

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291670 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.17(22) Дата подачи заявки
2020.12.08

(51) Int. Cl. C07D 209/22 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)

(54) АКРИЛАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 2019-222190; 2020-011573

(32) 2019.12.09; 2020.01.28

(33) JP

(86) PCT/JP2020/045713

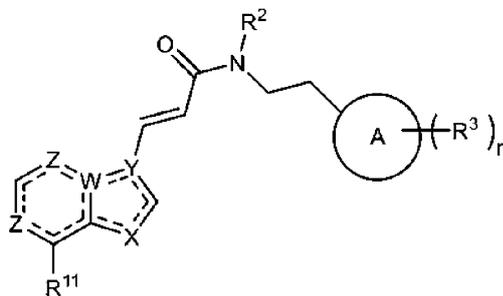
(87) WO 2021/117733 2021.06.17

(71) Заявитель:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Хаяси Хидеки, Тага Риосукэ,
Сакамото Юки, Кувано Подзومي,
Минето Куруми, Охдати Казухиро,
Фудзимори Юсукэ (JP)

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

(57) Представлено акриламидное соединение, которое полезно для стимуляции продуцирования тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов, таких как мегакариоциты, in vitro, представленное общей формулой [I], где каждое обозначение имеет определение, представленное в описании.



A1

202291670

202291670

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573674EA/55

АКРИЛАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к акриламидному соединению. Более конкретно, настоящее изобретение относится к акриламидному соединению, стимулирующему *in vitro* продукцию тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов, таких как мегакариоциты.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Препараты тромбоцитов вводят пациентам, которые страдают от массивного кровотечения во время операции или травмы, или склонны к кровотечению из-за снижения количества тромбоцитов после лечения противораковым средством, для лечения и/или предотвращения неожиданного кровотечения.

В настоящее время препараты тромбоцитов основаны на донорской крови, и срок годности их составляет около 4 дней, что крайне мало. Кроме того, поскольку препараты тромбоцитов поставляются только за счет донорской крови, ожидается, что сокращение числа доноров крови в ближайшем будущем может привести к нехватке препаратов тромбоцитов.

Для удовлетворения этих потребностей был изучен метод получения тромбоцитов *in vitro*.

В качестве способа получения тромбоцитов *in vitro* разработан способ получения мегакариоцитов путем дифференциации различных типов стволовых клеток с последующим их культивированием для высвобождения тромбоцитов в среду. Такауама *et al.* (NPL 1), например, успешно индуцировали ES клетки (эмбриональные стволовые клетки) человека для дифференцировки в мегакариоциты и тромбоциты.

Кроме того, в качестве способа получения тромбоцитов из гемопоэтических клеток-предшественников *in vitro* предложено культивирование гемопоэтических клеток-предшественников в присутствии антагониста арилуглеводородного рецептора и тромбопоэтина (ТРО) или ингибитора Rho-ассоциированной киназы, образующей двойную спираль (ROCK), (PTL 1, PTL 2 и PTL 3; и NPL 2, NPL 3 и NPL 4).

Отмечено, что соединения индолилакриламида являются ингибиторами фактора транскрипции (PTL 4 и NPL 5).

Список цитированных ссылок

Патентная литература

[0003]

[PTL 1] WO 2014/138485

[PTL 2] WO 2016/204256

[PTL 3] WO 2010/059401

[PTL 4] WO 2019/167973

Непатентная литература

[0004]

[NPL 1] Takayama et al., Blood, 111, 5298 (2008)

[NPL 2] Boitano et al., Science, 329, 1345 (2010)

[NPL 3] Strassel et al., Blood, 127, 2231 (2016)

[NPL 4] Ito et al., Cell, 174, 636 (2018)

[NPL 5] Perron et al., J. Biol. Chem., 293, 8285 (2018)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**Техническая проблема**

[0005] Целью настоящего изобретения является предоставление нового акриламидного соединения или его соли, которое можно использовать *in vitro* для стимуляции продукции тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов, таких как мегакарициты.

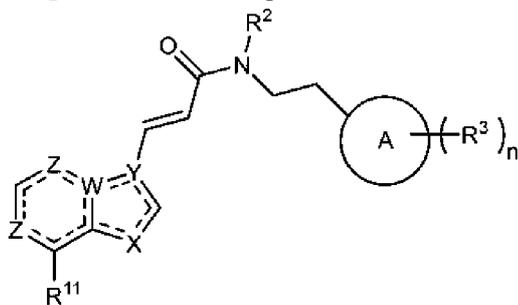
Другой целью настоящего изобретения является предоставление агента, стимулирующего продукцию тромбоцитов *in vitro*, который полезен для стимуляции продукции тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов, таких как мегакарициты.

Решение проблемы

[0006] В результате проведения обширных исследований для решения вышеупомянутых проблем, авторы настоящего изобретения обнаружили, что акриламидное соединение, представленное формулой [I] или [I'], способствует продуцированию тромбоцитов, тем самым приводя к реализации настоящего изобретения.

[0007] В частности, настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления.

[1-1] Соединение, представленное общей формулой [I]:



где

R¹¹ представляет собой водород, галоген, -C₁₋₆ алкил или -OC₁₋₆ алкил;

R² представляет собой водород или -C₁₋₆ алкил,

R³ представляет собой галоген, -Q_k-(C₁₋₆ алкил)_m-Q_p-R³¹, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, пиридила, пиразида, пиридазинила и пиримидила,

R³¹ представляет собой -C₁₋₆ алкил или -C₃₋₈ циклоалкил,

Q являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет

собой кислород, серу, $-C(=O)-O-$ или $-NH-$,

k , m и p равны 0 или 1,

n равно 0, 1 или 2, где, когда n равно 2, R^3 независимо представляют собой одинаковые или разные заместители,

W представляет собой углерод или азот,

X представляет собой углерод, азот или NR^{12} ,

Y представляет собой углерод или азот,

Z являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой азот или CH ,

при условии, что X и Y одновременно не являются углеродом

R^{12} представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил- OC_{1-6} алкил, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)$ -арил или $-C(=O)-OC_{1-6}$ алкил,

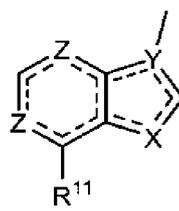
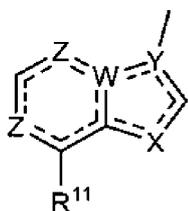
кольцо A представляет собой арил или гетероарил,

$---$ представляет собой одинарную связь или двойную связь,

при условии, что когда X представляет собой NH , W и Y представляют собой углерод, а все Z представляют собой CH , кольцо A не является ни 2- $(-OC_{1-6}$ алкил)фенилом, ни 2,5-ди $(-OC_{1-6}$ алкил)фенилом,

или его соли.

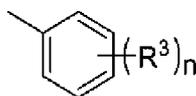
[1-2] Соединение в соответствии с [1-1], где в общей формуле [I]



представляет собой

где R^{11} , W , X , Y , Z и $---$ имеют определения, указанные выше, или его соли.

[1-3] Соединение в соответствии с [1-1], где в общей формуле [I]



представляет собой

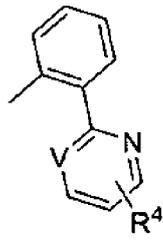
где R^3 и n имеют определения, указанные выше, или его соли.

[1-4] Соединение в соответствии с [1-1], где в общей формуле [I] гетероарил в кольце A выбран из группы, состоящей из фурана, тиафена, пиридина и хинолина, или его соли.

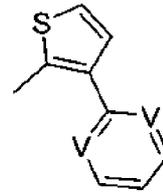
[1-5] Соединение в соответствии с [1-1], где в общей формуле [I]



представляет собой



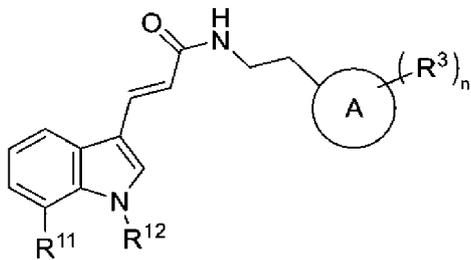
или



где V являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой азот или СН,

R⁴ представляет собой водород, галоген, -C₁₋₆ алкил или -OC₁₋₆ алкил, или его соли.

[1-6] Соединение в соответствии с [1-1], представленное общей формулой [Ia]:



где R¹¹ представляет собой водород, галоген, -C₁₋₆ алкил или -OC₁₋₆ алкил,

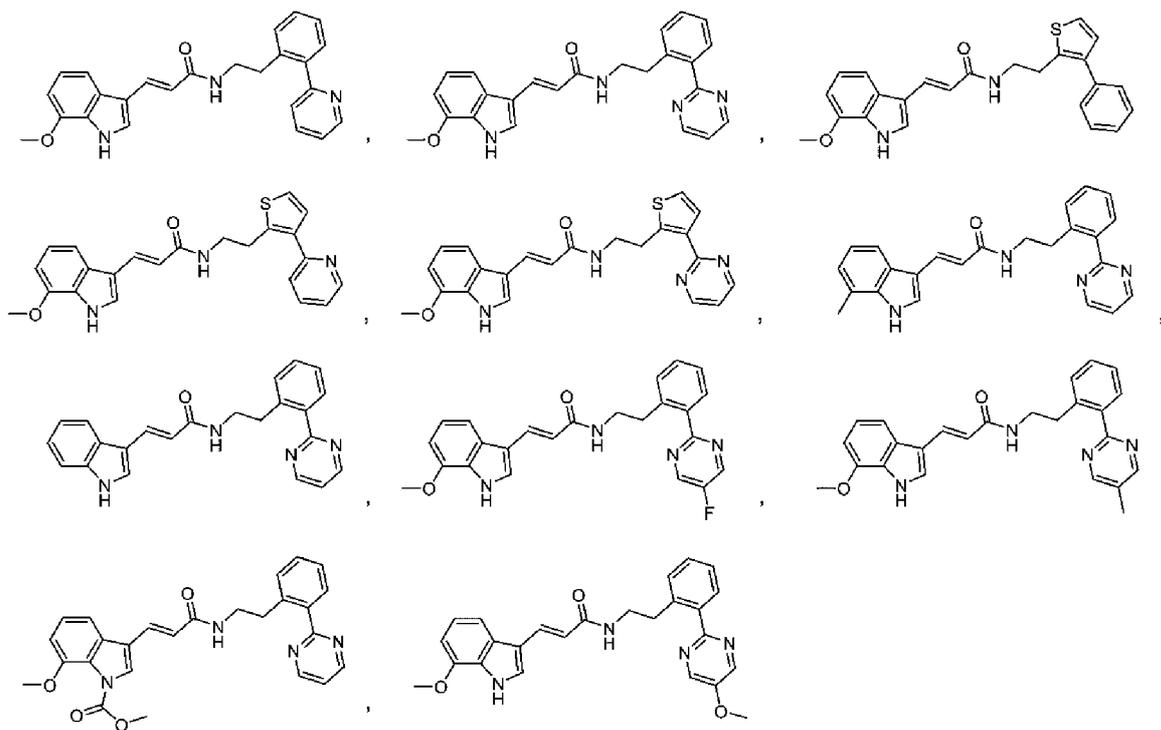
R¹² представляет собой водород или -C(=O)-OC₁₋₆ алкил,



представляет собой пиридилбензол, пиримидилбензол (где пиримидил необязательно замещен галогеном, -C₁₋₆ алкилом или -OC₁₋₆ алкилом), фенилтиофен, пиридилтиофен или пиримидилтиофен,

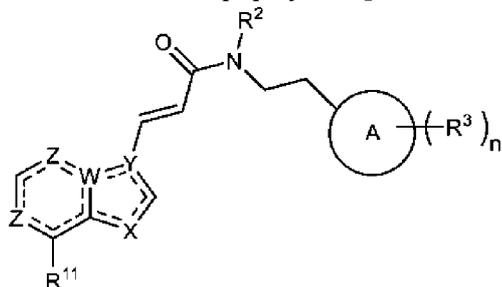
или его соли.

[1-7] Соединение в соответствии с [1-1], выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



или его соли.

[2-1] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, включающий соединение, представленное общей формулой [I]:



где

R^{11} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил;

R^2 представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил,

R^3 представляет собой галоген, $-Q_k-(C_{1-6} \text{ алкил})_m-Q_p-R^{31}$, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, пиридила, пиразида, пиридазинила и пиримидила,

R^{31} представляет собой $-C_{1-6}$ алкил или $-C_{3-8}$ циклоалкил,

Q являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой кислород, серу, $-C(=O)-O-$ или $-NH-$,

k, m и p равны 0 или 1,

n равно 0, 1 или 2, где, когда n равно 2, R^3 независимо представляют собой одинаковые или разные заместители,

W представляет собой углерод или азот,

X представляет собой углерод, азот или NR^{12} ,

Y представляет собой углерод или азот,

Z являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой азот или СН,

при условии, что X и Y одновременно не являются углеродом

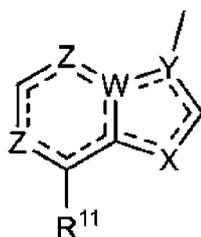
R^{12} представляет собой водород, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- OC_{1-6} алкил, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(=\text{O})$ -арил или $-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_{1-6}$ алкил,

кольцо A представляет собой арил или гетероарил,

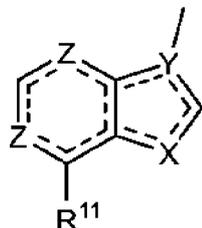
--- представляет собой одинарную связь или двойную связь, или его соли.

[2-2] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, в соответствии с [2-1], включающий соединение общей формулы [I],

где



представляет собой

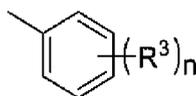


R^{11} , X, Y, W, Z и --- имеют определения, указанные выше, или его соли.

[2-3] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, в соответствии с [2-1], включающий соединение, где в общей формуле [I]



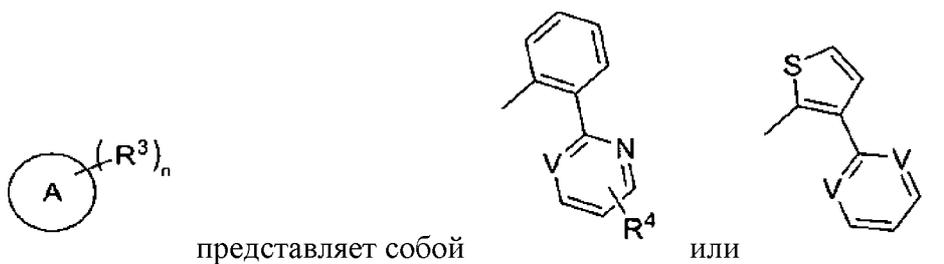
представляет собой



где R^3 и n имеют определения, указанные выше, или его соли.

[2-4] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов в соответствии с [2-1], включающий соединение, где в общей формуле [I] гетероарил в кольце A выбран из группы, состоящей из фурана, тиафена, пиридина и хинолина, или его соли.

[2-5] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, в соответствии с [2-1], включающий соединение, где в общей формуле [I]



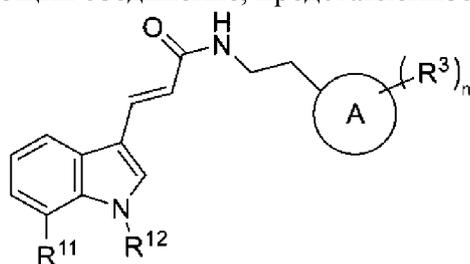
представляет собой

или

где V являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой азот или CH ,

R^4 представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил, или его соли.

[2-6] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, в соответствии с [2-1], включающий соединение, представленное общей формулой [Ia]:



где R^{11} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил,

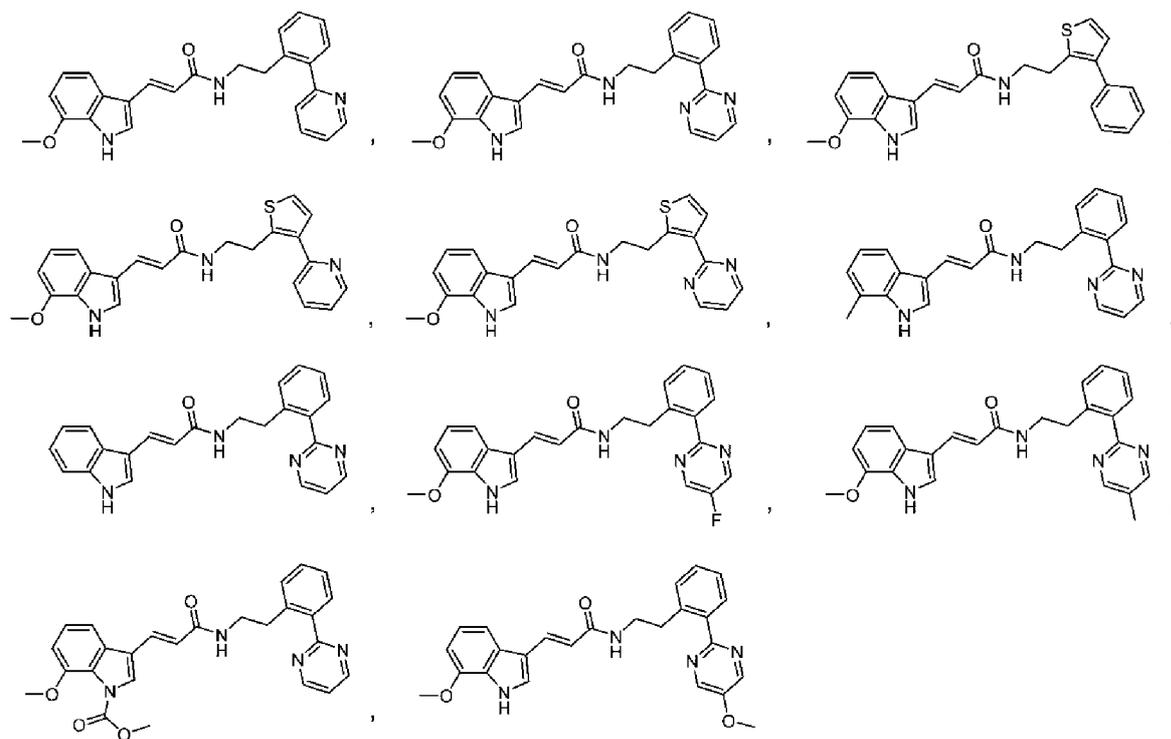
R^{12} представляет собой водород или $-C(=O)-OC_{1-6}$ алкил,



представляет собой пиридилбензол, пиримидилбензол (где пиримидил необязательно замещен галогеном, $-C_{1-6}$ алкилом или $-OC_{1-6}$ алкилом), фенилтиофен, пиридилтиофен или пиримидилтиофен,

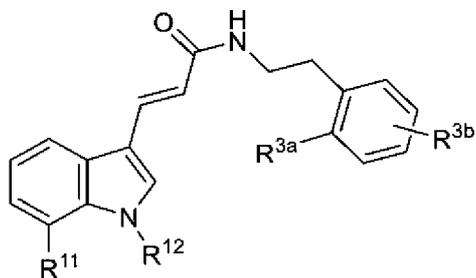
или его соли.

[2-7] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, в соответствии с [2-1], включающий соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



или его соли.

[2-8] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, включающий соединение, представленное общей формулой [Ia']



где

R^{3a} представляет собой $-OC_{1-6}$ алкил;

R^{3b} представляет собой водород или $-OC_{1-6}$ алкил;

R^{11} представляет собой $-C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил;

R^{12} представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил,

или его соли.

[2-9] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, в соответствии с [2-8], включающий соединение, где в общей формуле [Ia']

R^{3a} представляет собой $-O$ -метил или $-O$ -этил;

R^{3b} представляет собой водород или $-O$ -метил;

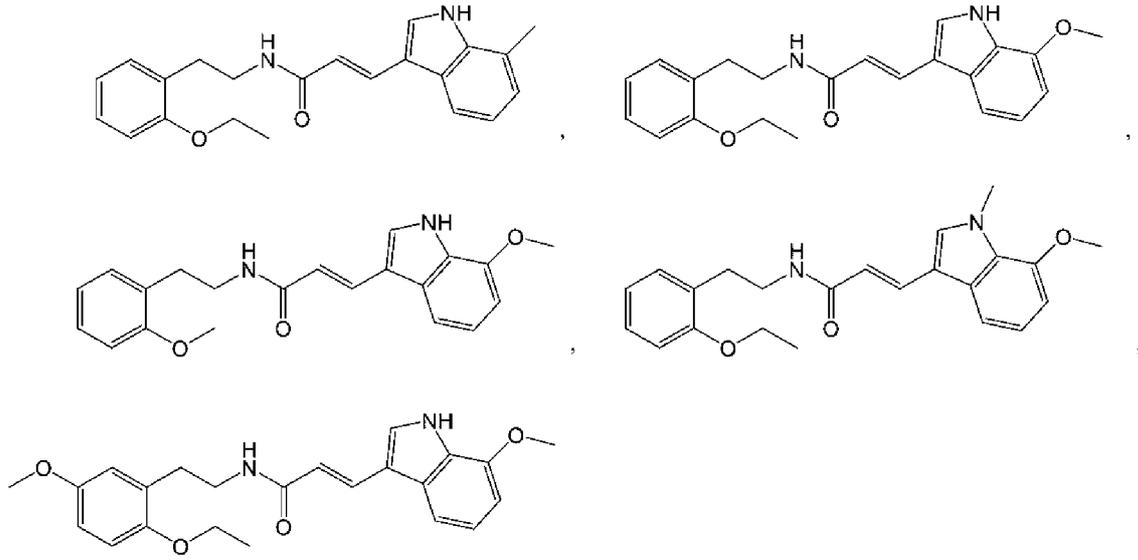
R^{11} представляет собой метил или $-O$ -метил;

R^{12} представляет собой водород или метил,

или его соли.

[2-10] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, в соответствии с [2-8],

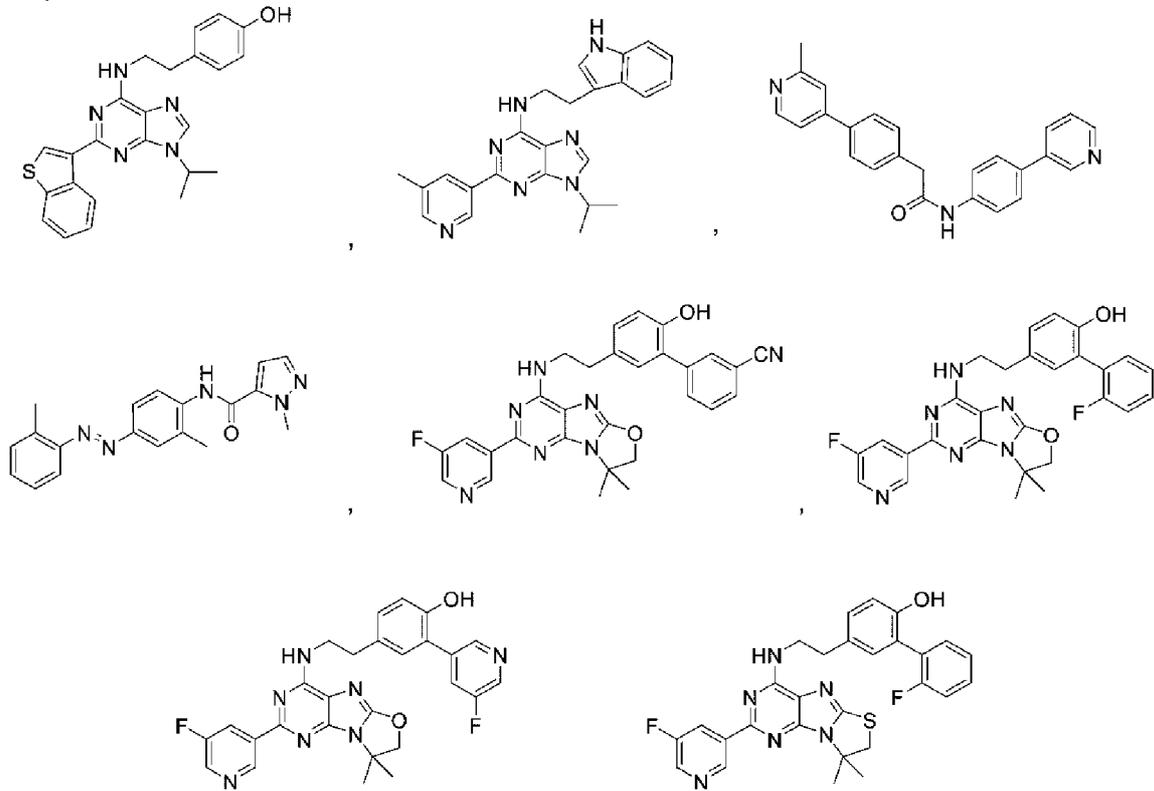
включающий соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



или его соли.

[2-11] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, в соответствии с любым из [2-1] - [2-10], предназначенный для применения в комбинации с антагонистом арилуглеводородного рецептора.

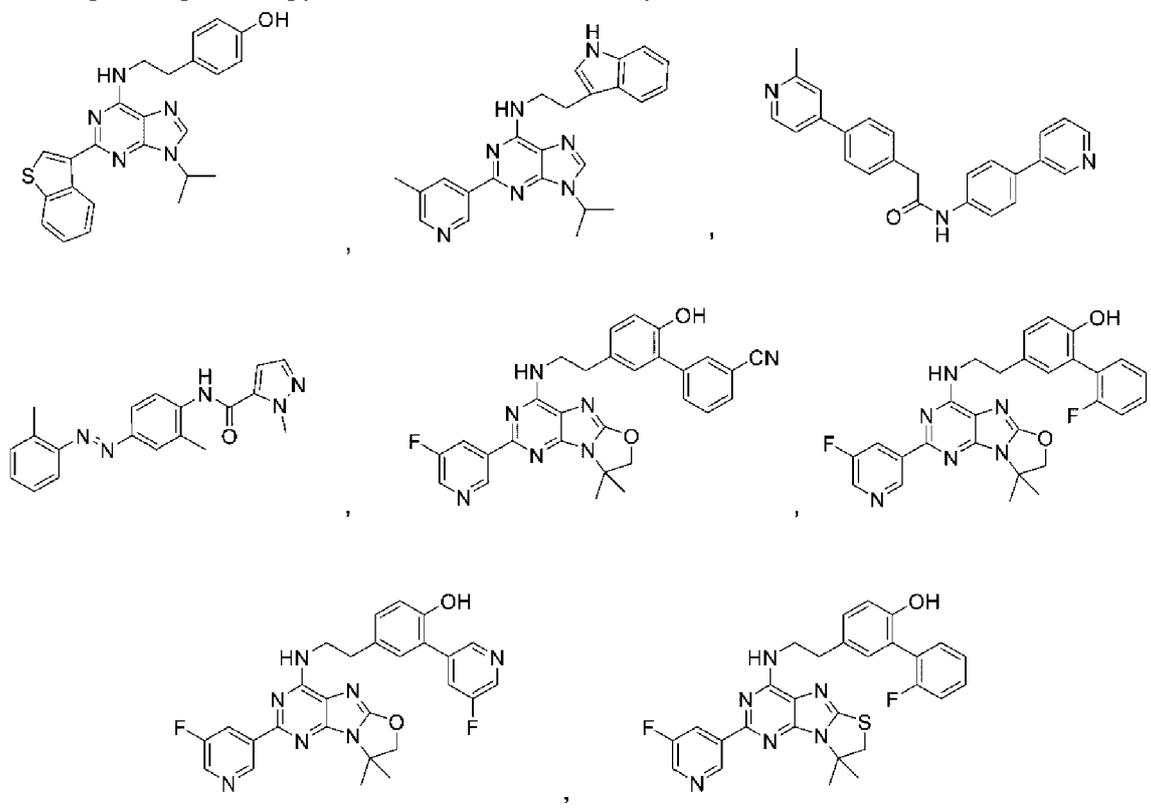
[2-12] Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, в соответствии с [2-11], где антагонист арилуглеводородного рецептора выбран из группы, состоящей из следующих соединений:



[3-1] Применение соединения в соответствии с любым из [2-1] - [2-10] или его соли для стимуляции продукции тромбоцитов.

[3-2] Применение в соответствии с [3-1], где соединение или его соль используют в комбинации с антагонистом арилуглевородородного рецептора.

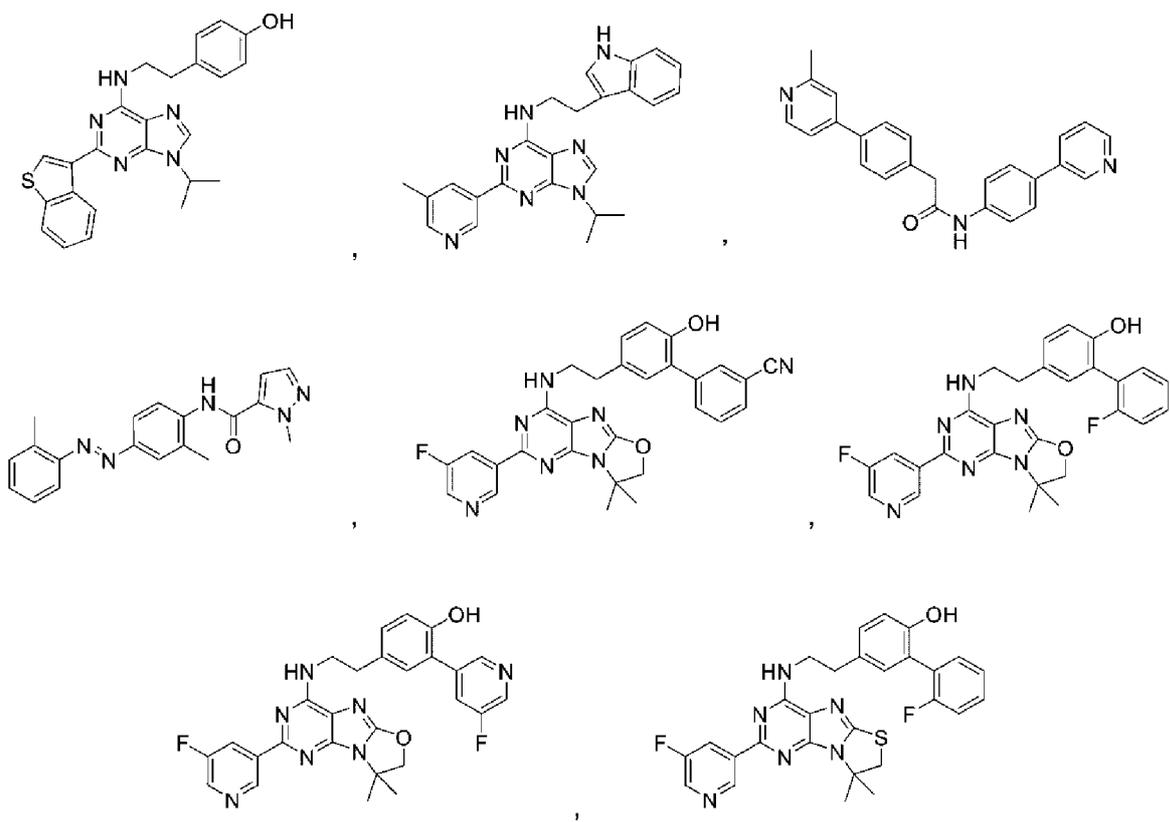
[3-3] Применение в соответствии [3-2], где антагонист арилуглевородородного рецептора выбран из группы, состоящей из следующих соединений:



[4-1] Соединение в соответствии с любым из [2-1] - [2-10] или его соль для применения для стимуляции продукции тромбоцитов.

[4-2] Соединение в соответствии с [4-1] или его соль, применяемое в комбинации с антагонистом арилуглевородородного рецептора.

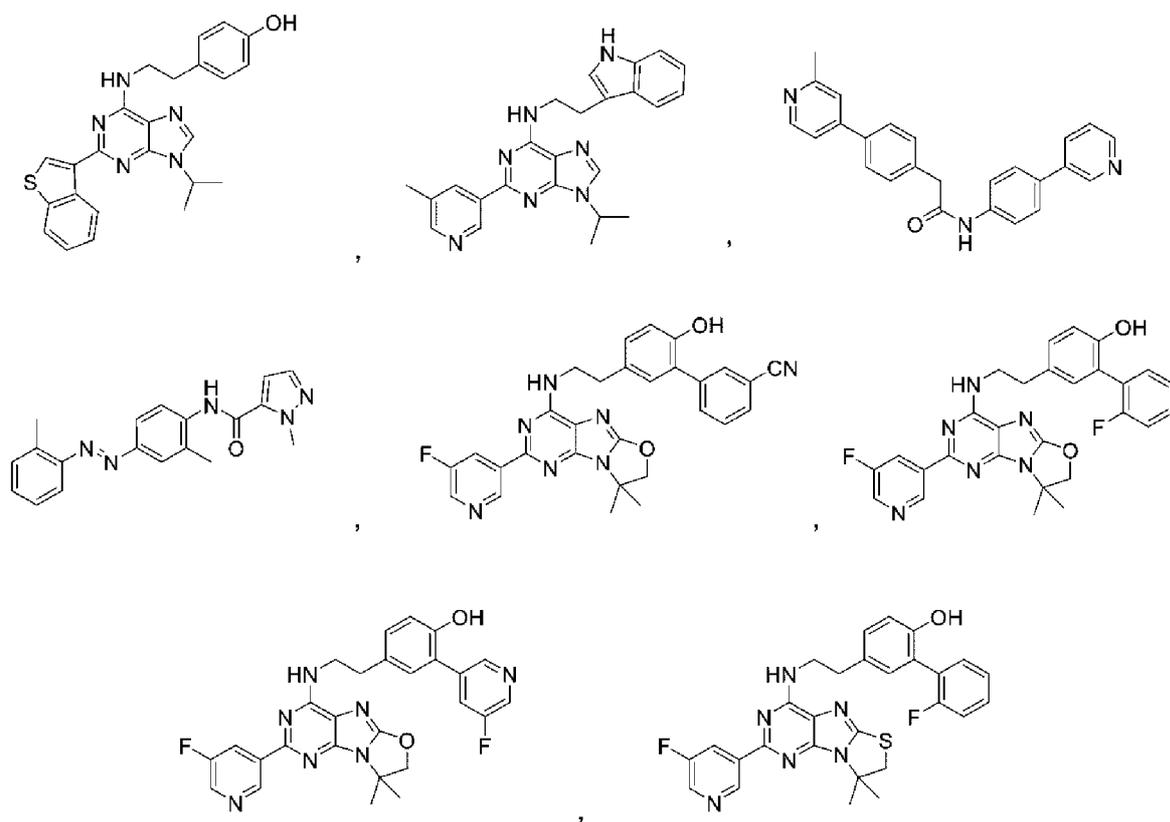
[4-3] Соединение в соответствии с [4-2] или его соль, где антагонист арилуглевородородного рецептора выбран из группы, состоящей из следующих соединений:



[5-1] Способ стимуляции продукции тромбоцитов, включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии соединения в соответствии с любым из [2-1] - [2-10] или его соли.

[5-2] Способ в соответствии с [5-1], где соединение или его соль используют в комбинации с антагонистом арилуглеводородного рецептора.

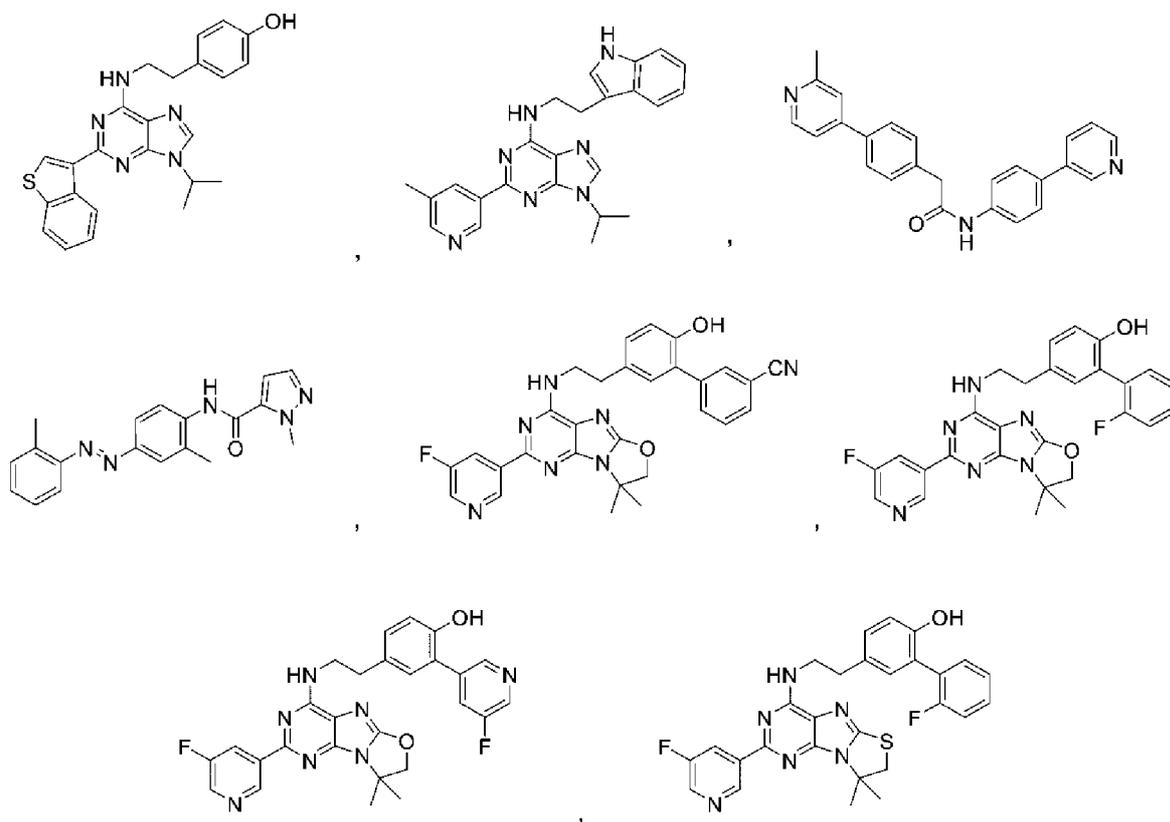
[5-3] Способ в соответствии с [5-2], где антагонист арилуглеводородного рецептора выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:



[6-1] Способ получения тромбоцитов, включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии соединения в соответствии с любым из [2-1] - [2-10] или его соли.

[6-2] Способ в соответствии с [6-1], включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов с совместным присутствием антагониста арилуглеводородного рецептора.

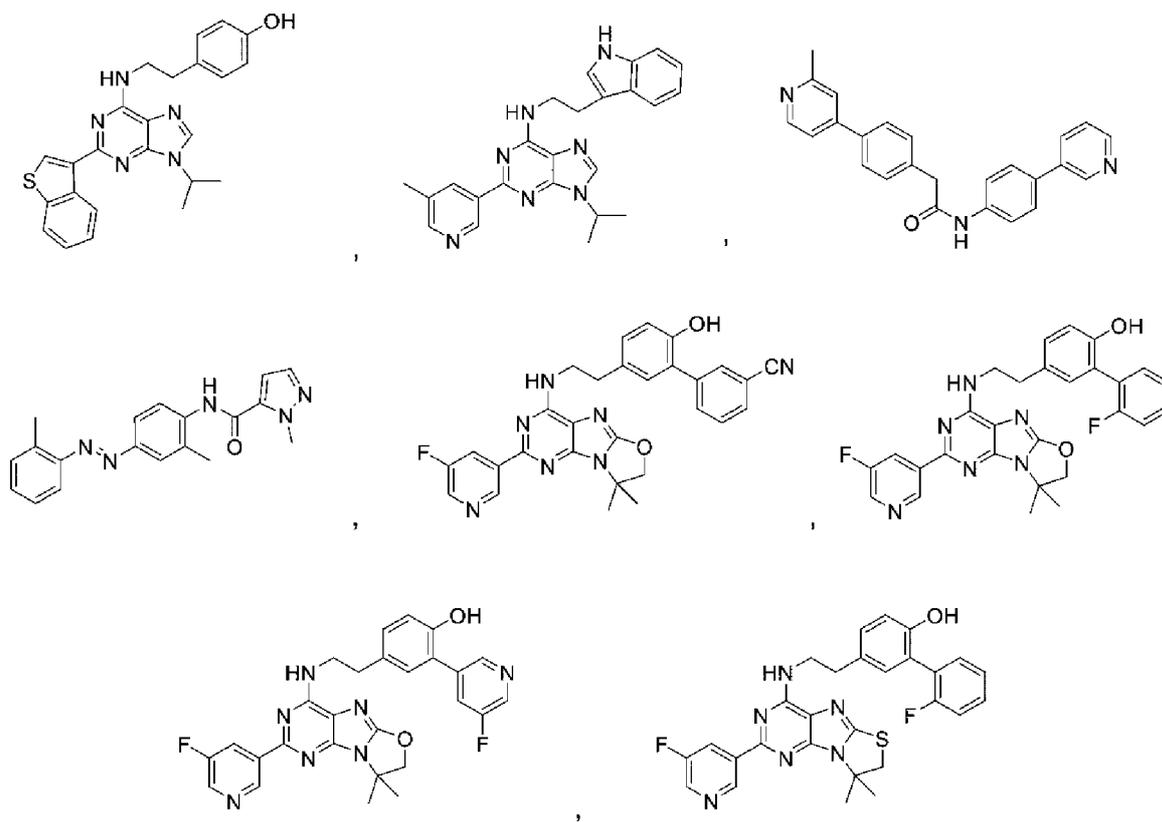
[6-3] Способ в соответствии с [6-2], где антагонист арилуглеводородного рецептора выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:



[7-1] Способ культивирования клеток-предшественников тромбоцитов для стимуляции продукции тромбоцитов, включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии соединения в соответствии с любым из [2-1] - [2-10] или его соли.

[7-2] Способ в соответствии с [7-1], включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов с совместным присутствием антагониста арилуглеводородного рецептора.

[7-3] Способ в соответствии с [7-2], где антагонист арилуглеводородного рецептора выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:



ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Соединение или его соль по изобретению обладает превосходной эффективностью стимулирования продукции тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов *in vitro*.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Термины и определения, используемые в настоящем описании, подробно описаны ниже.

[0010] В настоящем описании «галоген» представляет собой фтор, хлор, бром или иод. Предпочтительно он представляет собой фтор, хлор или бром, и более предпочтительно - фтор или хлор.

[0011] В настоящем описании «C₁₋₆ алкил» представляет собой линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C₁₋₆), и его конкретные примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил, 3-метилпентил и т.п.

Кроме того, «C₁₋₆ алкил» включает C₁₋₆ алкил, в котором от 1 до 7 атомов водорода замещены атомами дейтерия.

[0012] В настоящем описании «C₃₋₈ циклоалкил» представляет собой циклоалкил, содержащий от 3 до 8 атомов углерода (C₃₋₈), и его конкретные примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.

[0013] В настоящем описании «арил» представляет собой моноциклическое или полициклическое ароматическое кольцо, и его конкретные примеры включают бензол, нафталин, антрацен и т.п.

[0014] В настоящем описании «гетероарил» представляет собой гетероциклическое ароматическое кольцо, содержащее в качестве атома, образующего кольцо, от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и его конкретные примеры включают фуран, тиофен, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиразин, хинолин, изохинолин, хиназолин и т.п.

[0015] В настоящем описании «необязательно замещенный фенил» представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный 1-3 заместителями. Примеры заместителя включают галоген, $-C_{1-6}$ алкил, $-OC_{1-6}$ алкил и т.п. Конкретные примеры «необязательно замещенного фенила» включают фенил, фторфенил, хлорфенил, бромфенил, иодфенил и т.п.

[0016] В настоящем описании «необязательно замещенный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, пиридила, пиразила, пиридазинила и пиримидила», представляет собой незамещенный фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, пиридил, пиразил, пиридазинил или пиримидил, или фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, пиридил, пиразил, пиридазинил или пиримидил, замещенный 1-3 заместителями. Примеры заместителя включают галоген, $-C_{1-6}$ алкил, $-OC_{1-6}$ алкил и т.п. Конкретные примеры «необязательно замещенного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, пиридила, пиразила, пиридазинила и пиримидила», включают фурил, фторфурил, хлорфурил, бромфурил, иодфурил, метилфурил, этилфурил, метоксифурил, этоксифурил, тиенил, фтортиенил, хлортиенил, бромтиенил, иодтиенил, метилтиенил, этилтиенил, метокситиенил, этокситиенил, оксазолил, фтороксазолил, хлороксазолил, бромоксазолил, иодоксазолил, метилоксазолил, этилоксазолил, метоксиоксазолил, этоксиоксазолил, тиазолил, фтортиазолил, хлортиазолил, бромтиазолил, иодтиазолил, метилтиазолил, этилтиазолил, метокситиазолил, этокситиазолил, пиразолил, фторпиразолил, хлорпиразолил, бромпиразолил, иодпиразолил, метилпиразолил, этилпиразолил, метоксипиразолил, этоксипиразолил, пиридил, фторпиридил, хлорпиридил, бромпиридил, иодпиридил, метилпиридил, этилпиридил, метоксипиридил, этоксипиридил, пиразил, фторпиразил, хлорпиразил, бромпиразил, иодпиразил, метилпиразил, этилпиразил, метоксипиразил, этоксипиразил, пиридазинил, фторпиридазинил, хлорпиридазинил, бромпиридазинил, иодпиридазинил, метилпиридазинил, этилпиридазинил, метоксипиридазинил, этоксипиридазинил, пиримидил, фторпиримидил, хлорпиримидил, бромпиримидил, иодпиримидил, метилпиримидил, этилпиримидил, метоксипиримидил, этоксипиримидил и т.п.

[0017] В настоящем описании «необязательно замещенный пиримидил» представляет собой незамещенный пиримидил или пиримидил, замещенный 1-3 заместителями. Примеры заместителя включают галоген, $-C_{1-6}$ алкил, $-OC_{1-6}$ алкил и т.п. Конкретные примеры «необязательно замещенного пиримидила» включают пиримидил, фторпиримидил, хлорпиримидил, бромпиримидил, иодпиримидил, метилпиримидил, этилпиримидил, метоксипиримидил, этоксипиримидил и т.п.

[0018] В настоящем описании примеры «алкилгалогенида» включают иодметан, иодэтан, 1-иодпропан, 2-иодпропан, 1-иодбутан, 2-иодбутан, 1-иод-2-метилпропан, трет-бутилиодид, 1-иодпентан, 2-иодпентан, 1-иод-2,2-диметилпропан, 1-иодгексан, 2-иодгексан, 3-иодметилпентан и т.п.

[0019] В настоящем описании примеры «ангидрида кислоты» включают уксусный ангидрид, пропионовый ангидрид, н-масляный ангидрид, изомасляный ангидрид, н-валериановый ангидрид, изовалериановый ангидрид, пивалиновый ангидрид, н-гексановый ангидрид, гептановый ангидрид, бензойный ангидрид и т.п.

[0020] В настоящем описании примеры «галогенангидрида» включают бензоилхлорид, ацетилхлорид, ацетилбромид, пропионилхлорид, н-бутирилхлорид, изобутирилхлорид, пентаноилхлорид, изопентаноилхлорид, DL-2-метилбутирилхлорид, пивалоилхлорид, н-гексаноилхлорид, 4-метилпентаноилхлорид, гептаноилхлорид и т.п.

[0021] В настоящем описании примеры «эфира галогенкарбоновой кислоты» включают метилхлорформиат, этилхлорформиат, пропилхлорформиат, изопропилхлорформиат, бутилхлорформиат, втор-бутилхлорформиат, изобутилхлорформиат, пентилхлорформиат, неопентилхлорформиат, н-гексилхлорформиат и т.п.

[0022] В настоящем описании «конденсирующий агент» конкретно не ограничен, и частные примеры его включают гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимид (WSC·HCl), N, N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), N, N'-диизопропилкарбодиимид (DIC), N, N'-карбонилдиимидазол (CDI), хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина (DMT-MM), гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (BOP), бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (HATU), гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (COMU) и т.п., предпочтительно - WSC·HCl, HATU и COMU.

[0023] В настоящем описании «аддитив» конкретно не ограничен, и его конкретные примеры включают 1-гидроксибензотриазол (HOBT), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt), N-гидроксисукцинимид (HOSu), этил(гидроксиимино)цианоацетат (Oxyma), 4-диметиламинопиридин (DMAP), триэтиламин (TEA), диизопропилэтиламин (DIPEA), N-метилморфолин и т.п., предпочтительно - HOBT, TEA и DIPEA.

[0024] В настоящем описании конкретные примеры «уходящей группы» включают галоген, C₁₋₁₈ алкансульфонил, низший алкансульфонилокси, арилсульфонилокси, аралкилсульфонилокси, пергалогеналкансульфонилокси, сульфоно, толуолсульфонилокси и т.п. Предпочтительной уходящей группой является галоген.

[0025] «Галоген» представляет собой фтор, хлор, бром или иод.

[0026] Примеры «C₁₋₁₈ алкансульфонил» включают линейный или разветвленный алкансульфонил, содержащий от 1 до 18 атомов углерода, и его конкретные примеры

включают метансульфонил, 1-пропансульфонил, 2-пропансульфонил, бутансульфонил, циклогексансульфонил, додекансульфонил, октадекансульфонил и т.п.

[0027] Примеры «низшего алкансульфонилокси» включают линейные или разветвленные алкансульфонилокси, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, и их конкретные примеры включают метансульфонилокси, этансульфонилокси, 1-пропансульфонилокси, 2-пропансульфонилокси, 1-бутансульфонилокси, 3-бутансульфонилокси, 1-пентансульфонилокси, 1-гексансульфонилокси и т.п.

[0028] Примеры «арилсульфонилокси» включают фенилсульфонилокси, необязательно имеющего от 1 до 3 групп, выбранных из группы, состоящей из линейного или разветвленного алкила, имеющего от 1 до 6 атомов углерода, линейного или разветвленного алкокси, имеющего от 1 до 6 атомов углерода, нитро и галогена в качестве заместителя в фенильном кольце, нафтилсульфонилокси и т.п. Конкретные примеры «фенилсульфонилокси, необязательно имеющего заместитель(и)» включают фенилсульфонилокси, 4-метилфенилсульфонилокси, 2-метилфенилсульфонилокси, 4-нитрофенилсульфонилокси, 4-метоксифенилсульфонилокси, 2-нитрофенилсульфонилокси, 3-хлорфенилсульфонилокси и т.п. Конкретные примеры «нафтилсульфонилокси» включают α -нафтилсульфонилокси, β -нафтилсульфонилокси и т.п.

[0029] Примеры «аралкилсульфонилокси» включают линейный или разветвленный алкансульфонилокси, содержащего от 1 до 6 атомов углерода, который замещен фенилом, необязательно имеющим от 1 до 3 групп, выбранных из группы, состоящей из линейного или разветвленного алкила, имеющего от 1 до 6 атомов углерода, линейного или разветвленного алкокси, имеющего от 1 до 6 атомов углерода, нитро и галогена в качестве заместителя в фенильном кольце; и линейный или разветвленный алкансульфонилокси, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, замещенный нафтилом, и т.п. Конкретные примеры «алкансульфонилокси, замещенного фенилом» включают бензилсульфонилокси, 2-фенилэтилсульфонилокси, 4-фенилбутилсульфонилокси, 4-метилбензилсульфонилокси, 2-метилбензилсульфонилокси, 4-нитробензилсульфонилокси, 4-метоксибензилсульфонилокси, 3-хлорбензилсульфонилокси и т.п. Конкретные примеры «алкансульфонилокси, замещенного нафтилом» включают α -нафтилметилсульфонилокси, β -нафтилметилсульфонилокси и т.п.

[0030] Конкретные примеры «пергалогеналкансульфонилокси» включают трифторметансульфонилокси и т.п.

[0031] Конкретные примеры «сульфонио» включают диметилсульфонио, диэтилсульфонио, дипропилсульфонио, ди(2-цианоэтил)сульфонио, ди(2-нитроэтил)сульфонио, ди-(аминоэтил)сульфонио, ди(2-метиламиноэтил)сульфонио, ди-(2-диметиламиноэтил)сульфонио, ди-(2-гидроксиэтил)сульфонио, ди-(3-гидроксипропил)сульфонио, ди-(2-метоксиэтил)сульфонио, ди-(2-карбамоилэтил)сульфонио, ди-(2-карбамоилэтил)сульфонио, ди-(2-

карбоксиэтил)сульфонио, ди-(2-метоксикарбонилэтил)сульфонио, дифенилсульфонио и т.п.

[0032] В настоящем описании «соединение палладия» конкретно не ограничено, и его примеры включают четырехвалентные палладиевые катализаторы, такие как тетрагидрат натриевой соли гексахлорпалладиевой (IV) кислоты и калиевой соли гексахлорпалладиевой (IV) кислоты; двухвалентные палладиевые катализаторы, такие как аддукт дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]метансульфонат палладия(II) (XPhos Pd G3), хлорид палладия(II), бромид палладия(II), ацетат палладия (II), ацетилацетонат палладия (II), дихлорбис(бензонитрил)палладий(II), дихлорбис(ацетонитрил)палладий(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлортетраамминпалладий(II), дихлор(циклоокта-1,5-диен)палладий(II) и трифторацетат палладия(II); и палладиевые катализаторы с нулевой валентностью, такие как бис(три-трет-бутилфосфин)палладий $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2(0)$, трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) $(\text{Pd}_2(\text{dba})_3)$, комплекс трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ и тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) $(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4)$. Эти соединения палладия используются отдельно или в виде смеси двух или более из них.

[0033] В настоящем описании примеры «основания» включают неорганическое основание, органическое основание и т.п.

Примеры «неорганического основания» включают гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, гидроксид магния, гидроксид кальция и гидроксид бария), карбонаты щелочных металлов (например, карбонат натрия, карбонат калия и карбонат цезия), карбонаты щелочноземельных металлов (например, карбонат магния, карбонат кальция и карбонат бария), гидрокарбонаты щелочных металлов (например, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия), фосфаты щелочных металлов (например, фосфат натрия, фосфат калия и фосфат церия), фосфаты щелочноземельных металлов (например, фосфат магния и фосфат кальция), алкоксиды щелочных металлов (например, метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия и трет-бутоксид калия), гидрид щелочного металла (например, гидрид натрия и гидрид калия) и т.п.

Примеры «органического основания» включают триалкиламины (например, триметиламин, триэтиламин и N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA)), диалкиламины (например, диэтиламин и диизопропиламин), 4-диметиламинопиридин (DMAP), N-метилморфин, пиколин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен и т.п. Предпочтительно - DMAP или TEA.

Эти основания используются по отдельности или в виде смеси двух или более из них.

[0034] В настоящем описании «растворитель», используемый в реакции, может представлять собой инертный растворитель в реакции, и его примеры включают воду,

простые эфиры (например, диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля) и диметиловый эфир этиленгликоля), галогенуглеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и четыреххлористый углерод), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), низшие спирты (например, метанол, этанол, и изопропанол) и полярные растворители (например, N, N-диметилформаид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), гексаметилфосфорный триамид и ацетонитрил). Эти растворители используются по отдельности или в виде смеси двух или более из них.

[0035] Каждый заместитель соединения, представленного общей формулой [I] или [I'] (далее именуемого «соединение [I]») в настоящем описании, описан ниже.

[0036] R^{11} в соединении [I] представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил, предпочтительно - водород, фтор, хлор, бром, иод, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил, 3-метилпентил, -O-метил, -O-этил, -ОН-пропил, -O-изопропил, -ОН-бутил, -O-изобутил, -O-втор-бутил, -O-трет-бутил, -ОН-пентил, -O-изопентил, -O-неопентил, -ОН-гексил, -O-изогексил или -O-3-метилпентил и более предпочтительно водород, хлор, метил или -O-метил.

[0037] R^{12} в соединении [I] представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил- OC_{1-6} алкил, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)$ -арил или $-C(=O)-OC_{1-6}$ алкил, предпочтительно водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил, 3-метилпентил, -метил-O-метил, -метил-O-этил, -метил-O-пропил, -этил-O-метил, -этил-O-этил, -этил-O-пропил, -пропил-O-метил, -пропил-O-этил, -пропил-O-пропил, $-C(=O)$ -метил, $-C(=O)$ -этил, $-C(=O)$ -н-пропил, $-C(=O)$ -изопропил, $-C(=O)$ -н-бутил, $-C(=O)$ -изобутил, $-C(=O)$ -втор-бутил, $-C(=O)$ -трет-бутил, $-C(=O)$ -н-пентил, $-C(=O)$ -изопентил, $-C(=O)$ -неопентил, $-C(=O)$ -н-гексил, $-C(=O)$ -изогексил, $-C(=O)$ -3-метилпентил, $-C(=O)$ -фенил, $-C(=O)$ -нафтил, $-C(=O)$ -O-метил, $-C(=O)$ -O-этил, $-C(=O)$ -ОН-пропил, $-C(=O)$ -O-изопропил, $-C(=O)$ -ОН-бутил, $-C(=O)$ -O-изобутил, $-C(=O)$ -O-втор-бутил, $-C(=O)$ -O-трет-бутил, $-C(=O)$ -ОН-пентил, $-C(=O)$ -O-изопентил, $-C(=O)$ -O-неопентил, $-C(=O)$ -ОН-гексил, $-C(=O)$ -O-изогексил или $-C(=O)$ -O-3-метилпентил, и более предпочтительно - водород, метил, -этил-O-метил, $-C(=O)$ -метил, $-C(=O)$ -фенил или $-C(=O)$ -O-метил.

[0038] R^2 в соединении [I] представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил, предпочтительно - водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил или 3-метилпентил, и более предпочтительно - водород или метил.

[0039] R^3 в соединении [I] представляет собой галоген, $-Q_k-(C_{1-6} \text{ алкил})_m-Q_p-R^{31}$, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, пиридила, пиразила, пиридазинила и пиримидила, предпочтительно - галоген, $-Q_k-(C_{1-6} \text{ алкил})_m-Q_p-R^{31}$, необязательно замещенный фенил, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, пиразолил,

пиридил, пиразил, пиридазинил или необязательно замещенный пиримидил, и более предпочтительно - фтор, хлор, бром, иод, -О-метил, -О-этил, -О-пропил, -О-бутил, -О-метил-О-метил, -О-этил-О-метил, -О-этил-О-этил, -О-метил-циклопропил, -О-метил-циклобутил, -О-метил-циклопентил, -О-этил-циклопропил, -О-этилциклобутил, -О-этилциклопентил, -S-метил, -S-этил, -S-пропил, -метил-S-метил, -метил-S-этил, -этил-S-этил, -NH-метил, -NH-этил, -C(=O)-О-метил, -C(=O)-О-этил, -C(=O)-ОН-пропил, -C(=O)-О-изопропил, -C(=O)-ОН-бутил, -C(=O)-О-изобутил, -C(=O)-О-втор-бутил, -C(=O)-О-трет-бутил, -C(=O)-ОН-пентил, -C(=O)-О-изопентил, -C(=O)-О-неопентил, -C(=O)-ОН-гексил, -C(=O)-О-изогексил, -C(=O)-О-3-метилпентил, фенил, фторфенил, хлорфенил, бромфенил, иодофенил, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, пиридил, пиразил, пиримидил, фторпиримидил, хлорпиримидил, бромпиримидил, иодопиримидил, метилпиримидил, этилпиримидил, метоксипиримидил, этоксипиримидил или пиридазинил, и более предпочтительно - фтор, метил, -О-метил, -О-этил, -О-этил-О-метил, -О-метил-циклопропил, -S-этил, -метил-S-метил, -NH-этил, -C(=O)-О-метил, фенил, фторфенил, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, пиридил, пиразил, пиримидил, фторпиримидил, метилпиримидил, метоксипиримидил или пиридазинил.

[0040] R^{3a} в соединении [I] представляет собой -OC₁₋₆ алкил, предпочтительно -О-метил или -О-этил.

[0041] R^{3b} в соединении [I] представляет собой водород или -OC₁₋₆ алкил, предпочтительно водород или -О-метил.

[0042] R^{31} в соединении [I] представляет собой -C₁₋₆ алкил или -C₃₋₈ циклоалкил, предпочтительно метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил, 3-метилпентил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил и более предпочтительно - метил или циклопропил.

[0043] R^4 в соединении [I] представляет собой водород, галоген, -C₁₋₆ алкил или -OC₁₋₆ алкил, предпочтительно водород, фтор, хлор, бром, иод, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил, 3-метилпентил, -О-метил, -О-этил, -О-пропил или -О-бутил, и более предпочтительно - водород, фтор, метил или -О-метил.

[0044] Q в соединении [I] одинаковые или разные, и каждый из них независимо представляет собой кислород, серу, -C(=O)-О- или -NH-.

[0045] В соединении [I] k, m и p одинаковые или разные, и каждый из них независимо равен 0 или 1.

[0046] В соединении [I] n равно 0, 1 или 2, и когда n равно 2, то R^3 независимо представляют собой одинаковые или разные заместители, и предпочтительно когда n равно 1 или 2.

[0047] В соединении [I] V одинаковые или разные, и каждый из них независимо представляет собой азот или СН.

[0048] В соединении [I] W представляет собой углерод или азот, предпочтительно - углерод.

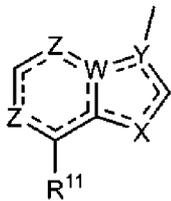
[0049] В соединении [I] X представляет собой углерод, азот или NR^{12} .

[0050] В соединении [I] Y представляет собой углерод или азот.

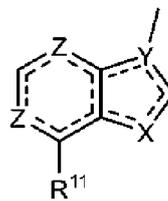
[0051] В соединении [I] Z одинаковые или разные, и каждый из них независимо представляет собой азот или СН.

[0052] В соединении [I] кольцо А представляет собой арил или гетероарил. Примеры арила включают бензол, нафталин, антрацен и т.п., предпочтительно - бензол. Примеры гетероарила включают фуран, тиофен, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиразин, хинолин, изохинолин, хиназолин и т.п., предпочтительно - фуран, тиофен, пиридин и хинолин.

[0053] В соединении [I]



представляет собой, например,

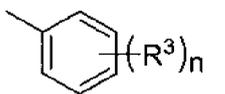


[0054] В соединении [I] примеры включают этоксибензол, метоксиэтоксибензол, циклопропилметоксибензол, этилсульфанилбензол, метилсульфанилметилбензол, этиламинобензол, метилбензоат, бифенил, фторбифенил, метоксибифенил, пиридилбензол, пиримидилбензол, (фторпиримидил)бензол, (метилпиримидил)бензол, (метоксипиримидил)бензол, пиразилбензол, пиридазинилбензол, фурилбензол, тиенилбензол, оксазолилбензол, тиазолилбензол, пиразолилбензол, фенилфуран, этокситиофен, фенилтиофен, фурилтиофен, тиенилтиофен, пиридилтиофен, пиримидилтиофен, метилхинолин, метоксихинолин, этоксипиридин, предпочтительно - пиридилбензол, пиримидилбензол, (фторпиримидил)бензол, (метилпиримидил)бензол, (метоксипиримидил)бензол, фенилтиофен, пиридилтиофен, пиримидилтиофен и т.п., предпочтительно -2-пиридилбензол, 2-пиримидилбензол, 2-(5-фторпиримидил)бензол, 2-(5-метилпиримидил)бензол, 2-(5-метоксипиримидил)бензол, 3-фенилтиофен, 3-(2-пиридил)тиофен и 3-(2-пиримидил)тиофен.

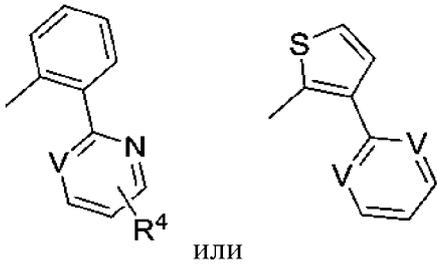


[0055] В соединении [I]

представляет собой, например,



[0056] В соединении [I]  представляет собой, например,



[0057] В соединении [I] --- представляет собой одинарную связь или двойную связь.

[0058] Предпочтительным соединением [I] является, например, соединение, где в общей формуле [I]:

R^{11} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил,

R^2 представляет собой водород,

R^3 представляет собой фенил, пиридил или пиримидил, необязательно замещенный галогеном, $-C_{1-6}$ алкилом или $-OC_{1-6}$ алкилом,

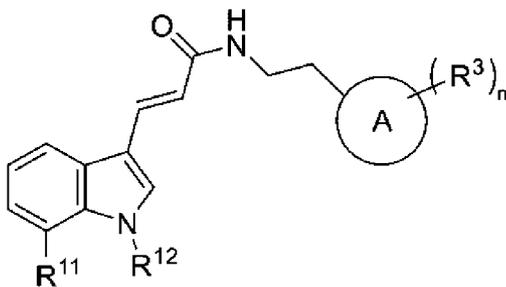
X представляет собой NH,

W и Y представляют собой углерод,

Z являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой азот или CH,

кольцо A представляет собой бензол или тиофен.

[0059] Более предпочтительным соединением [I] является, например, соединение, представленное общей формулой [Ia]:



где R^{11} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил,

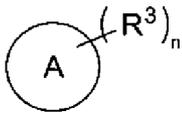
R^{12} представляет собой водород или $-C(=O)-OC_{1-6}$ алкил,



представляет собой пиридилбензол, пиримидилбензол (где пиримидил необязательно замещен галогеном, $-C_{1-6}$ алкилом или $-OC_{1-6}$ алкилом), фенилтиофен, пиридилтиофен или пиримидилтиофен,

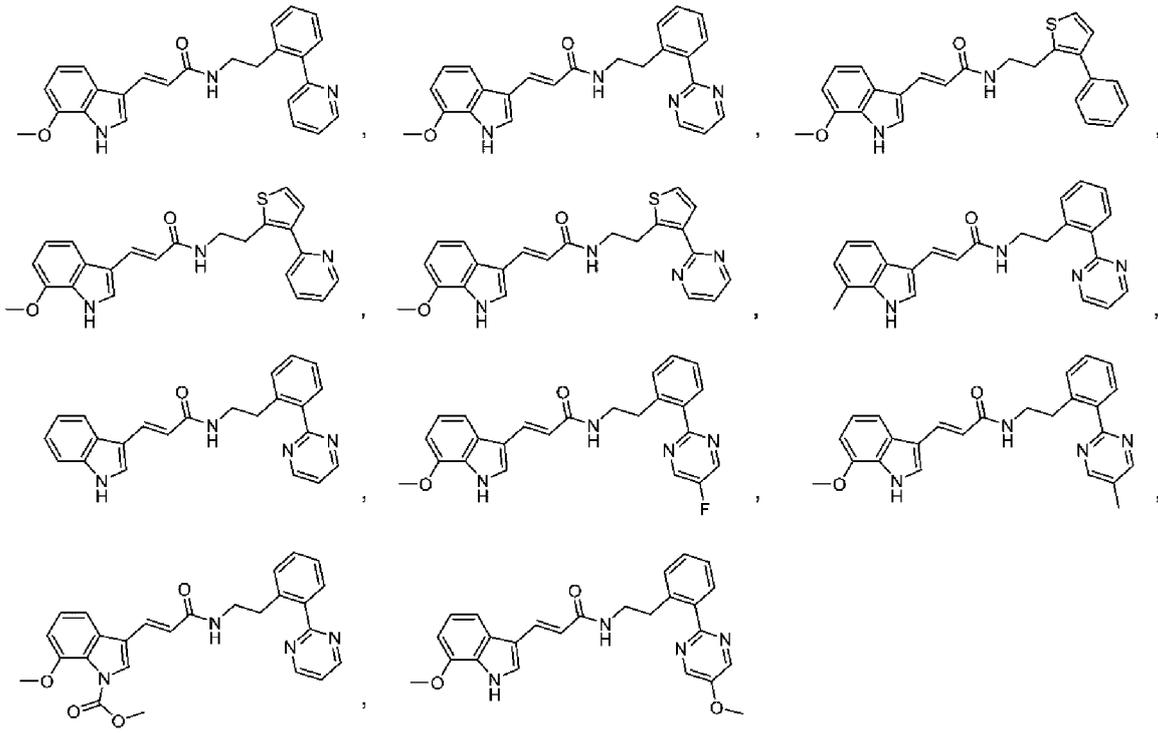
и, в частности, соединение общей формулы [Ia],

где R^{11} представляет собой водород, метил или -О-метил,
 R^{12} представляет собой водород или -C(=O)-О-метил,

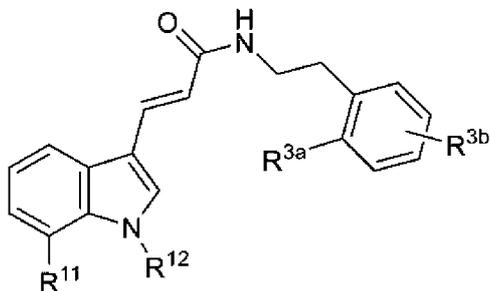


представляет собой пиридилбензол, пиримидилбензол, (фторпиримидил)бензол, (метилпиримидил)бензол, (метоксипиримидил)бензол, фенилтиофен, пиридилтиофен или пиримидилтиофен.

[0060] Еще одним предпочтительным соединением [I] является, например, соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



[0061] Другое предпочтительное соединение [I] представляет собой, например, соединение, представленное общей формулой [Ia']:



где

R^{3a} представляет собой -OC₁₋₆ алкил;

R^{3b} представляет собой водород или -OC₁₋₆ алкил;

R^{11} представляет собой -C₁₋₆ алкил или -OC₁₋₆ алкил;

R^{12} представляет собой водород или -C₁₋₆ алкил,

и, в частности, соединение общей формулы [Ia'],

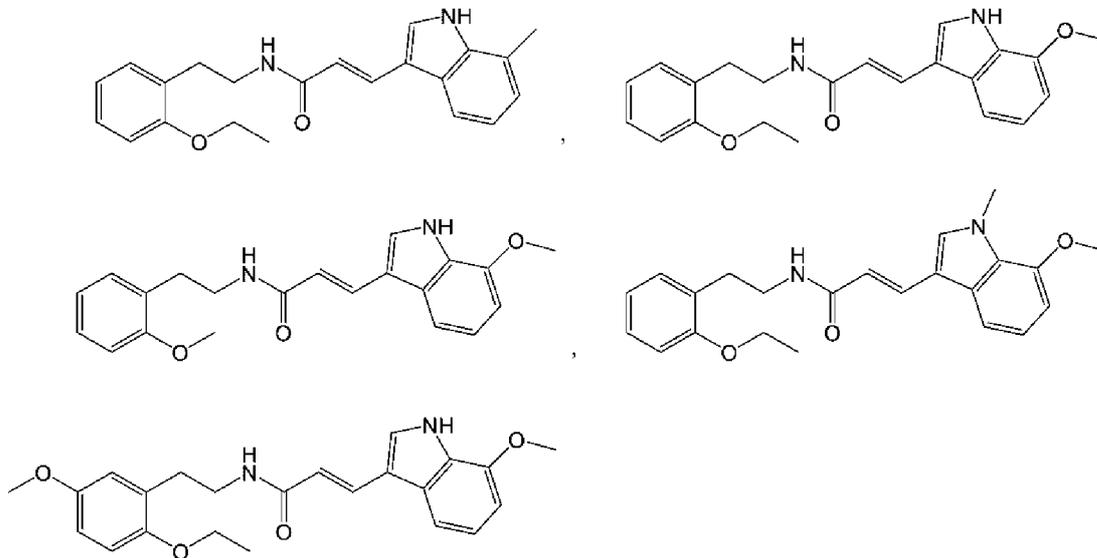
где R^{3a} представляет собой -O-метил или -O-этил,

R^{3b} представляет собой водород или -O-метил,

R¹¹ представляет собой метил или -O-метил,

R¹² представляет собой водород или метил.

[0062] Предпочтительным соединением [Ia'] является, например, соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



[0063] Соединение [I] или его соль применимы в качестве агента, стимулирующего продукцию тромбоцитов. Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения относится к агенту, стимулирующему продукцию тромбоцитов, включающему соединение [I] или его соль.

Этот вариант осуществления включает агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, который предназначен для применения в комбинации с антагонистом арилуглеводородного рецептора.

[0064] Вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению соединения [I] или его соли для стимуляции продукции тромбоцитов.

Этот вариант осуществления включает применение, где соединение [I] или его соль используют в комбинации с антагонистом арилуглеводородного рецептора.

[0065] Вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению [I] или его соли для применения при стимуляции продукции тромбоцитов.

Этот вариант осуществления включает соединение [I] или его соль, применяемое в комбинации с антагонистом арилуглеводородного рецептора.

[0066] Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу стимуляции продукции тромбоцитов, который включает культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии соединения [I] или его соли.

Этот вариант осуществления включает способ, включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии антагониста арилуглеводородного рецептора.

[0067] Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения тромбоцитов, который включает культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии соединения [I] или его соли.

Этот вариант осуществления включает способ, включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии антагониста арилуглеводородного рецептора.

[0068] Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу культивирования клеток-предшественников тромбоцитов для стимуляции продукции тромбоцитов, который включает культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии соединения [I] или его соли.

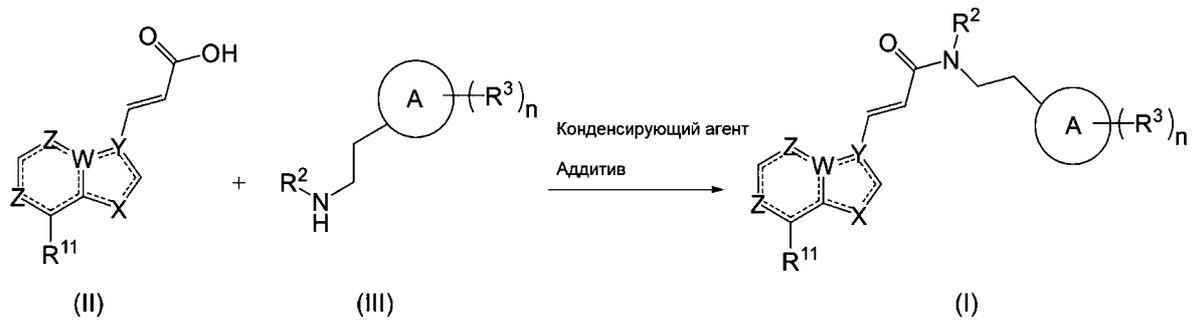
Этот вариант осуществления включает способ, включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии антагониста арилуглеводородного рецептора.

[0069] В настоящем описании предпочтительные варианты осуществления и альтернативы, касающиеся различных свойств соединения [I] или его соли, применения, способа и композиции по изобретению, могут быть объединены, и если это не противоречит сущности изобретения, то такие осуществления также включают сочетание предпочтительных вариантов осуществления и альтернатив в отношении различных признаков.

[0070] Способ получения соединения [I] будет описан ниже. Соединение [I] может быть получено в соответствии со способом получения, описанным ниже. Соединение [I] также может быть получено, например, в соответствии со способом получения, описанным в WO 2019/167973. Эти способы получения являются примерами, и способ получения соединения [I] не ограничивается ими.

[0071] В схемах реакций, приведенных ниже, в случае проведения реакции алкилирования, реакции гидролиза, реакции аминирования, реакции этерификации, реакции амидирования, реакции этерификации, реакции нуклеофильного замещения, реакции присоединения, реакции окисления, реакции восстановления и т.п., эти реакции осуществляются известными способами. Примеры таких способов включают способы и методы, описанные в *Experimental Chemistry* (5th edition, The Chemical Society of Japan ed., Maruzen Co., Ltd.); *Organic Functional Group Preparations*, 2nd edition, Academic Press, Inc. (1989); *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers Inc. (1989); *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, (2006) written by P.G.M. Wuts and T.W. Greene; и т.п.

[0072] Общий путь синтеза (1) соединения [I]:



где каждый символ и обозначения определены выше.

[0073] Соединение [I] может быть получено реакцией, указанной в вышеописанном пути синтеза. В частности, соединение [I] может быть получено путем конденсации соединения [II] с соединением [III].

[0074] Другие условия реакции (температура реакции, время реакции и т.д.) могут быть надлежащим образом определены на основе известных сведений о реакции конденсации.

[0075] Общий путь синтеза (2) соединения [I]:

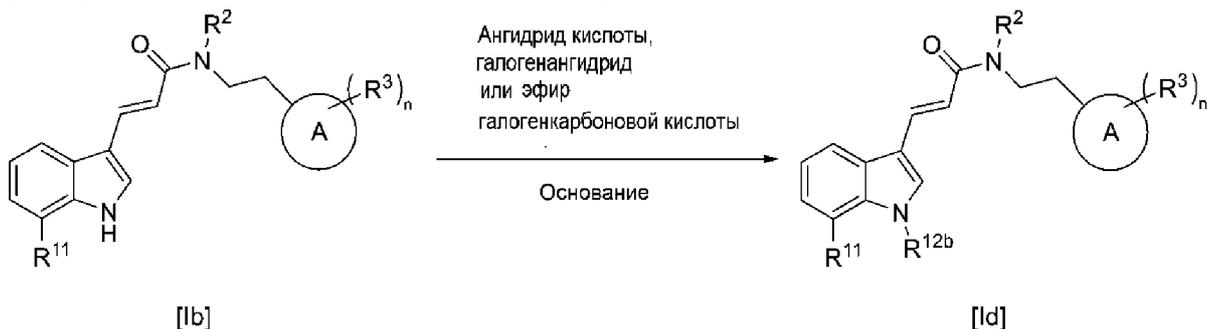


где R^{12a} представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, а другие символы и обозначения определены выше.

[0076] Соединение [Ic] может быть получено реакцией, указанной в вышеописанном пути синтеза. В частности, соединение [Ic] может быть получено реакцией соединения [Ib] с алкилгалогенидом.

[0077] Другие условия реакции (температура реакции, время реакции и т.д.) могут быть надлежащим образом определены на основе известных сведений о реакции конденсации.

[0078] Общий путь синтеза (3) соединения [I]:



геометрические изомеры, стереоизомеры, оптические изомеры и таутомеры. Различные изомеры можно разделить с помощью обычного метода оптического разрешения. Они также могут быть получены из оптически активного соединения соответствующего исходного материала.

[0087] Соединение или его соль по изобретению могут быть получены в соответствии со способами синтеза по указанным выше схемам, или способами, аналогичными им.

[0088] Если конкретный способ получения исходного соединения, используемого при получении соединения или его соли по изобретению, не описан, то исходное соединение может быть коммерчески доступным продуктом или может быть продуктом, изготовленным в соответствии с известным способом *per se* или способом, аналогичным ему.

[0089] Исходное соединение и целевое соединение на вышеуказанных схемах можно использовать в форме подходящей соли. Примеры соли включают такие соли, которые аналогичны солям, приведенным в качестве примеров солей соединения по изобретению.

[0090] Соединение [I] по изобретению включает его солевые формы, включая форму в виде кислотно-аддитивной соли, или же может быть получена соль с основанием, в зависимости от типа заместителя. Примеры «кислоты» включают неорганическую кислоту (например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и т.д.); органическую кислоту (например, метансульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту и т.д.); и т.п. Примеры «основания» включают неорганическое основание (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.д.); органическое основание (например, метиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, трис(гидроксиметил)метиламин, дициклогексиламин, *N*, *N'*-добензилэтилендиамин, гуанидин, пиридин, пиколин, холин и т.д.); соли аммония; и т.п. Кроме того, может быть получена соль с аминокислотой, такой как лизин, аргинин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т.п.

[0091] Соединение [I] по изобретению включает соединение, в котором один или несколько атомов замещены одним или несколькими изотопами. Примеры изотопов включают дейтерий (^2H), тритий (^3H), ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O и т.п.

[0092] Соединение или его соль по изобретению обладают активностью стимулирования продукции тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов в условиях *in vitro*.

[0093] Способ получения тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов с использованием соединения или его соли по изобретению будет описан ниже.

[0094] Тромбоциты могут быть получены путем культивирования клеток-предшественников тромбоцитов (например, мегакариоцитов или их клеток-предшественников) в присутствии одного, двух или более видов соединения или его соли по изобретению. Концентрация соединения или его соли по изобретению конкретно не ограничена, и она может быть надлежащим образом определена специалистом в данной области в зависимости от агента, стимулирующего продукцию тромбоцитов. Его концентрация составляет, например, от 1 нМ до 100 мкМ, предпочтительно - от 10 нМ до 100 мкМ, и еще более предпочтительно - от 100 нМ до 10 мкМ, но она может выходить за пределы указанного диапазона, пока проявляется желаемый эффект.

[0095] Кроме того, соединение или его соль по изобретению могут увеличивать количество тромбоцитов, продуцируемых мегакариоцитами. Соединение или его соль по изобретению могут увеличить количество тромбоцитов, например, на 200% или более, предпочтительно - на 300% или более, еще более предпочтительно - на 400% или более, по сравнению с контрольным образцом, но не ограничиваясь этими значениями.

[0096] Время добавления соединения или его соли по изобретению в среду (или присутствия соединения или его соли в среде) конкретно не ограничено, пока проявляется желаемый эффект. Например, соединение или его соль по изобретению добавляют к мегакариоцитам или их клеткам-предшественникам. Мегакариоциты могут быть многоядерными или предмногоядерными, и многоядерные мегакариоциты включают терминально дифференцированную форму с продуцированием тромбоцитов. Как описано ниже, в случае получения иммортализованных мегакариоцитов путем принудительной экспрессии по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из гена рака, гена *p105omb* и гена-супрессора апоптоза, в клетках, недифференцированных по сравнению с мегакариоцитами, с последующим продолжением процесса многоядерности иммортализованных мегакариоцитов путем прерывания принудительной экспрессии, предпочтительно добавлять соединение или его соль по изобретению в среду после прекращения принудительной экспрессии. Для продукции тромбоцитов соединение или его соль по изобретению можно добавлять в среду одновременно с началом культивирования, или через 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней или через 6 дней после начала культивирования.

[0097] В качестве мегакариоцитов, используемых в настоящем изобретении, можно использовать известные клетки, а иммортализованные мегакариоциты можно получить с использованием, например, способа, раскрытого в WO 2016/204256.

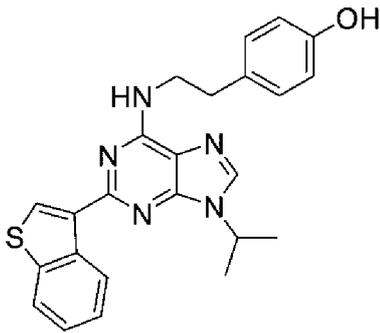
[0098] Происхождение мегакариоцитов или их клеток-предшественников особо не ограничено, если они обладают способностью продуцировать тромбоциты, и их примеры включают плюрипотентные стволовые клетки, в частности, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPS-клетки) или эмбриональные стволовые клетки (ES-клетки). Производные iPS-клеток и ES-клеток конкретно не ограничены, и их примеры включают клетки человеческого происхождения.

[0099] Соединение или его соль по изобретению можно использовать в качестве агента, стимулирующего продукцию тромбоцитов, в комбинации с одним, двумя или более антагонистами арилуглевородного рецепторов (антагонистами AhR), одним, двумя или более тромбопоэтинов (ТРО) или агонистов рецепторов ТРО, одним, двумя или более ингибиторов Rho-ассоциированной спиральнообразующей киназы (ROCK) и/или одним, двумя или более ингибиторов дезинтегрина и металлопротеазы (ADAM) и т.п.

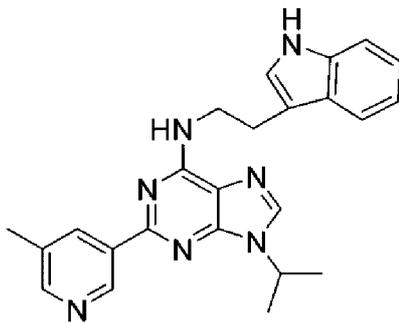
[0100] Соединение или его соль по изобретению проявляют более превосходный эффект в отношении стимуляции продукции тромбоцитов при культивировании клеток-предшественников тромбоцитов, при его совместном присутствии с антагонистом арилуглевородного рецептора.

[0101] Антагонист арилуглевородного рецептора, используемый в комбинации с соединением или его солью по изобретению, конкретно не ограничен, если он эффективен в отношении стимуляции продукции тромбоцитов, и он включает, например, соединения, раскрытые в WO 2020/050409, в частности, следующие соединения:

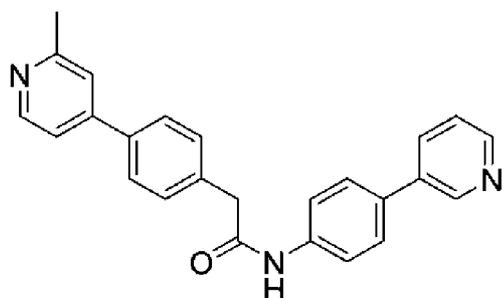
4-[2-[[2-бензо[b]тиен-3-ил-9-(1-метилэтил)-9H-пурин-6-ил]амино]этил]фенол (соединение A1)



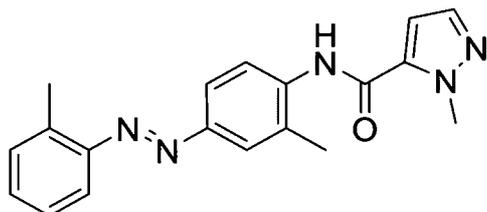
N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-9-(1-метилэтил)-2-(5-метил-3-пиридинил)-9H-пурин-6-амин (соединение A2)



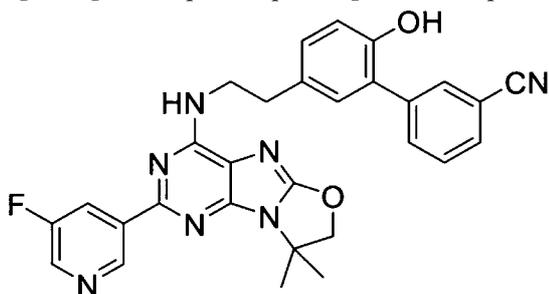
4-(2-Метил-4-пиридинил)-N-[4-(3-пиридинил)фенил]бензолацетамид (соединение A3)



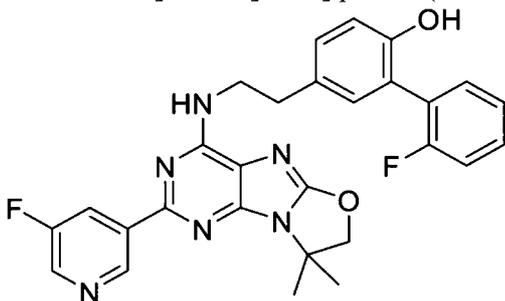
1-Метил-N-[2-метил-4-[2-(2-метилфенил)дiazенил]фенил]-1H-пирозол-5-карбоксамид (соединение A4)



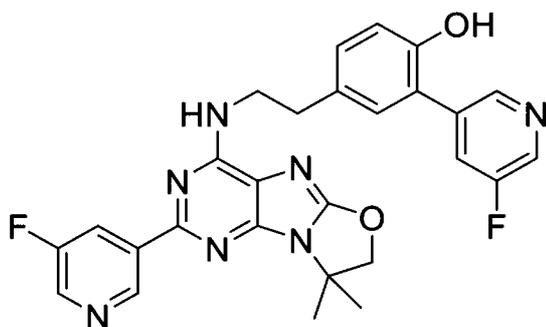
3-[5-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7H-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]-2-гидроксифенил]бензонитрил (соединение A5)



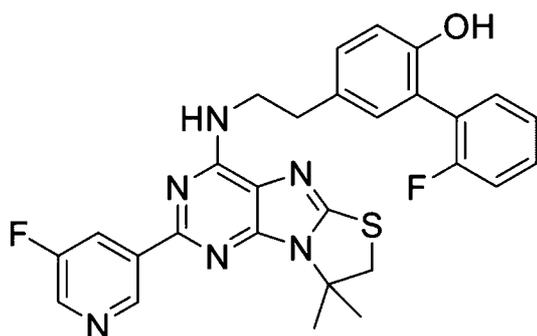
2-(2-фторфенил)-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7H-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенол (соединение A6)



2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7H-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенол (соединение A7)



2-(2-фторфенил)-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-
b][1,3]тиазол-4-ил]амино]этил]фенол (соединение А8)



[0102] Концентрация антагониста арилуглевородородного рецептора конкретно не ограничена, и она может быть надлежащим образом определена специалистом в данной области в зависимости от конкретного соединения. Его концентрация находится, например, в диапазоне от 1,0 нМ до 1000 мкМ, от 10 нМ до 100 мкМ, от 100 нМ до 100 мкМ или от 100 нМ до 10 мкМ, но она может выходить за пределы указанного диапазона, если достигается желаемый эффект.

[0103] Примеры ингибитора ROCK включают, но без ограничения, Y27632, Y39983, гидрохлорид фасудила, рипасудил, SLX-2119, RKI-1447, азаиндол 1, SR-3677, стауроспорин, дигидрохлорид H1152, AR-1 2286, INS-117548 и т.п. Концентрация ингибитора ROCK конкретно не ограничена, и она может быть надлежащим образом определена специалистом в данной области в зависимости от конкретного соединения. Его концентрация находится, например, в диапазоне от 1,0 нМ до 1,0 мМ, от 10 нМ до 0,1 мМ, от 100 нМ до 0,1 мМ или от 100 нМ до 0,01 мМ, но она может выходить за пределы указанного диапазона, если достигается желаемый эффект.

[0104] Тромбопоэтин включает тромбопоэтин (ТРО) и человеческий рекомбинантный тромбопоэтин. Примеры агониста рецептора ТРО включают, но без ограничения, ТА-316 и т.п. Концентрация ТРО и рекомбинантного ТРО человека конкретно не ограничена и может быть надлежащим образом определена специалистом в данной области. Концентрации ТРО и рекомбинантного ТРО человека находятся, например, в диапазоне от 0,5 нг/мл до 5 мкг/мл, предпочтительно от 5 до 500 нг/мл, и еще предпочтительнее - 50 нг/мл, но они могут выходить за пределы указанного диапазона, если достигается желаемый эффект.

Концентрация агониста рецептора TPO конкретно не ограничена, и она может быть соответствующим образом определена специалистом в данной области в зависимости от конкретного соединения. Его концентрация составляет, например, от 0,1 нг/мл до 1 мг/мл, предпочтительно - от 1 нг/мл до 100 мкг/мл, и еще более предпочтительно - от 10 нг/мл до 10 мкг/мл, но она может выходить за пределы указанного диапазона, если достигается желаемый эффект.

[0105] Примеры ингибитора ADAM включают, но без ограничения, КР-457 и т.п. Концентрация ингибитора ADAM конкретно не ограничена, и она может быть надлежащим образом определена специалистом в данной области в зависимости от конкретного соединения. Его концентрация находится, например, в диапазоне от 1,0 нМ до 1,0 мМ, предпочтительно - от 10 нМ до 0,1 мМ, и еще более предпочтительно - от 100 нМ до 0,1 мМ, но она может выходить за пределы указанного диапазона, если достигается желаемый эффект.

[0106] Соединение или его соль по изобретению могут быть включены в состав набора в комбинации с одним, двумя или более антагонистами арилуглеводородного рецептора, одним или двумя или более TPO или агонистами рецептора TPO, одним или двумя или более ингибиторами ROCK и/или один или два или более ингибиторов ADAM и т.п.

[0107] Время добавления в среду соединений, используемых в комбинации (присутствующих совместно с соединением или его солью по изобретению в среде), конкретно не ограничено, пока проявляется желаемый эффект. Соединения, используемые в комбинации, можно добавлять в среду до, после или одновременно с добавлением в среду соединения или его соли по изобретению. В случае получения иммортализованных мегакариоцитов путем принудительной экспрессии хотя бы одного гена, выбранного из группы, состоящей из гена рака, гена *polycomb* и гена-супрессора апоптоза в клетках, недифференцированных по сравнению с мегакариоцитами, с последующим продолжением процесса многоядерности иммортализованных мегакариоцитов путем прерывания принудительной экспрессии, предпочтительно добавлять соединения в среду после прекращения (в том числе одновременного прекращения) принудительной экспрессии.

[0108] Времени протекания вышеуказанной принудительной экспрессии конкретно не ограничено, и оно может быть надлежащим образом определено специалистом в данной области. Кроме того, клетки могут быть субкультивированы после принудительной экспрессии, и хотя нет конкретных ограничений в отношении периода времени от последнего раунда субкультивирования до дня прекращения принудительной экспрессии, это время может составлять, например, 1 день, 2 дня или 3 дня и более.

[0109] Когда соединение или его соль по изобретению добавляют в среду после прекращения принудительной экспрессии, несмотря на то, что период времени от прекращения принудительной экспрессии до дня добавления соединения или его соли по изобретению к среде особо не ограничивается, культивирование можно начинать в

присутствии соединения или его соли по изобретению в пределах, например, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней или 6 дней. Период времени культивирования клеток в присутствии соединения или его соли по изобретению также особо не ограничен. Обычно функциональные тромбоциты постепенно высвобождаются, начиная примерно с третьего дня после добавления в среду соединения или его соли по изобретению, и количество тромбоцитов увеличивается с увеличением количества дней культивирования. Период времени культивирования клеток в присутствии соединения или его соли по изобретению составляет, например, от 5 до 10 дней, но продолжительность культивирования может быть сокращена или увеличена. Соединение или его соль по изобретению можно добавлять в среду одним или несколькими добавлениями в течение периода культивирования.

[0110] Условия культивирования клеток могут быть такими же, как при обычном культивировании. Например, температура при культивировании может составлять от приблизительно 35°C до приблизительно 42°C, предпочтительно - от приблизительно 36°C до приблизительно 40°C, или еще более предпочтительно - от приблизительно 37°C до приблизительно 39°C, и культивирование можно проводить в присутствии 5% CO₂ и/или 20% O₂. Культивирование можно проводить путем статического культивирования или культивирования при встряхивании. Нет особых ограничений на скорость встряхивания в случае культивирования встряхиванием, и можно использовать скорость встряхивания, например, от 10 до 200 об/мин, или предпочтительно - от 30 до 150 об/мин.

[0111] Когда мегакариоциты и/или их клетки-предшественники приводят в контакт с соединением или его солью по изобретению, а затем культивируют, то получают зрелые мегакариоциты, а тромбоциты продуцируются из их цитоплазмы. Под созреванием мегакариоцитов здесь понимается способность мегакариоцитов становиться многоядерными и высвобождать тромбоциты.

[0112] Не существует конкретных ограничений в отношении среды, используемой при культивировании мегакариоцитов, и можно соответствующим образом использовать известную среду или среду, аналогичную ей, которая пригодна для получения тромбоцитов из мегакариоцитов. Например, среда, используемая для культивирования клеток животных, может быть использована как основная среда. Примеры основной среды включают среду IMDM, среду 199, минимальную эссенциальную среду Игла (EMEM), α MEM, среду Игла, модифицированную по Дульбекко (DMEM), среду Ham's F12, среду RPMI 1640, среду Фишера, среду Neurobasal (Life Technologies Corporation) и среду на основе их смеси.

[0113] Среда может содержать сыворотку или плазму, или может не содержать сыворотки. В случае использования сыворотки можно использовать эмбриональную телячью сыворотку (FBS) или человеческую сыворотку. При необходимости среда может содержать одно или несколько веществ, таких как альбумин, инсулин, трансферрин, селен, жирные кислоты, микроэлементы, 2-меркаптоэтанол, тиолглицерин, моноглицерин (MTG), липид, аминокислоты (такие как L-глутамин), аскорбиновую

кислоту, гепарин, заменимые аминокислоты, витамины, факторы роста, низкомолекулярные соединения, антибиотики, антиоксиданты, пировиноградная кислота, буферы, неорганические соли или цитокины. Цитокины представляют собой белки, которые способствуют гемопоэтической дифференцировке, и их примеры включают VEGF, TPO, агонист рецептора TPO, SCF, добавку инсулин-трансферрин-селенит (ITS), ингибиторы ADAM и т.п.

[0114] Используемые агенты и их количества, время добавления в среду, клетки-предшественники тромбоцитов, способы их культивирования, условия культивирования и т.п., описанные выше для агента, стимулирующего продукцию тромбоцитов, также как и способ продуцирования тромбоцитов, аналогичным образом применяются к другим вариантам осуществления настоящего изобретения (средства, применения, способы и т.д.).

[0115] Раскрытия всей патентной и непатентной литературы, цитируемые в настоящем описании, включены в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

[0116] ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение далее подробно поясняется со ссылками на Примеры испытаний, Справочные примеры и Примеры, которые не следует рассматривать как ограничивающие, и следует иметь в виду, что изобретение может быть изменено в пределах объема настоящего изобретения.

В описании настоящего изобретения могут быть использованы следующие сокращения и аббревиатуры.

[0117]

Сокращения	Расшифровка
REX	Номер справочного примера
EX	Номер примера
STR	Структурная формула
RProp	Способ получения (цифры указывают на то, что соединение было получено с использованием соответствующего исходного материала и таким же образом, как и соединение справочного примера, имеющего этот номер в качестве номера справочного примера)
Prop	Способ получения (цифры указывают на то, что соединение было получено с использованием соответствующего исходного материала и таким же образом, как и соединение в примере, имеющего этот номер в качестве номера примера)
Data/Данные	Данные о свойствах (ЯМР1: ^1H -ЯМР (в DMSO- d_6 δ (м.д.); ЯМР2: ^1H -ЯМР (в CDCl_3) δ (м.д.); MS: масс-спектр)
AcOEt	этилацетат

AcOH	уксусная кислота
AcOK	ацетат калия
AcONa	ацетат натрия
BBr ₃	трибромид бора
n-BuLi	н-бутиллитий
tBu ₃ P-HBF ₄	тетрафенилборат три-трет-бутилфосфония
(BPin) ₂	бис(пинаколато)дибор
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
COMU	гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолино-карбения
m-CPBA	м-хлорпероксибензойная кислота
CS ₂ CO ₃	карбонат цезия
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DHP	3,4-дигидро-2H-пиран
DIBAL	гидрид диизобутилалюминия
DIBOC	ди-трет-бутилдикарбонат
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	N, N-диметилацетамид
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	N, N-диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилазид
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этиловый спирт
HATU	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
HCl	хлористоводородная кислота
Hexane	н-гексан
HOBT	1-гидроксибензотриазол

IPA	2-пропанол
IPE	диизопропиловый эфир
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K ₃ PO ₄	трикалийфосфат
KHCO ₃	гидрокарбонат калия
KOH	гидроксид калия
KOtBu	трет-бутоксид калия
LAH	алюмогидрид лития
LDA	диизопропиламид лития
LHMDS	гексаметилдисилазид лития
LiOH	гидроксид лития
MeCN	ацетонитрил
MEK	2-бутанон
MeOH	метанол
NaBH ₄	боргидрид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaNH	гидрид натрия
NaHCCCh	гидрокарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOtBu	трет-бутоксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NHS	N-гидроксисукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
Pd/C	палладий на углеводе
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(tBu ₃ P) ₂	бис(три-трет-бутилфосфин)палладий
PdCl ₂ (dppf)·DCM	дихлорметановый аддукт [1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорида палладия(II)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия (II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
Pt/C	палладий на углеводе
PEG	полиэтиленгликоль
PPTS	p-толуолсульфонат пиридиния

TBAF	фторид тетра-н-бутиламмония
TCDI	1,1'-тиокарбонилдиимидазол
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TosMIC	тозилметилизоцианид
TPP	трифенилфосфин
WSC	3-этил-1-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ZCI	бензилхлорформиат

[0118] В следующих примерах указание «комнатная температура» обычно означает температуру от приблизительно 10°C до приблизительно 35°C. Соотношения, указанные для смешанных растворителей, являются объемными соотношениями при смешивании, если не указано иное. Обозначение «%» означает «мас.%», если не указано иное.

¹H ЯМР (спектр протонного ядерного магнитного резонанса) измеряли методом ЯМР с преобразованием Фурье (с использованием Bruker AVANCE III 400 (400 МГц) или Bruker AVANCE III HD (500 МГц)).

Масс-спектр (MS) измеряли с помощью установки LC/MS (ACQUITY UPLC-Class). Для ионизации использовали метод ESI. Данные показывают фактическое измеренное значение (найдено). Обычно регистрировали пики молекулярных ионов ([M+H]⁺, [M-H]⁻ и т.д.). В случае соли обычно регистрировали пик молекулярного иона или пик фрагмента иона в свободной форме.

В хроматографии на колонке с силикагелем, когда он обозначен как основной, использовали силикагель, связанный аминопропилсиланом.

Абсолютную конфигурацию соединения определяли известным методом рентгеноструктурного анализа (см., например, “Basic Course for Chemists 12, X-ray Crystal Structure Analysis” Shigeru Ohba and Shigenobu Yano, 1-st edition, 1999) или оценивали на основе эмпирического правила асимметричного эпоксицирования Ши (Waldemar Adam, Rainer T. Fell, Chantu R. Saha-Moller and Cong-Gui Zhao: Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397-401; Yuanming Zhu, Yong Tu, Hongwu Yu, Yian Shi: Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437-2440).

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ

[0119] Справочный пример 1

Синтез (E)-N-[2-(2-бромфенил)этил]-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-енамида

К раствору (E)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-еновой кислоты (25,0 мг) и 2-бромфенетиламина (19,8 мкл) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (40,2 мкл) и COMU (59,1 мг), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/AcOEt), получая целевое соединение (28 мг).

[0120] Справочный пример 2

Синтез 2-(2-аминоэтил)-N-этиланилина дигидрохлорида

К раствору трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтил)фенил]-N-этилкарбамата (180 мг) в EtOH (2 мл) добавляли 4 н. HCl/AcOEt (1 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали, остаток промывали и диспергировали с помощью AcOEt, получая целевое соединение (170 мг).

[0121] Справочный пример 3

Синтез трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтил)фенил]-N-этилкарбамата

К раствору трет-бутил-N-[2-(2-азидоэтил)фенил]-N-этилкарбамата (300 мг) в EtOH (3 мл) добавляли 10% Pd/C (50 мг), и смесь перемешивали в течение 3 часов в атмосфере водорода при комнатной температуре. Полученное твердое вещество фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали, получая целевое соединение (208 мг).

[0122] Справочный пример 4

Синтез трет-бутил-N-[2-(2-азидоэтил)фенил]-N-этилкарбамата

К раствору трет-бутил-N-[2-(2-азидоэтил)фенил]карбамата (1,0 г) в DMF (3 мл) добавляли NaN (0,18 г) и иодэтан (0,37 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а затем остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/AcOEt), получая целевое соединение (940 мг).

[0123] Справочный пример 6

Синтез гидрохлорида 2-(3-этокситиофен-2-ил)этанамин

К раствору трис(пентафторфенил)борана (14,7 мг) в DCM (2 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли раствор диэтилсилана (310 мкл) и 2-(3-этокситиофен-2-ил)ацетонитрила (160 мг) в DCM (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли 4 н. HCl/AcOEt (718 мкл), и твердый осадок собирали фильтрованием, получая целевое соединение (38 мг).

[0124] Справочный пример 7

Синтез 2-(3-этокситиофен-2-ил)ацетонитрила

К суспензии KOtBu (524 мг) в DME (4 мл) в атмосфере азота при -50°C добавляли по каплям раствор TosMIC (502 мг) в DME (3 мл), и туда же по каплям добавляли раствор 3-этокситиофен-2-карбальдегида (365 мг) в DME (3 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, к ней добавляли MeOH (10 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа с обратным холодильником при нагревании. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/AcOEt), получая целевое соединение (162 мг).

[0125] Справочный пример 8

Синтез (Е)-N-[2-(2-бром-5-фторфенил)этил]-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-енамида

К раствору (Е)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-еновой кислоты (25,0 мг) и 2-бром-5-фторфенетиламина (30,1 мг) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (40,2 мкл) и NATU (52,5 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), получая целевое соединение (43 мг).

[0126] Справочный пример 13

Синтез гидрохлорида 2-(2-пиримидин-2-илфенил)этанамин

К раствору трет-бутил-N-[2-(2-бромфенил)этил]карбамата (200 мг) в толуоле (4 мл) добавляли 2-трибутилстаннилпиримидин (232 мкл) и Pd(PPh₃)₄ (77,0 мг) в атмосфере аргона, и смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником при нагревании. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt). К раствору очищенного продукта в EtOH (1 мл) добавляли 4 н. HCl/АсОEt (0,5 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали, получая целевое соединение (76,0 мг).

[0127] Справочный пример 14

Синтез (Е)-N-[2-(3-бромтиофен-2-ил)этил]-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-енамида

К суспензионному раствору ЛАН (0,084 г) в THF (4 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям раствор 3-бром-2-[(Е)-2-нитроэтенил]тиофена (400 мг) в THF (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду (0,15 мл), 15% водный раствор NaOH (0,15 мл) и воду (0,45 мл). Смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. К раствору остатка в DCM (1 мл) добавляли (Е)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-еновую кислоту (40,0 мг), DIPEA (0,048 мл) и NATU (91,0 мг), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), получая целевое соединение (0,032 г).

[0128] Справочный пример 15

Синтез гидрохлорида 2-(3-тиофен-2-илтиофен-2-ил)этанамин

Смесь трет-бутил-N-[2-(3-бромтиофен-2-ил)этил]карбамата (57,0 мг), 2-тиофенбороновой кислоты (40,5 мг), PdCl₂(dppf)·DCM (7,6 мг), K₃PO₄ (79,0 мг) и 1,4-диоксан/вода (4/1) (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt). К раствору очищенного продукта в EtOH (0,5 мл) добавляли 4 н. HCl/АсОEt (0,5 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, получая целевое соединение (38,2 мг).

[0129] Справочный пример 19

Синтез гидрохлорида 2-(2-пиримидин-4-илфенил)этанамин

Смесь трет-бутил-N-[2-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]карбамата (150 мг), гидрохлорида 4-хлорпиримидина (98,0 мг), PdCl₂(dppf)·DCM (35,3 мг), K₃PO₄ (183 мг) и DME/вода (4/1) (2 мл) в атмосфере азота перемешивали в течение ночи с обратным холодильником при нагревании. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt). К раствору очищенного продукта в EtOH (1 мл) добавляли 4 н. HCl/АсОEt (0,5 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали, получая целевое соединение (55,0 мг).

[0130] Справочный пример 20

Синтез (Е)-3-(7-метокси-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)проп-2-еновой кислоты

К раствору 7-метокси-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (420 мг) в АсОН (3 мл) добавляли гексаметилентетрамин (265 мг), и смесь перемешивали при 100°C в течение 6 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и смесь экстрагировали АсОEt. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток суспендировали в DCM (3 мл). К смеси добавляли DIBOC(439 мкл) и DMAP (23,1 мг), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt).

К раствору этилдиэтилфосфонацетата (113 мкл) в THF (3 мл) добавляли NaN (22,7 мг), и смесь перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор вышеуказанного очищенного продукта (104 мг) в THF (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали АсОEt. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt).

К раствору очищенного продукта (104 мг) в смеси THF-МеОН-вода (1:1:1) (6 мл) добавляли 5 н. водный раствор NaOH (240 мкл), и смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником при нагревании. Реакционную смесь концентрировали, и к остатку добавляли 1 н. водный раствор HCl для его нейтрализации. Твердый осадок собирали фильтрованием, получая целевое соединение (48,0 мг).

[0131] Справочный пример 22

Синтез (Е)-3-(4-метоксииндол-1-ил)проп-2-еновой кислоты

К раствору 4-метоксииндола (300 мг) в DMF (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (996 мг) и этилпропионат (248 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали АсОEt. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt). К раствору очищенного продукта в смеси THF-трет-бутанол-вода (1:1:0,5) (9 мл) добавляли 5 н. водный раствор NaOH (636 мкл), и смесь

перемешивали в течение 3 часов с обратным холодильником при нагревании. Реакционную смесь концентрировали, и к остатку добавляли 1 н. водный раствор HCl. Твердый осадок собирали фильтрованием, получая целевое соединение (212 мг).

[0132] Справочный пример 23

Синтез (E)-3-(8-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)проп-2-еновой кислоты

К раствору этилдиэтилфосфонацетата (378 мкл) в THF (5 мл) добавляли NaN (76,0 мг), и смесь перемешивали в течение 1 часа. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор 8-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида (280 мг) в THF (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток промывали IPE. К раствору очищенного продукта в смеси THF-MeOH-вода (1:1:1) (6 мл) добавляли 5 н. водный раствор NaOH (804 мкл), и смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником при нагревании. Реакционную смесь концентрировали, и к остатку добавляли 5 н. водный раствор HCl для придания ему слабой кислотности. Твердый осадок собирали фильтрованием, получая целевое соединение (212 мг).

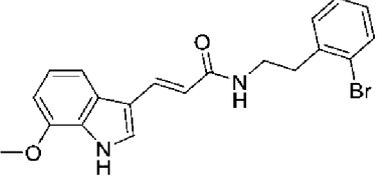
[0133] Справочный пример 26

Синтез гидрохлорида 2-[2-(5-фторпиримидин-2-ил)фенил]этанамин

Смесь трет-бутил-N-[2-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]карбамата (222 мг), 2-хлор-5-фторпиримидина (118 мкл), Pd(tBu₃P)₂ (16,3 мг), K₃PO₄ (271 мг) и 1,4-диоксан/вода (4/1) (2,5 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/AcOEt). К раствору очищенного продукта в EtOH (1 мл) добавляли 4 н. HCl/AcOEt (0,5 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали, получая целевое соединение (128 мг).

[0134] Соединения Справочных примеров 5, 9-12, 16-18, 21, 24, 25, 27 и 28 получали тем же способом, что и в Справочных примерах 1-4, 6-8, 13-15, 19, 20, 22, 23 и 26. Структурные формулы и физико-химические данные соединений Справочных примеров 1-28 показаны в Таблицах 1-1-1-5.

[0135] Таблица 1-1

REX	STR	RProp	Данные
1		1	ЯМР2 (500 МГц); 8,65 (1H, с), 7,86 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,56 (1H, дд, J=7,8, 1,1 Гц), 7,45 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,41 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,31-7,21 (2H, м), 7,17-7,07 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,36 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,64 (1H, т, J=6,0 Гц), 3,96 (3H, с), 3,73-3,65 (2H, м), 3,06 (2H, т, J=7,0 Гц).

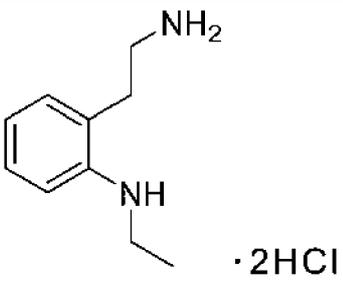
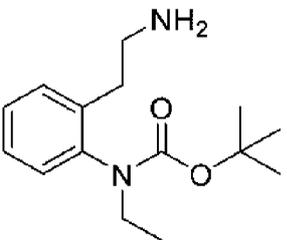
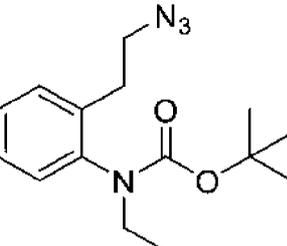
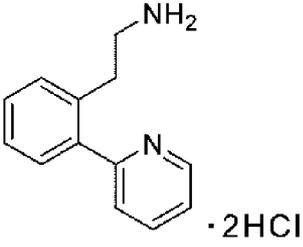
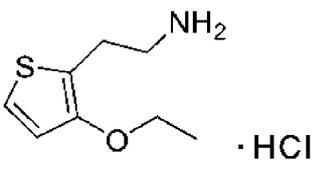
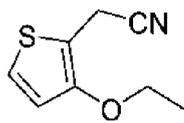
2		2	ЯМР2 (500 МГц); 11,13 (2H, с), 8,30 (3H, с), 7,68 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,44-7,35 (2H, м), 7,32-7,26 (1H, м), 3,50-3,26 (6H, м), 1,48-1,38 (3H, м).
3		3	ЯМР2 (500 МГц); 7,29-7,19 (3H, м), 7,06-7,02 (1H, м), 3,94-3,72 (1H, м), 3,30-3,19 (1H, м), 2,99-2,93 (2H, м), 2,79-2,58 (2H, м), 1,60-1,05 (12H, м). MS m/z 265,32 (M+1).
4		4	ЯМР2 (500 МГц); 7,34-7,01 (4H, м), 3,93-3,64 (1H, м), 3,64-3,26 (3H, м), 2,92-2,73 (2H, м), 1,57-1,10 (12H, м).
5		13	MS m/z 199,20 (M+1).
6		6	ЯМР1 (500 МГц); 8,00 (3H, с), 7,32 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,99 (1H, д, J=5,5 Гц), 4,04 (2H, кв, J=7,0 Гц), 2,93 (4H, с), 1,28 (3H, т, J=7,0 Гц).

Таблица 1-2

REX	STR	RProp	Данные
7		7	ЯМР2 (500 МГц); 7,15 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,80 (1H, д, J=5,6 Гц), 4,09 (2H, кв, J=7,0 Гц), 3,76 (2H, с), 1,38 (3H, т, J=7,0 Гц).

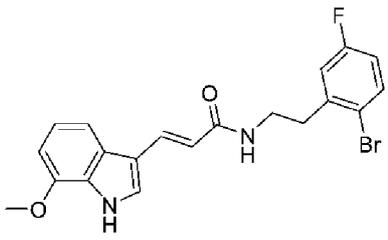
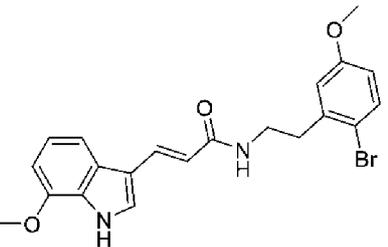
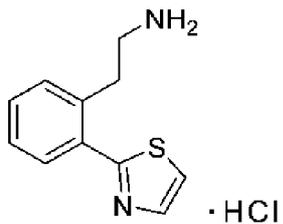
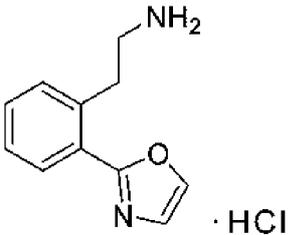
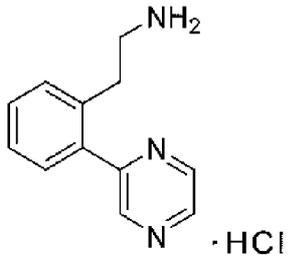
8		8	ЯМР2 (500 МГц); 8,63 (1H, с), 7,86 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,7, 5,3 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,42 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,14 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,02 (1H, дд, J=9,2, 3,0 Гц), 6,87-6,81 (1H, м), 6,72 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,37 (1H, д, J=15,5 Гц), 5,67-5,61 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,71-3,64 (2H, м), 3,04 (2H, т, J=7,0 Гц).
9		8	ЯМР2 (500 МГц); 8,67 (1H, с), 7,86 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,48-7,39 (3H, м), 7,14 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,82 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,71 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,67 (1H, дд, J=8,8, 3,0 Гц), 6,36 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,67 (1H, т, J=6,0 Гц), 3,96 (3H, с), 3,75 (3H, с), 3,71-3,64 (2H, м), 3,02 (2H, т, J=7,0 Гц).
10		13	MS m/z 205,19 (M+1).
11		13	MS m/z 189,21 (M+1).

Таблица 1-3

REX	STR	RProp	Данные
12		13	MS m/z 200,26 (M+1).

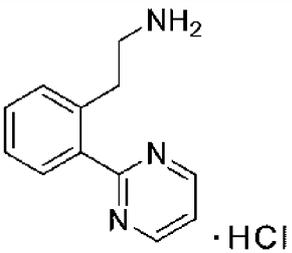
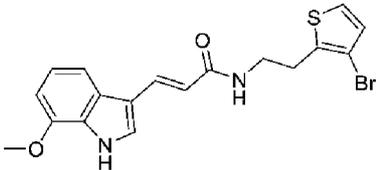
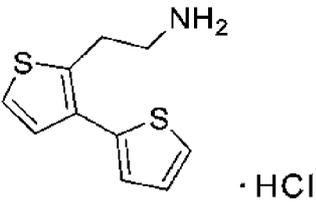
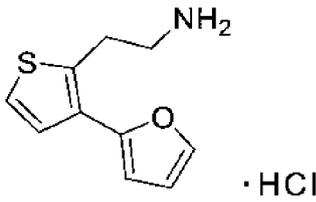
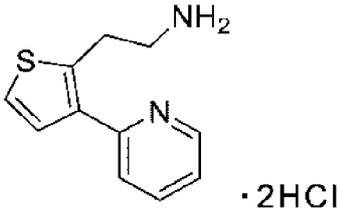
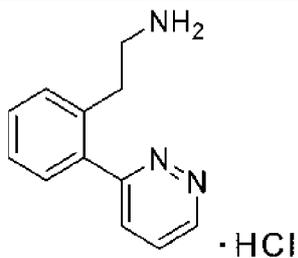
13		13	ЯМР1 (500 МГц); 8,97 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,11 (3H, с), 7,86 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,55-7,45 (2H, м), 7,45-7,39 (2H, м), 3,17-3,03 (4H, м). MS m/z 200,22 (M+1).
14		14	ЯМР2 (500 МГц); 8,67 (1H, с), 7,85 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,49-7,40 (2H, м), 7,20-7,12 (2H, м), 6,96 (1H, д, J=4,9 Гц), 6,72 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,37 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,72 (1H, т, J=6,1 Гц), 3,96 (3H, с), 3,71-3,64 (2H, м), 3,11 (2H, т, J=6,7 Гц).
15		15	ЯМР1 (500 МГц); 8,00 (3H, с), 7,61 (1H, дд, J=5,1, 1,2 Гц), 7,52 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,28 (1H, дд, J=3,6, 1,2 Гц), 7,22 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,1, 3,6 Гц), 3,30-3,23 (2H, м), 3,09-3,01 (2H, м).
16		15	ЯМР1 (500 МГц); 8,01 (3H, с), 7,73 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,49 (1H, д, J=5,3 Гц), 7,33 (1H, д, J=5,3 Гц), 6,76 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,62 (1H, дд, J=3,4, 1,8 Гц), 3,35-3,28 (2H, м), 3,09-3,01 (2H, м).
17		13	ЯМР1 (500 МГц); 8,73 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,16 (3H, с), 8,12-8,05 (1H, м), 7,84 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,58 (1H, д, J=5,3 Гц), 7,55-7,51 (1H, м), 7,46 (1H, д, J=5,3 Гц), 3,41-3,36 (2H, м), 3,16-3,06 (2H, м).

Таблица 1-4

REX		RProp	Данные
18		19	MS m/z 200,19 (M+1).

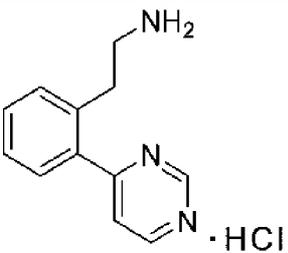
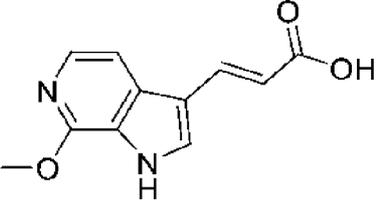
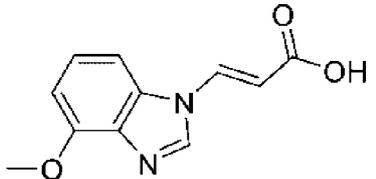
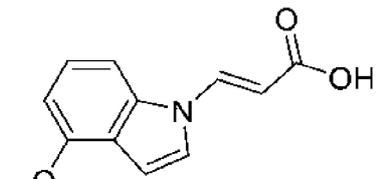
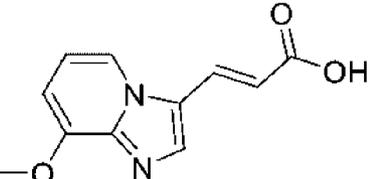
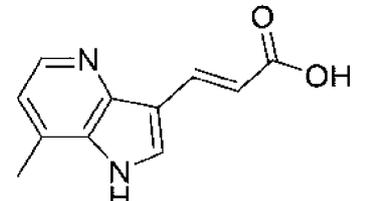
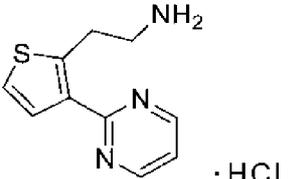
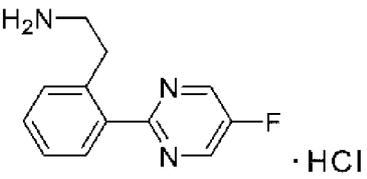
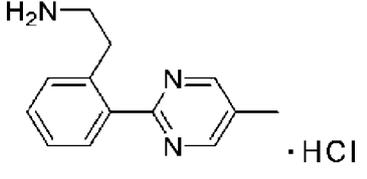
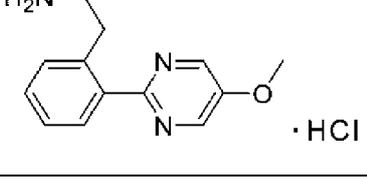
19		19	MS m/z 200,19 (M+1).
20		20	ЯМР1 (500 МГц); 12,51-11,50 (2H, м), 7,97 (1H, с), 7,81-7,75 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=5,7 Гц), 6,33 (1H, д, J=16,0 Гц), 4,03 (3H, с).
21		22	ЯМР1 (400 МГц); 12,51 (1H, с), 8,71 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=14,4 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,1 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,50 (1H, д, J=14,4 Гц), 3,96 (3H, с).
22		22	ЯМР1 (400 МГц); 12,15 (1H, шир.с), 8,23 (1H, д, J=14,0 Гц), 7,85 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,41 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,23 (1H, т, J=8,1 Гц), 6,79-6,71 (2H, м), 6,24 (1H, д, J=14,0 Гц), 3,89 (3H, с).
23		23	ЯМР1 (500 МГц); 12,35 (1H, с), 8,43 (1H, д, J=6,8 Гц), 8,18 (1H, с), 7,91 (1H, д, J=15,9 Гц), 6,98 (1H, т, J=7,2 Гц), 6,84 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,52 (1H, д, J=15,9 Гц), 3,95 (3H, с).
24		20	ЯМР1 (400 МГц); 12,15-11,76 (2H, м), 8,33 (1H, д, J=4,7 Гц), 8,05 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,76 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,11 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,04 (1H, д, J=4,8 Гц), 2,50 (3H, с).

Таблица 1-5

REX		RProp	Данные
25		13	ЯМР1 (500 МГц); 8,89 (2H, д, J=4,8 Гц), 7,95 (3H, с), 7,75 (1H, д, J=5,3 Гц), 7,51 (1H, д, J=5,3 Гц), 7,41 (1H, т, J=4,9 Гц),

			3,62-3,55 (2H, м), 3,19-3,11 (2H, м).
26		26	ЯМР1 (500 МГц); 9,05 (2H, с), 8,12 (3H, с), 7,82 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,52-7,38 (3H, м), 3,14-2,99 (4H, м).
27		26	ЯМР1 (500 МГц); 8,81 (2H, с), 8,13 (3H, с), 7,85-7,80 (1H, м), 7,50-7,37 (3H, м), 3,17-3,02 (4H, м), 2,35 (3H, с).
28		26	ЯМР1 (500 МГц); 8,70 (2H, с), 7,99 (3H, с), 7,83-7,75 (1H, м), 7,48-7,36 (3H, м), 3,98 (3H, с), 3,15-3,02 (4H, м).

ПРИМЕРЫ

[0136] Пример 10

Синтез (E)-N-[2-[2-(циклопропилметокси)фенил]этил]-3-(7-метокси-1-метилиндол-3-ил)-N-метилпроп-2-енамида

К раствору (E)-N-[2-[2-(циклопропилметокси)фенил]этил]-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)-N-метилпроп-2-енамида (25,0 мг) в DMF (1 мл) добавляли иодметан (5,80 мкл) и Cs₂CO₃ (40,3 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/AcOEt), получая целевое соединение (23,0 мг).

[0137] Пример 17

Синтез (E)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[2-(2-пиримидин-2-илфенил)этил]проп-2-енамида

К раствору (E)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-еновой кислоты (30,0 мг) и гидрохлорида 2-(2-пиримидин-2-илфенил)этанамина (71,6 мг) в DCM (3 мл) добавляли DIPEA (96,0 мкл) и COMU (71,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/AcOEt), получая целевое соединение (40 мг).

[0138] Пример 19

Синтез (E)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[2-(2-тиофен-2-илфенил)этил]проп-2-енамида

Смесь (E)-N-[2-(2-бромфенил)этил]-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-енамида (30,0 мг), 2-тиофенбороновой кислоты (12,5 мг), PdCl₂(dppf)·DCM (3,1 мг), K₃PO₄ (31,9 мг) и 1,4-диоксан/вода (4/1) (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 6 часов. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), получая целевое соединение (24,7 мг).

[0139] Пример 24

Синтез (E)-3-(1-ацетил-7-метоксииндол-3-ил)-N-[2-(2-фенилфенил)этил]проп-2-енамида

К раствору (E)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[2-(2-фенилфенил)этил]проп-2-енамида (25,0 мг) в DCE (0,6 мл) добавляли TEA (0,050 мл), DMAP (7,2 мг) и уксусный ангидрид (0,011 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt). К раствору очищенного продукта в DCE (0,6 мл) добавляли TEA (0,050 мл), DMAP (3,0 мг) и уксусный ангидрид (0,011 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), получая целевое соединение (20,2 мг).

[0140] Пример 25

Синтез (E)-3-(1-бензоил-7-метоксииндол-3-ил)-N-[2-(2-фенилфенил)этил]проп-2-енамида

К раствору (E)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[2-(2-фенилфенил)этил]проп-2-енамида (19,7 мг) в DCE (0,6 мл) добавляли TEA (0,039 мл), DMAP (5,7 мг) и бензоилхлорид (0,011 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), получая целевое соединение (22,2 мг).

[0141] Пример 29

Синтез (E)-N-[2-(2-этоксипиридин-3-ил)этил]-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-енамида

К смеси 2-(2-этоксипиридин-3-ил)ацетонитрила (140 мг), NaBH₄ (140 мг) и THF (3 мл) при 0°C добавляли TFA (0,28 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду и насыщенный водный раствор NaHCO₃, и смесь экстрагировали АсОEt. Органический слой концентрировали. К раствору остатка в DCM (1 мл) добавляли (E)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-еновую кислоту (30,0 мг), DIPEA (0,036 мл) и NATU (68,3 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), получая целевое соединение (10,8 мг).

[0142] Пример 45

Синтез (E)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[2-(3-пиримидин-2-илтиофен-2-ил)этил]проп-2-енамида

К раствору гидрохлорида 2-(3-пиримидин-2-илтиофен-2-ил)этанамина (16,2 мг) в DCM (0,6 мл) добавляли DIPEA (82,0 мкл), (E)-3-(7-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-еновую кислоту (15,0 мг) и NATU (33,1 мг), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), получая целевое соединение (11,8 мг).

[0143] Пример 47

Синтез (E)-3-(1H-индол-3-ил)-N-[2-(2-пиримидин-2-илфенил)этил]проп-2-енамида

К раствору гидрохлорида 2-(2-пиримидин-2-илфенил)этанамина (45,0 мг) в DCM (0,6 мл) добавляли DIPEA (128 мкл), (E)-3-(1H-индол-3-ил)проп-2-еновую кислоту (27,5 мг) и NATU (72,6 мг), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt/MeOH), получая целевое соединение (36,1 мг).

[0144] Соединения Примеров 1-9, 11-16, 18, 20-23, 26-28, 30-44, 46 и 48-59 получали таким же образом, как в Примерах 10, 17, 19, 24, 25, 29, 45 и 47. Структурные формулы и физико-химические данные соединений Примеров 1-59 показаны в Таблицах 2-1-2-13.

Таблица 2-1

EX	STR	Prop	Данные
1		17	ЯМР2 (500 МГц); 8,72 (1H, с), 7,82 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,43 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,38 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,22-7,16 (2H, м), 7,12 (1H, т, J=8,0 Гц), 6,91 (1H, тд, J=7,4, 1,2 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,70 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,34 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,90 (1H, т, J=5,5 Гц), 3,95 (3H, с), 3,86 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,72-3,65 (2H, м), 2,95 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,38-1,28 (1H, м), 0,69-0,60 (2H, м), 0,41-0,34 (2H, м).
2		19	ЯМР2 (400 МГц); 8,60 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,48-7,21 (11H, м), 7,15 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,75-6,68 (1H, м), 6,24 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,39-5,31 (1H, м), 3,96 (3H, с), 3,52-3,43 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=7,1 Гц).

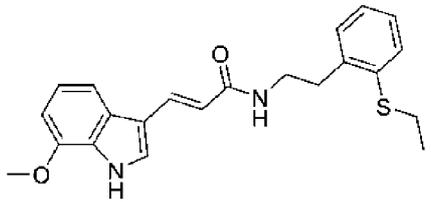
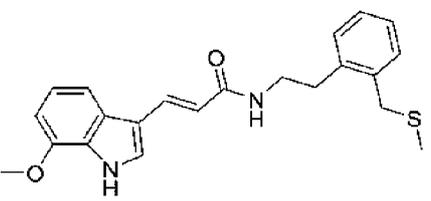
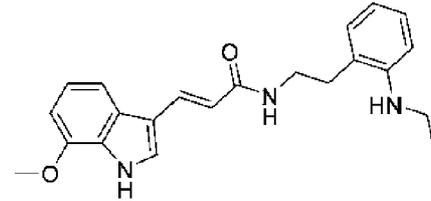
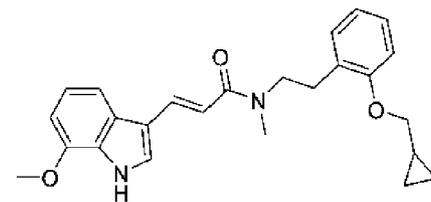
3		17	<p>ЯМР2 (500 МГц); 8,64 (1H, с), 7,84 (1H, д, J = 15,6 Гц), 7,45 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,40 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,34-7,31 (1H, м), 7,25-7,18 (2H, м), 7,18-7,10 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,35 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,69 (1H, т, J=5,8 Гц), 3,96 (3H, с), 3,72-3,65 (2H, м), 3,06 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,95 (2H, кв, J=7,3 Гц), 1,34 (3H, т, J=7,4 Гц).</p>
4		17	<p>ЯМР2 (500 МГц); 8,67 (1H, с), 7,84 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,43 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,39 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,29-7,09 (5H, м), 6,70 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,36 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,99-5,93 (1H, м), 3,95 (3H, с), 3,78 (2H, с), 3,75-3,68 (2H, м), 3,01 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,09 (3H, с).</p>

Таблица 2-2

EX	STR	Prop	Данные
5		17	<p>ЯМР2 (500 МГц); 8,66 (1H, с), 7,86 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,45 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,40 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,20-7,11 (2H, м), 7,03 (1H, дд, J=7,4, 1,6 Гц), 6,71 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,68-6,62 (2H, м), 6,38 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,93 (1H, т, J=6,1 Гц), 4,56 (1H, шир.с), 3,96 (3H, с), 3,58-3,50 (2H, м), 3,28-3,20 (2H, м), 2,84-2,77 (2H, м), 1,35 (3H, т, J=7,1 Гц).</p>
6		17	<p>ЯМР2 (500 МГц); 8,68-8,61 (1H, м), 8,02-7,79 (1H, м), 7,50-7,36 (2H, м), 7,24-7,10 (3H, м), 6,96-6,68 (4H, м), 3,97 (3H, с), 3,88-3,80 (2H, м), 3,77-3,71 (2H, м), 3,21-3,09 (3H, м), 3,07-2,93 (2H, м), 1,34-1,20 (1H, м), 0,68-0,53 (2H, м), 0,44-0,26 (2H, м).</p>

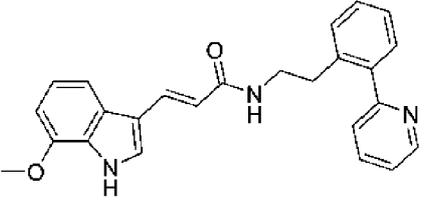
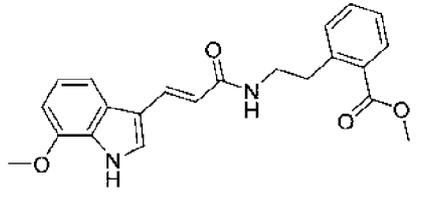
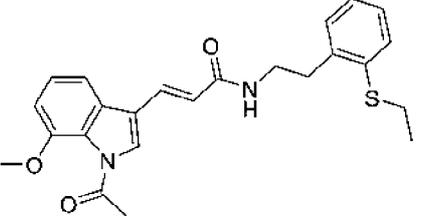
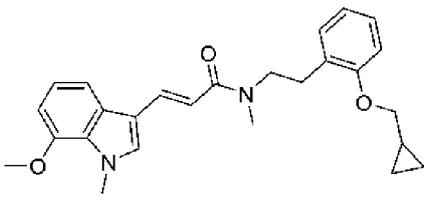
7		17 ЯМР2 (500 МГц); 8,94-8,89 (1H, м), 8,76-8,71 (1H, м), 8,61 (1H, с), 7,85 (1H, тд, J=7,7, 1,8 Гц), 7,77 (1H, д, J=15,8 Гц), 7,52 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,46-7,29 (7H, м), 7,07 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,68 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,47 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,94 (3H, с), 3,77-3,68 (2H, м), 2,92-2,86 (2H, м).
8		17 ЯМР2 (500 МГц); 8,65 (1H, с), 7,89 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,81 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,50-7,42 (2H, м), 7,40 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,34 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,29 (1H, тд, J=7,6, 1,3 Гц), 7,14 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,71 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,34 (1H, д, J=15,6 Гц), 6,29-6,23 (1H, м), 3,96 (3H, с), 3,93 (3H, с), 3,74-3,67 (2H, м), 3,22 (2H, т, J=6,8 Гц).

Таблица 2-3

EX	STR	Prop	Данные
9		25	ЯМР2 (500 МГц); 7,82 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,42 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,36-7,12 (5H, м), 6,90 (1H, д, J=7,9) Гц), 6,39 (1H, д, J=15,7 Гц), 5,73 (1H, т, J=5,9 Гц), 3,96 (3H, с), 3,72-3,65 (2H, м), 3,06 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,96 (2H, кв, J=7,4 Гц), 2,68 (3H, с), 1,34 (3H, т, J=7,3 Гц).
10		10	ЯМР2 (500 МГц); 7,96-7,75 (1H, м), 7,46-7,36 (1H, м), 7,24-7,06 (4H, м), 6,92-6,85 (1H, м), 6,83-6,71 (2H, м), 6,68 (1H, д, J=7,7 Гц), 4,05 (3H, с), 3,93 (3H, с), 3,88-3,81 (2H, м), 3,72 (2H, т, J=7,4 Гц), 3,18-3,06 (3H, м), 3,04-2,94 (2H, м), 1,36-1,23 (1H, м), 0,68-0,54 (2H, м), 0,42-0,28 (2H, м).

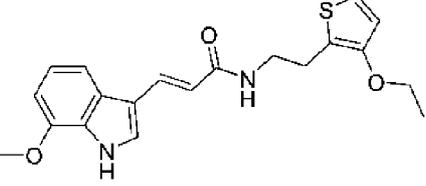
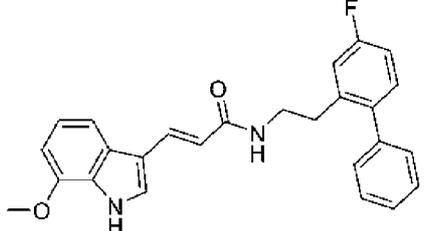
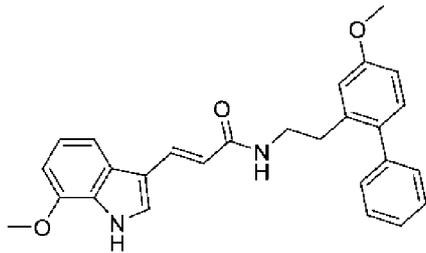
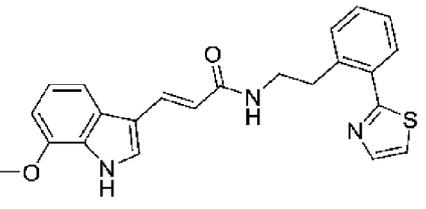
11		17	<p>ЯМР2 (500 МГц); 8,61 (1H, с), 7,83 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,40 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,14 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,04 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,83 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,71 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,36 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,98 (1H, т, J=5,6 Гц), 4,08 (2H, кв, J=7,0 Гц), 3,96 (3H, с), 3,66-3,59 (2H, м), 2,99 (2H, т, J=6,4 Гц), 1,40 (3H, т, J=7,0 Гц).</p>
12		19	<p>ЯМР2 (500 МГц); 8,60 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,46-7,34 (5H, м), 7,32-7,26 (2H, м), 7,20 (1H, дд, J=8,5, 5,9 Гц), 7,15 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,07 (1H, дд, J=9,8, 2,7 Гц), 6,98 (1H, тд, J=8,3, 2,7 Гц), 6,72 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,25 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,36 (1H, т, J=5,3 Гц), 3,96 (3H, с), 3,51-3,44 (2H, м), 2,88 (2H, т, J=7,1 Гц).</p>

Таблица 2-4

EX	STR	Prop	Данные
13		19	<p>ЯМР2 (500 МГц); 8,58 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,48-7,37 (4H, м), 7,37-7,28 (3H, м), 7,20-7,11 (2H, м), 6,90 (1H, д, J=2,6 Гц), 6,84 (1H, дд, J=8,4, 2,7 Гц), 6,72 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,25 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,36 (1H, т, J=5,3 Гц), 3,97 (3H, с), 3,84 (3H, с), 3,52-3,44 (2H, м), 2,89 (2H, т, J=7,1 Гц).</p>
14		17	<p>ЯМР2 (500 МГц); 8,58 (1H, с), 8,19 (1H, с), 7,98 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,75 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,60-7,54 (1H, м), 7,50-7,37 (4H, м), 7,37-7,28 (2H, м), 7,09 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,69 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,40 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,95 (3H, с), 3,79-3,72 (2H, м), 3,14-3,08 (2H, м).</p>

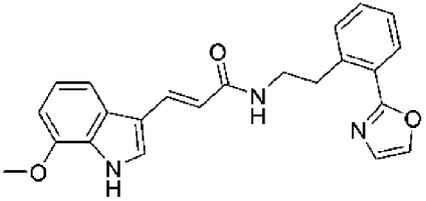
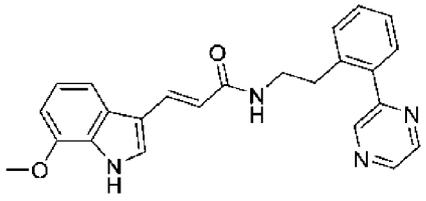
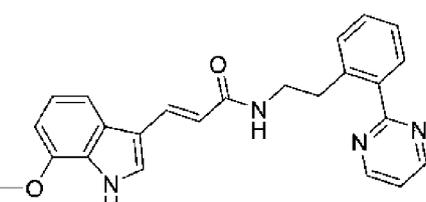
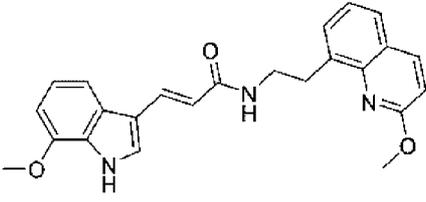
15		17	ЯМР2 (500 МГц); 8,62 (1H, с), 7,90 (1H, дд, J=7,7, 1,4 Гц), 7,80 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,75 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,46-7,30 (7H, м), 7,11 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,69 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,33 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,95 (3H, с), 3,80-3,73 (2H, м), 3,36-3,29 (2H, м).
16		17	ЯМР2 (500 МГц); 8,82 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,70-8,66 (1H, м), 8,66-8,61 (2H, м), 7,77 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,56-7,45 (3H, м), 7,44-7,34 (4H, м), 7,10 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,69 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,38 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,95 (3H, с), 3,75-3,68 (2H, м), 2,97-2,90 (2H, м).
17		17	ЯМР2 (500 МГц); 8,90 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,75 (1H, с), 7,85-7,77 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,48-7,33 (5H, м), 7,29 (1H, т, J=4,9 Гц), 7,08 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,68 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,35 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,94 (3H, с), 3,79-3,72 (2H, м), 3,11-3,05 (2H, м).

Таблица 2-5

EX	STR	Prop	Данные
18		45	ЯМР2 (500 МГц); 8,55 (1H, с), 8,02 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,72 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,64 (1H, дд, J=8,0, 1,5 Гц), 7,57-7,54 (1H, м), 7,41-7,32 (3H, м), 7,14 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,71 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,32-6,29 (1H, м), 6,25 (1H, д, J=15,7 Гц), 4,15 (3H, с), 3,96 (3H, с), 3,89-3,81 (2H, м), 3,46 (2H, т, J=6,4 Гц).

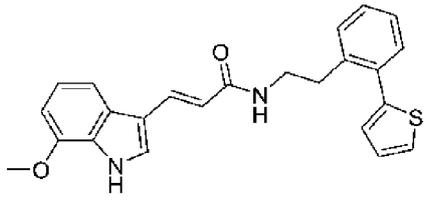
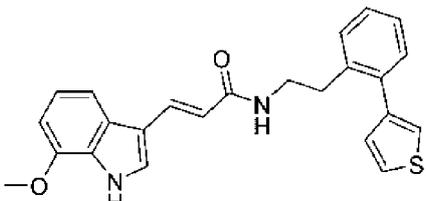
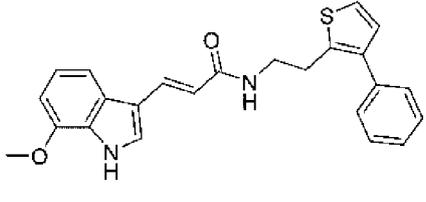
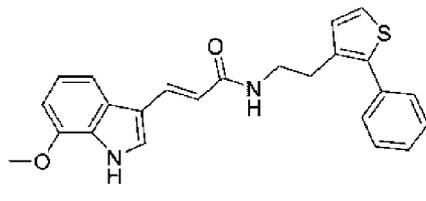
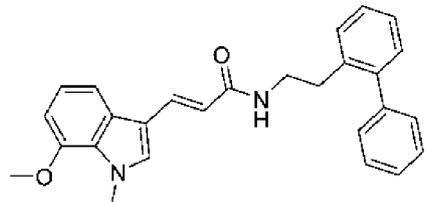
19		19	ЯМР2 (500 МГц); 8,59 (1H, с), 7,81 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,46-7,26 (7H, м), 7,18-7,07 (3H, м), 6,72 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,29 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,47 (1H, т, J=5,9 Гц), 3,97 (3H, с), 3,61-3,54 (2H, м), 3,05 (2H, т, J=7,1 Гц).
20		19	ЯМР2 (500 МГц); 8,61 (1H, с), 7,80 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,44 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,43-7,38 (2H, м), 7,37-7,23 (5H, м), 7,18-7,11 (2H, м), 6,72 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,27 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,43 (1H, т, J=5,6 Гц), 3,97 (3H, с), 3,56-3,48 (2H, м), 2,97 (2H, т, J=7,1 Гц).
21		19	ЯМР2 (500 МГц); 8,60 (1H, с), 7,79 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,47-7,36 (6H, м), 7,35-7,28 (1H, м), 7,22 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,16 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,06 (1H, д, J=5,1 Гц), 6,72 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,25 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,59-5,55 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,67-3,60 (2H, м), 3,19 (2H, т, J=6,7 Гц).
22		45	ЯМР2 (400 МГц); 8,58 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,50-7,39 (6H, м), 7,35-7,28 (2H, м), 7,15 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,05 (1H, д, J=5,2 Гц), 6,72 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,24 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,45 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,67-3,57 (2H, м), 2,99 (2H, т, J=7,0 Гц).

Таблица 2-6

EX	STR	Prop	Данные
23		10	ЯМР2 (500 МГц); 7,73 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,43-7,24 (10H, м), 7,14 (1H, с), 7,09 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,67 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,16 (1H, д, J=15,5 Гц), 5,34-5,28 (1H, м), 4,04 (3H, с), 3,92 (3H, с), 3,51-

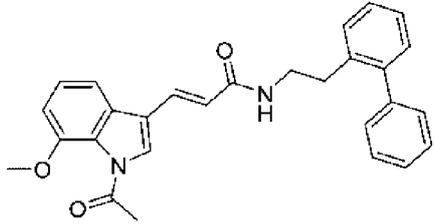
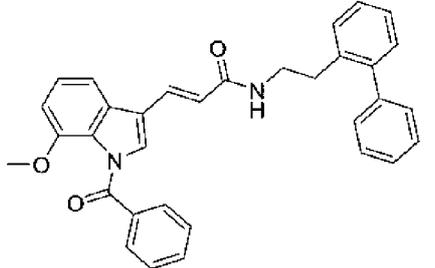
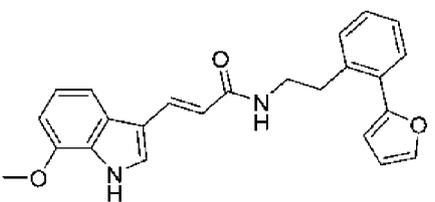
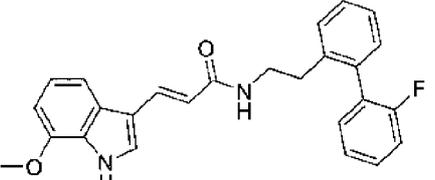
			3,43 (2H, м), 2,90 (2H, т, J=7,1 Гц).
24		24	ЯМР2 (500 МГц); 7,81 (1H, с), 7,68 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,47-7,22 (11H, м), 6,90 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,29 (1H, д, J=15,7 Гц), 5,41-5,37 (1H, м), 3,96 (3H, с), 3,51-3,43 (2H, м), 2,92 (2H, т, J=7,1 Гц), 2,67 (3H, с).
25		25	ЯМР2 (500 МГц); 7,79-7,73 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,65-7,57 (2H, м), 7,51-7,40 (5H, м), 7,39-7,22 (8H, м), 6,79 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,30 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,38 (1H, т, J=5,6 Гц), 3,57 (3H, с), 3,51-3,43 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=7,1 Гц).
26		19	ЯМР2 (500 МГц); 8,57 (1H, с), 7,83 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,63-7,56 (1H, м), 7,56-7,51 (1H, м), 7,44 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,40 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,34-7,23 (3H, м), 7,14 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,71 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,64-6,59 (1H, м), 6,52 (1H, дд, J=3,4, 1,8 Гц), 6,32 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,62-5,59 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,71-3,63 (2H, м), 3,13 (2H, т, J=7,0 Гц).
27		19	ЯМР2 (500 МГц); 8,57 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,45 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,41-7,10 (10H, м), 6,71 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,27 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,41-5,38 (1H, м), 3,96 (3H, с), 3,53-3,48 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=6,9 Гц).

Таблица 2-7

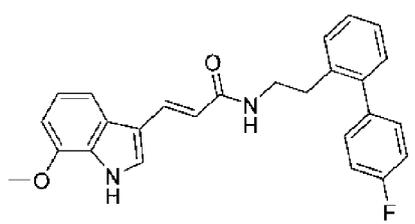
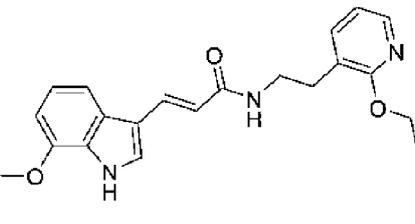
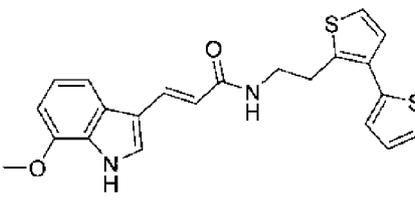
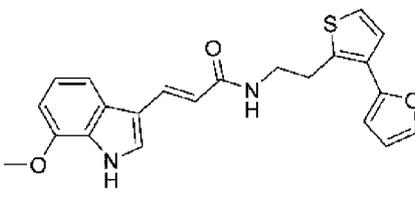
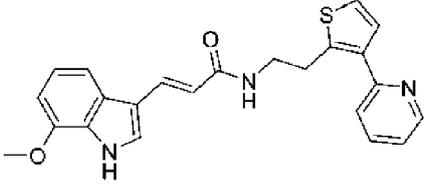
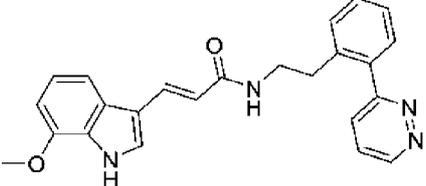
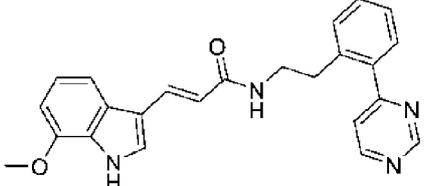
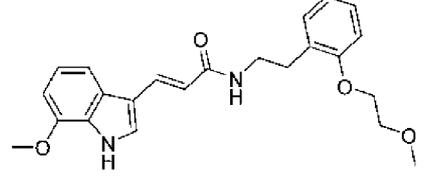
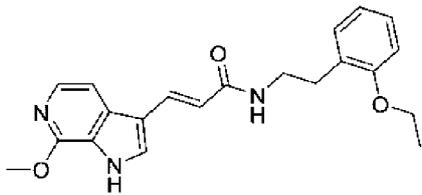
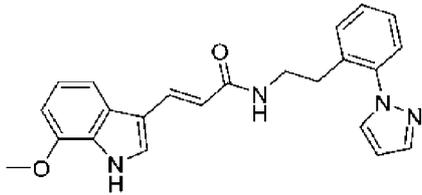
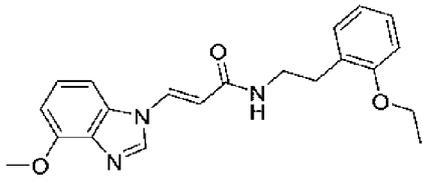
EX	STR	Prop	Данные
28		19	ЯМР2 (500 МГц); 8,57 (1H, с), 7,79 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,46-7,07 (11H, м), 6,72 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,26 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,39-5,35 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,52-3,44 (2H, м), 2,88 (2H, т, J=7,2 Гц).
29		29	ЯМР2 (500 МГц); 8,57 (1H, с), 8,05 (1H, дд, J=5,0, 1,9 Гц), 7,83 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,47-7,39 (3H, м), 7,14 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,83 (1H, дд, J=7,2, 5,0 Гц), 6,72 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,34 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,73-5,70 (1H, м), 4,43 (2H, кв, J=7,1 Гц), 3,97 (3H, с), 3,70-3,63 (2H, м), 2,88 (2H, т, J=6,7 Гц), 1,44 (3H, т, J=7,0 Гц).
30		17	ЯМР2 (500 МГц); 8,58 (1H, с), 7,82 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,45 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,41 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,28 (1H, дд, J=5,2, 1,2 Гц), 7,21-7,12 (4H, м), 7,08 (1H, дд, J=5,2, 3,5 Гц), 6,72 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,30 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,67-5,63 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,74-3,66 (2H, м), 3,29 (2H, т, J=6,7 Гц).
31		45	ЯМР2 (500 МГц); 8,58 (1H, с), 7,83 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,47-7,39 (3H, м), 7,24 (1H, д, J=5,3 Гц), 7,19-7,09 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,54 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,47 (1H, дд, J=3,4, 1,8 Гц), 6,31 (1H, д, J=15,7 Гц), 5,75-5,72 (1H, м), 3,96 (3H, с), 3,77-3,65 (2H, м), 3,35 (2H, т, J=6,7 Гц).

Таблица 2-8

EX	STR	Prop	Данные
32		45	ЯМР2 (500 МГц); 9,02 (1H, с), 8,75-8,70 (1H, м), 8,52 (1H, с), 7,82 (1H, тд, J=7,8, 1,8 Гц), 7,76 (1H, д, J=15,8 Гц), 7,59-7,54 (1H, м), 7,38-7,33 (2H, м), 7,33-7,27 (1H, м), 7,24 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,19 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,06 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,68 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,44 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,95 (3H, с), 3,79-3,72 (2H, м), 3,34-3,28 (2H, м).
33		17	ЯМР2 (500 МГц); 9,28-9,23 (1H, м), 8,56 (1H, с), 8,18-8,11 (1H, м), 7,80 (1H, д, J=15,8 Гц), 7,71 (1H, дд, J=8,5, 1,7 Гц), 7,68-7,62 (1H, м), 7,53 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,51 - 7,43 (2H, м), 7,43-7,32 (3H, м), 7,10 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,68 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,50 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,94 (3H, с), 3,78-3,71 (2H, м), 2,98-2,92 (2H, м).
34		17	ЯМР2 (500 МГц); 9,35 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,87 (1H, д, J=5,2 Гц), 8,65 (1H, с), 7,81-7,73 (2H, м), 7,55 (1H, дд, J=5,2, 1,4 Гц), 7,51-7,44 (2H, м), 7,44-7,33 (4H, м), 7,10 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,69 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,39 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,95 (3H, с), 3,77-3,70 (2H, м), 3,01-2,95 (2H, м).
35		17	ЯМР2 (400 МГц); 8,56 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,38 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,24-7,16 (2H, м), 7,13 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,93 (1H, тд, J=7,5, 1,1 Гц), 6,85 (1H, дд, J=8,6, 1,1 Гц), 6,71 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,48 (1H, д, J=15,6 Гц), 6,35-6,28 (1H, м), 4,22-4,16 (2H, м), 3,96 (3H, с), 3,89-3,83 (2H,

			м), 3,70-3,61 (2H, м), 3,49 (3H, с), 2,99-2,91 (2H, м).
--	--	--	---

Таблица 2-9

EX	STR	Prop	Данные
36		17	ЯМР2 (400 МГц); 8,79 (1H, с), 7,85 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,77 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,45 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,33-7,30 (1H, м), 7,24-7,15 (2H, м), 6,96-6,85 (2H, м), 6,30 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,87-5,81 (1H, м), 4,14-4,04 (5H, м), 3,73-3,62 (2H, м), 2,93 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,47 (3H, т, J=7,0 Гц).
37		17	ЯМР2 (500 МГц); 8,56 (1H, с), 7,81 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,77 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,74 (1H, с), 7,69-7,65 (1H, м), 7,49-7,39 (3H, м), 7,37 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,36-7,29 (1H, м), 7,28 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,12 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,69 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,51 (1H, т, J=2,2 Гц), 6,44 (1H, д, J=15,8 Гц), 3,95 (3H, с), 3,68-3,62 (2H, м), 2,81-2,74 (2H, м).
38		17	ЯМР2 (400 МГц); 8,10 (1H, д, J=13,9 Гц), 8,05 (1H, с), 7,31 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,27-7,13 (3H, м), 6,96-6,85 (2H, м), 6,79 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,16 (1H, д,

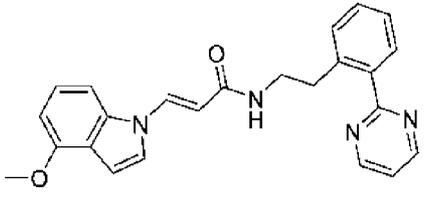
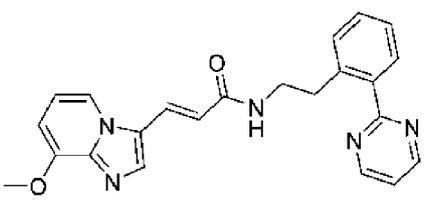
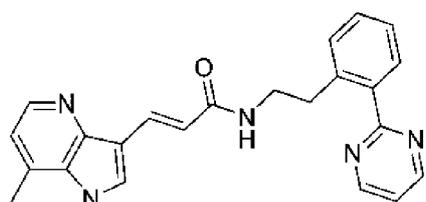
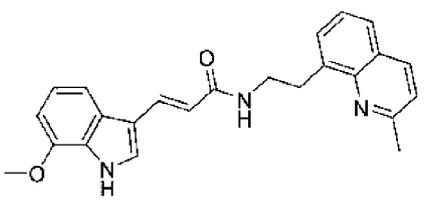
			J=13,9 Гц), 5,96-5,88 (1H, м), 4,09 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,04 (3H, с), 3,72-3,63 (2H, м), 2,93 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,46 (3H, т, J=7,0 Гц).
39		17	ЯМР2 (500 МГц); 8,91 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,16 (1H, д, J=13,7 Гц), 8,04 (1H, с), 7,80 (1H, дд, J=7,8, 1,4 Гц), 7,50-7,31 (4H, м), 7,24-7,18 (2H, м), 7,16 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,76 (1H, д, J=3,5 Гц), 6,64-6,59 (1H, м), 5,83 (1H, д, J=13,7 Гц), 3,94 (3H, с), 3,80-3,73 (2H, м), 3,10-3,04 (2H, м).

Таблица 2-10

EX	STR	Prop	Данные
40		45	ЯМР1 (400 МГц); 8,94 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,27 (1H, дд, J=7,0, 0,9 Гц), 8,17 (1H, т, J=5,5 Гц), 7,92 (1H, с), 7,76 (1H, дд, J=7,7, 1,4 Гц), 7,65 (1H, д, J=15,8 Гц), 7,52-7,32 (4H, м), 7,02-6,94 (1H, м), 6,82-6,77 (1H, м), 6,56 (1H, д, J=15,9 Гц), 3,95 (3H, с), 3,45-3,31 (2H, м), 3,13-3,05 (2H, м).
41		45	ЯМР2 (400 МГц); 9,33 (1H, с), 8,99 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,37 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,04 (1H, т, J=4,4 Гц), 7,80-7,75 (1H, м), 7,72 (1H, д, J=15,3 Гц), 7,50 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,49-7,28 (5H, м), 6,96 (1H, дд, J=4,8, 0,9 Гц), 3,80-3,71 (2H, м), 3,12-3,04 (2H, м), 2,51 (3H, с).
42		45	ЯМР2 (500 МГц); 8,57 (1H, с), 8,07 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,77-7,66 (2H, м), 7,62-7,57 (1H, м), 7,53-7,50 (1H, м), 7,46-7,38 (2H, м), 7,36-7,29 (2H, м), 7,13 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,71 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,29 (1H, д, J=15,6 Гц), 3,96 (3H, с).

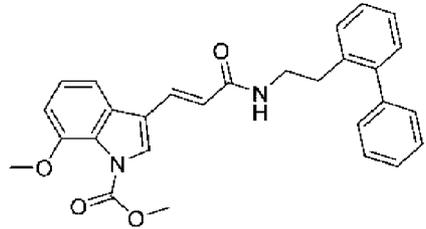
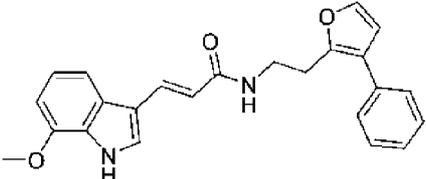
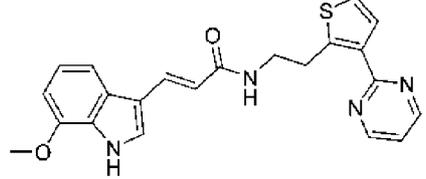
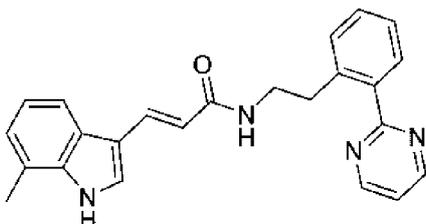
			с), 3,83-3,76 (2H, м), 3,54-3,48 (2H, м), 2,88 (3H, с).
43		25	ЯМР2 (400 МГц); 7,74 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,47-7,22 (11H, м), 6,91 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,29 (1H, д, J=15,7 Гц), 5,38 (1H, т, J=5,6 Гц), 4,02 (3H, с), 3,97 (3H, с), 3,52-3,42 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=7,1 Гц).
44		45	ЯМР2 (400 МГц); 8,58 (1H, с), 7,80 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,47-7,34 (7H, м), 7,28-7,23 (1H, м), 7,15 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,72 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,54 (1H, д, J=1,9 Гц), 6,26 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,70-5,66 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,79-3,69 (2H, м), 3,10 (2H, т, J=6,5 Гц).

Таблица 2-11

EX	STR	Prop	Данные
45		45	ЯМР2 (500 МГц); 8,83 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,58 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,70 (1H, д, J=5,3 Гц), 7,42-7,31 (3H, м), 7,24-7,18 (2H, м), 7,09 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,70 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,30 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,96 (3H, с), 3,84-3,77 (2H, м), 3,58-3,52 (2H, м).
46		45	ЯМР2 (500 МГц); 8,91 (2H, д, J=5,0 Гц), 8,51 (1H, с), 7,96-7,91 (1H, м), 7,82-7,74 (2H, м), 7,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,50-7,34 (4H, м), 7,31 (1H, т, J=4,9 Гц), 7,09 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,04 (1H, д, J=7,2 Гц), 6,38 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,80-3,73 (2H, м), 3,11-3,05 (2H, м), 2,49 (3H, с).

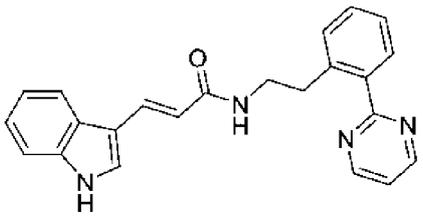
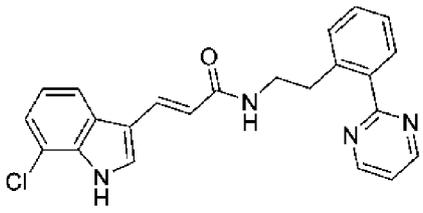
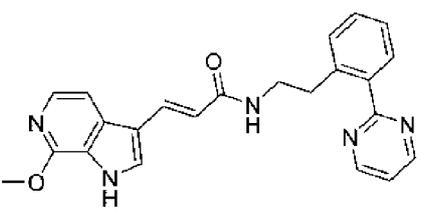
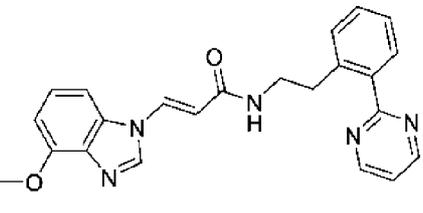
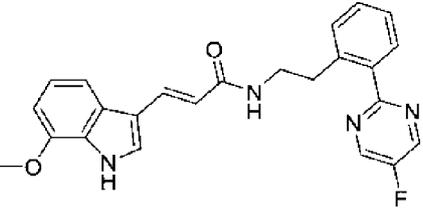
47		47	ЯМР2 (500 МГц); 8,91 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,52 (1H, с), 7,95-7,91 (1H, м), 7,83-7,74 (3H, м), 7,48-7,35 (5H, м), 7,32 (1H, т, J=4,9 Гц), 7,26-7,14 (2H, м), 6,38 (1H, д, J=15,6 Гц), 3,81-3,74 (2H, м), 3,11-3,05 (2H, м).
48		45	ЯМР2 (500 МГц); 8,91 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,64 (1H, с), 7,98-7,94 (1H, м), 7,83-7,77 (1H, м), 7,74 (1H, д, J=15,8 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,48-7,36 (4H, м), 7,33 (1H, т, J=4,9 Гц), 7,24 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,11 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,35 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,81-3,74 (2H, м), 3,11-3,05 (2H, м).
49		45	ЯМР2 (500 МГц); 8,92 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,76 (1H, с), 8,07-8,03 (1H, м), 7,83-7,77 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,50-7,32 (5H, м), 7,25 (1H, д, J=5,7 Гц), 6,33 (1H, д, J=15,7 Гц), 4,09 (3H, с), 3,81-3,74 (2H, м), 3,10-3,04 (2H, м).

Таблица 2-12

EX	STR	Prop	Данные
50		17	ЯМР1 (500 МГц); 8,94 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,53 (1H, с), 8,20 (1H, т, J=5,6 Гц), 8,06 (1H, д, J=14,2 Гц), 7,77 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,52-7,30 (6H, м), 6,90 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,60 (1H, д, J=14,3 Гц), 3,96 (3H, с), 3,45-3,38 (2H, м), 3,11 (2H, т, J=7,3 Гц).
51		17	ЯМР2 (500 МГц); 8,73 (2H, с), 8,63 (1H, с), 7,81-7,73 (2H, м), 7,50-7,33 (5H, м), 7,11 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,94-6,89 (1H, м), 6,70 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,30 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,95 (3H, с), 3,76-

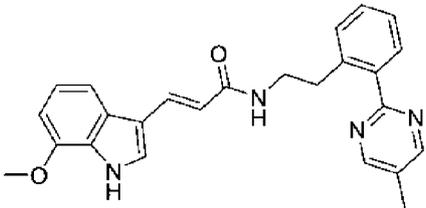
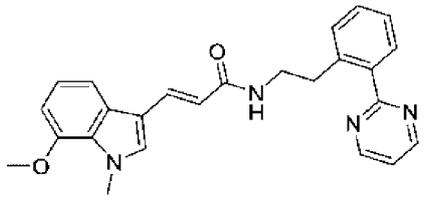
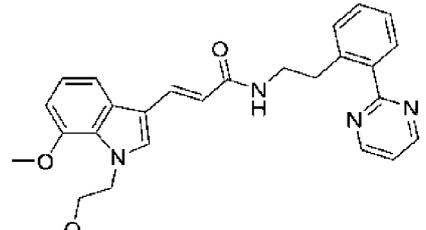
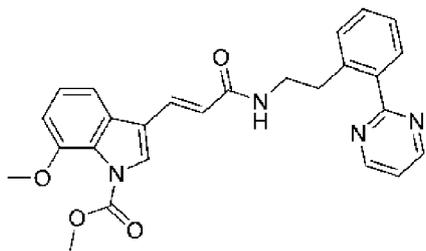
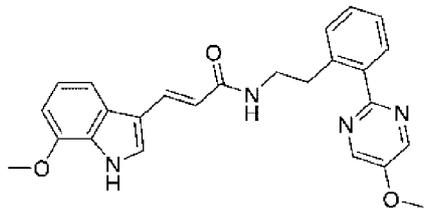
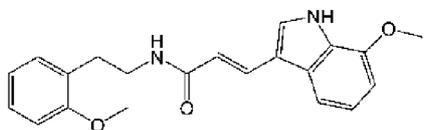
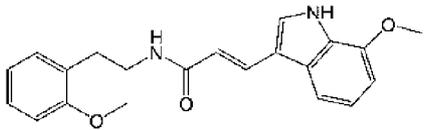
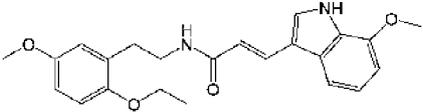
			3,69 (2H, м), 3,11 (2H, т, J=6,4 Гц).
52		17	ЯМР2 (500 МГц); 8,73 (2H, с), 8,65 (1H, с), 7,97-7,91 (1H, м), 7,79-7,71 (2H, м), 7,47-7,32 (5H, м), 7,08 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,69 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,35 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,95 (3H, с), 3,78-3,71 (2H, м), 3,10-3,03 (2H, м), 2,36 (3H, с).
53		10	ЯМР2 (500 МГц); 8,90 (2H, д, J=4,9 Гц), 7,79 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,74-7,67 (2H, м), 7,49-7,27 (5H, м), 7,11 (1H, с), 7,04 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,65 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,26 (1H, д, J=15,7 Гц), 4,02 (3H, с), 3,91 (3H, с), 3,78-3,71 (2H, м), 3,11-3,05 (2H, м).
54		10	ЯМР2 (500 МГц); 8,90 (2H, д, J=4,9 Гц), 7,80 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,75-7,66 (2H, м), 7,49 - 7,34 (4H, м), 7,30 (1H, т, J=4,9 Гц), 7,25 (1H, с), 7,05 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,67 (1H, д, J=7,8) Гц), 6,26 (1H, д, J=15,7 Гц), 4,52 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,92 (3H, с), 3,78-3,71 (2H, м), 3,68 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,27 (3H, с), 3,11-3,05 (2H, м).

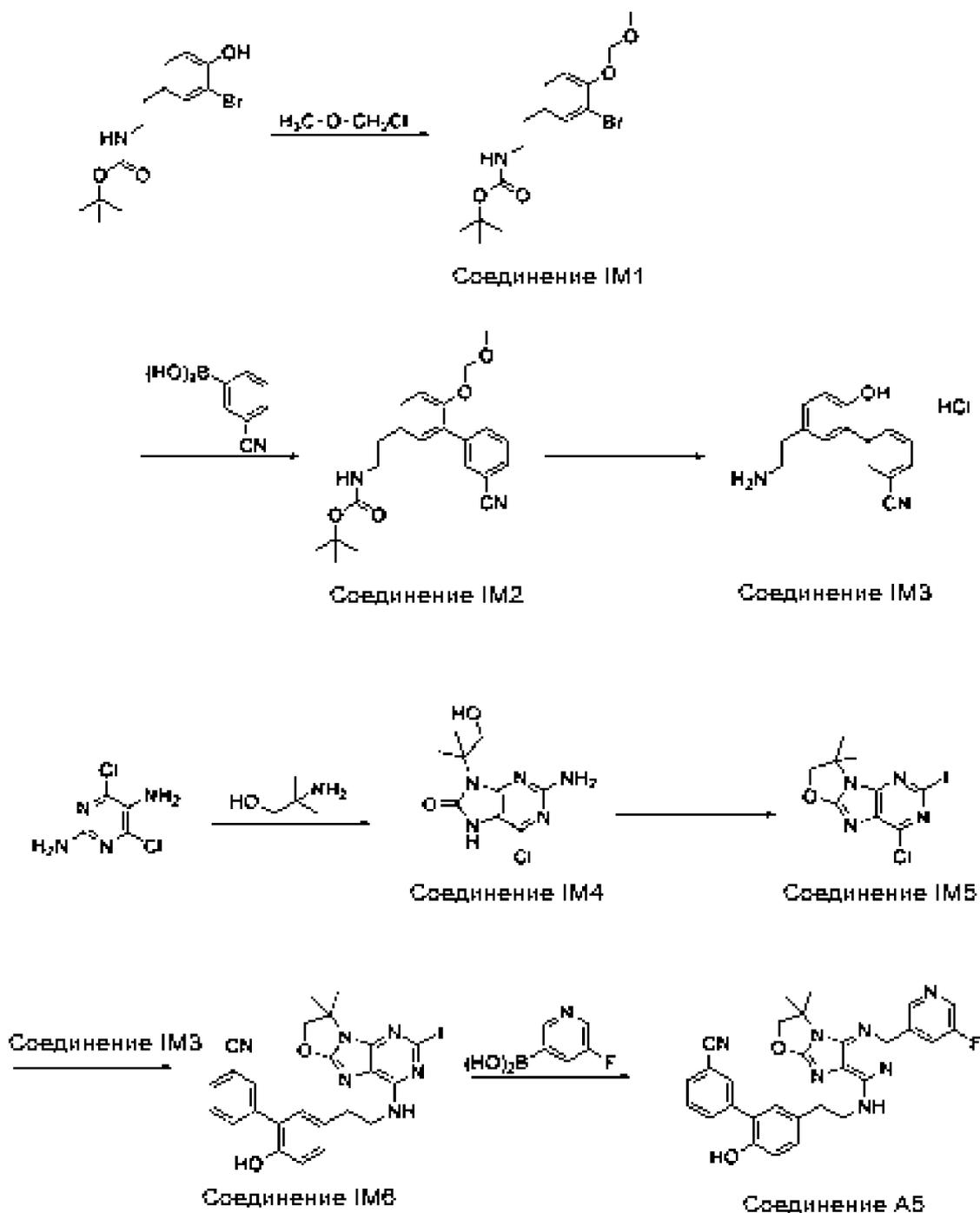
Таблица 2-13

EX	STR	Prop	Данные
55		25	ЯМР2 (500 МГц); 8,90 (2H, д, J=5,0 Гц), 8,10 (1H, м), 7,80 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,70 (1H, с), 7,65 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,49-7,30 (5H, м), 7,23 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,38 (1H, д, J=15,7 Гц), 4,01 (3H, с), 3,95 (3H, с), 3,80-3,73 (2H, м), 3,10-3,04 (2H, м).
56		45	ЯМР2 (500 МГц); 8,59-8,54 (3H, м), 7,79-7,61 (3H, м), 7,46-7,32 (5H, м), 7,09 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,69 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,36 (1H, д, J=15,7 Гц), 3,95 (3H, с), 3,91 (3H, с), 3,77-3,71 (2H, м), 3,07 (2H, т, J=6,2 Гц).
57		17	ЯМР2 (500 МГц); 8,61 (1H, с), 7,82 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,44 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,40 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,23 (1H, тд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,18 (1H, дд, J=7,4, 1,7 Гц), 7,13 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,95-6,86 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,33 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,73 (1H, т, J=5,6 Гц), 3,96 (3H, с), 3,86 (3H, с), 3,68-3,61 (2H, м), 2,92 (2H, т, J=6,7 Гц).
58		10	ЯМР2 (500 МГц); 7,77 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,40 (1H, дд, J=8,1, 0,8 Гц), 7,25-7,13 (3H, м), 7,08 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,91 (1H, тд, J=7,4, 1,1 Гц), 6,87 (1H, дд, J=8,2, 1,1 Гц), 6,67 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,25 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,78 (1H, т, J=5,5 Гц), 4,08 (2H, кв, J=6,9 Гц), 4,04 (3H, с), 3,92 (3H, с), 3,69-3,61 (2H, м), 2,92 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,47 (3H, т, J=7,0 Гц).

59		17 ЯМР2 (500 МГц); 8,65 (1H, с), 7,81 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,44 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,39 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,13 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,81 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,78-6,68 (3H, м), 6,33 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,91 (1H, т, J=5,5 Гц), 4,03 (2H, кв, J=7,0 Гц), 3,96 (3H, с), 3,75 (3H, с), 3,69-3,61 (2H, м), 2,90 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,45 (3H, т, J=7,0 Гц).
----	---	--

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ

[0146] Пример получения 1: Синтез 3-[5-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7H-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]-2-гидроксифенил]бензонитрила (соединение А5)



[0147] (1) Синтез трет-бутил-N-[2-[3-бром-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (соединение IM1)

К раствору трет-бутил-N-[2-(3-бром-4-гидроксифенил)этил]карбамата (9,40 г) в DCM (150 мл) при 0°C добавляли DIPEA (7,79 мл) и хлорметилметилэтер (2,94 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали, и затем остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), получая соединение IM1 (10,9 г).

ЯМР2 (500 МГц); 7,38 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,11-7,03 (2H, м), 5,22 (2H, с), 4,53 (1H, с), 3,52 (3H, с), 3,37-3,30 (2H, м), 2,72 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,44 (9H, с).

[0148] (2) Синтез трет-бутил-N-[2-[3-(3-цианофенил)-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (соединение IM2)

Смесь соединения IM1 (350 мг), 3-цианофенилбороновой кислоты (186 мг), K_3PO_4 (412 мг), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (39,7 мг) и 1,4-диоксан/вода (4/1) (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали, и затем остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), получая соединение IM2 (366 мг).

ЯМР2 (500 МГц); 7,83 (1H, т, J=1,7 Гц), 7,74 (1H, дт, J=7,9, 1,5 Гц), 7,61 (1H, дт, J=7,7, 1,4 Гц), 7,51 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,19-7,15 (2H, м), 7,12 (1H, с), 5,13 (2H, с), 4,57 (1H, с), 3,41-3,34 (5H, м), 2,79 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,43 (9H, с).

[0149] (3) Синтез гидрохлорида 3-[5-(2-аминоэтил)-2-гидроксифенил]бензонитрила (соединение IM3).

К раствору соединения IM2 (364 мг) в EtOH (2 мл) добавляли 4 н. HCl/АсОEt (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали, получая соединение IM3 (242 мг).

ЯМР1 (500 МГц); 9,81 (1H, с), 7,99 (1H, т, J=1,8 Гц), 7,97-7,88 (4H, м), 7,77 (1H, дт, J=7,7, 1,4 Гц), 7,62 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,24 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,11 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,09-2,98 (2H, м), 2,86-2,79 (2H, м).

[0150] (4) Синтез 2-амино-6-хлор-9-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-7H-пурин-8-она (соединение IM4).

Раствор 2,5-диамино-4,6-дихлорпиримидина (10,0 г) и 2-амино-2-метил-1-пропанола (11,7 мл) в NMP (10 мл) перемешивали в течение ночи при 140°C. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt/MeOH). К раствору продукта в THF (150 мл) при 0°C добавляли CDI (19,9 г), и смесь перемешивали в течение 1 часа. К смеси добавляли 50% водный раствор MeOH (300 мл) и 5 н. водный раствор NaOH (44,7 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли 5 н. водный раствор HCl, и твердый осадок собирали фильтрованием, получая соединение IM4 (10,9 г).

ЯМР1 (500 МГц); 11,16 (1H, с), 6,48 (2H, с), 4,87 (1H, т, J=6,6 Гц), 3,79 (2H, д, J=6,6 Гц), 1,60 (6H, с).

[0151] (5) Синтез 4-хлор-2-иод-8,8-диметил-7H-пурино[8,9-b][1,3]оксазола (соединение IM5).

К суспензионному раствору соединения IM4 (10,90 г) и трифенилфосфина (13,31 г) в THF (200 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (40% раствор в толуоле) (26,7 мл), и смесь перемешивали 2 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt). К раствору продукта в THF (200 мл) добавляли иодид меди(I) (8,06 г), диодметан (10,24 мл) и трет-бутилнитрит (7,55 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит,

и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), получая соединение IM5 (9,29 г).

ЯМР1 (500 МГц); 5,02 (2H, c), 1,68 (6H, c).

[0152] (6) Синтез 3-[2-гидрокси-5-[2-[(2-иод-8,8-диметил-7H-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил)амино]этил]фенил]бензонитрила (соединение IM6)

Суспензию соединения IM5 (150 мг), гидрохлорида 3-[5-(2-аминоэтил)-2-гидроксифенил]бензонитрила (153 мг) и DIPEA (0,22 мл) в IPA (2 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. К смеси добавляли воду, и твердый осадок собирали фильтрованием, получая соединение IM6 (211 мг).

ЯМР1 (500 МГц); 9,62 (1H, c), 7,95 (1H, c), 7,88 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,67 (1H, c), 7,60 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,22 (1H, c), 7,08 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, c), 3,92-3,51 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,60 (6H, c).

[0153] (7) Синтез соединения A5.

Смесь соединения IM6 (244 мг), 5-фторпиридин-3-бороновой кислоты (93 мг), Pd(dppf)Cl₂-DCM (18,0 мг), K₃PO₄ (188 мг) и 1,4-диоксан/вода (4/1) (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt). Продукт промывали смесью гексан/АсОEt, получая соединение A5 (197 мг).

ЯМР1 (500 МГц); 9,58 (1H, c), 9,34 (1H, c), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37-8,30 (1H, м), 7,90 (1H, c), 7,84 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,73 (1H, дт, J=7,8, 1,4 Гц), 7,59-7,52 (2H, м), 7,24 (1H, c), 7,12 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, c), 3,79 (2H, c), 2,90 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, c).

[0154] Пример получения 2: Синтез 2-(2-фторфенил)-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7H-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенола (соединение A6)

Целевое соединение синтезировали по существу тем же способом, что и соединение A5, за исключением того, что 3-цианофенилбороновую кислоту в способе синтеза соединения IM2 заменяли на 2-фторфенилбороновую кислоту.

ЯМР1 (500 МГц); 9,37-9,31 (2H, м), 8,62 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,38-8,31 (1H, м), 7,53 (1H, c), 7,39-7,31 (1H, м), 7,31-7,25 (1H, м), 7,21-7,10 (3H, м), 7,10-7,03 (1H, м), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, c), 3,77 (2H, c), 2,88 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,71 (6H, c).

[0155] Пример получения 3: Синтез 2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7H-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенола (соединение A7)

Целевое соединение синтезировали по существу тем же способом, что и соединение A5, за исключением того, что 3-цианофенилбороновую кислоту в способе синтеза соединения IM2 заменяли на 5-фторпиридин-3-бороновую кислоту.

ЯМР1 (500 МГц); 9,69 (1H, c), 9,32 (1H, c), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,56 (1H, c), 8,47 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,36-8,30 (1H, м), 7,80-7,74 (1H, м), 7,54 (1H, c), 7,27 (1H, c), 7,15 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, c), 3,80 (2H, c), 2,91 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, c).

[0156] Пример получения 4: Синтез 2-(2-фторфенил)-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]тиазол-4-ил]амино]этил]фенола (соединение А8)

[0157] (1) Синтез 4-хлор-2-иод- 8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]тиазола (соединение IM5')

Раствор 2,5-диамино-4,6-дихлорпиримидина (10,0 г) и 2-амино-2-метил-1-пропанола (12,8 мл) перемешивали при 140°C в течение 4 часов. К раствору добавляли воду при комнатной температуре, и выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием. К раствору твердого вещества, собранного путем фильтрации в THF (100 мл) при 0°C, постепенно добавляли TCDI (20,5 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После концентрирования реакционного раствора добавляли воду при 0°C, и выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием. Суспензию твердого вещества, собранного фильтрацией, иодида меди (I) (4,19 г), диодметана (7,09 мл), трет-бутилнитрита (3,93 мл) в THF (80 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/АсОEt), а затем промывали изопропиловым спиртом, получая целевое соединение (3,96 г).

ЯМР1 (500 МГц); 3,95 (2H, c), 1,72 (6H, c).

[0158] (2) Синтез соединения А8.

Целевое соединение синтезировали по существу таким же образом, как соединение А5, за исключением того, что 3-цианофенилбороновую кислоту в способе синтеза соединения IM2 заменяли на 2-фторфенилбороновую кислоту, и соединение IM5 заменяли на соединение IM5'.

ЯМР1 (500 МГц); 9,35 (1H, c), 9,33 (1H, c), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,38-8,32 (1H, м), 7,81 (1H, c), 7,38-7,30 (1H, м), 7,27-7,23 (1H, м), 7,21-7,10 (3H, м), 7,07 (1H, c), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,90 (2H, c), 3,78 (2H, c)), 2,89 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,78 (6H, c).

ПРИМЕРЫ ИСПЫТАНИЙ

[0159] Пример испытания 1 (продуцирование тромбоцитов: культивирование со встряхиванием)

Иммортализованную клеточную линию мегакариоцитов, полученную в соответствии со способом, описанным в WO 2016/204256, дважды промывали D-PBS(-), а затем культивировали в среде, не содержащей доксициклин, для прекращения принудительной экспрессии (культивировали в условиях, когда экспрессия гена выключена). Культивирование со встряхиванием при 100 об/мин проводили в среде, указанной ниже, после посева клеток в поликарбонатную колбу Эрленмейера на 125 мл (Corning #431143) из расчета 25 мл/колбу и при плотности посева 1×10^5 клеток/мл. Условия культивирования: 37°C и 5% CO₂.

Среду получали добавлением следующих компонентов к среде IMDM, служащей основной средой (концентрации соответствуют конечным концентрациям).

FBS - 15%

L-глутамин - 2 мМ

ITS - 100-кратное разведение

MTG - 450 мкМ

Аскорбиновая кислота - 50 мкг/мл

SCF - 50 нг/мл

ТА-316-0,1 мкг/мл

Ингибитор ADAM - 15 мкМ

Ингибитор ROCK - 0,5 мкМ

Культирование инициировали добавлением в среду антагониста арилуглеводородного рецептора (соединение А5, конечная концентрация: 0,1 мкМ) или DMSO (контроль) одновременно с посевом клеток. Соединение по изобретению (Примеры 1-61, конечная концентрация: 10 мкМ) добавляли к среде на 3-й день после начала культивирования. После культивирования в общей сложности в течение 6 дней измеряли количество тромбоцитов. Метод измерения указан ниже. Такую же операцию выполняли и для контроля.

Через 6 дней после начала культивирования в условиях, когда экспрессия генов была выключена, собирали часть культурального супернатанта, и его суспендировали с указанными ниже антителами и флуоросферами Flow-Count (Beckman Coulter # 7547053) для окрашивания.

антитело к CD41, меченное APC (BioLegend #303710)

антитело к CD42a, меченное eFluor 450 (eBioscience # 48-0428-42)

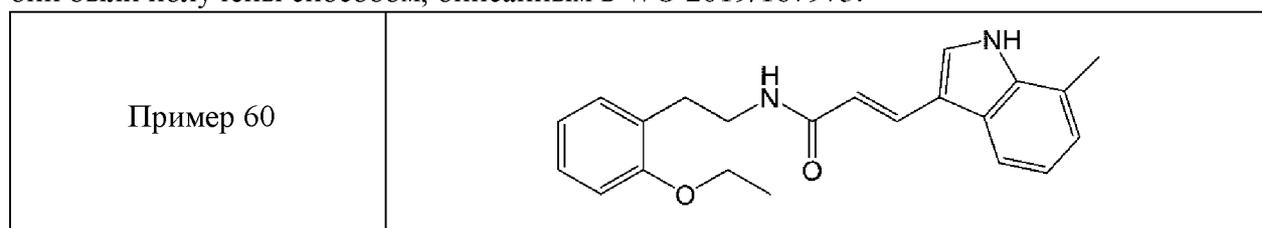
антитело к CD42b, меченное PE (BioLegend #303906)

Через 30 минут после окрашивания подсчитывали количество тромбоцитов (CD41, CD42a и CD42b-положительные клетки) с использованием FACSVerse (производство BD Japan) с флуоросферами Flow-Count. Количество тромбоцитов выражали в процентах от контроля.

В Таблице 3 показаны результаты культивирования с добавлением DMSO одновременно с посевом клеток, а в Таблице 4 показаны результаты культивирования с добавлением антагониста арилуглеводородного рецептора одновременно с посевом клеток.

Знаками+и ++ в таблицах обозначено увеличение продукции тромбоцитов не менее чем в 1,5 раза и менее чем в 6,5 раза, и не менее чем в 6,5 раза, соответственно, по сравнению с контролем.

[0160] Соединения по Примерам 60 и 61 являются известными соединениями, и они были получены способом, описанным в WO 2019/167973.



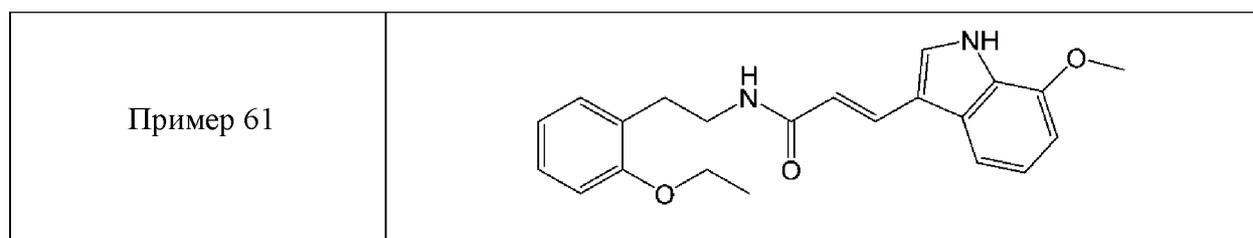


Таблица 3

Пример	Количество продуцированных тромбоцитов (по сравнению с контролем)	Пример	Количество продуцированных тромбоцитов (по сравнению с контролем)	Пример	Количество продуцированных тромбоцитов (по сравнению с контролем)
1	+	22	+	43	+
2	+	23	+	44	+
3	+	24	+	45	+
4	+	25	+	46	+
5	+	26	+	47	+
6	+	27	+	48	+
7	+	28	+	49	+
8	+	29	+	50	+
9	+	30	+	51	+
10	+	31	+	52	+
11	+	32	+	53	+
12	+	33	+	54	+
13	+	34	+	55	+
14	+	35	+	56	+
15	++	36	+	57	+
16	+	37	+	58	+
17	+	38	+	59	+
18	+	39	+	60	+
19	+	40	+	61	+
20	+	41	+		
21	+	42	+		

[0161] Таблица 4

Пример	Количество продуцированных тромбоцитов (по сравнению с контролем)	Пример	Количество продуцированных тромбоцитов (по сравнению с контролем)	Пример	Количество продуцированных тромбоцитов (по сравнению с контролем)
1	++	22	++	43	++
2	++	23	++	44	++
3	++	24	++	45	++
4	++	25	++	46	++
5	++	26	++	47	++
6	++	27	++	48	++
7	++	28	++	49	++
8	++	29	++	50	++
9	++	30	++	51	++
10	++	31	++	52	++
11	++	32	++	53	++
12	++	33	++	54	++
13	++	34	++	55	++
14	++	35	++	56	++
15	++	36	++	57	++
16	++	37	++	58	++
17	++	38	+	59	++
18	++	39	++	60	++
19	++	40	++	61	++
20	++	41	++		
21	++	42	++		

[0162] Пример испытания 2 (продуцирование тромбоцитов: культивирование со встряхиванием)

Культивирование выполняли так же, как в Примере испытания 1, используя соединения по Примерам 57-61, и добавляя в качестве антагониста арильного углеводородного рецептора соединение А1 (конечная концентрация: 0,75 мкМ), соединение А2 (конечная концентрация: 0,1 мкМ), соединение А3 (конечная концентрация: 10 мкМ), соединение А4 (конечная концентрация: 1 мкМ) и соединения А6-А8 (конечная концентрация: 0,1 мкМ). Результаты показаны в Таблице 5, приведенной

ниже, вместе с результатами сравнительных примеров, где культивирование проводили с использованием только антагониста арилуглеводородного рецептора.

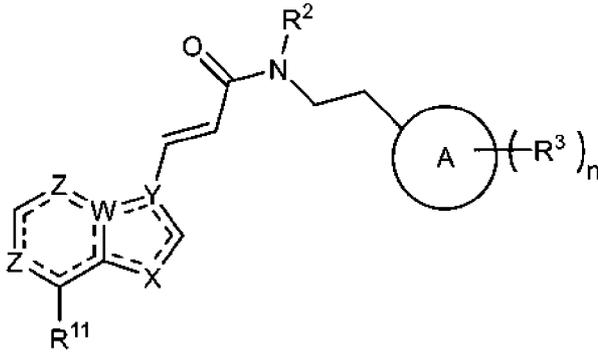
[0163] Таблица 5

Пример		Антагонист арилуглеводородных рецепторов	Количество продуцируемых тромбоцитов (по сравнению с контролем)
62	Соединение по Примеру 60	Соединение A2	++
63	Соединение по Примеру 61	Соединение A1	++
64	Соединение по Примеру 61	Соединение A2	++
65	Соединение по Примеру 61	Соединение A3	++
66	Соединение по Примеру 61	Соединение A4	++
67	Соединение по Примеру 61	Соединение A6	++
68	Соединение по Примеру 61	Соединение A7	++
69	Соединение по Примеру 61	Соединение A8	++
70	Соединение по Примеру 57	Соединение A2	++
71	Соединение по Примеру 58	Соединение A2	++
72	Соединение по Примеру 59	Соединение A2	++
Сравнительный пример 1	Нет	Соединение A1	+
Сравнительный пример 2	Нет	Соединение A2	+

Сравнительный пример 3	Нет	Соединение А3	+
Сравнительный пример 4	Нет	Соединение А4	+
Сравнительный пример 5	Нет	Соединение А5	+
Сравнительный пример 6	Нет	Соединение А6	+
Сравнительный пример 7	Нет	Соединение А7	+
Сравнительный пример 8	Нет	Соединение А8	+

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой [I]:



где

R¹¹ представляет собой водород, галоген, -C₁₋₆ алкил или -OC₁₋₆ алкил;

R² представляет собой водород или -C₁₋₆ алкил,

R³ представляет собой галоген, -Q_k-(C₁₋₆ алкил)_m-Q_p-R³¹, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, пиридила, пиразида, пиридазинила и пиримидила,

R³¹ представляет собой -C₁₋₆ алкил или -C₃₋₈ циклоалкил,

Q являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой кислород, серу, -C(=O)-O- или -NH-,

k, m и p равны 0 или 1,

n равно 0, 1 или 2, где, когда n равно 2, R³ независимо представляют собой одинаковые или разные заместители,

W представляет собой углерод или азот,

X представляет собой углерод, азот или NR¹²,

Y представляет собой углерод или азот,

Z являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой азот или СН,

при условии, что X и Y одновременно не являются углеродом,

R¹² представляет собой водород, -C₁₋₆ алкил, -C₁₋₆ алкил-OC₁₋₆ алкил, -C(=O)-C₁₋₆ алкил, -C(=O)-арил или -C(=O)-OC₁₋₆ алкил,

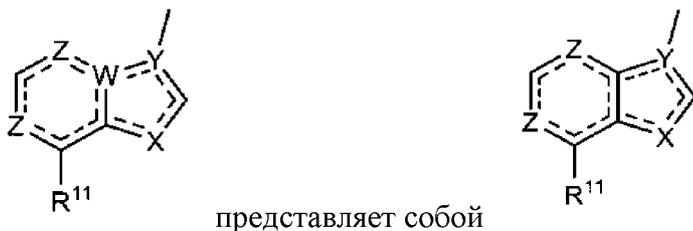
кольцо A представляет собой арил или гетероарил,

--- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

при условии, что когда X представляет собой NH, W и Y представляют собой углерод, а все Z представляют собой СН, кольцо A не является ни 2-(-OC₁₋₆ алкил)фенилом, ни 2,5-ди(-OC₁₋₆ алкил)фенилом,

или его соли.

2. Соединение по п.1, где в общей формуле [I]



где R^{11} , W, X, Y, Z и --- имеют определения, указанные выше, или его соли.

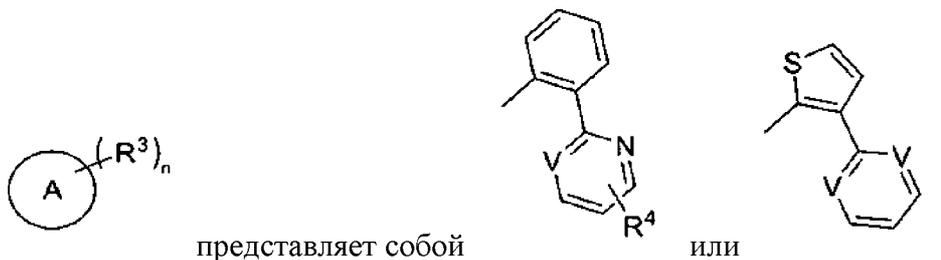
3. Соединение по п.1, где в общей формуле [I]



где R^3 и n имеют определения, указанные выше, или его соли.

4. Соединение по п.1, где в общей формуле [I] гетероарил в кольце А выбран из группы, состоящей из фурана, тиофена, пиридина и хинолина, или его соли.

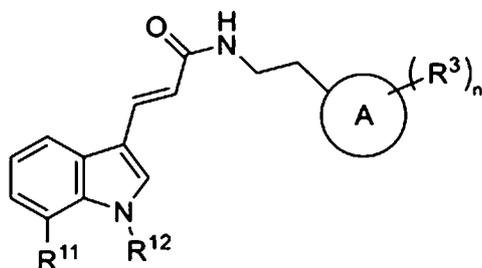
5. Соединение по п.1, где в общей формуле [I]



где V являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой азот или CH, R^4 представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил,

или его соли.

6. Соединение по п.1, представленное общей формулой [Ia]:



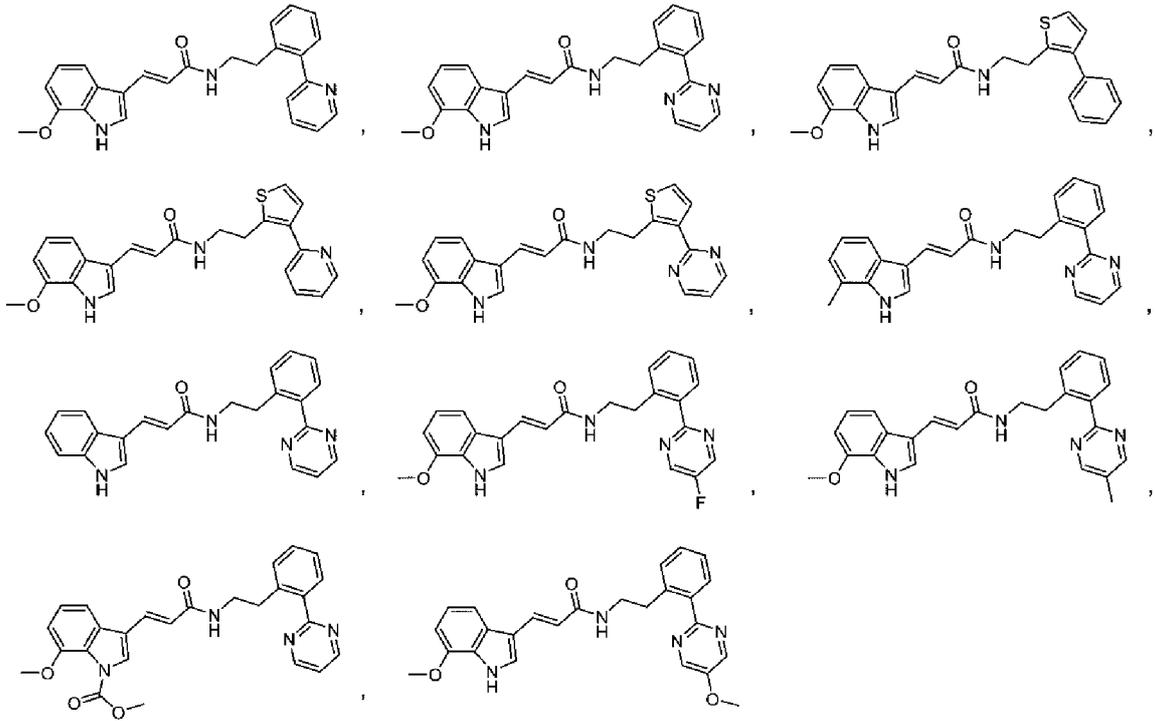
где R^{11} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил, R^{12} представляет собой водород или $-C(=O)-OC_{1-6}$ алкил,



представляет собой пиридилбензол, пиримидилбензол (где пиримидил необязательно замещен галогеном, $-C_{1-6}$ алкилом или $-OC_{1-6}$ алкилом), фенилтиофен, пиридилтиофен или пиримидилтиофен,

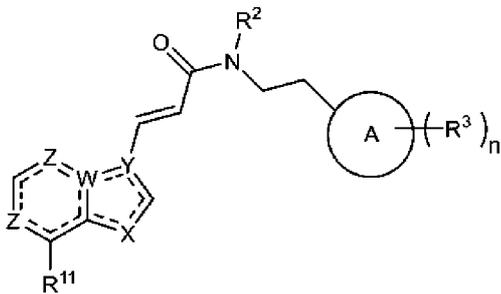
или его соли.

7. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



или его соли.

8. Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов, включающий соединение, представленное общей формулой [I]:



где

R^{11} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил;

R^2 представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил,

R^3 представляет собой галоген, $-Q_k-(C_{1-6} \text{ алкил})_m-Q_p-R^{31}$, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из группы,

состоящей из фурила, тиенила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, пиридила, пиразида, пиридазинила и пиримидила,

R^{31} представляет собой $-C_{1-6}$ алкил или $-C_{3-8}$ циклоалкил,

Q являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой кислород, серу, $-C(=O)-O-$ или $-NH-$,

k, m и r равны 0 или 1,

n равно 0, 1 или 2, где, когда n равно 2, R^3 независимо представляют собой одинаковые или разные заместители,

W представляет собой углерод или азот,

X представляет собой углерод, азот или NR^{12} ,

Y представляет собой углерод или азот,

Z являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой азот или CH ,

при условии, что X и Y одновременно не являются углеродом

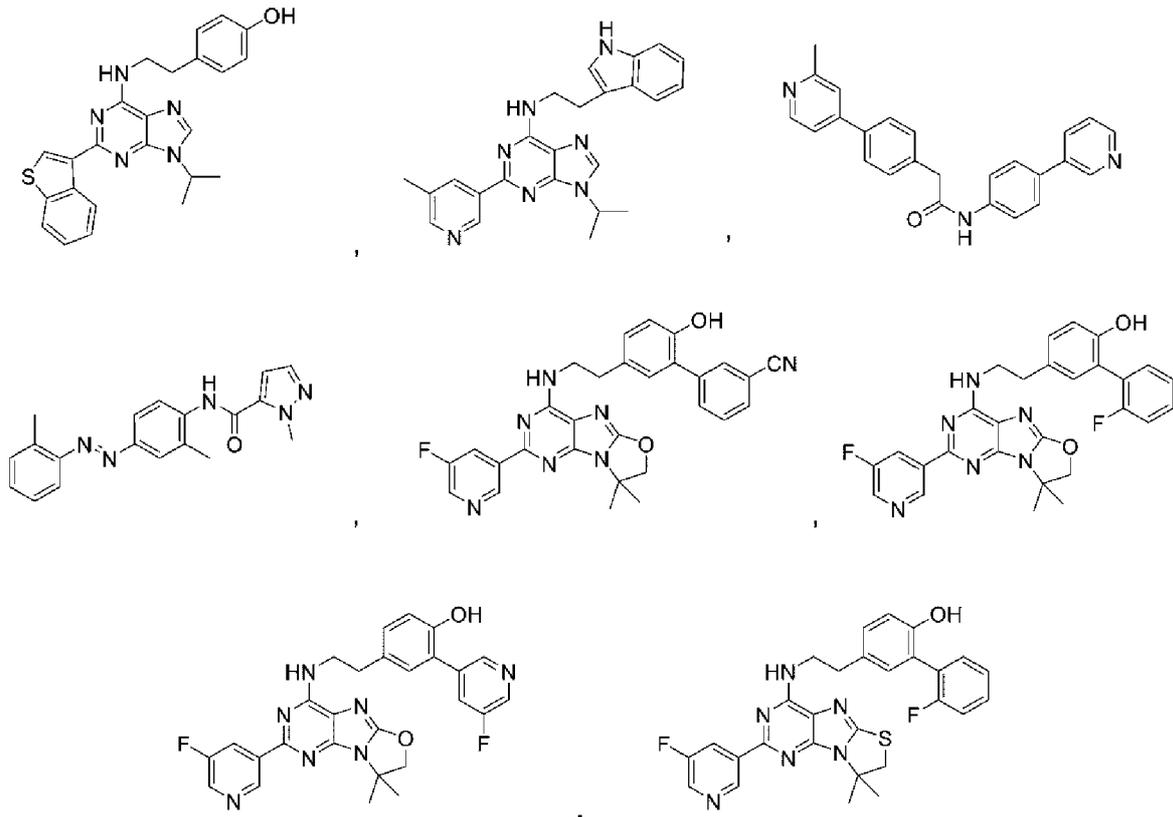
R^{12} представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил- OC_{1-6} алкил, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)$ -арил или $-C(=O)-OC_{1-6}$ алкил,

кольцо A представляет собой арил или гетероарил,

--- представляет собой одинарную связь или двойную связь, или его соли.

9. Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов по п.8, предназначенный для применения в комбинации с антагонистом арилуглеводородного рецептора.

10. Агент, стимулирующий продукцию тромбоцитов по п.8, где антагонист арилуглеводородного рецептора выбран из группы, состоящей из следующих соединений:



11. Применение соединения по п.8 или его соли для стимуляции продукции тромбоцитов.

12. Соединение по п.8 или его соль для применения для стимуляции продукции тромбоцитов.

13. Способ стимуляции продуцирования тромбоцитов, включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии соединения по п.8 или его соли.

14. Способ продуцирования тромбоцитов, включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии соединения по п.8 или его соли.

15. Способ культивирования клеток-предшественников тромбоцитов для стимуляции продуцирования тромбоцитов, включающий культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии соединения по п.8 или его соли.

По доверенности