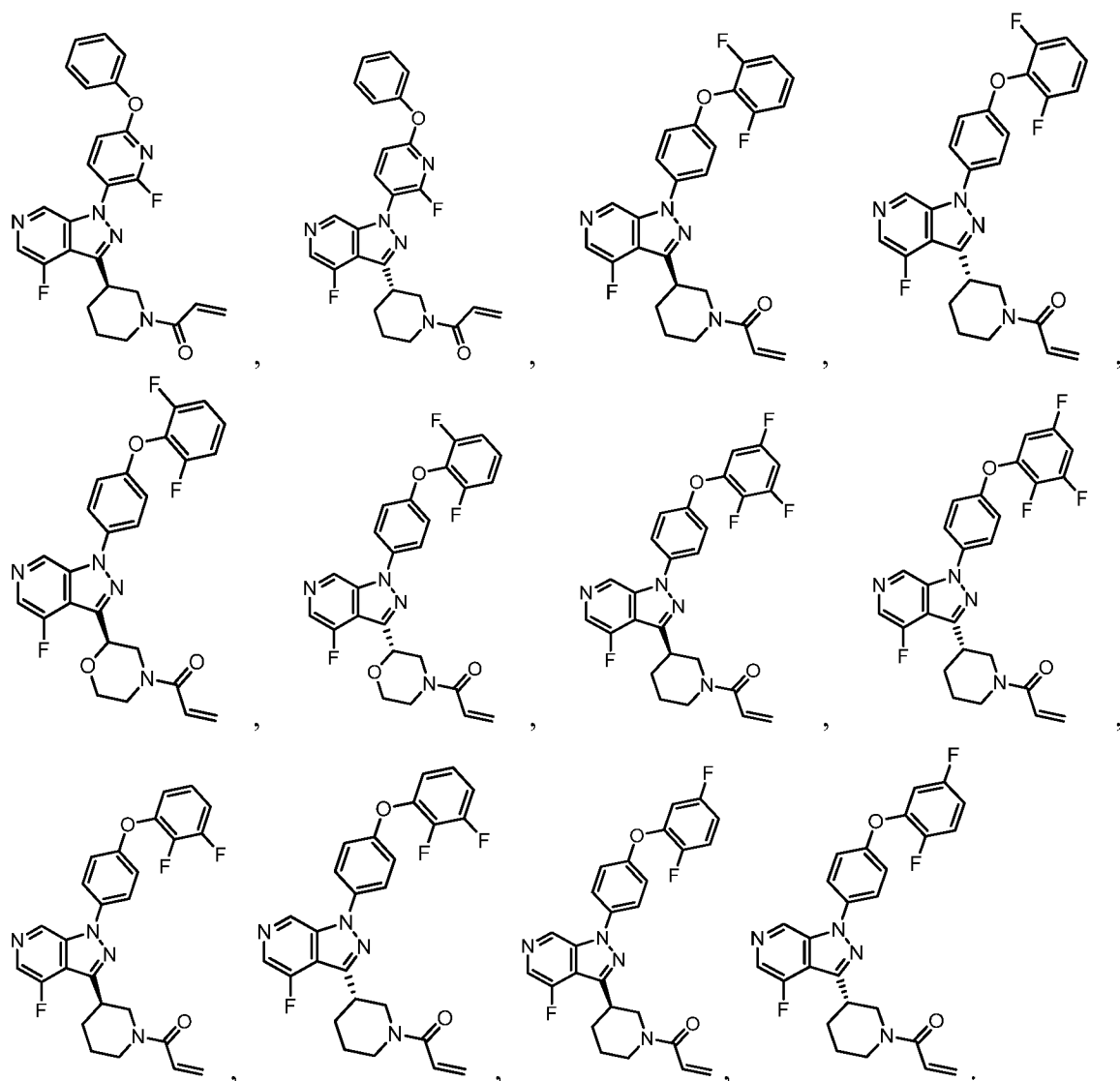
[0052] где

[0053] n , m , R_1 , R_2 , R_3 , L_1 , L_2 являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0054] Настоящее изобретение также предусматривает соединение, представленное следующими формулами, его изомер или его фармацевтически приемлемую соль,



[0055] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное соединение, его изомер или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из



[0056] Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество вышеуказанного соединения, его изомера или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

[0057] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрено применение вышеуказанного соединения, его изомера или его фармацевтически приемлемой соли или вышеуказанной фармацевтической композиции в получении лекарственного средства, родственного ингибитору ВТК.

[0058] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное применение характеризуется тем, что лекарственное средство, родственное ингибитору

ВТК, представляет собой лекарственное средство для лечения гематологической опухоли и аутоиммунного заболевания.

[0059] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанное применение характеризуется тем, что лекарственное средство, родственное ингибитору ВТК, предназначено для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Технические эффекты

[0060] Соединения по настоящему изобретению, как класс ингибиторов ВТК-киназы, обладающих высокой активностью и высокой селективностью, имеют большие перспективы применения в лечении опухолей и демонстрируют надлежащий эффект ингибирования опухолей при лечении рака. Соединения по настоящему изобретению проявляют лучшую ингибирующую активность в отношении киназы и предпочтительно данные соединения обладают сильной ингибирующей активностью в отношении киназы ($IC_{50} < 100$ нМ). Соединения по настоящему изобретению проявляют лучшую селективность в отношении киназы EGFR, ITK и TEC. Соединениям по настоящему изобретению характерны малый период полураспада, широкое распространение вне плазмы крови и умеренная биодоступность.

Определение и описание

[0061] Если не указано иное, следующие термины и фразы, используемые в данном документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или выражение при отсутствии их конкретного определения не следует считать неопределенными или неясными, а следует понимать в соответствии с общепринятым значением. Если в настоящем документе появляется торговое наименование, предполагается, что оно относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту.

[0062] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животного, и это не сопровождается избыточной

токсичностью, раздражением, аллергическими реакциями или другими проблемами или осложнениями, которые соизмеримы с разумно обоснованным соотношением польза/риск.

[0063] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая получена из соединения, содержащего конкретные заместители, предусмотренные настоящим изобретением, и относительно нетоксичных кислот или оснований. Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, то соли присоединения основания могут быть получены посредством приведения в контакт таких соединений с достаточным количеством основания, причем либо в чистом растворе, либо подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания включают соли натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или подобные соли. Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, то соли присоединения кислоты могут быть получены посредством приведения в контакт таких соединений с достаточным количеством кислоты, причем либо в чистом растворе, либо подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли неорганических кислот, которые включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, бикарбонат, фосфорную кислоту, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серную кислоту, гидросульфат, йодистоводородную кислоту и фосфорную кислоту; и соли органических кислот, которые включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и метансульфоновую кислоту; а также включают соли аминокислот (таких как аргинин) и соли органических кислот, таких как глюкуроновая кислота. Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению содержат основные

и кислотные функциональные группы и, таким образом, могут быть превращены в любую соль присоединения основания или соль присоединения кислоты.

[0064] Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью обычных химических способов из исходного соединения, содержащего кислотные радикалы или основные радикалы. В целом, способ получения таких солей включает осуществление реакции таких соединений в формах свободной кислоты или свободного основания, причем в воде, или органическом растворителе, или смеси обоих, со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты с получением солей.

[0065] Применительно к лекарственному средству или фармакологически активному средству термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к нетоксичному, но достаточному количеству лекарственного средства или средства для достижения желаемого эффекта. Применительно к лекарственным формам для перорального введения по настоящему изобретению «эффективное количество» одного активного вещества в композиции относится к количеству, необходимому для достижения желаемого эффекта в случае применения в комбинации с другим активным веществом в композиции. Определение эффективного количества варьируется для каждого конкретного субъекта в зависимости от возраста и общего состояния рецепторов, а также в зависимости от конкретных активных веществ, при этом подходящее эффективное количество в отдельном случае может быть определено специалистом в данной области техники на основании обычных экспериментов.

[0066] Термин «активный ингредиент», «терапевтическое средство», «активное вещество» или «активное средство» относится к химическому соединению, с помощью которого можно эффективно осуществлять лечение целевых нарушений, заболеваний или состояний.

[0067] Структура соединения по настоящему изобретению может быть подтверждена с помощью обычных способов, хорошо известных специалисту в данной области

техники. Если настоящее изобретение относится к абсолютной конфигурации соединения, абсолютная конфигурация может быть подтверждена с помощью обычных технических средств в данной области. Например, в рентгеновской дифракции монокристаллов (SXRD) для сбора данных об интенсивности дифракции культивируемого монокристалла используется дифрактометр Bruker D8 Venture с источником света в виде излучения CuK α и режима сканирования – сканирование φ/ω . После сбора соответствующих данных дополнительно применяется прямой способ (Shelxs97) для уточнения структуры кристалла, чтобы можно было подтвердить абсолютную конфигурацию.

[0068] Соединения по настоящему изобретению могут находиться в формах конкретного геометрического изомера или стереоизомера. В настоящем изобретении рассматриваются все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереоизомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры, а также рацемические смеси и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереоизомерно обогащенные смеси, все из которых включены в объем настоящего изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

[0069] Если не указано иное, термин «энантиомер» или «оптический изомер» относится к стереоизомерам, которые представляют собой зеркальные отражения друг друга.

[0070] Если не указано иное, термин «цис/транс-изомер» или «геометрический изомер» определяется неспособностью двойных связей или одинарных связей атомов углерода, образующих кольцо, к свободному вращению.

[0071] Если не указано иное, термин «диастереоизомер» относится к стереоизомерам, молекулы которых имеют два или более хиральных центров и не являются зеркальными отражениями друг друга.

[0072] Если не указано иное, «(+)» означает вращение вправо, «(-)» означает вращение влево, и «(±)» означает рацемат.

[0073] Если не указано иное, клиновидная сплошная связь () и клиновидная пунктирная связь () представляют абсолютную конфигурацию стереоскопического центра; прямая сплошная связь () и прямая пунктирная связь () представляют относительную конфигурацию стереоскопического центра; волнистая линия () представляет клиновидную сплошную связь () или клиновидную пунктирную связь () или волнистая линия () представляет прямую сплошную связь () или прямую пунктирную связь ().

[0074] Если не указано иное, термин «обогащен одним изомером», «обогащенный изомером», «обогащен одним энантиомером» или «энантиомерно обогащенный» означает содержание одного из изомеров или энантиомеров, составляющее менее 100%, и при этом содержание изомера или энантиомера превышает или равняется 60%, или превышает или равняется 70%, или превышает или равняется 80%, или превышает или равняется 90%, или превышает или равняется 95%, или превышает или равняется 96%, или превышает или равняется 97%, или превышает или равняется 98%, или превышает или равняется 99%, или превышает или равняется 99,5%, или превышает или равняется 99,6%, или превышает или равняется 99,7%, или превышает или равняется 99,8%, или превышает или равняется 99,9%.

[0075] Если не указано иное, термин «избыток изомера» или «энантиомерный избыток» относится к разности значений относительного процентного содержания двух изомеров или двух энантиомеров. Например, если содержание одного изомера или энантиомера составляет 90%, а содержание другого изомера или энантиомера составляет 10%, то избыток изомера или энантиомера (значение ee) составляет 80%.

[0076] Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры и *D*- и *L*-изомеры могут быть получены с применением хирального синтеза, или хиральных реагентов, или других традиционных методик. Если требуется конкретный энантиомер соединения по настоящему изобретению, то он может быть получен посредством асимметричного

синтеза или дериватизации с использованием хирального вспомогательного вещества, где полученную диастереоизомерную смесь разделяют и отщепляют группы вспомогательного вещества с получением чистых требуемых энантиомеров. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как аминогруппа) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная группа), диастереоизомерные соли могут быть образованы с помощью подходящих оптически активных кислоты или основания с последующим разделением диастереоизомеров с применением обычных способов, хорошо известных в данной области техники, и дальнейшим восстановлением чистых энантиомеров. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереоизомеров часто осуществляется с помощью хроматографии с применением хиральных неподвижных фаз, причем необязательно в комбинации со способами химической дериватизации (например, образование карбаматов из аминов).

[0077] Соединения по настоящему изобретению могут содержать неприродные соотношения атомных изотопов при одном или более атомах, которые составляют соединение. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными метками в виде радиоактивных изотопов, таких как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). В другом примере водород может быть замещен «тяжелым» водородом с образованием дейтерированных лекарственных средств. Связь, образованная дейтерием и углеродом, является сильнее связи, образованной «легким» водородом и углеродом. По сравнению с недейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства обладают менее выраженными токсическими побочными эффектами, более высокой стабильностью лекарственных средств, повышенной эффективностью, пролонгированным биологическим периодом полувыведения лекарственных средств и т. п. Предполагается, что все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

[0078] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное после него событие или обстоятельство может быть реализовано, но это не обязательно, и что

описание включает случаи, где указанное событие или обстоятельство реализуется, и случаи, где указанное событие или обстоятельство не реализуется.

[0079] Термин «замещенный» означает, что любые один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителем, причем это могут быть «тяжелый» водород и варианты водорода, при условии, что валентное состояние конкретного атома является нормальным, и замещенное соединение является стабильным. Если заместитель представляет собой атом кислорода (т.е. =O), то это означает, что замещенными являются два атома водорода. Замещение атомом кислорода не происходит при ароматических группах. Термин «необязательно замещенный» означает, что объект может быть замещенным или может быть незамещенным. Если не указано иное, тип и количество заместителей может быть произвольным при условии, что этого можно добиться с помощью химических способов.

[0080] Если любая переменная (такая как R) представлена в композиции или структуре соединения больше одного раза, ее определение в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, то группа необязательно может быть замещена не более чем двумя R, при этом R в каждом случае имеет независимые варианты. Кроме того, комбинации заместителей и/или их вариантов являются допустимыми, только если такие комбинации приводят в результате к получению стабильных соединений.

[0081] Если число линкерных групп равно 0, например $-(CRR)_0-$, это означает, что линкерная группа представляет собой одинарную связь.

[0082] Если число заместителей равняется 0, это означает, что заместитель отсутствует. Например, $-A-(R)_0$ означает, что структура фактически представляет собой -A.

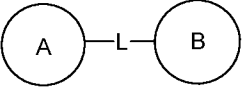
[0083] Если заместитель не указан, это означает, что заместитель отсутствует. Например, если X не указан в A-X, это означает, что структура фактически представляет собой A.

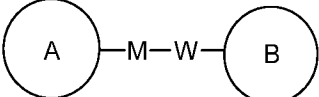
[0084] Если одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, с которыми она связана, связаны непосредственно. Например, если L представляет собой одинарную связь в A-L-Z, это означает, что структура фактически представляет собой A-Z.

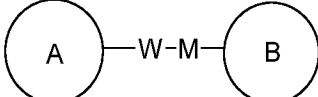
[0085] Если связь заместителя может быть поперечно соединена с более чем двумя атомами в кольце, заместитель может быть связан с любым атомом в кольце, например,

структурное звено  или  указывает на то, что заместитель R может быть замещен в любом положении на циклогексиле или циклогексадиене. Если в перечисленных заместителях не указано, посредством какого атома они присоединены к замещенной группе, то такие заместители могут быть связаны посредством любого из его атомов, например, пиридил в качестве заместителя может быть связан с замещенной группой посредством любого из атомов углерода в пиридиновом кольце.

[0086] Если в перечисленной линкерной группе не указано направление связывания, то направление связывания является произвольным, например, если линкерная группа L

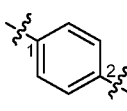
представляет собой -M-W- в , то в данной ситуации -M-W- может связывать кольцо A и кольцо B в направлении, соответствующем порядку чтения слева

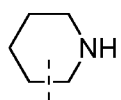
направо, с образованием , а также может связывать кольцо A и кольцо B в направлении, противоположном порядку чтения слева направо, с

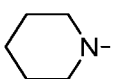
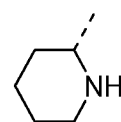
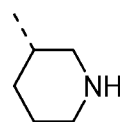
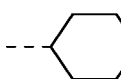
образованием . Комбинации линкерных групп, заместителей и/или их вариантов являются допустимыми, только если такие комбинации дают в результате стабильные соединения.

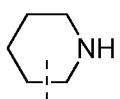
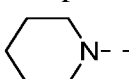
[0087] Если не указано иное, то при содержании в группе одного или более соединяемых сайтов любой один или более сайтов группы могут быть соединены с другими группами посредством химических связей. Если тип соединения химической связи не установлен, и в присоединяемом сайте присутствует атом Н, число атомов Н в

указанном сайте будет соответственно уменьшаться на число присоединяемых химических связей, при этом в случае присоединения химической связи группа становится соответствующей валентности. Химические связи между сайтами и другими группами могут быть представлены прямой сплошной связью ($\diagup$), прямой пунктирной связью ($\cdots$) или волнистой линией ($\sim$). Например, прямая сплошная связь в $-\text{OCH}_3$ означает, что группа присоединяется к другим группам посредством атома кислорода в группе; прямая пунктирная связь в N означает, что группа присоединяется к другим группам с двух концов от атома азота в группе; волнистая

линия в  означает, что группа присоединяется к другим группам посредством

1 и 2 атомов углерода в фенильной группе;  означает, что любой присоединяемый сайт в пиперидиниле может быть присоединен к другим группам посредством одной химической связи, включая по меньшей мере четыре типа

соединения:  ,  ,  и  ; даже если атом Н

изображен при $-\text{N}-$,  все равно включает группу с типом соединения  ; но число Н в указанном сайте будет соответственно уменьшаться на единицу, при этом в случае присоединения химической связи пиперидинил становится соответственно одновалентным.

[0088] Если не указано иное, число атомов в кольце обычно определяется как число членов кольца. Например, «5-7-членное кольцо» означает «кольцо», содержащее 5-7 атомов, расположенных по кругу.

[0089] Если не указано иное, термин « C_{1-6} алкил» используется для обозначения линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, состоящей из 1-6 атомов углерода. C_{1-6} алкил включает C_{1-5} -, C_{1-4} -, C_{1-3} -, C_{1-2} -, C_{2-6} -, C_{2-4} -, C_6 - и C_5 алкил и

может быть одновалентный (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или многовалентным (таким как метин). Примеры C₁₋₆алкила включают без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (включая *n*-пропил и изопропил), бутил (включая *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил), пентил (включая *n*-пентил, изопентил и неопентил) и гексил.

[0090] Если не указано иное, термин «C₁₋₃алкил» используется для обозначения линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, состоящей из 1-3 атомов углерода. C₁₋₃алкил включает C₁₋₂алкил, C₂₋₃алкил и т. п.; и при этом он может быть одновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или многовалентным (таким как метин). Примеры C₁₋₃алкила включают без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (включая *n*-пропил и изопропил) и т. п.

[0091] Если не указано иное, термин «галогено» или «галоген» сам по себе или как часть другого заместителя означает атом фтора, хлора, брома или йода.

[0092] Если не указано иное, «C₃₋₆циклоалкил» означает насыщенную циклическую углеводородную группу, состоящую из 3-6 атомов углерода, которая содержит моноциклическую и бициклическую кольцевую систему, где атомы углерода могут быть необязательно окислены (т. е. C=O). C₃₋₆циклоалкил включает C₃₋₅циклоалкил, C₄₋₅циклоалкил, C₅₋₆циклоалкил и т. п.; и при этом он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₃₋₆циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п.

[0093] Если не указано иное, «C₂₋₆алкенил» используется для обозначения линейной или разветвленной углеводородной группы, состоящей из 2-6 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, при этом углерод-углеродная двойная связь может находиться в любом положении в группе. C₂₋₆алкенил включает C₂₋₄алкенил, C₂₋₃алкенил, C₄алкенил, C₃алкенил, C₂алкенил и т. п.; и при этом он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₂₋₆алкенила включают без ограничения винил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пиперилен, гексадиенил и т. п.

[0094] Если не указано иное, «C₂₋₄алкенил» используется для обозначения линейной или разветвленной углеводородной группы, состоящей из 2-4 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, при этом углерод-углеродная двойная связь может находиться в любом положении в группе. C₂₋₄алкенил включает C₂₋₃алкенил, C₄алкенил, C₃алкенил, C₂алкенил и т. п.; и при этом C₂₋₄алкенил может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₂₋₄алкенила включают без ограничения винил, пропенил, бутенил, бутадиенил и т. п.

[0095] Если не указано иное, «C₂₋₆алкинил» используется для обозначения линейной или разветвленной углеводородной группы, состоящей из 2-6 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, при этом углерод-углеродная тройная связь может находиться в любом положении в группе. C₂₋₆алкинил включает C₂₋₄алкинил, C₂₋₃алкинил, C₄алкинил, C₃алкинил, C₂алкинил и т. п.; и при этом он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₂₋₆алкинила включают без ограничения этинил, пропирил, бутирил, пентинил и т. п.

[0096] Если не указано иное, «C₂₋₄алкинил» используется для обозначения линейной или разветвленной углеводородной группы, состоящей из 2-4 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, при этом углерод-углеродная тройная связь может находиться в любом положении в группе. C₂₋₄алкинил включает C₂₋₃алкинил, C₄алкинил, C₃алкинил, C₂алкинил и т. п.; и при этом он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₂₋₄алкинила включают без ограничения этинил, пропирил, бутирил и т. п.

[0097] Если не указано иное, термин «C₁₋₃алкокси» означает такие алкильные группы, содержащие 1-3 атомов углерода, которые присоединены к остальной части молекулы посредством одного атома кислорода. C₁₋₃алкокси включает C₁₋₂алкокси, C₂₋₃алкокси, C₃алкокси, C₂алкокси и т. п. Примеры C₁₋₃алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси (включая н-пропокси и изопропокси) и т. п.

[0098] Если не указано иное, термин «C₁₋₃алкиламино» означает такие алкильные группы, содержащие 1-3 атома углерода, которые присоединены к остальной части молекулы посредством аминогруппы. C₁₋₃алкиламино включает C₁₋₂-, C₃-, C₂алкиламино и т. п. Примеры C₁₋₃алкиламино включают без ограничения -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂ и т. п.

[0099] Если не указано иное, термин «3-6-членный гетероциклоалкил» сам по себе или в комбинации с другими терминами соответственно обозначает насыщенную циклическую группу, состоящую из 3-6 атомов кольца, из которых 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, где атом азота необязательно кватернизирован, и гетероатомы, представляющие собой азот и серу, могут быть необязательно окислены (т. е. NO и S(O)_p, где p равняется 1 или 2). Он содержит моноциклическую и бициклическую кольцевую систему, при этом бициклическая система включает спирокольцо, конденсированное кольцо и кольцо, содержащее мостиковую связь. Кроме того, если говорить о «3-6-членном гетероциклоалкиле», гетероатом может занимать положение, в котором гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы. 3-6-членный гетероциклоалкил включает 4-6-членный, 5-6-членный, 4-членный, 5-членный, 6-членный гетероциклоалкил и т. п. Примеры 3-6-членного гетероциклоалкила включают без ограничения азетидинил, оксетанил, тиатанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротисенил (включая тетрагидротисен-2-ил, тетрагидротисен-3-ил и т. п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т. п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и т. п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т. п.), морфолинил (включая 3-морфолинил, 4-морфолинил и т. п.), диоксанил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил или гомопиперидинил.

[0100] Если не указано иное, термины «5-6-членное гетероарильное кольцо» и «5-6-членный гетероарил» по настоящему изобретению могут использоваться

взаимозаменяемо, и термин «5-6-членный гетероарил» обозначает моноциклическую группу, содержащую сопряженную π -электронную систему и состоящую из 5-6 атомов кольца, из которых 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, где атом азота необязательно кватернизирован, а углерод и гетероатомы, представляющие собой азот и серу, могут быть необязательно окислены (т. е., C=O, NO и S(O)_p, где p равняется 1 или 2). 5-6-членный гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы посредством гетероатома или атома углерода. 5-6-членный гетероарил включает 5-членный и 6-членный гетероарил. Примеры 5-6-членного гетероарила включают без ограничения пирролил (включая *N*-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил и т. п.), пиазолил (включая 2-пиазолил, 3-пиазолил и т. п.), имидазолил (включая *N*-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил и т. п.), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил и т. п.), триазолил (1*H*-1,2,3-триазолил, 2*H*-1,2,3-триазолил, 1*H*-1,2,4-триазолил, 4*H*-1,2,4-триазолил и т. п.), тетразолил, изоксазолил (включая 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил и т. п.), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил и т. п.), фурил (включая 2-фуранил, 3-фуранил и т. п.), тиенил (включая 2-тиенил, 3-тиенил и т. п.), пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил и т. п.), пиазинил или пиримидинил (включая 2-пиримидил, 4-пиримидил и т. п.).

[0101] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством различных способов синтеза, хорошо известных специалисту в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, образованные посредством комбинирования с другими способами химического синтеза, и эквивалентные альтернативные варианты осуществления, хорошо известные специалисту в данной области техники, где предпочтительные варианты осуществления включают без ограничения примеры из настоящего раскрытия.

[0102] Применяемые в настоящем изобретении растворители являются коммерчески доступными.

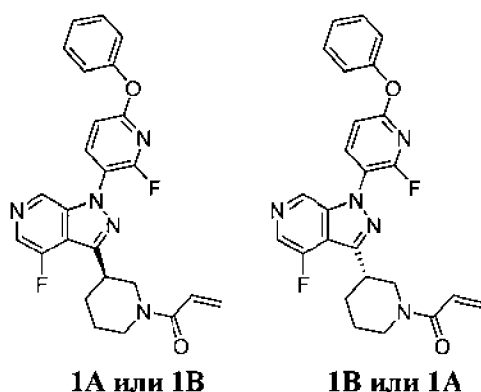
[0103] В настоящем изобретении используются следующие сокращения: водн. обозначает водный; экв. обозначает эквивалент; DCM обозначает дихлорметан; PE обозначает петролейный эфир; DMF обозначает N,N-диметилформамид; DMSO обозначает диметилсульфоксид; EtOAc обозначает этилацетат; EtOH обозначает этанол; MeOH обозначает метанол; Cbz обозначает бензилоксикарбонил, который представляет собой защитную группу для амина; Boc обозначает третбутоксикарбонил, который представляет собой защитную группу для амина; HOAc обозначает уксусную кислоту; THF обозначает тетрагидрофуран; LDA обозначает диизопропиламид литий.

[0104] Названия соединениям даны в соответствии с традиционными принципами номенклатуры в данной области техники или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, а названия коммерчески доступных соединений даны с применением названий из каталога поставщика.

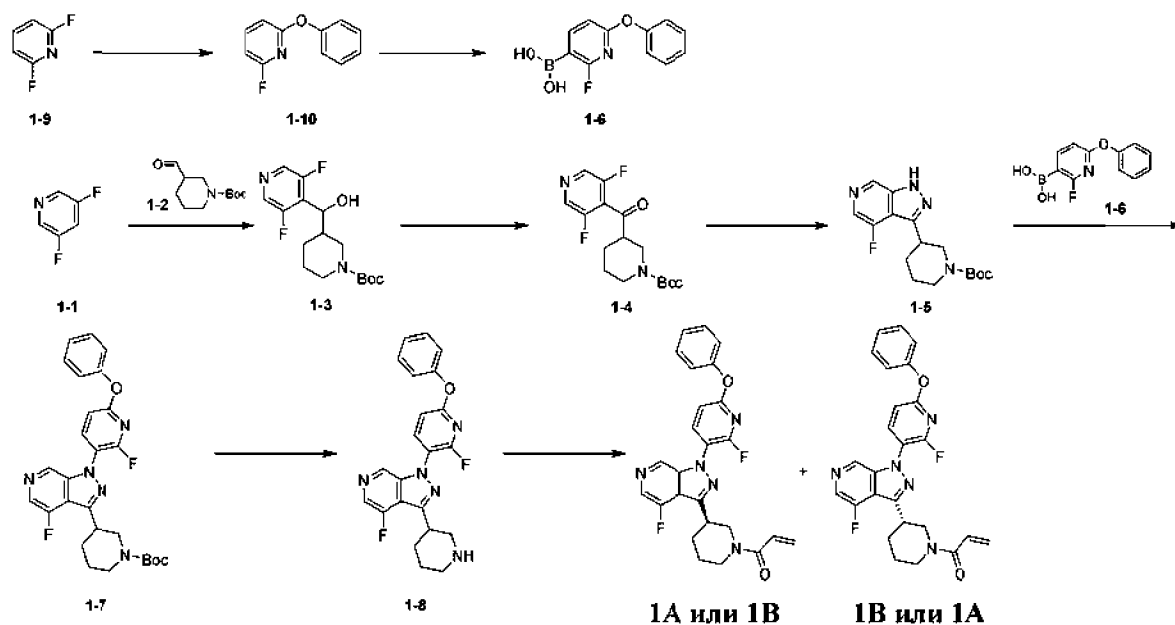
Подробное описание предпочтительного варианта осуществления

[0105] Настоящее изобретение будет подробно описано с помощью следующих примеров, но никакие неблагоприятные ограничения настоящего изобретения не подразумеваются. Настоящее изобретение было подробно описано в данном документе, и его конкретные варианты осуществления также раскрыты. Все вариации и улучшения, выполненные в отношении конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, причем без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, будут очевидны для специалиста в данной области.

Пример 1



[0106] Путь синтеза



Получение соединения 1-10

[0107] К раствору фенола (8,18 г, 86,92 ммоль, 7,64 мл, 1 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли трет-бутоксид калия (11,70 г, 104,27 ммоль, 1,2 экв.) и соединение **1-9** (10 г, 86,90 ммоль, 7,94 мл, 1 экв.). Полученный реакционный раствор подвергали реакции при комнатной температуре (30°C) в течение 6 часов. Реакционный раствор медленно выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл * 3). Органическую фазу последовательно промывали с помощью 1 н. водного раствора

гидроксида натрия (150 мл) и насыщенного солевого раствора (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **1-10**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,02 (q, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,90 (ddd, $J=1,8, 7,8, 14,2$ Гц, 2H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд ($M+H$) $^+$: 190,3.

Получение соединения 1-6

[0108] При -78°C в защитной атмосфере азота к раствору соединения **1-10** (0,67 г, 3,54 ммоль, 1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (15 мл) добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2,5 М, 1,6 мл, 1,13 экв.). Полученный реакционный раствор подвергали реакции при -78°C в течение 1 часа. Затем добавляли триизопропилборат (866 мг, 4,60 ммоль, 1,06 мл, 1,3 экв.) и смесь подвергали реакции при -78°C в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **1-6**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,17 (brd, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,87 (dd, $J=1,6, 7,9$ Гц, 1H), 1,36-1,14 (m, 1H), 0,87-0,55 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд ($M+H$) $^+$: 234,1.

Получение соединения 1-3

[0109] Получение раствора LDA: в защитной атмосфере азота при -78°C к раствору диизопропиламина (1,70 г, 16,80 ммоль, 2,37 мл, 1,05 экв.) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2,5 М, 7,04 мл, 1,1 экв.). Полученную смесь нагревали до 0°C , подвергали реакции в течение 0,5 часа и снова охлаждали до -78°C для последующего применения.

[0110] При -78°C в защитной атмосфере азота вышеуказанный раствор LDA добавляли по каплям к раствору соединения **1-1** (1,84 г, 15,99 ммоль, 1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (5 мл). Полученную смесь подвергали реакции при -78°C в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли по каплям раствор соединения **1-2** (3,41 г, 15,99 ммоль, 1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (5 мл). Полученную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры (24°C) и подвергали реакции в течение еще 16 часов. К системе добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и добавляли этилацетат (20 мл). Жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **1-3**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд ($\text{M}-56+\text{H}$)⁺: 272,9.

Получение соединений 1-4

[0111] При 0°C добавляли перйодинан Десса-Мартина (7,84 г, 18,47 ммоль, 5,72 мл, 1,2 экв.) к раствору соединения **1-3** (5,07 г, 15,44 ммоль, 1 экв.) в безводном дихлорметане (300 мл). Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры (26°C) и подвергали реакции в течение 3 часов. К системе добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (200 мл) и дихлорметан (400 мл). Смесь фильтровали и фильтрат разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **1-4**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд ($\text{M}-56+\text{H}$)⁺: 270,9.

Получение соединений 1-5

[0112] К соединению **1-4** (5,94 г, 18,20 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (500 мл) и этаноле (100 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (1,72 г, 20,51 ммоль, 797,50 мкл, 1,13 экв.) и гидрат гидразина (2,32 г, 45,35 ммоль, 2,25 мл, 2,49 экв.). Полученную смесь нагревали до 75°C и подвергали реакции в течение 16 часов. Реакционный раствор

концентрировали при пониженном давлении, суспендировали со смесью дихлорметан/метанол (110 мл, об./об. = 10/1) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **1-5**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 321,4.

Получение соединения 1-7

[0113] К суспензии соединения **1-5** (500 мг, 1,56 ммоль, 1 экв.) и соединения **1-6** (600 мг, 2,58 ммоль, 1,65 экв.) в дихлорэтане (20 мл) добавляли ацетат меди (600 мг, 3,30 ммоль, 2,12 экв.), пиридин (600 мг, 7,59 ммоль, 612,24 мкл, 4,86 экв.) и молекулярные сита с размером пор 4А (500 мг). Атмосферу полученной смеси три раза заменяли на кислород и ее нагревали до 70°C и подвергали реакции в течение 40 часов в атмосфере кислорода в баллоне. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли дихлорметан (100 мл), воду (20 мл) и водный раствор аммиака (чистота 30%, 15 мл). Жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **1-7**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 508,1.

Получение соединения 1-8

[0114] К соединению **1-7** (250 мг, 492,58 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 27,42 экв.). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре (31°C) в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **1-8** (неочищенное, трифторацетат). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 408,0.

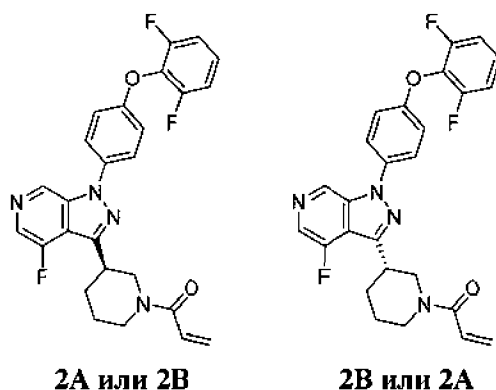
Получение соединений 1A и 1B

[0115] К соединению **1-8** (200 мг, 383,55 мкмоль, 1 экв., трифторацетат) и карбонату натрия (200 мг, 1,89 ммоль, 4,92 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (3 мл) добавляли акрилоилхлорид (40 мг, 441,95 мкмоль, 36,04 мкл, 1,15 экв.) в тетрагидрофуране (0,1 мл). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре (31°C) в течение 10 минут. К реакционному раствору добавляли дихлорметан (50 мл). Жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и последовательно очищали с помощью колоночной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (щелочной); продукт определяли с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3, 150 × 4,6 мм I.D, 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода в сверхкритическом состоянии, В: 0,05% раствор диэтиламина в этаноле; градиент: В от 5% до 40% в течение 5 минут, удерживание при 40% в течение 2,5 мин., обратно до 5% и установление равновесия в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин.; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм) и анализировали в виде рацемического соединения, которое разделяли с получением хиральных изомеров: соединения **1A** и соединения **1B** с временем удерживания 5,091 мин. и 5,687 мин. соответственно.

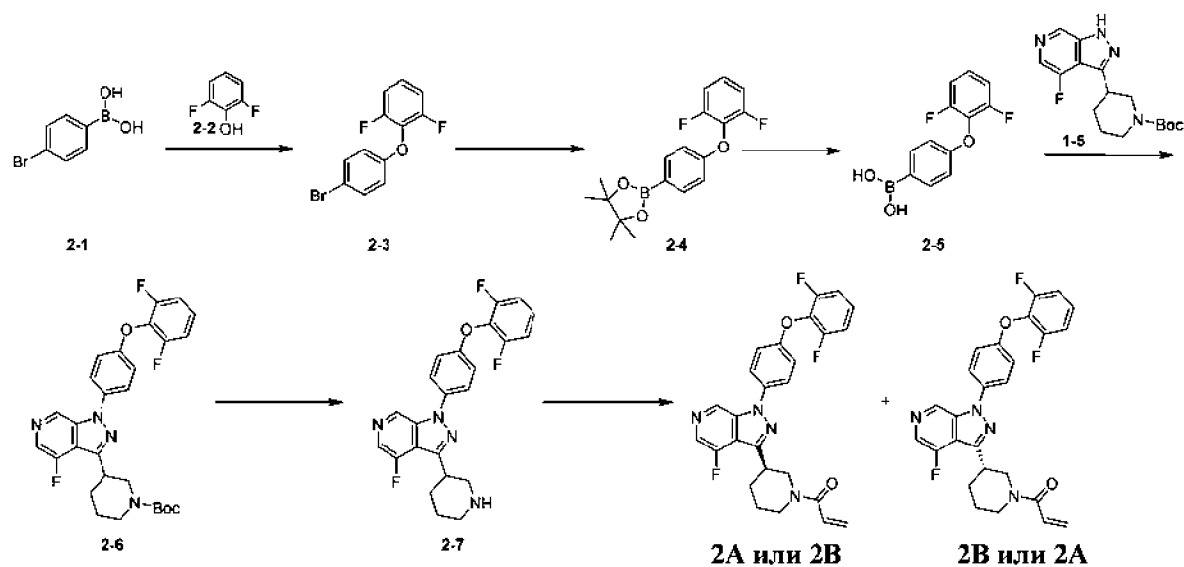
[0116] Соединение **1A**: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,43-9,42 (m, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 3H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,68-5,63 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,32-3,95 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 462,2.

[0117] Соединение **1B**: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,43-9,41(m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 3H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,12-6,08 (m, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,29-3,95 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 462,0.

Пример 2



[0118] Путь синтеза



Получение соединения 2-3

[0119] Соединение **2-2** (30 г, 149,38 ммоль, 2,16 экв.) добавляли к раствору соединения **2-1** (9 г, 69,18 ммоль, 1 экв.) в дихлорэтано (500 мл) и затем последовательно добавляли пиридин (17,64 г, 223,01 ммоль, 18,00 мл, 3,22 экв.), молекулярные сита с размером пор 4А (9 г) и ацетат меди (25,20 г, 138,74 ммоль, 2,01 экв.). Атмосферу смеси три раза заменяли на кислород и ее нагревали до 60°C и подвергали реакции в течение 16 часов в атмосфере кислорода в баллоне. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и

затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **2-3**.

Получение соединения **2-4**

[0120] Бис(пинаколато)дибор (9,79 г, 38,55 ммоль, 2 экв.), ацетат калия (3,78 г, 38,56 ммоль, 2 экв.) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (1,43 г, 1,95 ммоль, 1,01 е-1 экв.) последовательно добавляли к соединению **2-3** (5,5 г, 19,29 ммоль, 1 экв.) в безводном 1,4-диоксане (150 мл). Смесь нагревали до 110°C и подвергали реакции в течение 16 часов в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **2-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78-7,76 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 2H), 1,33 (s, 12H).

Получение соединения **2-5**

[0121] Соединение **2-4** (2 г, 6,02 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл) и воде (10 мл) и затем добавляли перйодат натрия (3,86 г, 18,06 ммоль, 1,00 мл, 3 экв.). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре (26°C) в течение 0,5 часа и затем добавляли хлористоводородную кислоту (2 М, 2,00 мл, 6,64 е-1 экв.). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре (26°C) в течение еще 16 часов. К реакционному раствору добавляли этилацетат (20 мл * 3). Жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **2-5**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16-8,14 (m, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,07-6,96 (m, 3H).

Получение соединения 2-6

[0122] Соединение **1-5** (400 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору соединения **2-5** (624,31 мг, 2,50 ммоль, 2 экв.) в дихлорэтано (15 мл) и пиридине (321,44 мг, 4,06 ммоль, 328 мкл, 3,25 экв.) последовательно добавляли молекулярные сита с размером пор 4А (500 мг) и ацетат меди (468 мг, 2,58 ммоль, 2,06 экв.). Атмосферу смеси три раза заменяли на кислород и ее нагревали до 60°C и подвергали реакции в течение 16 часов в атмосфере кислорода в баллоне. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и растворяли в дихлорметане (5 мл), и добавляли воду (3 мл). Жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **2-6**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 525,3.

Получение соединения 2-7

[0123] Добавляли трифторуксусную кислоту (4,62 г, 40,52 ммоль, 3,00 мл, 70,84 экв.) к раствору соединения **2-6** (300 мг, 571,94 мкмоль, 1 экв.) в безводном дихлорметане (2 мл). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре (25°C) в течение 0,5 часа. Реакционный раствор непосредственно концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли путем добавления дихлорметана (20 мл) и затем снова концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **2-7** (неочищенное, трифторацетат). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 425,0.

Получение соединений 2А и 2В

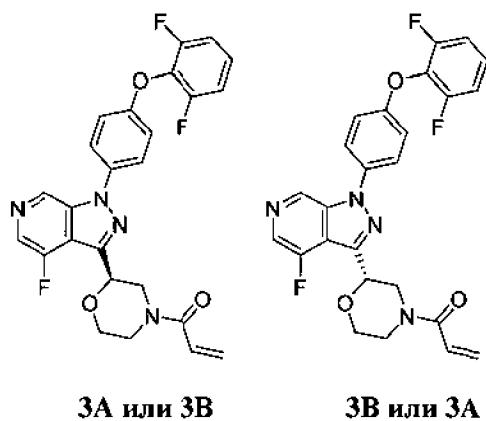
[0124] Соединение **2-7** (200 мг, 371,44 мкмоль, 1 экв., трифторацетат) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (2 мл); добавляли карбонат натрия (50,00 мг, 471,74 мкмоль, 1,27 экв.) и добавляли по каплям раствор акрилоилхлорида (26 мг, 287,27 мкмоль, 23,42 мкл, 7,73 е-1 экв.) в безводном тетрагидрофуране (0,5 мл). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре (26°C) в течение 10 минут.

Реакционный раствор регулировали до $\text{pH} = 7$ с помощью хлористоводородной кислоты (1M) и затем добавляли воду (5 мл), дихлорметан (10 мл) и метанол (1 мл). Жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разделяли и очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (щелочной); продукт определяли с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 50×3 мм I.D, 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода в сверхкритическом состоянии, В: 0,05% раствор диэтиламина в этаноле; градиент: В от 5% до 40% в течение 2,5 минуты, удерживание при 40% в течение 0,35 мин., обратно до 5% и установление равновесия в течение 0,15 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин.; температура колонки: 40°C ; длина волны: 220 нм) и анализировали в виде рацемического соединения, которое разделяли с получением хиральных изомеров: соединения **2A** и соединения **2B** с временем удерживания 2,205 мин. и 2,504 мин. соответственно.

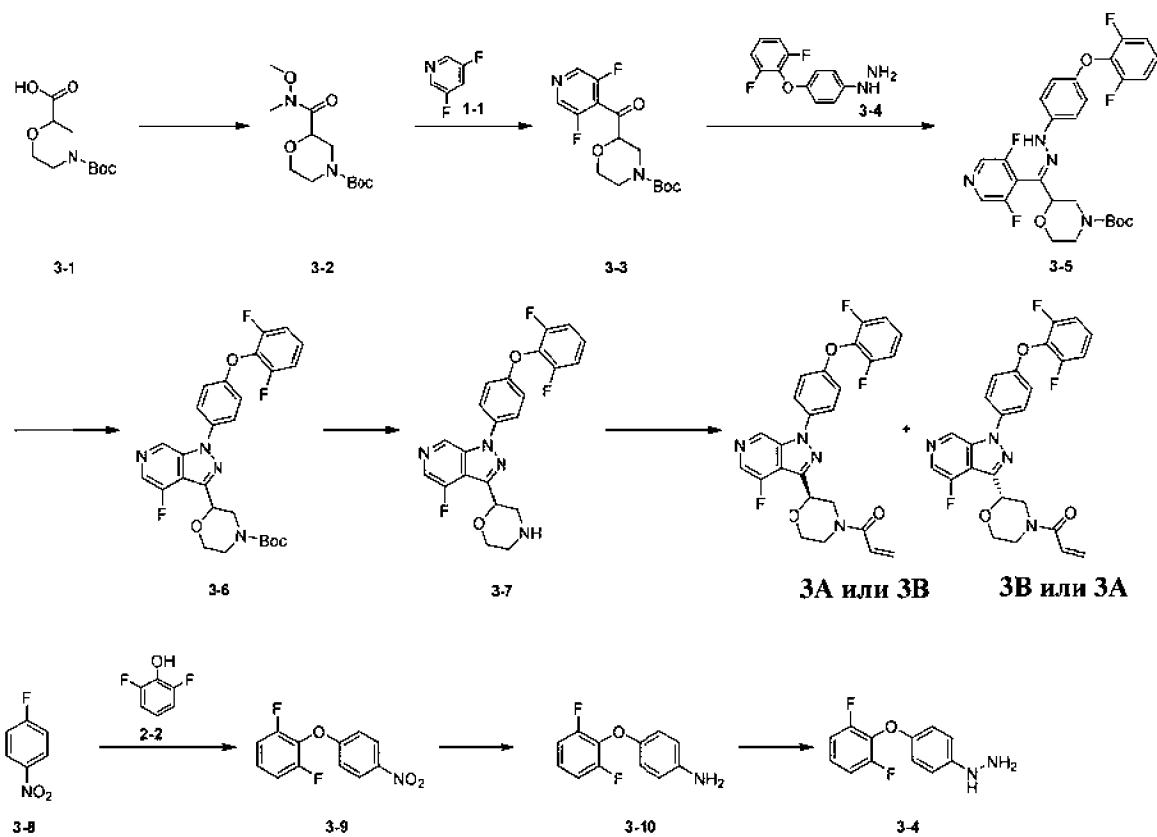
[0125] Соединение **2A**: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,94(s, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,22-7,05 (m, 5H), 6,69-6,62 (m, 1H), 6,30-6,26 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 5,01-4,98 (m, 0,5H), 4,65-4,62 (m, 0,5H), 4,33-4,30 (m, 0,5H), 4,09-4,06 (m, 0,5H), 3,52-3,41 (m, 1,5H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 0,5H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,96-1,70 (m, 1H). LCMS: MS масса/заряд ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 479,5.

[0126] Соединение **2B**: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,94(s, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,22-7,05 (m, 5H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,30-6,26 (m, 1H), 5,73-5,65 (m, 1H), 5,01-4,98 (m, 0,5H), 4,65-4,62 (m, 0,5H), 4,33-4,30 (m, 0,5H), 4,09-4,06 (m, 0,5H), 3,54-3,41 (m, 1,5H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 0,5H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,96-1,70 (m, 1H). LCMS: MS масса/заряд ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 479,1.

Пример 3



[0127] Путь синтеза



Получение соединения 3-9

[0128] Карбонат цезия (46,25 г, 141,95 ммоль, 2 экв.) добавляли к раствору соединения **3-8** (10 г, 70,87 ммоль, 7,52 мл, 1 экв.) и соединения **2-2** (11,25 г, 86,48 ммоль, 1,22 экв.) в безводном N,N-диметилформамиде (500 мл). Смесь подвергали реакции при 140°C в

течение 16 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя; остаток растворяли путем добавления этилацетата (500 мл) и затем добавляли воду (200 мл). Раствор разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **3-9**.

Получение соединения **3-10**

[0129] Добавляли влажный палладий на угле (4,5 г, чистота 10%) к соединению **3-9** (9 г, 35,83 ммоль, 1 экв.) в безводном метаноле (250 мл). Атмосферу смеси три раза заменяли на водород и ее подвергали реакции при комнатной температуре (15°C) в атмосфере водорода в баллоне в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали (через целит) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **3-10**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 221,7.

Получение соединения **3-4**

[0130] Добавляли хлористоводородную кислоту (600 мл, концентрированная хлористоводородная кислота) к соединению **3-10** (19 г, 85,89 ммоль, 1 экв.) и смесь охлаждали до 0°C. К вышеуказанному реакционному раствору добавляли по каплям раствор нитрита натрия (11,85 г, 171,79 ммоль, 2 экв.) в воде (200 мл). Смесь подвергали реакции при 0°C в течение 1 часа и добавляли по каплям смесь дигидрата хлорида олова (79,47 г, 352,17 ммоль, 4,1 экв.) и хлористоводородной кислоты (200 мл, концентрированная хлористоводородная кислота). После завершения добавления по каплям смесь подвергали реакции при 0°C в течение 3 часов. Реакционный раствор регулировали до pH=12 с помощью гидроксида натрия (6 M) и добавляли дихлорметан (2000 мл). Жидкость разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **3-4**. ¹H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃) δ 7,27(s, 1H), 7,11-7,00 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,88-6,76 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 3,56 (s, 2H).

Получение соединения 3-2

[0131] К раствору соединения **3-1** (10 г, 43,24 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (120 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (7,71 г, 47,57 ммоль, 1,1 экв.). Полученный реакционный раствор подвергали реакции при 10°C в течение 1 часа и добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (4,72 г, 48,37 ммоль, 1,12 экв.). Полученный реакционный раствор подвергали реакции при 10°C в течение 16 часов. К реакционному раствору добавляли дихлорметан (100 мл) и воду (60 мл). Жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу последовательно промывали с помощью 1 н. водного раствора хлористоводородной кислоты (50 мл), 1 н. водного раствора гидроксида натрия (50 мл) и насыщенного солевого раствора (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **3-2**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M-56+H)⁺: 218,9.

Получение соединения 3-3

[0132] Получение раствора LDA: при -78°C в защитной атмосфере азота к раствору диизопропиламина (1,49 г, 14,74 ммоль, 2,08 мл, 1,62 экв.) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М, 6,0 мл, 1,65 экв.). Полученную смесь нагревали до 0°C, подвергали реакции в течение 0,5 часа и снова охлаждали до -78°C для последующего применения.

[0133] При -78°C в защитной атмосфере азота к вышеуказанному раствору LDA добавляли по каплям раствор соединения **1-1** (2,5 г, 9,11 ммоль, 1 экв.) и **3-2** (1,26 г, 10,94 ммоль, 2,98 мл, 1,2 экв.) в безводном тетрагидрофуране (20 мл). Полученную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры (15°C) и подвергали реакции в течение еще 16 часов. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл). Затем большую часть растворителя из смешанного раствора

подвергали ротационному выпариванию при пониженном давлении и жидкость разделяли и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **3-3**. LCMS: MS(EI) масса/заряд (M+H)⁺: 328,9.

Получение соединения 3-5

[0134] При 10°C смешанный раствор соединения **3-3** (270 мг, 822,39 мкмоль, 1 экв.), соединения **3-4** (540,00 мг, 2,29 ммоль, 2,78 экв.), уксусной кислоты (2,10 г, 34,97 ммоль, 2 мл, 42,52 экв.) и этанола (10 мл) подвергали реакции в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **3-5**. LCMS: MS(EI) масса/заряд (M-56+H)⁺: 491,0.

Получение соединения 3-6

[0135] В пробирку для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения добавляли соединение **3-5** (720 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (1,29 г, 3,96 ммоль, 3 экв.) и N,N-диметилформамид (1,5 мл). Полученный реакционный раствор нагревали до 150°C и подвергали реакции в течение 30 минут под воздействием микроволнового излучения. Реакционный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **3-6**. LCMS: MS(EI) масса/заряд (M+H)⁺: 527,1.

Получение соединения 3-7

[0136] К раствору соединения **3-6** (0,4 г, 759,73 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (8 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 35,56 экв.). Полученный реакционный раствор подвергали реакции при 10°C в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением

соединения **3-7** (неочищенное, трифторацетат). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 427,0.

Получение соединений **3A** и **3B**

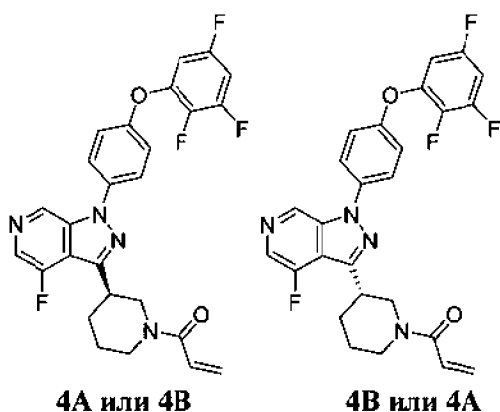
[0137] К раствору соединения **3-7** (420 мг, 985,01 мкмоль, 1 экв., трифторацетат) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли карбонат натрия (521 мг, 4,92 ммоль, 4,99 экв.) и воду (4 мл); затем добавляли по каплям раствор акрилоилхлорида (180 мг, 1,99 ммоль, 162,16 мкл, 2,02 экв.) в тетрагидрофуране (0,2 мл). Полученный реакционный раствор подвергали реакции при 10°C в течение 0,5 часа. К реакционному раствору добавляли смесь дихлорметан/метанол (50 мл, 10/1) и воду (50 мл). Жидкость разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии; продукт определяли с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм I.D, 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода в сверхкритическом состоянии, В: 0,05% раствор диэтиламина в этаноле; градиент: В от 5% до 40% в течение 2 минут, удерживание при 40% в течение 1,2 мин., обратно до 5% и установление равновесия в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин.; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм) и анализировали в виде рацемического соединения, которое разделяли с получением хиральных изомеров: соединения **3A** и соединения **3B** с временем удерживания 1,979 мин. и 2,083 мин. соответственно.

[0138] Соединение **3A**: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (brs, 1H), 8,37 (brs, 1H), 7,85 (brd, J=8,5 Гц, 2H), 7,51-7,33 (m, 3H), 7,22 (brd, J=8,5 Гц, 2H), 6,88 (brdd, J=10,3, 16,6 Гц, 1H), 6,18 (brt, J=13,3 Гц, 1H), 5,83-5,66 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 1H), 4,67 (brd, J=13,1 Гц, 0,5H), 4,42-4,21 (m, 1H), 4,18-3,92 (m, 2H), 3,86-3,63 (m, 2H), 3,09 (brs, 0,5H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 481,1.

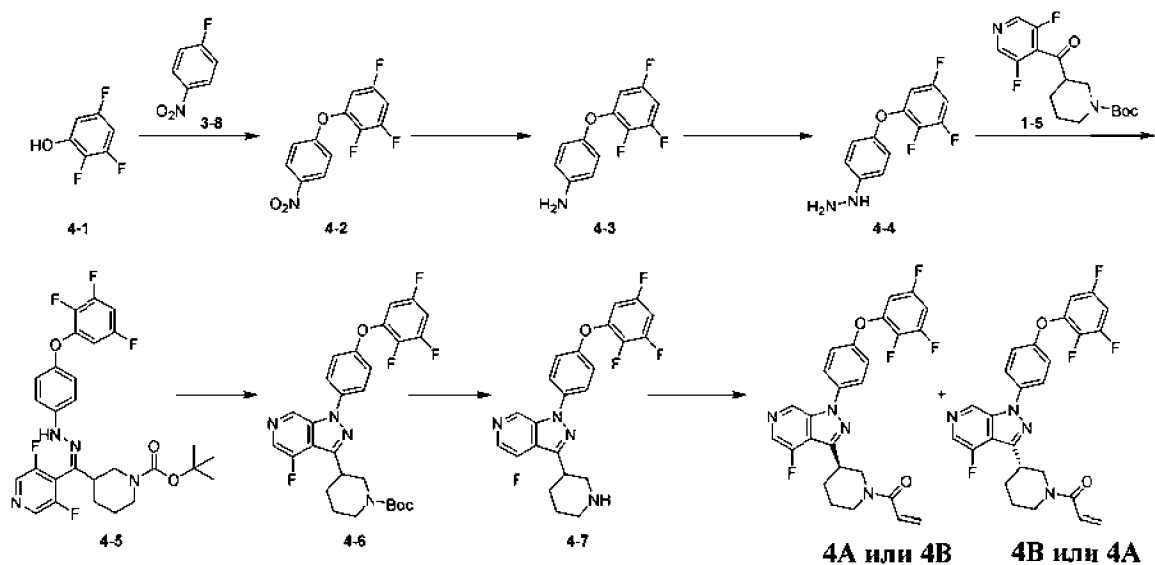
[0139] Соединение **3B**: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (brs, 1H), 8,41 (brs, 1H), 7,89 (brd, J=8,8 Гц, 2H), 7,54-7,37 (m, 3H), 7,25 (brd, J=8,8 Гц, 2H), 6,91 (brdd, J=10,7,

16,4 Гц, 1H), 6,29-6,14 (m, 1H), 5,85-5,68 (m, 1H), 5,12-4,95 (m, 1H), 4,71 (brd, J=12,8 Гц, 0,5H), 4,46-4,23 (m, 1H), 4,22-3,91 (m, 2H), 3,90-3,67 (m, 2H), 3,14 (brd, J=10,8 Гц, 0,5H).
LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 481,1.

Пример 4



[0140] Путь синтеза



Получение соединения 4-2

[0141] Карбонат цезия (14,78 г, 45,36 ммоль, 2 экв.) добавляли к раствору соединения 3-8 (3,2 г, 22,68 ммоль, 2,41 мл, 1 экв.) и соединения 4-1 (4 г, 27,01 ммоль, 1,19 экв.) в безводном N,N-диметилформамиде (100 мл). Смесь подвергали реакции при 100°C в

течение 2,5 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли путем добавления этилацетата (200 мл) и затем добавляли воду (200 мл). Раствор разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **4-2**.

Получение соединения 4-3

[0142] Добавляли влажный палладий на угле (4 г, чистота 10%) к соединению **4-2** (4 г, 14,86 ммоль, 1 экв.) в безводном метаноле (150 мл). Атмосферу смеси три раза заменяли на водород и ее подвергали реакции при комнатной температуре (10°C) в атмосфере водорода в баллоне (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 часов. Реакционный раствор фильтровали (через целит) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **4-3**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 239,8.

Получение соединения 4-4

[0143] Добавляли хлористоводородную кислоту (200 мл, концентрированная хлористоводородная кислота) к соединению **4-3** (6,5 г, 27,17 ммоль, 1 экв.) и смесь охлаждали до 0°C. К вышеуказанному реакционному раствору добавляли по каплям раствор нитрита натрия (3,75 г, 54,35 ммоль, 2 экв.) в воде (70 мл). Смесь подвергали реакции при 0°C в течение 1 часа, затем добавляли по каплям смесь дигидрата хлорида олова (24,53 г, 108,70 ммоль, 4 экв.) и хлористоводородной кислоты (70 мл, концентрированная хлористоводородная кислота). После завершения добавления по каплям смесь подвергали реакции при 0°C в течение 3 часов, постепенно нагревали до комнатной температуры (10°C) и подвергали реакции в течение еще 16 часов. pH регулировали до приблизительно 12 с помощью гидроксида натрия (6 M) и добавляли дихлорметан (500 мл * 3). Жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **4-4**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 255,0.

Получение соединения 4-5

[0144] К раствору соединения **1-5** (0,5 г, 1,53 ммоль, 1 экв.) и соединение **4-4** (1,00 г, 3,93 ммоль, 2,57 экв.) в этаноле (15 мл) добавляли уксусную кислоту (3,15 г, 52,38 ммоль, 3 мл, 34,24 экв.). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре (20°C) в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **4-5**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M-56+H)⁺: 507,3.

Получение соединения 4-6

[0145] К раствору соединения **4-5** (1,59 г, 2,83 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат цезия (2,76 г, 8,48 ммоль, 3 экв.). Смесь нагревали до 135°C и подвергали реакции в течение 1,5 часа. Реакционный раствор фильтровали (через целит) и осадок на фильтре промывали N,N-диметилформамидом (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **4-6**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 543,3.

Получение соединения 4-7

[0146] К раствору соединения **4-6** (110 мг, 196,92 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 68,59 экв.). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре (20°C) в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **4-7** (неочищенное, трифторацетат). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 443,1.

Получение соединений 4A и 4B

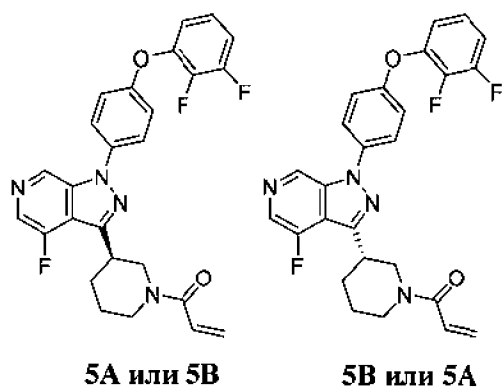
[0147] К раствору соединения **4-7** (677 мг, 1,22 ммоль, 1 экв., трифторацетат) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл) добавляли карбонат натрия (1 г, 9,43 ммоль, 7,75 экв.) и к реакционный раствор добавляли по каплям раствор акрилоилхлорид (63 мг, 696,07 мкмоль, 56,76 мкл, 5,72 е-1 экв.) в тетрагидрофуране (1 мл). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре (25°C) в течение 1 часа и дополняли

раствором ацилхлорида (35 мг, 386,71 мкмоль, 31,53 мкл, 3,18 е-1 экв.) в тетрагидрофуране (1 мл) и полученный раствор подвергали реакции при комнатной температуре (25°C) в течение еще 0,5 часа. Реакционный раствор регулировали до pH приблизительно 5 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии; продукт определяли с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 мм I.D, 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода в сверхкритическом состоянии, В: 0,05% раствор диэтиламина в метаноле; градиент: В от 5% до 40% в течение 2 минут, удерживание при 40% в течение 1,2 мин., обратно до 5% и установление равновесия в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин.; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм) и анализировали в виде рацемического соединения, которое разделяли с получением хиральных изомеров: соединения **4A** и соединения **4B** с временем удерживания 2,134 мин. и 2,518 мин. соответственно.

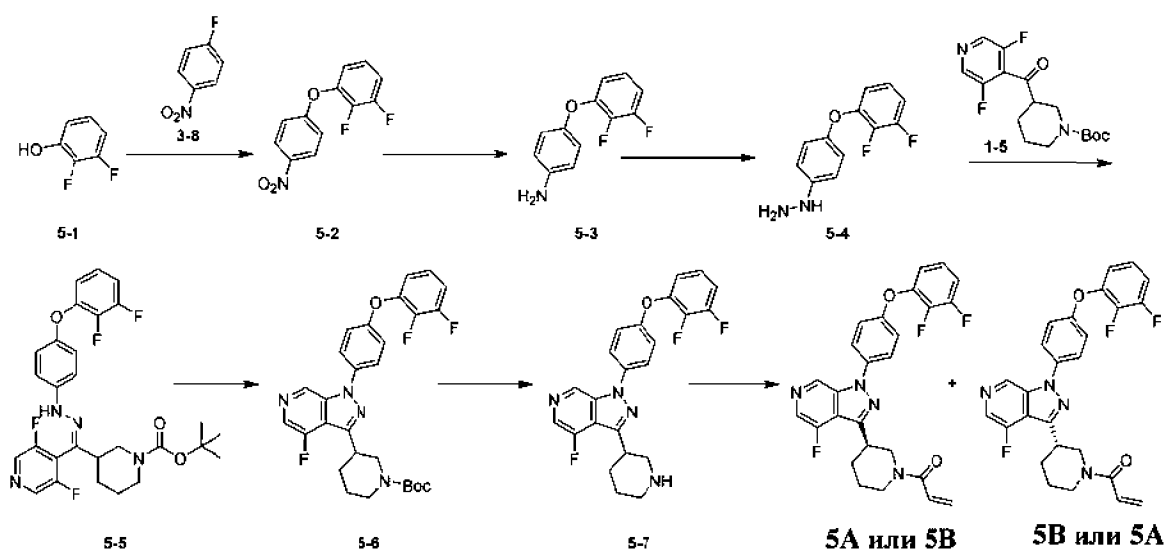
[0148] Соединение **4A**: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,14-7,03 (m, 1H), 6,94-6,75 (m, 1H), 6,09 (t, J=16,3 Гц, 1H), 5,73-5,55 (m, 1H), 4,72 (d, J=12,0 Гц, 0,5H), 4,31 (t, J=14,8 Гц, 1H), 4,08 (d, J=13,3 Гц, 0,5H), 3,55-3,43 (m, 0,5H), 3,32-3,13 (m, 1,5H), 3,13-2,90 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,06-1,81 (m, 2H), 1,65-1,49 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 497,2.

[0149] Соединение **4B**: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52-7,40 (m, 1H), 7,37 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,94-6,74 (m, 1H), 6,10 (t, J=16,6 Гц, 1H), 5,75-5,56 (m, 1H), 4,73 (d, J=11,5 Гц, 0,5H), 4,32 (t, J=15,1 Гц, 1H), 4,10 (d, J=13,1 Гц, 0,5H), 3,58-3,44 (m, 0,5H), 3,32-3,13 (m, 1,5H), 3,15-2,92 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,09-1,82 (m, 2H), 1,65-1,49 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 497,2.

Пример 5



[0150] Путь синтеза



Получение соединения 5-2

[0151] Смешанный раствор соединения **3-8** (5,16 г, 36,57 ммоль, 3,88 мл, 1 экв.), соединения **5-1** (5,32 г, 40,89 ммоль, 7,54 мл, 1,12 экв.), карбоната цезия (23,83 г, 73,14 ммоль, 2 экв.) и N,N-диметилформамида (60 мл) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **5-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24-8,26 (m, 2H), 6,99-7,17 (m, 5H).

Получение соединения 5-3

[0152] К раствору соединения **5-2** (4,5 г, 17,92 ммоль, 1 экв.) в метаноле (60 мл) добавляли влажный палладий на угле (2,3 г, чистота 10%). Атмосферу смеси три раза заменяли на водород и затем перемешивали при 15°C в атмосфере водорода в баллоне в течение 16 часов. Реакционный раствор фильтровали (через целит). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **5-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,79-6,83 (m, 4H), 6,64-6,53 (m, 3H), 3,54 (brs, 2H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 222,1

Получение соединения 5-4

[0153] При 0°C к раствору соединения **5-3** (5,5 г, 24,86 ммоль, 1 экв.) в хлористоводородной кислоте (150 мл, концентрированная хлористоводородная кислота) добавляли по каплям раствор нитрита натрия (3,43 г, 49,73 ммоль, 2 экв.) в воде (50 мл) и смесь подвергали реакции при 0°C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору добавляли по каплям раствор дигидрата хлорида олова (23,00 г, 101,94 ммоль, 4,1 экв.) в хлористоводородной кислоте (50 мл, концентрированная хлористоводородная кислота) и смесь подвергали реакции при 0°C в течение 3 часов. Реакционный раствор регулировали до pH приблизительно 13 с помощью раствора гидроксида натрия (6 н.) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл * 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **5-4**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 237,1.

Получение соединения 5-5

[0154] К раствору соединения **1-5** (500 мг, 1,53 ммоль, 1 экв.) и соединения **5-4** (1,00 г, 4,23 ммоль, 2,76 экв.) в этаноле (25 мл) добавляли уксусную кислоту (5,25 г, 87,43 ммоль, 5 мл, 57,06 экв.) и смесь подвергали реакции при комнатной температуре

(25°C) в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **5-5**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M-56+H)⁺: 489,1.

Получение соединения 5-6

[0155] К раствору соединения **5-5** (1,9 г, 3,49 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли карбонат цезия (3,45 г, 10,57 ммоль, 3,03 экв.). Смесь нагревали до 135°C и подвергали реакции в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтровали (через целит) и осадок на фильтре промывали N,N-диметилформамидом (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **5-6**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 525,3.

Получение соединения 5-7

[0156] К соединению **5-6** (585 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (16 мл) добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (6,16 г, 54,02 ммоль, 4 мл, 48,44 экв.) и смесь подвергали реакции при комнатной температуре (30°C) в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **5-7** (неочищенное, трифторацетат). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 425,2.

Получение соединений 5A и 5B

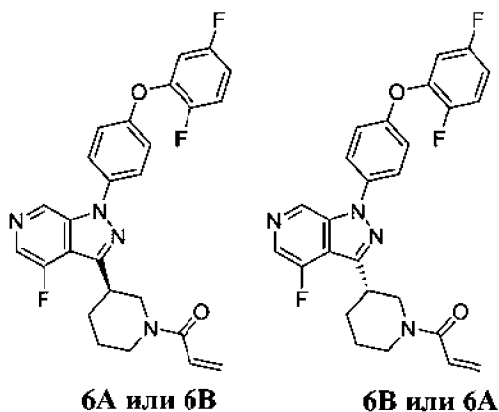
[0157] К раствору соединения **5-7** (1,36 г, 2,53 ммоль, 1 экв., трифторацетат) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл) добавляли карбонат натрия (1,15 г, 10,85 ммоль, 4,30 экв.) и к реакционному раствору добавляли по каплям раствор акрилоилхлорида (130 мг, 1,44 ммоль, 117,12 мкл, 5,69 экв.) в тетрагидрофуране (1 мл). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре (25°C) в течение 1 часа. Реакционный раствор регулировали до pH приблизительно 5 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разделяли и очищали с

помощью колоночной хроматографии; продукт определяли с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: Cellulose 2, 150 × 4,6 мм I.D, 5 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода в сверхкритическом состоянии, В: 0,05% раствор диэтиламина в этаноле; градиент: В от 5% до 40% в течение 5 минут, удерживание при 40% в течение 2,5 мин., обратно до 5% и установление равновесия в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин.; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм) и анализировали в виде рацемического соединения, которое разделяли с получением хиральных изомеров: соединения **5A** и соединения **5B** с временем удерживания 6,616 мин. и 6,971 мин. соответственно.

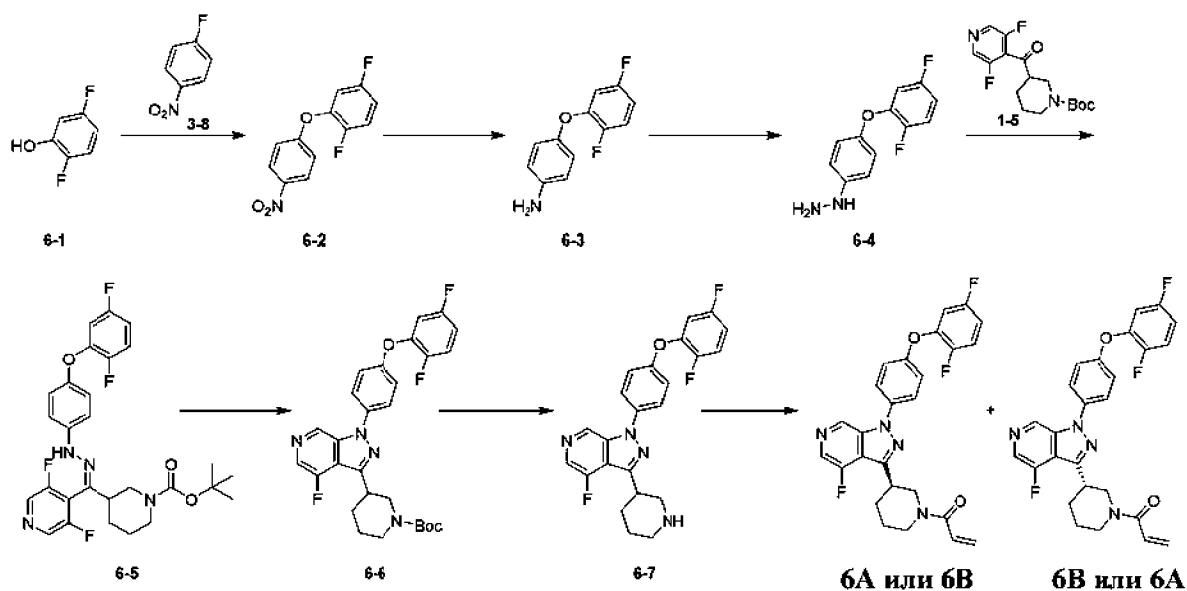
[0158] Соединение **5A**: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,39-7,22 (m, 4H), 7,16-7,05 (m, 1H), 6,92-6,76 (m, 1H), 6,09 (t, $J=16,1$ Гц, 1H), 5,72-5,57 (m, 1H), 4,72 (d, $J=12,3$ Гц, 0,5H), 4,31 (t, $J=13,7$ Гц, 1H), 4,17-4,00 (m, 0,5H), 3,53-3,44 (m, 0,5H), 3,33-3,14 (m, 1,5H), 3,12-3,02 (m, 0,5H), 3,01-2,89 (m, 0,5H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд $(\text{M}+\text{H})^+$: 479,2.

[0159] Соединение **5B**: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,40-7,23 (m, 4H), 7,14-7,04 (m, 1H), 6,94-6,75 (m, 1H), 6,10 (t, $J=16,1$ Гц, 1H), 5,72-5,52 (m, 1H), 4,73 (d, $J=12,5$ Гц, 0,5H), 4,32 (t, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=13,1$ Гц, 0,5H), 3,57-3,44 (m, 0,5H), 3,33-3,15 (m, 1,5H), 3,12-3,03 (m, 0,5H), 3,03-2,88 (m, 0,5H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,05-1,79 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд $(\text{M}+\text{H})^+$: 479,2.

Пример 6



[0160] Путь синтеза



Получение соединения 6-2

[0161] К раствору соединения **6-1** (19 г, 134,66 ммоль, 1 экв.) и соединения **3-8** (20,22 г, 155,43 ммоль, 1,15 экв.) в N,N-диметилформамиде (400 мл) добавляли карбонат цезия (84 г, 257,81 ммоль, 1,91 экв.). Смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение 16 часов. Реакционный раствор фильтровали (через целит) и осадок на фильтре промывали N,N-диметилформамидом (30 мл). Объединенный фильтрат выливали в 2 л воды в условиях проведения реакции. Затем смесь подвергали реакции при комнатной температуре (20°C) в течение еще 10 минут и затем фильтровали.

Осадок на фильтре промывали водой (20 мл * 5) и полученный осадок на фильтре растворяли в 150 мл дихлорметана. Раствор промывали с помощью 20 мл насыщенного солевого раствора. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,28-8,25 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H).

Получение соединения 6-3

[0162] К раствору соединения **6-2** (8 г, 31,85 ммоль, 1 экв.) в метаноле (90 мл) добавляли влажный палладий на угле (4 г, чистота 10%). Атмосферу смеси три раза заменяли на водород и ее подвергали реакции при комнатной температуре (25°C) в атмосфере водорода в баллоне (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 часов. Реакционный раствор фильтровали (через целит) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-3**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H) $^+$: 222,1.

Получение соединения 6-4

[0163] При 0°C к раствору соединения **6-3** (6,00 г, 27,12 ммоль, 1 экв.) в хлористоводородной кислоте (180 мл, концентрированная хлористоводородная кислота) добавляли по каплям раствор нитрита натрия (3,74 г, 54,25 ммоль, 2 экв.) в воде (60 мл) и смесь подвергали реакции при 0°C в течение 1 часа. Затем к реакционному раствору добавляли по каплям раствор дигидрата хлорида олова (25,09 г, 111,21 ммоль, 4,1 экв.) в хлористоводородной кислоте (60 мл, концентрированная хлористоводородная кислота) и смесь подвергали реакции при 0°C в течение 5 часов. Реакционный раствор регулировали до pH приблизительно 12 с помощью 6 н. раствора гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном (150 мл * 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-4**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H) $^+$: 237,1.

Получение соединения 6-5

[0164] К раствору соединения **1-5** (500 мг, 1,53 ммоль, 1 экв.) и соединения **6-4** (1 г, 4,23 ммоль, 2,76 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли уксусную кислоту (4,20 г, 69,94 ммоль, 4 мл, 45,65 экв.). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре (25°C) в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-5**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M-56+H)⁺: 489,3.

Получение соединения 6-6

[0165] К раствору соединения **6-5** (800 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли карбонат цезия (1,5 г, 4,60 ммоль, 3,13 экв.). Смесь нагревали до 150°C в условиях воздействия микроволнового излучения и подвергали реакции в течение 0,5 часа. Реакционный раствор фильтровали (через целит) и осадок на фильтре промывали N,N-диметилформамидом (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **6-6**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 525,3.

Получение соединения 6-7

[0166] К раствору соединения **6-6** (330 мг, 629,13 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (8 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 42,94 экв.). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре (25°C) в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-7** (неочищенное, трифторацетат). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 425,2.

Получение соединений 6A и 6B

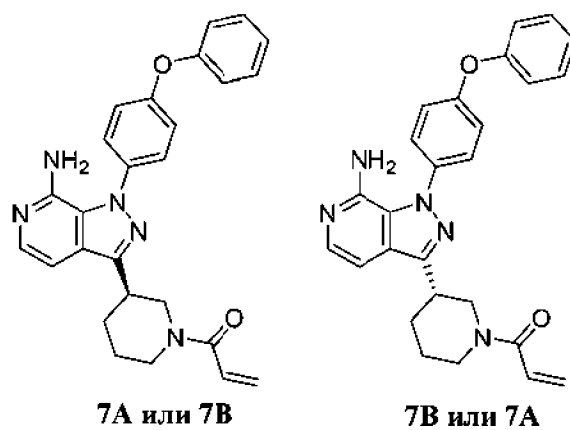
[0167] К раствору соединения **6-7** (780 мг, 1,45 ммоль, 1 экв., трифторацетат) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл) добавляли карбонат натрия (1,19 г, 11,23 ммоль, 7,75 экв.) и добавляли по каплям раствор акрилоилхлорида (70 мг, 773,41 мкмоль, 63,06 мкл, 5,34 е-1 экв.) в тетрагидрофуране (1 мл). Смесь подвергали реакции при

комнатной температуре (25°C) в течение 1 часа. Реакционный раствор регулировали до pH приблизительно 5 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии; продукт определяли с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3 50 x 4,6 мм I.D, 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода в сверхкритическом состоянии, В: 0,05% раствор диэтиламина в этаноле; градиент: В от 5% до 40% в течение 2 минут, удерживание при 40% в течение 1,2 мин., обратно до 5% и установление равновесия в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин.; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм) и анализировали в виде рацемического соединения, которое разделяли с получением хиральных изомеров: соединения **6A** и соединения **6B** с временем удерживания 2,820 мин. и 3,128 мин. соответственно.

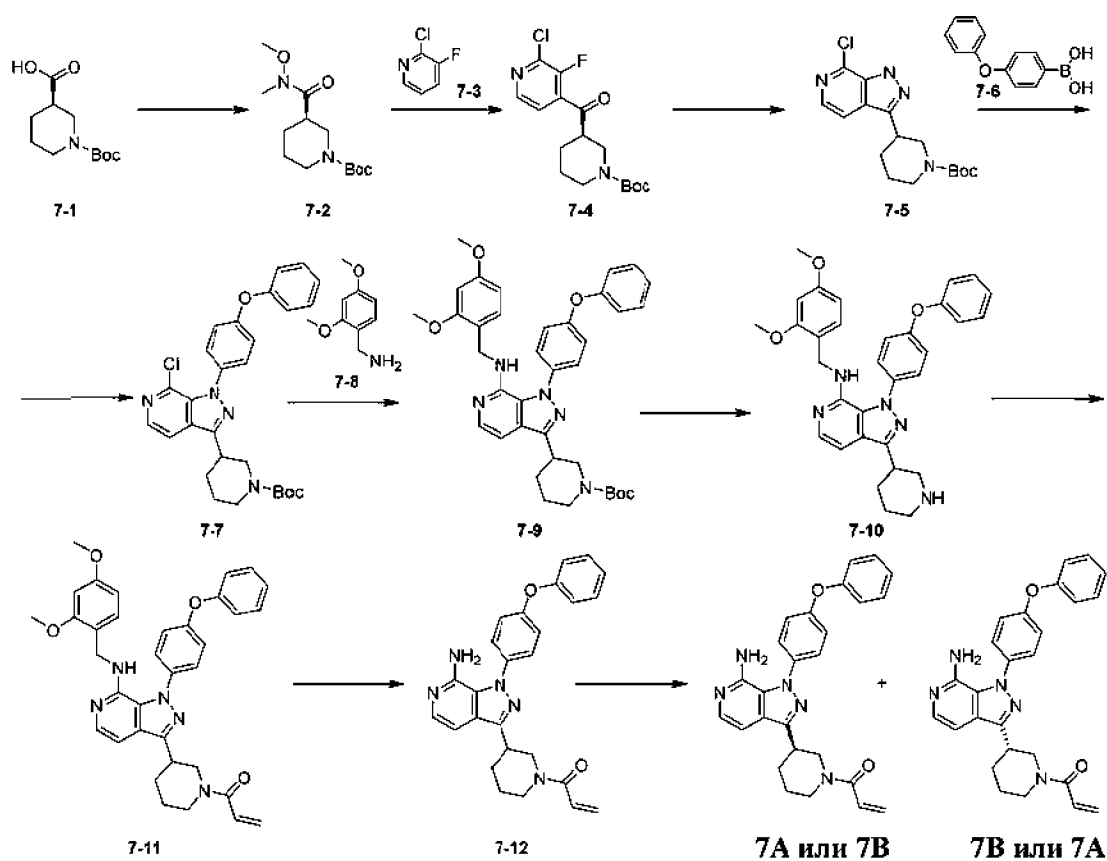
[0168] Соединение **6A**: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,92-6,74 (m, 1H), 6,09 (t, $J=16,2$ Гц, 1H), 5,75-5,58 (m, 1H), 4,73 (d, $J=12,0$ Гц, 0,5H), 4,41-4,23 (m, 1H), 4,09 (d, $J=13,1$ Гц, 0,5H), 3,54-3,44 (m, 0,5H), 3,34-2,90 (m, 2,5H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,07-1,81 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд ($M+H$) $^+$: 479,3.

[0169] Соединение **6B**: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,93-6,74 (m, 1H), 6,10 (t, $J=16,3$ Гц, 1H), 5,76-5,57 (m, 1H), 4,73 (d, $J=12,5$ Гц, 0,5H), 4,32 (t, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J=13,1$ Гц, 0,5H), 3,55-3,45 (m, 0,5H), 3,34-2,88 (m, 2,5H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,07-1,82 (m, 2H), 1,68-1,46 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд ($M+H$) $^+$: 479,3.

Справочный пример 7



[0170] Путь синтеза



Получение соединения 7-2

[0171] К соединению **7-1** (6,47 г, 28,22 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (90 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (5,64 г, 34,78 ммоль, 1,23 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 1 часа и добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (3,12 г, 31,99 ммоль, 1,13 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 16 часов. Реакционный раствор последовательно промывали с помощью 1 М хлористоводородной кислоты (80 мл) и насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (80 мл) и жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением соединения **7-2**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M-56+H)⁺: 217,1.

Получение соединения 7-4

[0172] При -65°C в защитной атмосфере азота к раствору соединения **7-3** (3,81 г, 28,96 ммоль, 1,54 экв.) в THF (40 мл) добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М, 11 мл, 1,46 экв.) и смесь подвергали реакции при -65°C в течение 1 часа. Затем добавляли раствор соединения **7-2** (5,12 г, 18,80 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) и смесь подвергали реакции при -65°C в течение 2 часов, медленно нагревали до нормальной температуры (25°C) и затем подвергали реакции в течение еще 16 часов. Реакцию гасили путем добавления по каплям насыщенного раствора хлорида аммония (15 мл) к реакционному раствору и его концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный концентрированный остаток разбавляли этилацетатом (150 мл) и водой (40 мл) и жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и затем остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением соединения **7-4**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M-56+H)⁺: 287,1.

Получение соединения 7-5

[0173] К смешанному раствору соединения **7-4** (7,43 г, 21,67 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (56 мл) и этаноле (28 мл) последовательно добавляли карбонат натрия (1,83 г, 21,78 ммоль, 847,22 мкл, 1 экв.) и гидрат гидразина (1,51 г, 25,57 ммоль, 1,46 мл, 1,18 экв., чистота 85%). Смесь нагревали до 70°C и подвергали реакции в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния, а затем остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением соединения **7-5**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 337,2.

Получение соединения 7-7

[0174] К суспензии дихлорметана (100 мл) и молекулярных сит с размером пор 4А (4,86 г) добавляли соединение **7-5** (4,78 г, 14,19 ммоль, 1 экв.), соединение **7-6** (4,88 г, 22,80 ммоль, 1,61 экв.), ацетат меди (3,78 г) и пиридин (2,25 г, 28,50 ммоль, 2,3 мл, 2,01 экв.). Атмосферу полученной смеси три раза заменяли на кислород, ее нагревали до 60°C и подвергали реакции в течение 16 часов в атмосфере кислорода в баллоне, дополняли с помощью **7-6** (4,88 г, 22,80 ммоль, 1,61 экв.) и затем подвергали реакции при 60°C в атмосфере кислорода в течение еще 16 часов. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (200 мл) и воду (60 мл) и жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением соединения **7-7**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 505,3.

Получение соединения 7-9

[0175] К соединению **7-8** (7,77 г, 46,47 ммоль, 7 мл, 14,21 экв.) добавляли соединение **7-7** (1,65 г, 3,27 ммоль, 1 экв.) и карбонат натрия (540 мг, 6,43 ммоль, 250,00 мкл, 1,97 экв.). Смесь подвергали реакции при 130°C в течение 16 часов. К реакционному раствору добавляли воду (40 мл) и жидкость разделяли и экстрагировали этилацетатом

(50 мл * 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением соединения **7-9**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 636,5.

Получение соединения 7-10

[0176] К соединению **7-9** (805 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.) добавляли дихлорметан (35 мл) и трифторуксусную кислоту (5,39 г, 47,27 ммоль, 3,50 мл, 37,33 экв.). Смесь подвергали реакции при 0°C в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением соединения **7-10** (неочищенное, трифторацетат). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 536,4.

Получение соединения 7-11

[0177] При 0°C к раствору соединения **7-10** (1,15 г, 1,77 ммоль, 1 экв., TFA) и карбоната натрия (625 мг, 5,90 ммоль, 3,33 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) и воде (30 мл) добавляли по каплям акрилоилхлорид (307 мг, 3,39 ммоль, 276,58 мкл, 1,92 экв.). Смесь подвергали реакции при 0°C в течение еще 0,5 часа. К реакционному раствору добавляли дихлорметан (50 мл) и воду (20 мл) и жидкость разделяли и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением соединения **7-11**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 590,4.

Получение соединения 7-12

[0178] К TFA (15 мл) добавляли соединение **7-11** (511,16 мг, 866,84 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и затем остаток разделяли и последовательно очищали с помощью колоночной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением соединения **7-12**. LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 440,3.

Получение соединений 7A и 7B

[0179] Соединение **7-12** (44 мг, 100,11 мкмоль, 1 экв.) определяли с помощью SFC (хроматографическая колонка: Chiralpak AD-350 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: А: диоксид углерода в сверхкритическом состоянии, В: 0,05% раствор диэтиламина в изопропанол; градиент: 40% В; скорость потока: 4 мл/мин.; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм) и оно продемонстрировало не единственную конфигурацию. Продукт подвергали хиральному разделению с получением соединений **7A** и **7B** с временем удерживания 1,199 мин. и 2,095 мин. соответственно.

[0180] Соединение **7A**: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,70-7,68 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 5H), 6,86-6,84 (m, 2H), 6,15-6,08 (m, 1H), 5,71-5,68 (m, 2H), 5,02-5,64 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 2H), 3,18-2,90 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 440,3.

[0181] Соединение **7B**: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,70-7,68 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 5H), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,14-6,08 (m, 1H), 5,73-5,69 (m, 2H), 5,02-5,65 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 2H), 3,19-2,90 (m, 1H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,57-1,54 (m, 1H). LCMS: MS(ESI) масса/заряд (M+H)⁺: 440,2.

Экспериментальный пример 1. Испытание в отношении киназы ВТК

[0182] 1. Условия проведения реакции:

[0183] Условия получения буфера: 20 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO.

[0184] 2. Процедура проведения реакции:

[0185] 2.1. Получение субстрата-индикатора в свежеполученном реакционном буфере

[0186] 2.2. Доставка необходимого кофактора в вышеуказанный раствор субстрата

[0187] 2.3. Доставка указанной киназы в раствор субстрата и их осторожное смешивание

[0188] 2.4. Доставка соединений в DMSO в реакционную смесь с киназой с применением акустической технологии (Echo550)

[0189] 2.5. Инициирование реакции (конечная концентрация АТФ: 5 мкМ) путем доставки ^{33}P -АТФ (конечная удельная активность: 0,01 мкКи/мкл) в реакционную смесь

[0190] 2.6. Инкубирование реакционной смеси с киназой при комнатной температуре в течение 120 минут

[0191] 2.7. Запись протекания реакции на бумаге для ионно-обменной хроматографии класса P81 (Whatman № 3698-915)

[0192] 2.8. Интенсивное промывание фильтра с помощью 0,75% фосфорной кислоты

[0193] 2.9. Измерение количества радиоактивного фосфорилированного субстрата, остающегося на фильтровальной бумаге.

[0194] 3. Анализ данных:

[0195] Данные в отношении активности киназы выражали в виде процента от оставшейся активности киназы в тестовом образце по сравнению с реакцией с носителем (диметилсульфоксид), и получали значения IC_{50} и осуществляли подбор кривой с применением программного обеспечения Prism4 (GraphPad).

[0196] 4. Заключение экспериментов: результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1. Ингибирующая активность в отношении киназы ВТК

№ соединения	ВТК (IC_{50} , нМ)	№ соединения	ВТК (IC_{50} , нМ)
2В	5,27	5А	31,8
3А	9,58	5В	2,16
3В	2,7	6А	9,58

4A	11	6B	140
4B	98,1		

[0197] Заключение: соединения по настоящему изобретению проявляют лучшую ингибирующую активность в отношении киназы и предпочтительно данные соединения обладают сильной ингибирующей активностью в отношении киназы ($IC_{50} < 100$ нМ).

Экспериментальный пример 2. Испытание в отношении киназ EGFR, ITK и TEC

[0198] 1. Условия проведения реакции:

[0199] Условия получения буфера: 20 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 мМ Na_3VO_4 , 2 мМ DTT, 1% DMSO.

[0200] 2. Процедура проведения реакции:

[0201] 2.1. Получение субстрата-индикатора в свежеполученном реакционном буфере

[0202] 2.2. Доставка необходимого кофактора в вышеуказанный раствор субстрата

[0203] 2.3. Доставка указанной киназы в раствор субстрата и их осторожное смешивание

[0204] 2.4. Доставка соединений в DMSO в реакционную смесь с киназой с применением акустической технологии (Echo550)

[0205] 2.5. Инициирование реакции (конечная концентрация АТР: 2 мкМ, 5 мкМ и 5 мкМ соответственно) путем доставки ^{33}P -АТР (конечная удельная активность: 0,01 мкКи/мкл) в реакционную смесь

[0206] 2.6. Инкубирование реакционной смеси с киназой при комнатной температуре в течение 120 минут

[0207] 2.7. Запись протекания реакции на бумаге для ионно-обменной хроматографии класса P81 (Whatman № 3698-915)

[0208] 2.8. Интенсивное промывание фильтра с помощью 0,75% фосфорной кислоты

[0209] 2.9. Измерение количества радиоактивного фосфорилированного субстрата, остающегося на фильтровальной бумаге.

[0210] 3. Анализ данных: данные в отношении активности киназы выражали в виде процента от оставшейся активности киназы в тестовом образце по сравнению с реакцией с носителем (диметилсульфоксид), и получали значения IC_{50} и осуществляли подбор кривой с применением программного обеспечения Prism4 (GraphPad).

[0211] 4. Заключение экспериментов: результаты показаны в таблице 2.

Таблица 2. Сравнение значений ингибирующей активности в отношении киназ EGFR, ITK, и TEC, и BTK

№ соединения	EGFR (IC_{50} , нМ)	ITK (IC_{50} , нМ)	TEC (IC_{50} , нМ)	BTK (IC_{50} , нМ)	Соотношение значений активности в отношении EGFR, ITK, TEC и BTK
2B	344	8910	42	5,27	65-кратное, 1690-кратное, 7-кратное
4A	2020	> 10 мкМ	169	11	183-кратное, > 909-кратное, 15-кратное
5B	829	5430	74,8	2,16	383-кратное, 2513-кратное, 34-кратное
6A	812	7320	43,2	9,58	84-кратное, 764-кратное, 4-кратное
7A	14,5	42,2	3,39	0,73	19-кратное, 57-кратное, 4,6-кратное
7B	33,3	1450	3,74	0,93	35-кратное, 1559-кратное, 4-кратное

[0212] Заключение: соединения по настоящему изобретению проявляют лучшую селективность в отношении киназ EGFR, ITK и TEC.

Экспериментальный пример 3. Фармакокинетическое исследование соединений по настоящему изобретению

[0213] 1. Краткое описание фармакокинетического исследования соединений по настоящему изобретению

[0214] 1.1 Самцов мышей линии CD-1 применяют в качестве подопытных животных; способ LC/MS/MS применяют для определения концентраций лекарственного средства в плазме крови мышей в разные моменты времени после внутривенного и внутрижелудочного введения тестируемых соединений. Изучали фармакокинетическое поведение соединений в мышах и оценивали их фармакокинетические характеристики.

[0215] 2. Схема эксперимента

[0216] 2.1 Экспериментальные лекарственные средства: тестируемые соединения.

[0217] 2.2 Экспериментальные животные: 4 здоровых взрослых самцов мышей линии CD-1, которых разделяли на 2 группы в соответствии с принципом подобного веса тела, при этом в каждой группе было по 2 мыши. Животных приобретали у Shanghai Xipuer-Bikai Experimental Animal Co., Ltd.

[0218] 2.3 Состав лекарственного средства:

[0219] Подходящее количество образцов отвешивали; добавляли растворитель и смесь перемешивали в условиях обработки ультразвуком до достижения прозрачного состояния и затем применяли для внутривенного введения.

[0220] Подходящее количество образцов отвешивали; добавляли растворитель и смесь перемешивали в условиях обработки ультразвуком до появления примерно прозрачного раствора и затем применяли для внутрижелудочного введения.

[0221] 2.4 Введение:

[0222] 4 самцов мышей линии CD-1 разделяли на 2 группы, и их не кормили в течение ночи. Одной группе осуществляли внутривенное введение, а другой группе осуществляли внутрижелудочное введение.

[0223] 3. Осуществление испытания

[0224] После внутривенного введения тестируемых соединений самцам мышей линии CD-1 30 мкл крови собирали через 0,0830, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часов соответственно и помещали в коммерческие пробирки, содержащие EDTA-K₂. После внутрижелудочного введения тестируемых соединений другим мышам 30 мкл крови собирали через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часов соответственно и помещали в коммерческие пробирки, содержащие EDTA-K₂. Тестовые пробирки центрифугировали при 3000 g в течение 15 минут для разделения плазмы крови и хранили при -60°C. Через 2 часа после введения животным разрешали есть.

[0225] После внутривенного и внутрижелудочного введения содержание соединений, подлежащих испытанию, в плазме крови мышей определяли с помощью способа LC/MS/MS. Линейный диапазон способа составлял от 2,00 до 6000 нмоль/л; образцы плазмы крови анализировали после обработки белков с их осаждением с помощью ацетонитрила.

[0226] 4. Результаты в отношении фармакокинетических параметров

Таблица 3. Краткое описание данных в виде фармакокинетических параметров

Способ введения	Дозировка	Концентрация лекарственного средства в крови	Время до пика	Период полувыведения	Кажущийся объем распределения	Скорость выведения	Площадь под кривой (0-t)	Площадь по кривой (0-inf)	Биодоступность
		C _{max} (нМ)	T _{max} (ч.)	T _{1/2} (ч.)	V _{dss} (л/кг)	Cl (мл/мин/кг)	AUC _{0-t} (нМ·ч.)	AUC _{0-inf} (нМ·ч.)	F (%)

2B, внутривенное введение	1 мг/к г	--	--	1,21	0,954	13,3	2697	2720	–
2B, внутрижелудочное введение	2 мг/к г	400	0,25	4,88	–	--	1259	1777	23
5B, внутривенное введение	1 мг/к г	--	--	1,5	1,45	19,3	1821	1847	–
5B, внутрижелудочное введение	2 мг/к г	135	0,25	ND	–	–	620	ND	17

Примечание: "--": данные отсутствуют; ND: не определено.

[0227] Заключение: соединения по настоящему изобретению характеризуются малым периодом полувыведения, широким распределением вне плазмы крови и умеренной биодоступностью.

Экспериментальный пример 4. Исследование эффективности соединений по настоящему изобретению в отношении модели лимфомы человека, полученной на основе подкожного ксенотрансплантата из клеток TMD-8, в мышах линии CB-17 с SCID

[0228] Экспериментальная цель: противоопухолевые эффекты соединений оценивали в данном эксперименте путем применения модели, полученной на основе подкожного ксенотрансплантата из клеток TMD-8, в мышах линии CB-17 с SCID.

[0229] Процедуры эксперимента:

[0230] (1) Культивирование клеток:

[0231] Клетки лимфомы человека TMD-8 культивировали в монослойной конфигурации *in vitro* со следующими условиями культивирования: среда RPMI-1640, дополненная 10% эмбриональной бычьей сывороткой, 100 Ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина и инкубатор с 37°C, 5% CO₂. Проводили традиционную

обработку для открепления клеток с помощью панкреатин-EDTA для пассирования два раза в неделю. Когда насыщение клеток составляло от 80% до 90% и число достигало требуемого уровня, клетки собирали, подсчитывали и инокулировали.

[0232] (2) Инокуляция опухолевых клеток

[0233] 0,2 мл (1×10^7 клеток) клеток TMD-8 (дополненных Matrigel в объемном соотношении 1: 1) подкожно инокулировали в правую часть спины каждой мыши. Разделение на группы и введение начинали, когда средний объем опухоли достигал значения приблизительно 113 мм^3 .

[0234] (3) Получение тестируемых образцов

[0235] Группа с введением соединения, подлежащего испытанию: определенное количество тестируемого соединения взвешивали в коричневом флаконе для дозирования и добавляли соответствующий объем растворителя. Затем смесь перемешивали вихревым способом с получением однородной суспензии или прозрачного раствора.

[0236] Диаметр опухоли измеряли два раза в неделю с помощью штангенциркуля с нониусом. Формула для расчета объема опухоли была следующей: $V = 0.5a \times b^2$, где a и b представляют собой длинный и короткий диаметры опухоли соответственно.

[0237] Противоопухолевую эффективность соединения оценивали с помощью TGI (%) или относительной скорости роста опухоли T/C (%). Относительная скорость роста опухоли T/C (%) = $T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : RTV группы обработки; C_{RTV} : RTV группа отрицательного контроля). Относительный объем опухоли (RTV) рассчитывали в соответствии с результатами измерения опухоли. Формула для расчета была следующей: $RTV = V_t/V_0$, где V_0 представлял собой средний объем опухоли, измеренный в начале разделения на группы и введения (т. е. D0), и V_t представлял собой средний объем опухоли при определенных измерениях. T_{RTV} и C_{RTV} получали из данных в один и тот же день.

[0238] Значение TGI (%) отражает степень подавления роста опухоли. $TGI (\%) = [(1 - (\text{средний объем опухоли в конце введения в определенной группе обработки} - \text{средний объем опухоли в начале введения в группе обработки})) / (\text{средний объем опухоли в конце введения в контрольной группе, получавшей растворитель} - \text{средний объем опухоли в начале введения в контрольной группе, получавшей растворитель})] \times 100\%$.

[0239] В конце эксперимента можно определить вес опухоли, и можно рассчитать процент $T/C_{\text{вес}}$, где $T_{\text{вес}}$ и $C_{\text{вес}}$ представляют собой вес опухоли в группе введения и в контрольной группе, получавшей растворитель, соответственно.

[0240] Статистический анализ

[0241] Статистический анализ проводили с применением программного обеспечения SPSS на основе данных RTV в конце эксперимента. Сравнение между тремя или более группами анализировали с помощью однофакторного ANOVA. Если наблюдали однородность дисперсии (F-значение в значительной степени не отличалось), для анализа применяли критерий Тьюки. Если наблюдали неоднородность дисперсии (F-значение в значительной степени отличалось), применяли тест Геймса-Хоуэлла. $p < 0,05$ считали значительным отличием.

[0242] Заключение экспериментов: результаты показаны в таблице 4.

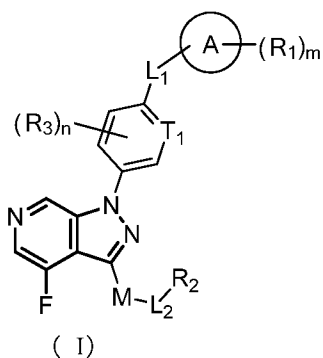
Таблица 4. Эффекты соединений по настоящему изобретению в отношении моделей лимфомы человека, полученной на основе подкожного ксенотрансплантата из клеток TMD-8

№ соединения	Дозировка (мг/кг)	TGI (%)	T/C	P-значение
2B	50, один раз в сутки	102	7,7%	$\leq 0,05$
5B	50, один раз в сутки	101	3,6%	0,008

[0243] Заключение: соединения по настоящему изобретению характеризуются значительными противоопухолевыми эффектами по сравнению с контрольной группой, получавшей растворитель.

Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (I), его изомер или его фармацевтически приемлемая соль,



где

T_1 независимо выбран из N и CH;

R_2 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a ;

кольцо A выбрано из фенила и 5-6-членного гетероарила;

M независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, при этом каждый из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b ;

каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN;

каждый из n и m независимо выбран из 0, 1, 2 или 3, и n и m одновременно не равняются 0;

каждый из L_1 и L_2 независимо выбран из $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-O-$, $-C(=O)-$ и $-C(=O)-NH-$;

R_a независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкиламино, при этом каждый из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкиламино

независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R_b выбран из F, Cl, Br, I, CH₃;

R выбран из H, F, Cl, Br, I;

каждый из 5-6-членного гетероарила и 3-6-членного гетероциклоалкила независимо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома или гетероатомные группы, независимо выбранные из -NH-, -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)- и N.

2. Соединение, представленное формулой (I), его изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_a независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, OCH₃, NH(CH₃) и N(CH₃)₂.

3. Соединение, представленное формулой (I), его изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где R₂ независимо выбран из H, C₁₋₃алкила, C₂₋₄алкенила и C₂₋₄алкинила, при этом каждый из C₁₋₃алкила, C₂₋₄алкенила и C₂₋₄алкинила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_a.

4. Соединение, представленное формулой (I), его изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 3, где R₂ независимо выбран из H, CH₃, винила и пропина.

5. Соединение, представленное формулой (I), его изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где M независимо выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, азетидинила, оксетанила, пиперидила и морфолинила, при этом каждый из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, азетидинила, оксетанила, пиперидила и морфолинила независимо и необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b.

6. Соединение, представленное формулой (I), его изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где M независимо выбран из пиперидила и морфолинила.

7. Соединение, представленное формулой (I), его изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где L₁ выбран из -O- и -C(=O)-NH-.

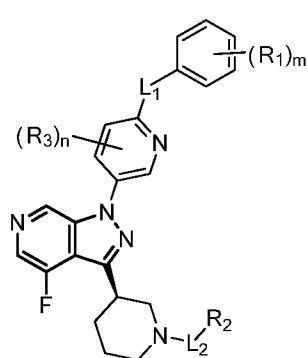
каждый из n и m независимо выбран из 0, 1, 2 или 3, и n и m одновременно не равняются 0;

R_2 является таким, как определено в любом из пп. 1, 3 или п. 4;

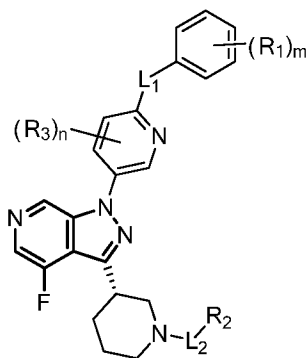
L_1 является таким, как определено в п. 1 или п. 7;

L_2 является таким, как определено в п. 1 или п. 8.

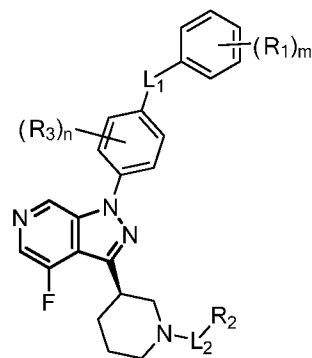
13. Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, выбранные из:



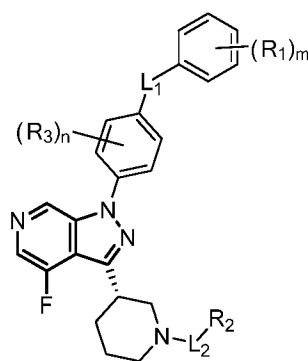
(I-1a)



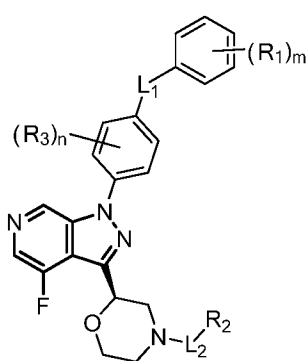
(I-1b)



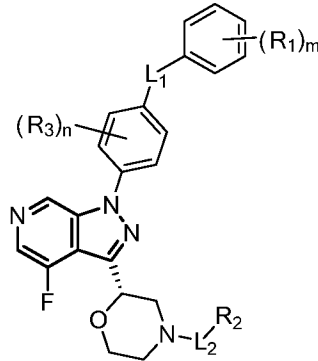
(I-2a)



(I-2b)



(I-3a)

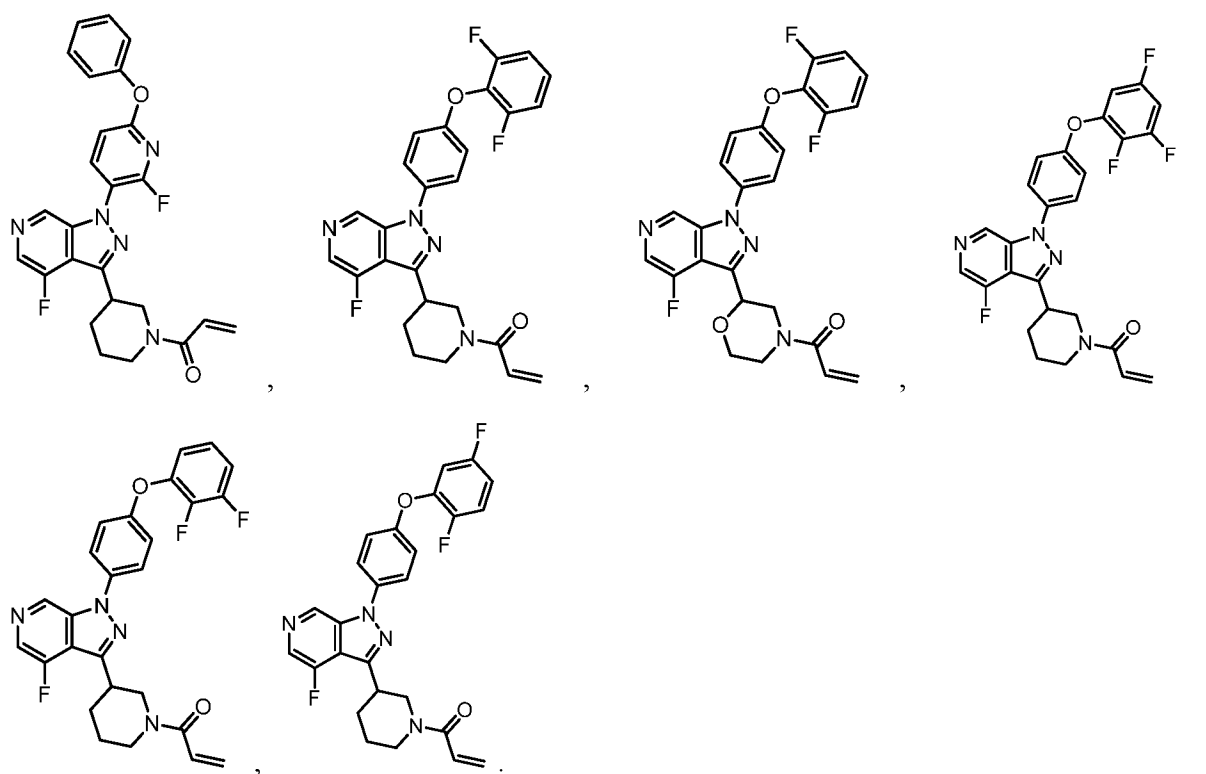


(I-3b)

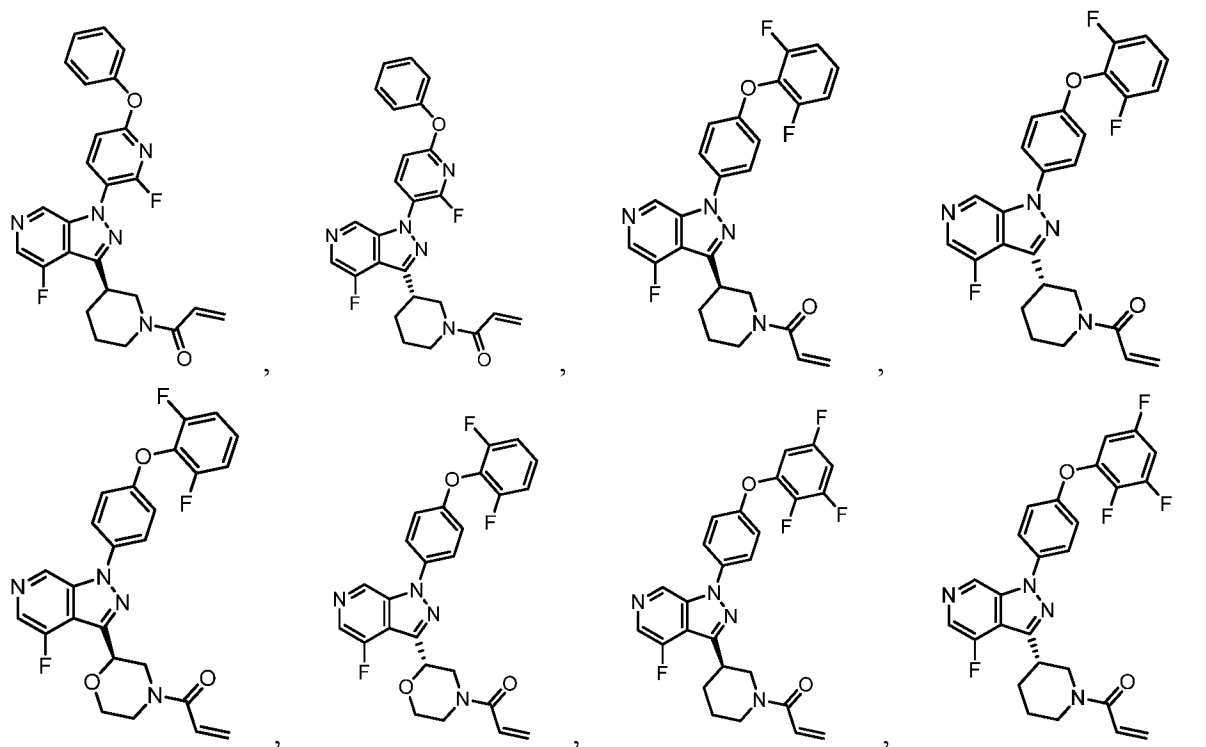
где

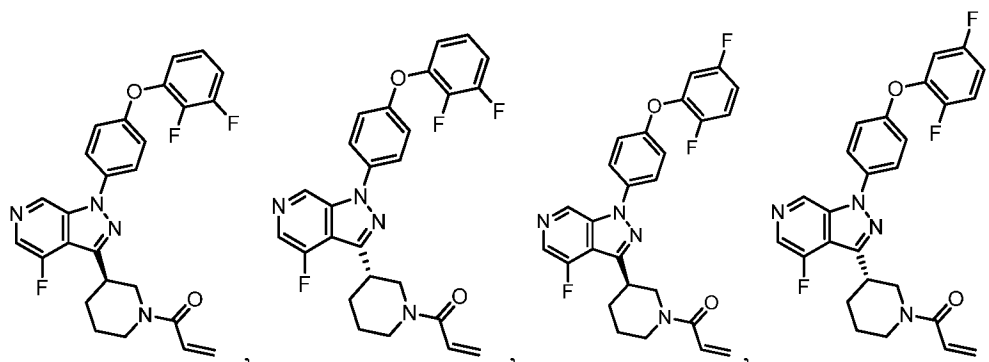
n , m , R_1 , R_2 , R_3 , L_1 , L_2 являются такими, как определено в п. 12.

14. Соединение, представленное следующими формулами, его изомер или его фармацевтически приемлемая соль,



15. Соединение, его изомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, выбранные из:





16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-15 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-15 или фармацевтической композиции по п. 16 в получении лекарственного средства, родственного ингибитору ВТК.

18. Применение по п. 17, где лекарственное средство, родственное ингибитору ВТК, представляет собой лекарственное средство для лечения гематологической опухоли и аутоиммунного заболевания.

19. Применение по п. 18, где заболевание представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому.