

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042447**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.15

(21) Номер заявки
201892460

(22) Дата подачи заявки
2017.05.04

(51) Int. Cl. **C07D 473/34** (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ АДЕНИНА КАК ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗ**

(31) **16305530.4**

(32) **2016.05.04**

(33) **EP**

(43) **2019.09.30**

(86) **PCT/EP2017/060730**

(87) **WO 2017/191297 2017.11.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Би.Си.Ай. ФАРМА (BE)

(72) Изобретатель:
**Сюрлеро Доминик, Амиабл Клэр,
Гийон Реми (FR)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) **WO-A2-2005009348**

US-A1-2003153752

US-A-5994361

CSUK R. ET AL.: "Enantiomerically Pure Cyclopropanoid Nucleoside Analogues: Synthesis and Analysis", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 18, 29 April 1996 (1996-04-29), pages 6383-6396, XP004104129, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/0040-4020(96)00272-4, page 6386; compound 15

(57) Изобретение касается соединения, подходящего для применения в качестве ингибитора киназы [соединение (C)], или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или стереоизомера. Настоящее изобретение также касается соединений (C), per se, а также их применения в качестве лекарственного средства, и применения в способе лечения заболевания, опосредованного протеинкиназой, выбранного из ракового заболевания, воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусных заболеваний, заболеваний кровеносной системы, фибропролиферативных заболеваний и сенсбилизации боли.

B1

042447

042447

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицинской химии и фармацевтики.

Предшествующий уровень техники

Клетки обрабатывают внешние сигналы посредством сигнальных и транскрипционных механизмов, известных также как пути передачи сигналов, завершением которых является соответствующая регуляция генов, осуществляющих ответ.

Протеинкиназы играют ключевую роль почти во всех путях передачи сигналов. Решающую роль киназ подчеркивает тот факт, что геном человека кодирует 518 протеинкиназ, что является одним из самых больших семейств белков. Киназы - это тип ферментов, который переносит фосфатные группы от высокоэнергетических донорных молекул, таких как аденозинтрифосфат (АТФ), на специфичные субстраты, этот процесс называют фосфорилированием. Фосфорилированное состояние субстрата, будь то белок, липид или углевод, может влиять на его активность, реакционную способность и его способность связываться с другими молекулами. Поэтому киназы играют ключевую роль в метаболизме, системе клеточных сигналов, белковой регуляции, клеточном транспорте, секреторных процессах и многих других клеточных механизмах.

Становится всё более понятно, что нарушение регуляции путей передачи сигналов с участием протеинкиназ может иметь место при возникновении или прогрессировании многих заболеваний. Ингибирование киназ и, как следствие, фосфорилирования может излечить такие заболевания. Таким образом, разработка новых классов проникающих в клетку лигандов или ингибиторов протеинкиназ, которые могут модулировать задействованные в заболевании механизмы, является важной областью разработки терапевтических средств.

При фосфорилировании фосфатные группы обычно присоединяются к фрагментам серина, треонина или тирозина в белке. Поэтому ингибиторы протеинкиназ могут делиться на группы или характеризоваться по аминокислотам, фосфорилирование которых они ингибируют: большинство киназ работают и на серине, и на треонине, тирозинкиназы работают на тирозине, и некоторые киназы работают по всем трем аминокислотам. Существуют также протеинкиназы, которые фосфорилируют другие аминокислоты, такие как гистидинкиназы.

Киназы задействованы в таких заболеваниях, как рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, вирусные заболевания, заболевания кровеносной системы и фибропролиферативные заболевания, но также киназы играют важную роль в сенсibilизации боли.

Воспаление - это эволюционно-консервативная реакция организма-хозяина, которая начинается в ответ на травму, повреждение ткани и инфекцию. Оно приводит к изменению гомеостаза ткани и притоку крови, активации и миграции иммунных клеток, а также выработке цитокинов и медиаторов скоординированным в пространстве и времени образом. Прогресс в понимании механизмов воспалительного ответа помог идентифицировать различные протеинкиназы, которые работают как важные сигнальные компоненты. Хроническое воспаление является частью нескольких болезненных состояний, таких как ревматоидный артрит, псориаз, красная волчанка, воспалительное заболевание кишечника и астма. Все больше доказательств в пользу того, что нейровоспаление вносит вклад в патологию при различных неврологических заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз, аутоиммунные заболевания, прионные заболевания, инсульт и травматическое повреждение мозга.

Подавление воспалительного ответа с помощью ингибиторов протеинкиназ может оказать положительный эффект как терапевтический подход к замедлению развития указанных воспалительных заболеваний (Matthias Gaestel et al., *Nature Reviews Drug Discovery* 8, 480-499; D. Martin Watterson et al., *Journal of Molecular Neuroscience*, 19, 1-2, p. 89-93).

Хотя протеинкиназы не являются предпочтительными мишенями для анальгетиков, исследования последних десятилетий показали важную роль этих киназ в регулировке пластичности нейронов и сенсibilизации боли. Патологическая боль или клиническая боль - это воспалительная боль, вызванная повреждением ткани, и невропатическая боль, вызванная повреждением нервов, и она часто бывает хронической. Патологическая боль - это выражение пластичности нейронов, которая имеет место и в периферической нервной системе (периферическая сенсibilизация), и в центральной нервной системе (центральная сенсibilизация). В периферической и центральной сенсibilизации задействованы несколько протеинкиназ.

Было показано, что ингибирование многих протеинкиназ ослабляет воспалительную и невропатическую боль в различных животных моделях (K.A Sluka, W.D Willis, *Pain*, Volume 71, Issue 2, June 1997, p. 165-178).

Соответственно, все ещё сохраняется большая потребность в разработке активных ингибиторов протеинкиназ, которые можно применять для лечения различных патологических состояний, в которых задействованы протеинкиназы.

В области противораковых средств, первые ингибиторы протеинкиназ (например, иматиниб, гефитиниб) уже вышли на рынок. Кроме того, большое число ингибиторов протеинкиназ в настоящее время находятся на разных стадиях клинических исследований.

WO 2005/009348 (Ariad Pharmaceuticals, Inc.) описывает семейство пуриновых производных, полу-

чение этих соединений и их применение для лечения рака и других заболеваний, включая помимо прочего, солидные опухоли и лейкемии.

В WO 2004/022572 (Alchemia Pty Ltd) описаны классы биологически активных соединений, взаимодействующих с киназами, и получение этих соединений.

В EP 0269574 (Nippon Zoki Pharmaceutical Co. Ltd.) описаны аденозиновые соединения для применения в лечении гипертензии, цереброваскулярных заболеваний, кардиопатии или почечной недостаточности.

В WO 2003/104482 (Metabolic Engineering Laboratories Co., Ltd) описана композиция для модулирования клеточного старения, которая может применяться для лечения болезни Альцгеймера или атеросклероза, содержащая ингибитор протеинкиназы А, такой как аденозин 3'5'-циклин фосфотиолаты.

В WO 1996/040705 (Gensia Inc.) описаны соединения, являющиеся ингибиторами аденозинкиназы 149-175, 413-431 и 241-266, для применения в лечении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, воспаления, артрита и рака.

В работе Palle et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 535-539) описаны частичные или полные агонисты аденозиновых рецепторов типа А1 для применения в лечении мерцания предсердий.

В WO 2001/040245 (CV Therapeutics Inc.) описан способ терапии кардиопротекторами с применением частичных или полных агонистов аденозиновых рецепторов типа А1.

В WO 2005/117882 (Incyte Corporation) описаны лиганды рецептора С5а, для применения в лечении заболеваний, ассоциированных с активностью металлопротеаз, таких как артрит, рак, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания кожи, воспалительные или аллергические патологические состояния.

В работе Cottam et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 1993, Vol. 36, No. 22) описаны ингибиторы аденозинкиназы с пероральной противовоспалительной активностью.

Имеется потребность в ингибиторах протеинкиназ, которые могут устранить недостатки современной терапии протеинкиназ, такие как побочные эффекты, ограниченная эффективность, возникновение резистентности и плохое соблюдение пациентами режима приема лекарств.

Краткое описание изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка ингибиторов протеинкиназ, которые можно применять для лечения ряда заболеваний.

Задачей настоящего изобретения является разработка набора ингибиторов протеинкиназ для создания химической библиотеки для тестирования ингибирования специфических протеинкиназ или для тестирования ингибирования специфических комбинаций протеинкиназ. Каждое соединение в данной библиотеке имеет сопровождающую информацию, хранящуюся в базе данных, с такими данными, как химическая структура, чистота, количество, физико-химические характеристики и биологическая активность каждого из соединений.

Задачей настоящего изобретения является разработка химической библиотеки соединений-кандидатов для тестирования специфического ингибирования протеинкиназ, которые могут применяться в фармацевтической промышленности в (пред)клиническом подборе препаратов-кандидатов.

Задачей настоящего изобретения является разработка способа ингибирования активности протеинкиназы *in vitro*, *in vivo* или *in silico*.

Настоящее изобретение касается ингибиторов протеинкиназ, а также способа ингибирования активности протеинкиназ, которые имеют по меньшей мере одно улучшенное свойство по сравнению с соединениями из предшествующего уровня техники. В частности, ингибиторы по настоящему изобретению интересны в плане одного или больше из следующих фармакологически важных свойств: профиль активности, активность в отношении специфических киназ, пониженная токсичность, пониженная цитотоксичность, улучшенная фармакокинетика, приемлемая дозировка, легкость обработки и т.п.

Настоящее изобретение касается соединения (С), его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или стереоизомера, как определено в п.1.

Настоящее изобретение также касается фармацевтической композиции, содержащей носитель, и в качестве действующего вещества - эффективное количество соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение касается соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение касается соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, для применения в лечении заболевания, выбранного из раковых заболеваний, воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусных заболеваний, заболеваний кровеносной системы и фибропролиферативных заболеваний.

Настоящее изобретение касается соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, для применения в лечении сенсibilизации боли.

Настоящее изобретение также касается способа ингибирования активности протеинкиназы у теплокровного животного, включающего введение животному, нуждающемуся в этом, эффективного для ин-

гибирования киназы количества соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также касается способа лечения заболевания, выбранного из ракового заболевания, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, вирусные заболевания, заболевания кровеносной системы и фибропролиферативные заболевания, у теплокровного животного, включающего введение животному, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также касается способа лечения сенсбилизации боли у теплокровного животного, включающего введение животному, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении.

Подробное описание изобретения

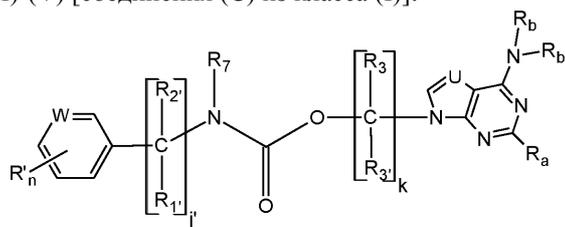
Настоящее изобретение касается соединения (C), фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или его стереоизомера, как определено в п.1.

В настоящем изобретении, каждый из R_2 и R_3 , независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из группы, состоящей из атома водорода и C_{1-10} алкила. Предпочтительно, каждый из R_2 и R_3 , независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из группы, состоящей из атома водорода и C_{1-5} алкила. Более предпочтительно, каждый из R_2 и R_3 , независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из группы, состоящей из атома водорода и C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил и т.п. Наиболее предпочтительно, каждый из R_2 и R_3 , представляют собой атомы водорода.

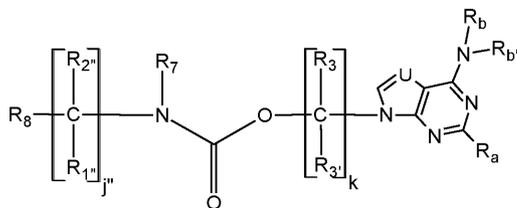
В настоящем изобретении, k представляет собой целое число в диапазоне от 2 до 5, более предпочтительно k равен 4 или 2.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) для применения в качестве ингибитора киназы, имеющего общую формулу (II)-(V) как определено в п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, применяют в лечении заболевания опосредованного протеинкиназой, где протеинкиназа выбрана из группы, состоящей из ABL1, ACVR1B (ALK4), AKT1 (PKB альфа), AMPK A1/B1/G1, AURKA (Aurora A), BTK, CDK1/циклин B, CHEK1 (CHK1), CSNK1G2 (CK1 гамма 2), CSNK2A1 (CK2 альфа 1), DYRK3, EGFR (ErbB1), EPHA2, ERBB2 (HER2), FGFR1, FLT3, FRAP1 (mTOR), GSK3B (GSK3 бета), IGF1R, IKKKB (IKK бета), INSR, IRAK4, JAK3, KDR (VEGFR2), KIT, LCK, MAP2K1 (MEK1), MAP4K4 (HGK), MAPK1 (ERK2), MAPK14 (p38 альфа), MAPK3 (ERK1), MAPK8 (JNK1), MARK2, MET (cMet), NEK1, PAK4, PDGFRB (PDGFR бета), PDKG2, PIM1, PLK1, PRKACA (PKA), PRKCB1 (PKC бета I), ROCK1, RPS6KA3 (RSK2), RPS6KB1 (p70S6K), SRC, SYK и TEK (Tie2).

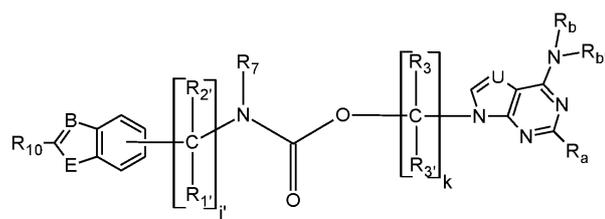
В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) для применения в качестве ингибитора киназы, или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, предпочтительно представляет собой соединение, выбранное из соединений, имеющих формулы (II)-(V) [соединения (C) из класса (I)]:



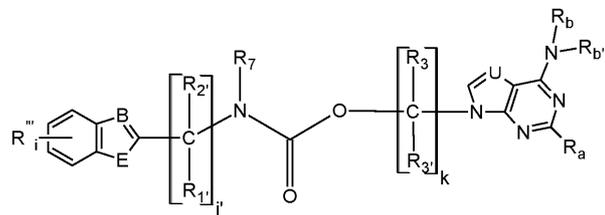
формула (II)



формула (III)



формула (IV)



формула (V),

где каждый из R_a независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, $N(R_{14})_2$, гетероциклила, и гетероарила, где указанный гетероциклил, и гетероарил необязательно замещены одним или больше заместителями, выбранными из галогена или C_{1-5} алкила; предпочтительно каждый из R_{14} независимо друг от друга выбран из атома водорода, C_{1-15} алкила или циклоалкила; каждый из U представляет собой независимо N или $C-R_d$, где R_d представляет собой атом водорода или атом галогена; более предпочтительно U представляет собой N ;

каждый из R' и R'' , независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, CF_3 , CN , OR_{21} , $N(R_{21})_2$, $OC(R_{21})_2O$, $OC(R_{21})_2C(R_{21})_2O$, SO_2R_{22} или $SO_2N(R_{21})_2$, где указанная алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероциклильная, гетероарильная группа дополнительно необязательно замещена одним или больше заместителями, выбранными из галогена, алкила, циклоалкила, арила, $N(R_{21})_2$, $CON(R_{21})_2$, SO_2R_{22} или CN ; где каждый из R_{21} и R_{22} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-5} алкила, гетероциклила, арила, аралкила и CF_3 , где указанный алкильный, гетероциклильный, арильный и аралкильный заместители необязательно замещены атомом галогена или гетероциклилом; и где R' может быть присоединен к двум атомам углерода в арильной группе, образуя тем самым бициклическую систему; или альтернативно, когда W представляет собой атом азота, R' может быть присоединен к одному атому углерода и атому азота в арильной группе, образуя тем самым бициклическую систему, и n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, предпочтительно n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3;

каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_3' , независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из группы, состоящей из атома водорода, и C_{1-10} алкила, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из атома водорода или C_{1-4} алкила;

каждый из $R_{1'}$ и $R_{2'}$, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из группы, состоящей из атома водорода; C_{1-10} алкила, где указанный алкил необязательно замещен атомом галогена или арильной группой; OR_{23} или $N(R_{23})_2$, где каждый из R_{23} независимо друг от друга выбран из атома водорода или C_{1-10} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой; предпочтительно, каждый из $R_{1'}$ и $R_{2'}$, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из группы, состоящей из атома водорода; C_{1-5} алкила; OR_{23} , где каждый из R_{23} независимо друг от друга выбран из атома водорода или C_{1-4} алкила;

каждый из R_b и $R_{b'}$, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из атома водорода; C_{1-15} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной, гетероциклильной или аралкильной группой; предпочтительно,

каждый из R_b и $R_{b'}$, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, каждый выбраны из атома водорода; C_{1-5} алкила, который необязательно замещен арильной, гетероциклильной или аралкильной группой, наиболее предпочтительно, R_b представляет собой атом водорода;

каждый из R_7 независимо выбран из атома водорода или C_{1-6} алкила, такого как, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил и т.п.; предпочтительно, R_7 представляет собой атом водорода;

каждый из k представляет собой целое число в диапазоне от 2 до 5;

каждый из W выбран, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, из C -галоген, $C-R_{24}$ или N ; и где R_{24} выбран из атома водорода или C_{1-6} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой, предпочтительно, W выбран, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, из C -галоген, $C-R_{24}$ или N ; и предпочтительно, R_{24} представляет собой атом водорода или C_{1-5} алкил;

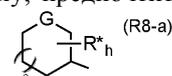
каждый из E независимо выбран из CH_2 , O , CH -галоген или NR_{25} ; и где R_{25} выбран из атома водорода или C_{1-10} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой; предпочтительно, каждый из E независимо выбран из CH_2 , O или NR_{25} ; и предпочтительно,

R_{25} выбран из атома водорода или C_{1-5} алкила;

каждый из B выбран, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, из C -галоген, $C-R_{26}$, O или N ; и где R_{26} выбран из атома водорода или C_{1-10} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой; предпочтительно, каждый из B выбран, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, из $C-R_{26}$, O , N ; и предпочтительно, R_{26} выбран из атома водорода; C_{1-5} алкила; j' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3;

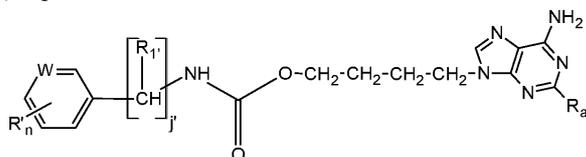
каждый из j'' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 15, предпочтительно j'' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 8, более предпочтительно j'' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4;

каждый из R_8 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода или фрагмента, имеющего формулу (R8-a), где G представляет собой N или C ; где R^* выбран из C_{1-6} алкила, OH , $O-C_{1-6}$ алкила, арильной или аралкильной группы, и R^* может быть присоединен к одному атому, включая G , или к двум атомам циклической группы, формируя тем самым бициклическую систему; где h представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4; и где o представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 1; предпочтительно, каждый из R_8 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода или фрагмента, имеющего формулу (R8-a), где G представляет собой N или C ; предпочтительно, R^* выбран из OH , арильной или аралкильной группы, и R^* может быть присоединен к одному атому, включая G , или к двум атомам циклической группы, формируя тем самым бициклическую систему; предпочтительно, h

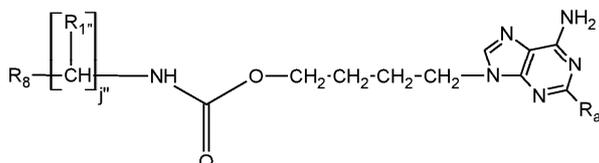


представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3; предпочтительно o равен 0;

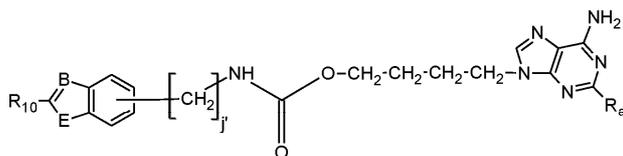
каждый из R_{10} независимо выбран из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, циклоалкила или $N(R_{27})_2$; и где R_{27} независимо выбран из атома водорода или C_{1-10} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой, предпочтительно, каждый из R_{10} независимо выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, циклоалкила или $N(R_{27})_2$; и предпочтительно, R_{27} независимо выбран из атома водорода или C_{1-5} алкила. В соединениях (C) по настоящему изобретению, предпочтительно, $R_{1''}$, R_2 , R_2' , R_3 , R_3' , R_7 , R_b и R_b' представляют собой атом водорода, и U представляет собой N . Предпочтительные соединения (C) из класса (I) представляют собой соединения, выбранные из формул (II-a)-(IV-a), приведенных ниже:



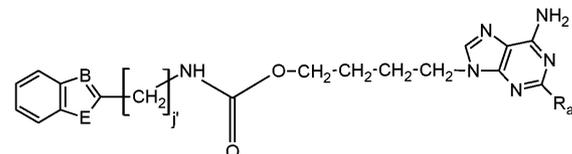
формула (II-a)



формула (III-a)



формула (IV-a)

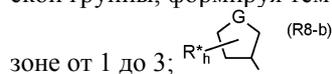


формула (V-a),

где R' имеет значение, указанное выше для формулы (II)-(V), и где каждый из R_a независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, $N(R_{14})_2$, гетероциклила и гетероарила, где указанный гетероциклил и гетероарил необязательно замещены одним или больше заместителями, выбранными из атома галогена или C_{1-4} алкила; предпочтительно, каждый из R_{14} независимо друг от друга выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила или циклоалкила; или предпочтительно, каждый из R_a выбран из C_{1-15} алкила, C_{1-15} циклоалкила, C_{2-15} алкенила или C_{2-15} алкинила, более предпочтительно, каждый из R_a выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-6} циклоалкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила; каждый из $R_{1'}$ независимо выбран из атома водорода или C_{1-4} алкила; каждый из $R_{1''}$ независимо выбран из атома водорода, C_{1-5} алкила или OR_{23} , где каждый из R_{23} независимо друг от друга выбран из атома водорода или C_{1-4} алкила; каждый из W выбран, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, из C -галоген, $C-R_{24}$ или N ; где R_{24}

представляет собой атом водорода или C_{1-5} алкил;

каждый из R_8 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода или фрагмента, имеющего формулу (R8-a), где G представляет собой N или C; и где R^* выбран из OH, арильной или алкильной группы, и каждый R^* может быть присоединен к одному атому, включая G, или к двум атомам циклической группы, формируя тем самым бициклическую систему; и h представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3;



каждый из E независимо выбран из CH_2 , O или NR_{25} ; и R_{25} выбран из атома водорода или C_{1-5} алкила;

каждый из V выбран, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, из C- R_{26} , O или N; и предпочтительно, R_{26} выбран из атома водорода или C_{1-5} алкила;

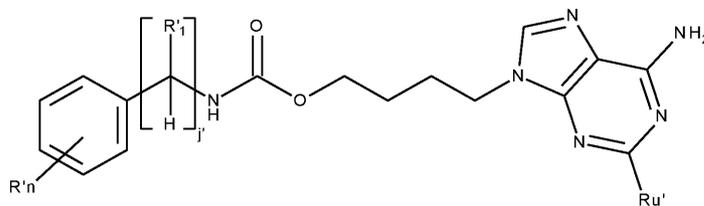
каждый из R_{10} независимо выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, циклоалкила или $N(R_{27})_2$; и R_{27} выбран из атома водорода или C_{1-5} алкила;

каждый из j' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3;

каждый из j'' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4.

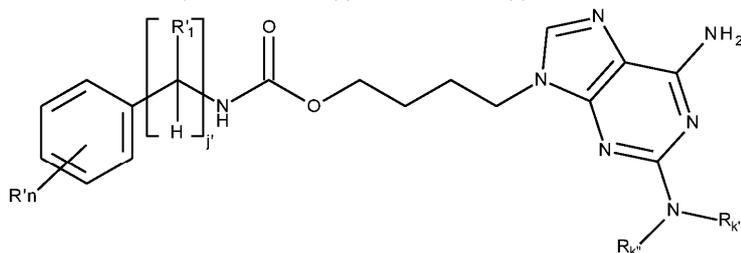
В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения (C) из класса (I) выбраны из соединений, имеющих формулу (II-a) и (IV-a).

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) по настоящему изобретению, для применения в качестве ингибитора киназы, имеющее общую формулу (II-a), представляет собой соединение, выбранное из соединений, g имеющих формулы (II-a-1)-(II-a-7), изображенные ниже:



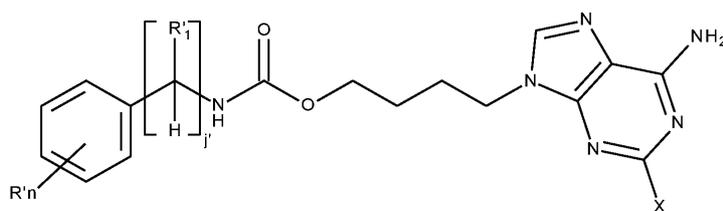
формула (II-a-1),

где Ru' представляет собой атом водорода; C_6H_5 ; гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фуридила, пирролила, изоксазолила, пиразолила и пиридирила, где указанный гетероарил необязательно дополнительно замещен метилом; арил, где указанный арил необязательно дополнительно замещен группами -CN, $-CH_3$, F или $-OCH_3$; и каждый из R' выбран из группы, состоящей из CF_3 ; атома водорода; галогена; гетероциклила; C_6H_5 ; OCH_3 ; CH_3 ; гетероарила, выбранного из группы, состоящей из фуридила, пирролила, изоксазолила, пиразолила и пиридирила, и где указанный гетероарил необязательно дополнительно замещен метилом; и арила, где указанный арил необязательно замещен группой CN или $CONH_2$; и n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3; и каждый из R'_1 представляет собой атом водорода или линейный или разветвленный C_2H_{2z+1} , где Z представляет собой целое число от 1 до 5, и j' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3.



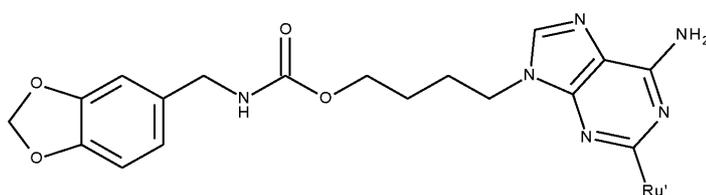
формула (II-a-2),

где каждый из R' выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, CF_3 , гетероциклила, арила и линейного или разветвленного C_wH_{2w+1} , где w представляет собой целое число от 1 до 5, и n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3, и каждый из R'_1 представляет собой атом водорода или линейный или разветвленный C_2H_{2z+1} , где Z представляет собой целое число от 1 до 5, j' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3, и $R_{k'}$ и $R_{k''}$ независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} циклоалкила, $R_{k'}$ и $R_{k''}$ могут также образовывать вместе с атомом азота N гетероцикл, такой как азетидин или пирролидин, предпочтительно, $R_{k'}$ и $R_{k''}$ представляют собой атом водорода, метил, изобутил и циклопропил.



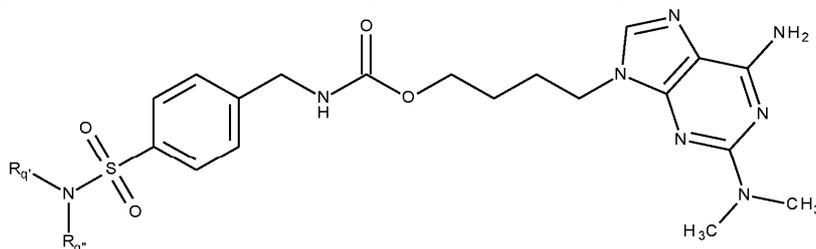
формула (II-a-3),

где каждый из R' выбран из группы, состоящей из атома водорода; галогена; гетероциклила; C_{1-5} -циклоалкила; C_{1-3} -алкенила; C_{1-3} -алкинила; C_6H_5 ; CF_3 ; CH_3 ; CN ; гетероарила, выбранного из группы, состоящей из фуридила, пирролила, изоксазолила, пиразолила и пиридинила, и где указанный гетероарил необязательно дополнительно замещен метилом; арила, где указанный арил необязательно замещен группой CN или $CONH_2$; OR_{21} ; $N(R_{21})_2$, где каждый из R_{21} независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-5} -алкила, гетероциклила, арила, аралкила и CF_3 ; и линейного или разветвленного C_wH_{2w+1} , где w представляет собой целое число от 1 до 5, и p представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3, и R'_1 представляет собой атом водорода или линейный или разветвленный C_ZH_{2Z+1} , где Z представляет собой целое число от 1 до 5, j' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3, и X представляет собой Cl или F .



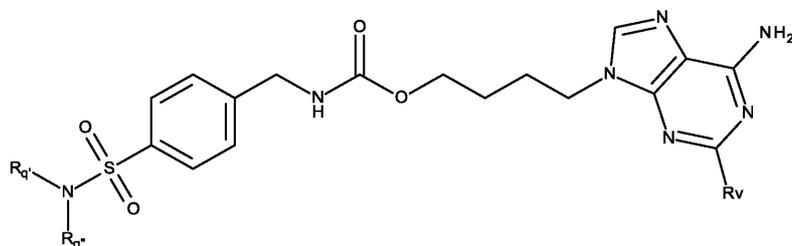
формула (II-a-4),

где Ru' представляет собой атом водорода; галоген; циклопропил; гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фуридила, пирролила, изоксазолила, пиразолила и пиридинила; C_6H_5 ; где указанный гетероарил необязательно дополнительно замещен метилом; $N(R_{21})_2$, где каждый из R_{21} независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, метила, циклопропила и изобутила.



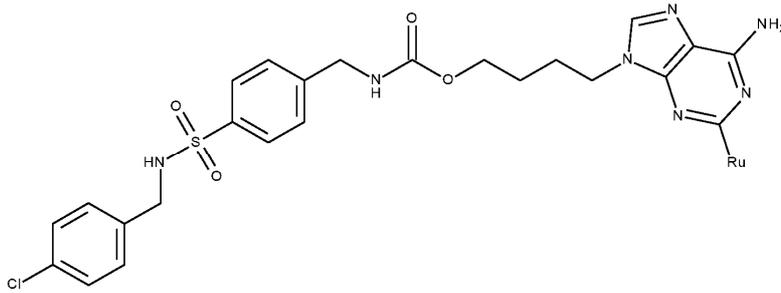
формула (II-a-5),

где каждый из $R_{q'}$ и $R_{q''}$ независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из H , C_{1-5} -алкила, гетероциклила, арила и аралкила, где указанный арил необязательно дополнительно замещен C_{1-5} -алкилом, галогеном или CF_3 .



формула (II-a-6),

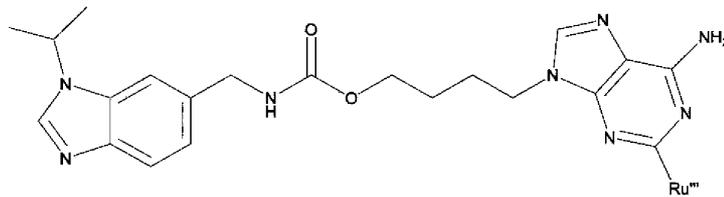
где каждый из $R_{q'}$ и $R_{q''}$ независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из H , C_{1-5} -алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила и гетероаралкила, где указанный арил необязательно дополнительно замещен C_{1-5} -алкилом, галогеном, OMe , CN или CF_3 , и R_v выбран из атома галогена или $OR_{k''}$, где $R_{k''}$ выбран из C_{1-5} -алкила или C_{1-5} -циклоалкила, предпочтительно, $R_{k''}$ представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, изобутил метилциклопентил.



формула (II-a-7),

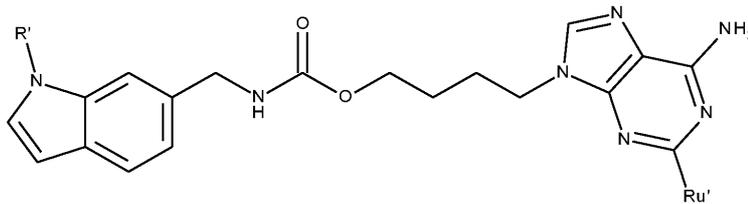
где Ru выбран из группы, состоящей из $-SR_m$, C_{1-5} алкила, C_{1-3} алкенила или C_{1-3} алкинила, где R_m представляет собой линейный или разветвленный $C_{2H_{2z+1}}$, где Z представляет собой целое число от 1 до 5.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) по настоящему изобретению, для применения в качестве ингибитора киназы, имеющее общую формулу (IV-a), представляет собой соединение, имеющее формулу (IV-a-1) или формулу (IV-a-2), изображенные ниже:



формула (IV-a-1),

где Ru''' выбран из группы, состоящей из галогена, азетидина, арила, гетероарила, выбранного из группы, состоящей из фуриила, пирролила, изоксазолила, пиразолила и пиридила, где указанный арил необязательно дополнительно замещен группой $-CN$, $-CH_3$, F или $-OCH_3$.

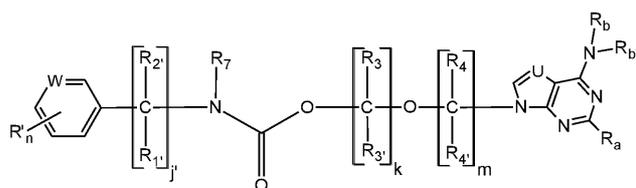


формула (IV-a-2),

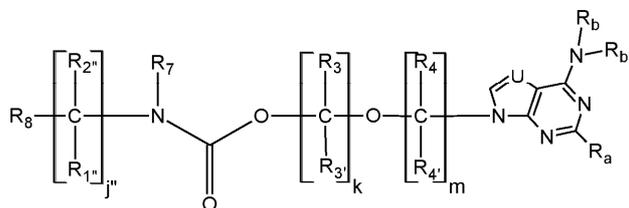
где Ru' выбран из группы, состоящей из галогена; гетероарила, выбранного из группы, состоящей из фуриила, пирролила, изоксазолила, пиразолила и пиридила;

арила, где указанный арил необязательно дополнительно замещен группой $-CN$, $-CH_3$, F или $-OCH_3$; R' представляет собой атом водорода или C_{1-5} алкил.

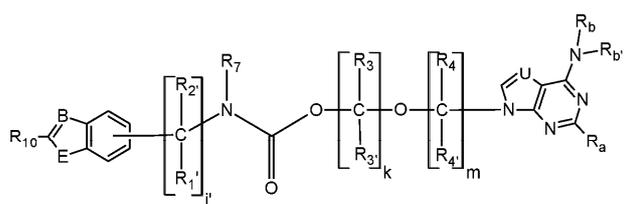
В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) для применения в качестве ингибитора киназы, или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, предпочтительно представляет собой соединение, выбранное из соединений, имеющих формулы (VI)-(IX) [соединения (C) из класса (II)]:



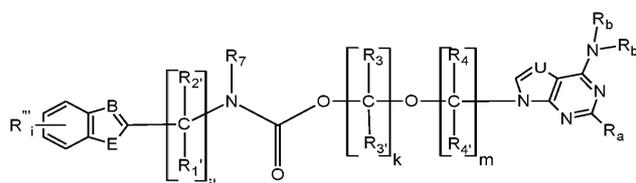
формула (VI)



формула (VII)



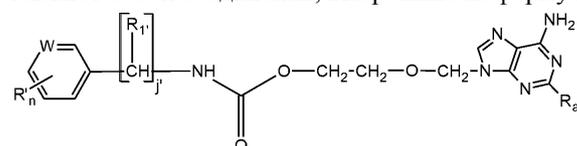
формула (VIII)



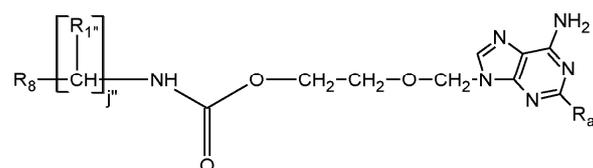
формула (IX),

где R', R'', R₁, R₂, R₁', R₂', R₃, R₄, R₃', R₄', R₈, R₁₀, R_a, R_b, R_b', U, W, B, E, j', j'', i и p имеют значения, указанные выше для формулы (II)-(V); и где k и m каждый независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из целого числа в диапазоне от 1 до 4, предпочтительно k равен 2, и m равен 1.

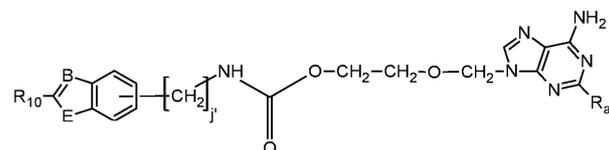
В соединениях (C) по настоящему изобретению, предпочтительно, R₁', R₂', R₂', R₃, R₄, R₃', R₄', R₇, R_b и R_b' представляют собой атом водорода, и U представляет собой N. Предпочтительные соединения (C) из класса (II) представляют собой соединения, выбранные из формул (VI-a)-(IX-a), приведенных ниже:



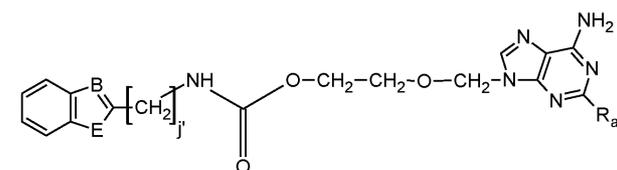
формула (VI-a)



формула (VII-a)



формула (VIII-a)



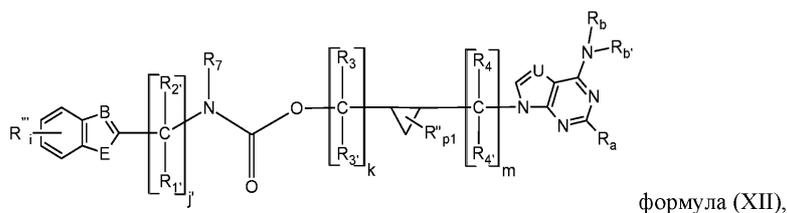
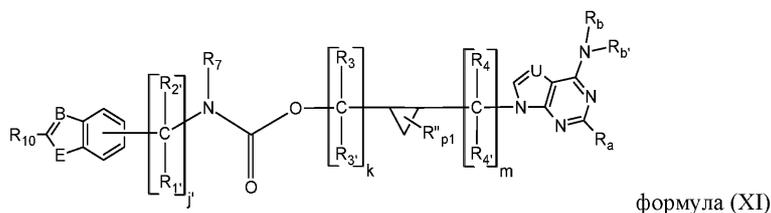
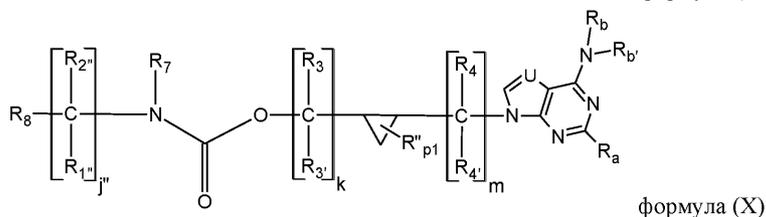
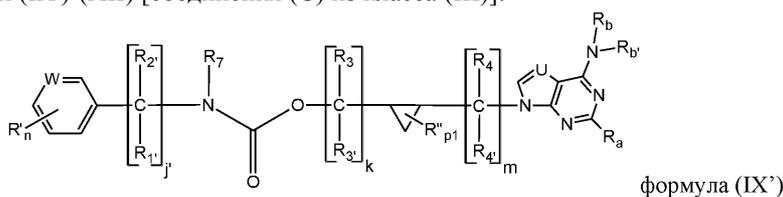
формула (IX-a),

где W, B, E, R', R₁, R₁', R₈, R₁₀, R_a, j', j'' и p имеют значения, указанные выше для формулы (II-a)-(V-a).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения (C) из класса (II) выбраны из соединений, имеющих формулу (VI-a) и (VIII-a).

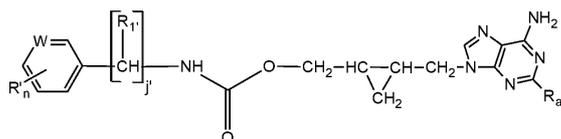
В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) для применения в каче-

стве ингибитора киназы, или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, предпочтительно, представляет собой соединение, выбранное из соединений, имеющих формулы (IX')-(XII) [соединения (C) из класса (III)]:

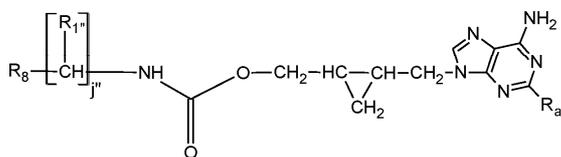


где R', R''', R₁, R₂, R₁', R₂', R₃, R₄, R₃', R₄', R₈, R₁₀, R_a, R_b, R_b', U, W, B, E, j', j'', i и n имеют значения, указанные выше для формулы (II)-(V); и где k и m каждый независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из целого числа в диапазоне от 0 до 4, предпочтительно, k и m равны 1; где p1 представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2, предпочтительно, p1 равен 0; и где R'' независимо выбран из атома водорода, C₁₋₁₅алкила, C₂₋₁₅алкенила, C₂₋₁₅алкинила, где указанный C₁₋₁₅алкил, C₂₋₁₅алкенил или C₂₋₁₅алкинил необязательно замещены атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой, предпочтительно, R'' независимо выбран из атома водорода или C₁₋₄алкила, такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил и т.п., и при условии, что когда в формуле (IX') W представляет собой C-H, R' и R'' представляют собой атом водорода, m равен 0, k равен 1, R₃, R₃' и R₇ представляет собой атом водорода, тогда j' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3.

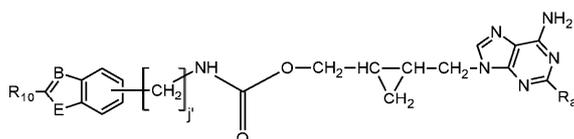
В соединениях (C) по настоящему изобретению, предпочтительно, R₁', R₂', R₂', R₃, R₄, R₃', R₄', R₇, R_b и R_b' представляют собой атом водорода, и U представляет собой N. Предпочтительные соединения (C) из класса (III) представляют собой соединения, выбранные из формул (IX-a)-(XII-a), приведенных ниже:



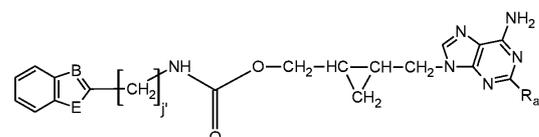
формула (IX-a)



формула (X-a)



формула (XI-a)

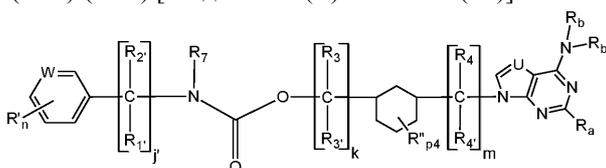


формула (XII-a),

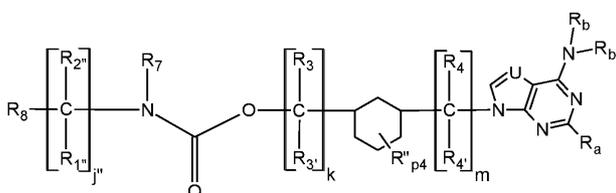
где W, B, E, R', R₁', R₁'', R₈, R₁₀, R_a, j', j'' и n имеют значения, указанные выше для формулы (II-a)-(V-a).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения (C) из класса (III) выбраны из соединений, имеющих формулу (IX-a) и (XI-a).

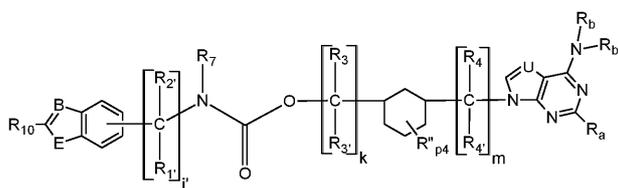
В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) для применения в качестве ингибитора киназы, или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, предпочтительно представляет собой соединение, выбранное из соединений, имеющих формулы (XIII)-(XVI) [соединения (C) из класса (IV)]:



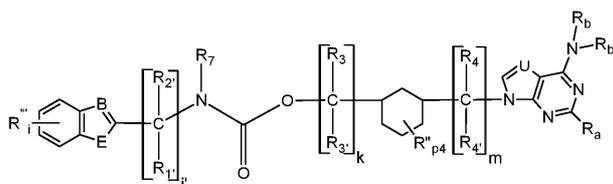
формула (XIII)



формула (XIV)



формула (XV)

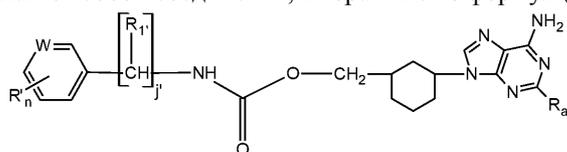


формула (XVI),

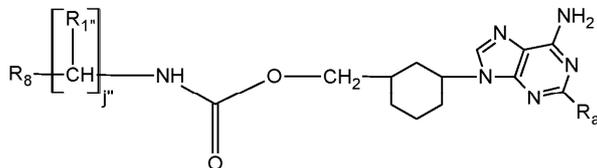
где R', R''', R₁', R₂', R₁'', R₂'', R₃, R₄, R₃', R₄', R₈, R₁₀, R_a, R_b, R_b', U, W, B, E, j', j'', i и n имеют значения, указанные выше для формулы (II)-(V); где R'' имеет значение, указанное выше для формулы (IX)-(XII); где k и m каждый независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из целого числа в диапазоне от 0 до 4, предпочтительно k равен 0, и m равен 0; где p₄ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6, предпочтительно, p₄ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3, более предпочтительно, p₄ равен 0.

В соединениях (C) по настоящему изобретению, предпочтительно, R₂', R₃, R₄, R₃', R₄', R₇, R_b и R_b'

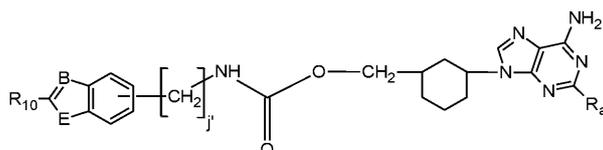
представляют собой атом водорода, и U представляет собой N. Предпочтительные соединения (C) из класса (IV) представляют собой соединения, выбранные из формул (XIII-a)-(XVI-a), приведенных ниже:



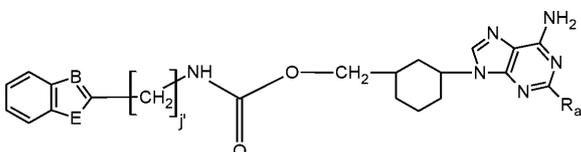
формула (XIII-a)



формула (XIV-a)



формула (XV-a)

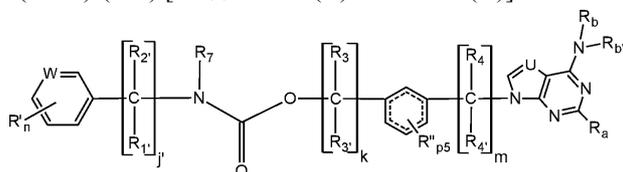


формула (XVI-a),

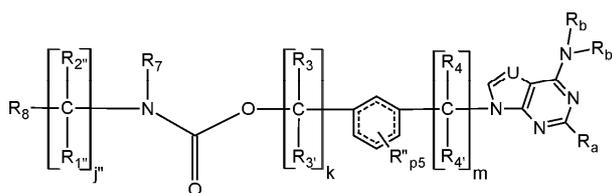
где W, B, E, R', R_{1'}, R_{1''}, R₈, R₁₀, R_a, j', j'' и n имеют значения, указанные выше для формулы (II-a)-(V-a).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения (C) из класса (IV) выбраны из соединений, имеющих формулу (XIII-a) и (XV-a).

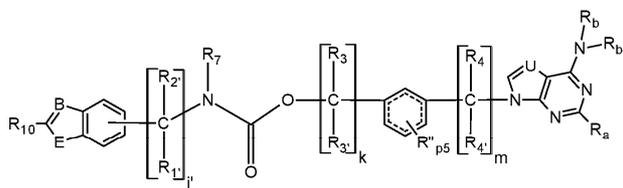
В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) для применения в качестве ингибитора киназы, или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, предпочтительно представляет собой соединение, выбранное из соединений, имеющих формулы (XVII)-(XX) [соединения (C) из класса (V)]:



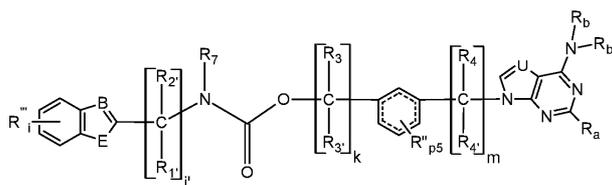
формула (XVII)



формула (XVIII)



формула (XIX)



формула (XX).

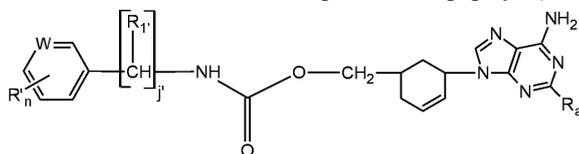
где R', R''', R_{1'}, R_{2'}, R_{1''}, R_{2''}, R₃, R_{3'}, R₈, R₁₀, R_a, R_b, R_{b'}, U, W, B, E, j', j'', i и n имеют значения, указанные выше для формулы (II)-(V); где R'' имеет значение, указанное выше для формулы (IX)-(XII);

где R₄ и R_{4'} независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из группы, состоящей

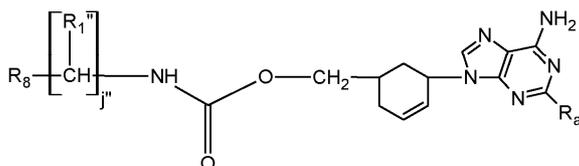
из атома водорода и C₁₋₁₅алкила;

где пунктирная линия изображает по меньшей мере одну двойную связь; где k и m каждый независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из целого числа в диапазоне от 0 до 4, предпочтительно k равен 1, и m равен 0; где p5 представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4; предпочтительно, p5 представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2, более предпочтительно, p5 равен 0.

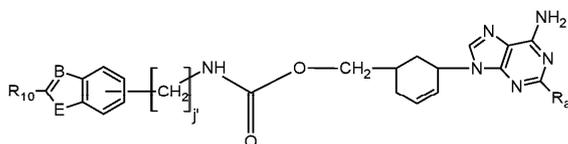
В соединениях (C) по настоящему изобретению, предпочтительно, R_{1'}, R_{2'}, R_{2''}, R₃, R₄, R_{3'}, R₄, R₇, R_b и R_{b'} представляют собой атом водорода, и U представляет собой N. Предпочтительные соединения (C) из класса (V) представляют собой соединения, выбранные из формул (XVII-a)-(XX-a), приведенных ниже:



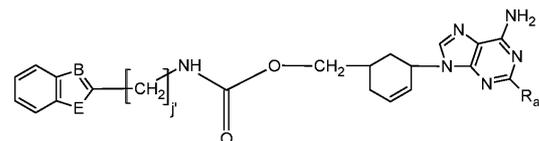
формула (XVII-a)



формула (XVIII-a)



формула (XIX-a)



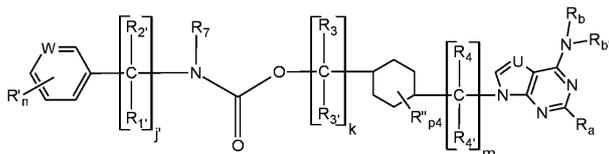
формула (XX-a),

где W, B, E, R', R_{1'}, R_{1''}, R₈, R₁₀, R_a, j', j'' и n имеют значения, указанные выше для формулы (II-a)-(V-a).

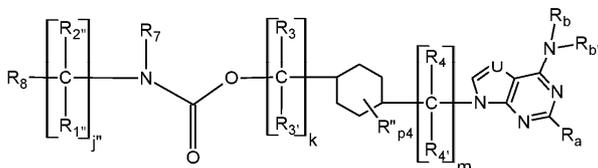
В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения (C) из класса (V) выбраны из соединений, имеющих формулу (XVII-a) и (XIX-a).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) для применения в качестве ингибитора киназы, или его фармацевтически приемлемая соль,

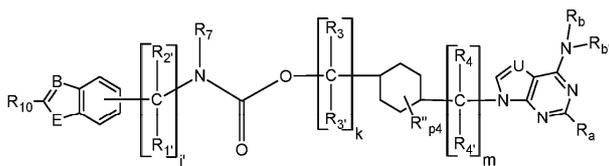
фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, предпочтительно представляет собой соединение, выбранное из соединений, имеющих формулы (XXI)-(XXIV) [соединения (C) из класса (VI)]:



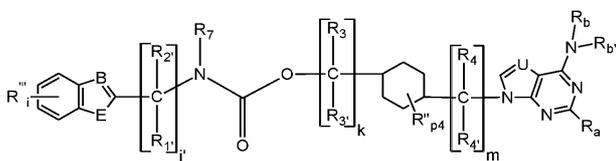
формула (XXI)



формула (XXII)



формула (XXIII)



формула (XXIV),

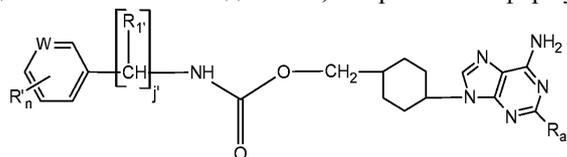
где R', R_{1''}, R_{1'}, R_{2'}, R_{2''}, R₃, R_{3'}, R₈, R₁₀, R_a, R_b, R_{b'}, U, W, B, E, j', j'', i и n имеют значения, указан-

ные выше для формул (II)-(V); где R'' имеет значение, указанное выше для формул (IX)-(XII);

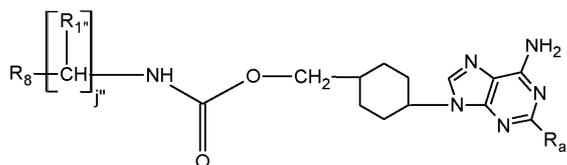
где R₄ и R₄' независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из группы, состоящей из атома водорода и C₁₋₁₅алкила;

где k и m каждый независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из целого числа в диапазоне от 0 до 4, предпочтительно k равен 1, и m равен 0; где p₄ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6; предпочтительно, p₄ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3, более предпочтительно, p₄ равен 0.

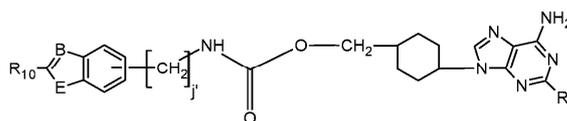
В соединениях (C) по настоящему изобретению, предпочтительно, R₁'', R₂'', R₂'', R₃, R₄, R₃', R₄', R₇, R_b и R_b' представляют собой атом водорода, и U представляет собой N. Предпочтительные соединения (C) из класса (VI) представляют собой соединения, выбранные из формул (XI-a)-(XIII-a), приведенных ниже:



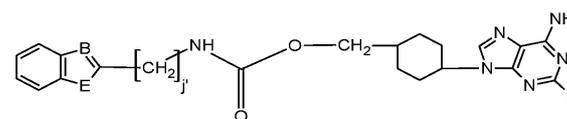
формула (XXI-a)



формула (XXII-a)



формула (XXIII-a)

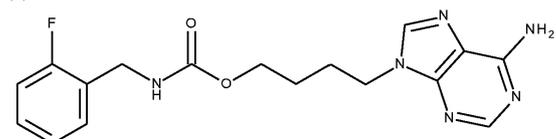


формула (XXIV-a),

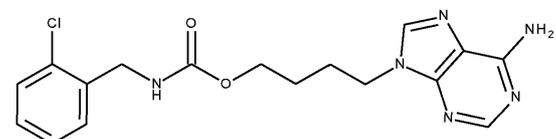
где W, B, E, R', R₁', R₁'', R₁₀, R_a, j' и n имеют значения, указанные выше для формулы (II-a)-(V-a).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения (C) из класса (VI) выбраны из соединений, имеющих формулу (XXI-a) и (XXIII-a).

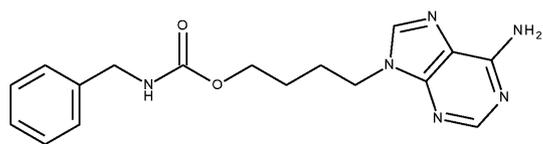
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) по настоящему изобретению, для применения в качестве ингибитора киназы, имеющее общую формулу (II), представляет собой соединение, выбранное из соединений, имеющих формулы (XXVI)-(LIX); (LXIV)-(CXIII) или (CLVIII), приведенные ниже:



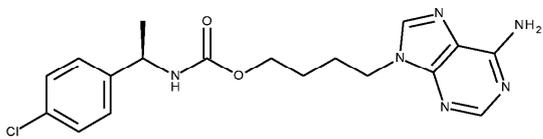
формула (XXVI)



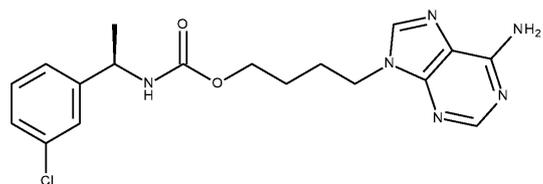
формула (XXVII)



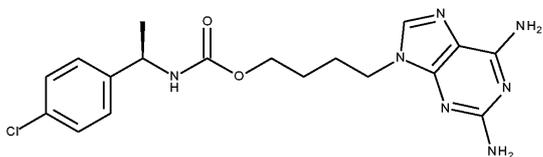
формула (XXVIII)



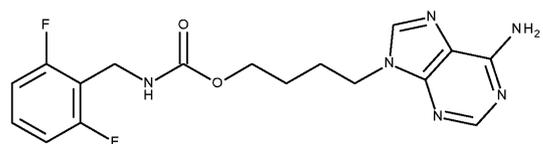
формула (XXIX)



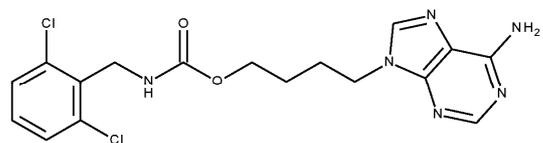
формула (XXX)



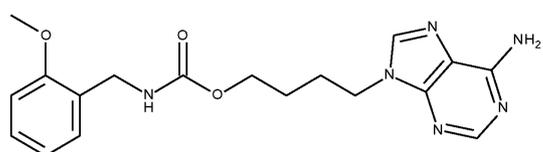
формула (XXXI)



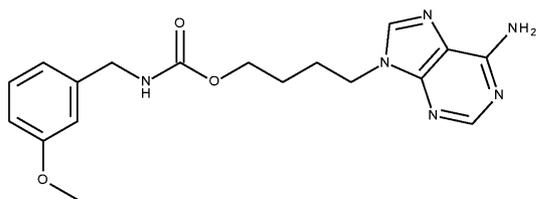
формула (XXXII)



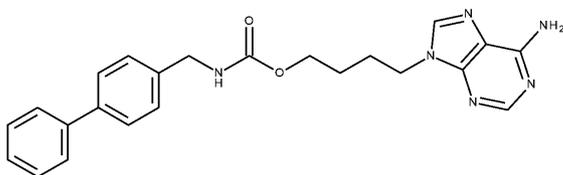
формула (XXXIII)



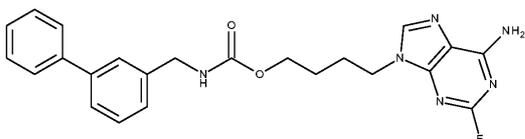
формула (XXXIV)



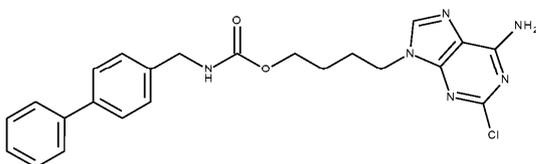
формула (XXXV)



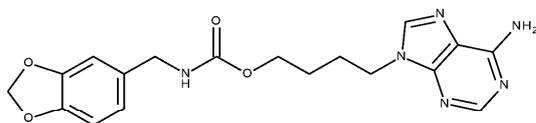
формула (XXXVI)



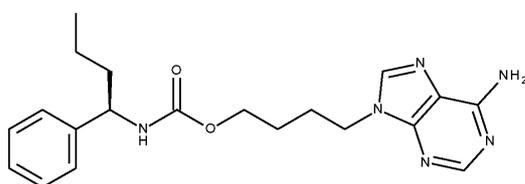
формула (XXXVI - 1)



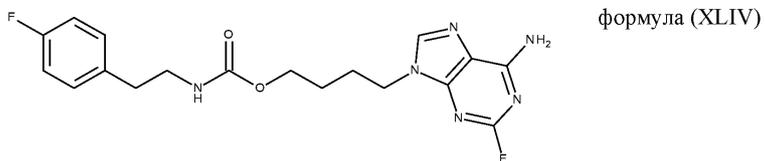
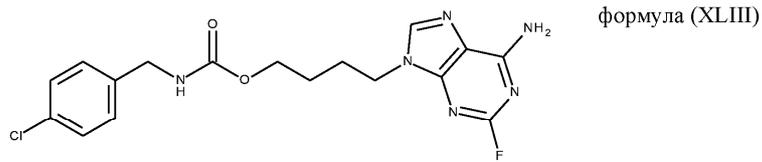
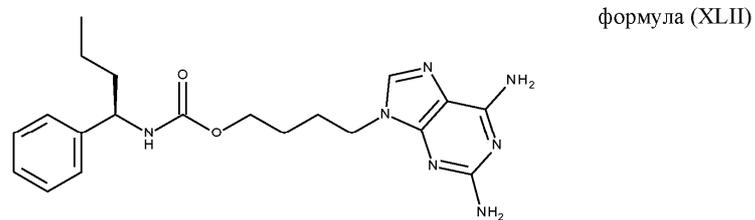
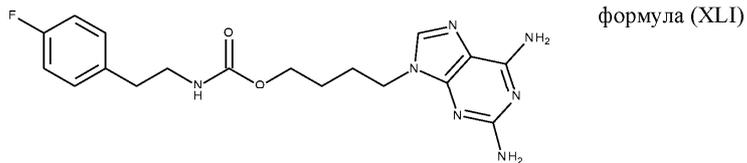
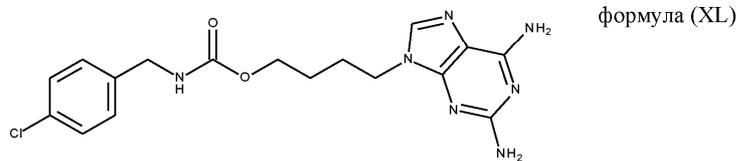
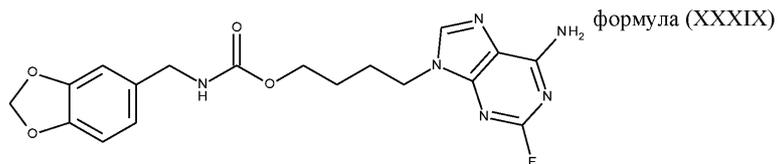
формула (XXXVI - 2)



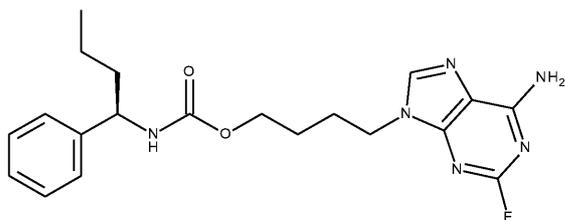
формула (XXXVII)



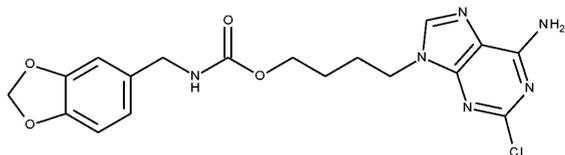
формула (XXXVIII)



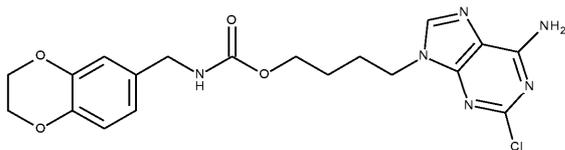
формула (XLV)



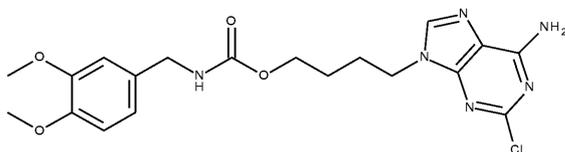
формула (XLVI)



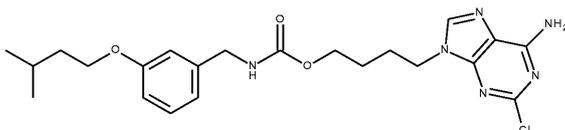
формула (XLVI - 1)



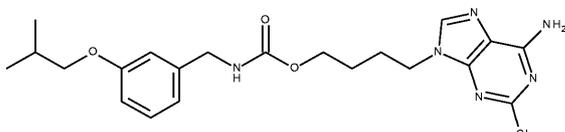
формула (XLVI - 2)



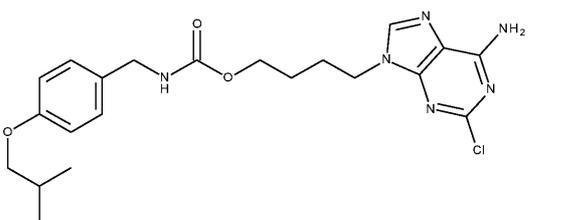
формула (XLVI - 3)

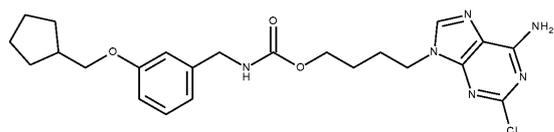


формула (XLVI - 4)

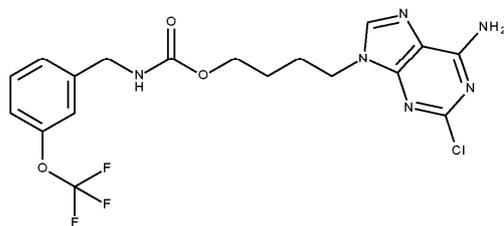


формула (XLVI - 5)

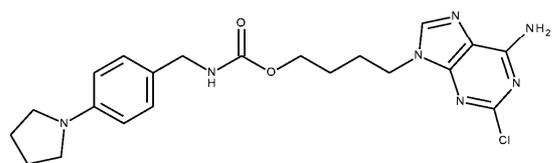




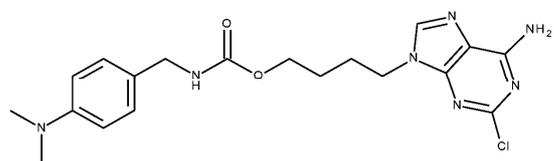
формула (XLVI - 6)



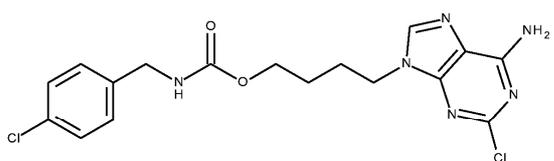
формула (XLVI - 7)



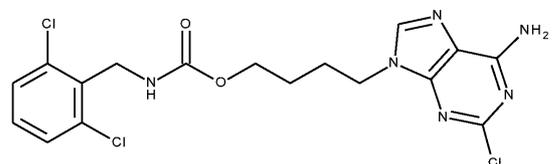
формула (XLVI - 8)



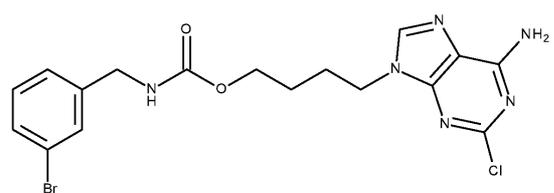
формула (XLVI - 9)



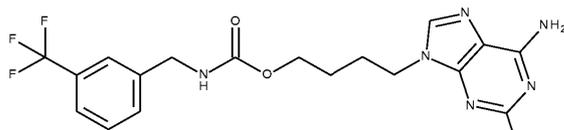
формула (XLVII)



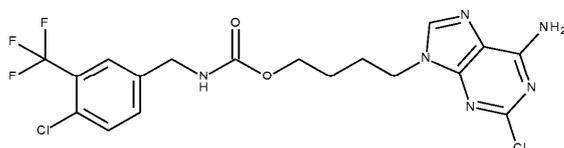
формула (XLVII - 1)



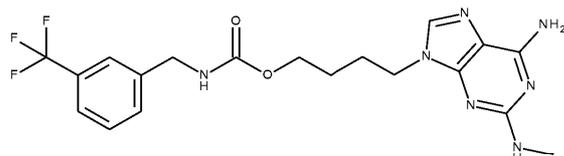
формула (XLVIII)



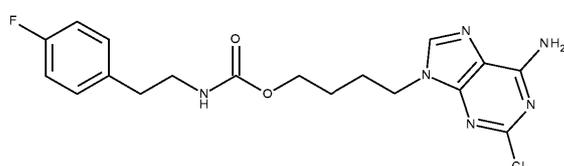
формула (XLIX)



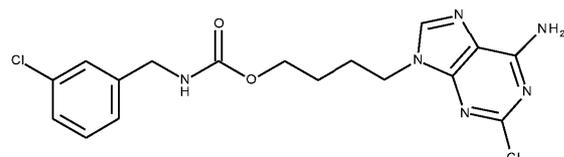
формула (XLIX - 1)



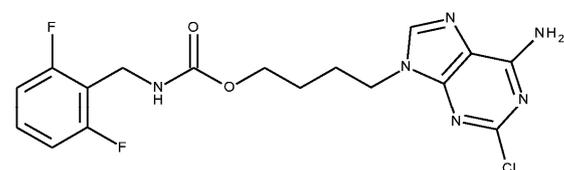
формула (L)



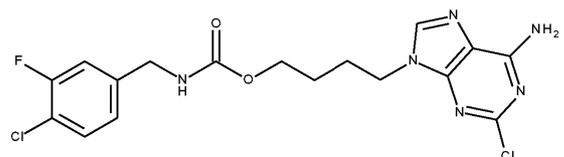
формула (LI)



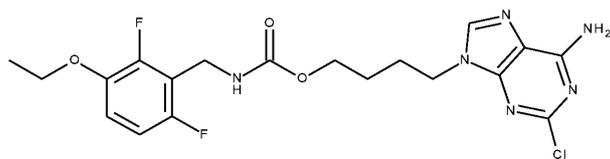
формула (LI - 1)



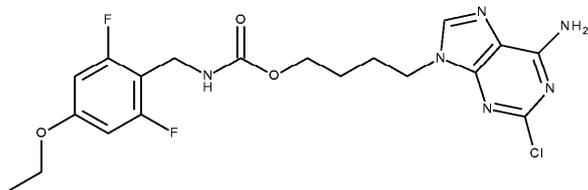
формула (LI - 2)



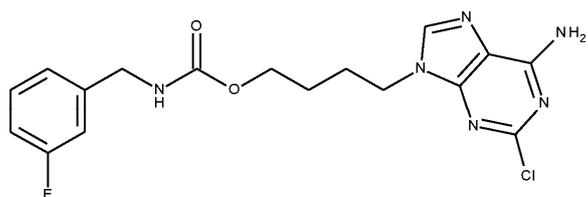
формула (LI - 3)



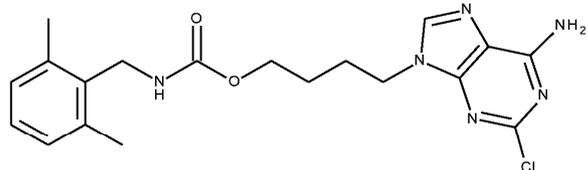
формула (LI - 4)



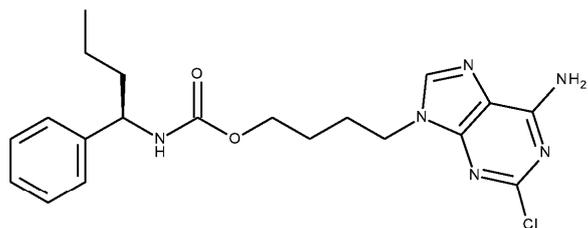
формула (LI - 5)



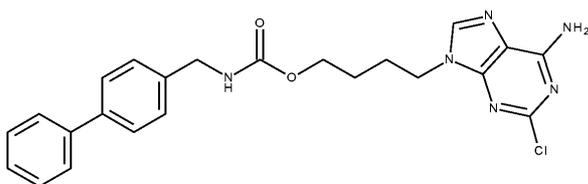
формула (LI - 6)



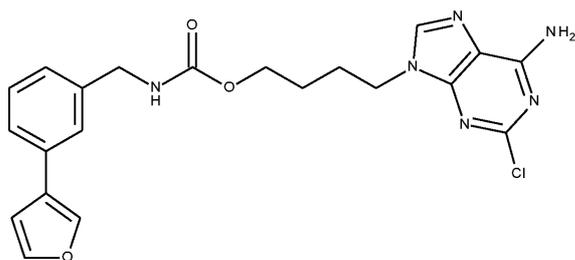
формула (LI - 7)



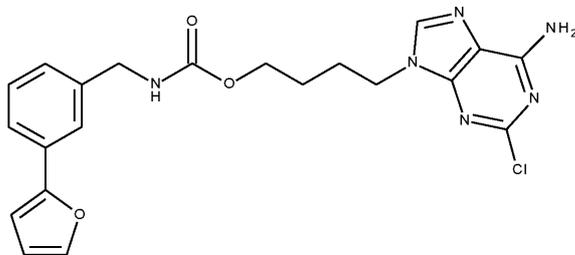
формула (LII)



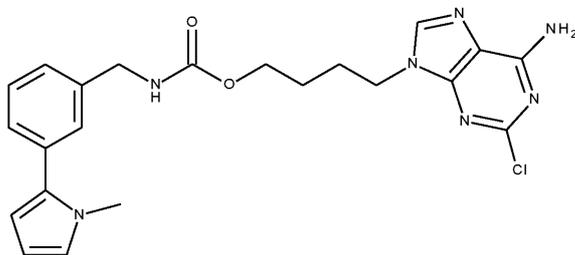
формула (LIII)



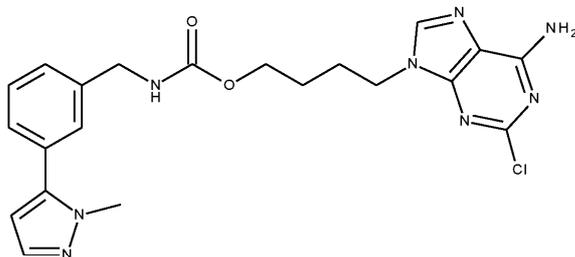
формула (LIII - 1)



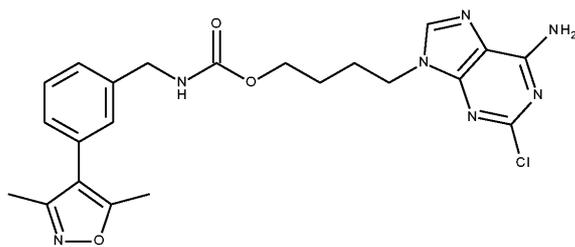
формула (LIII - 2)



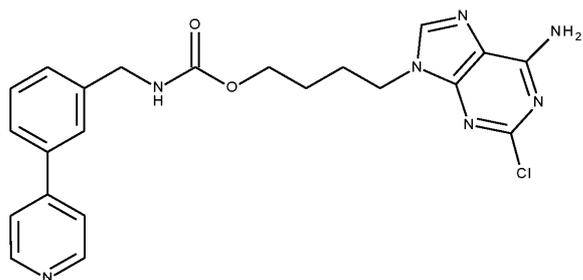
формула (LIII - 3)



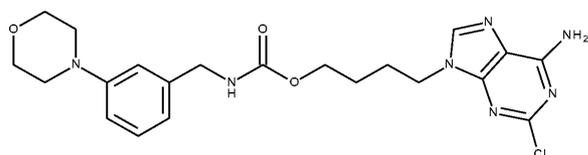
формула (LIII - 4)



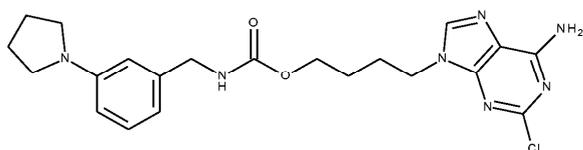
формула (LIII - 5)



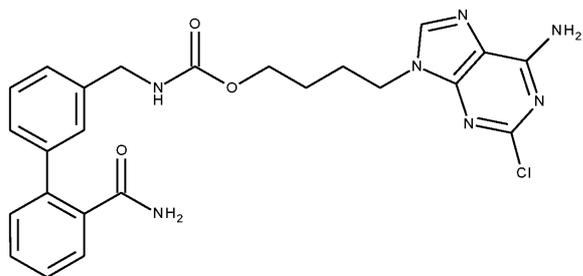
формула (LIII - 6)



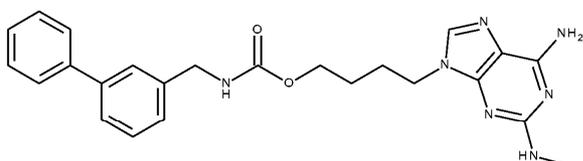
формула (LIII - 7)



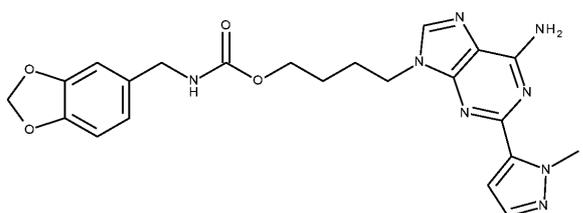
формула (LIII - 8)



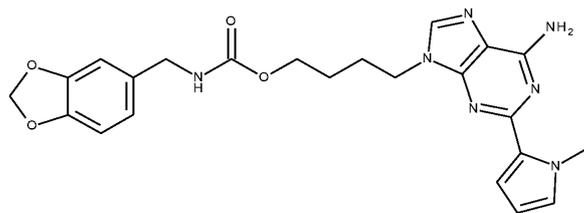
формула (LIII - 9)



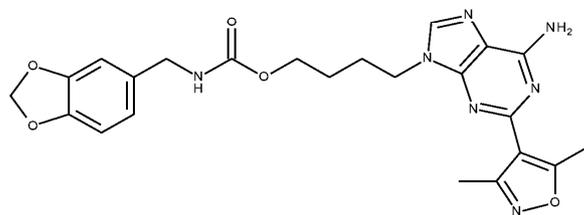
формула (LIV)



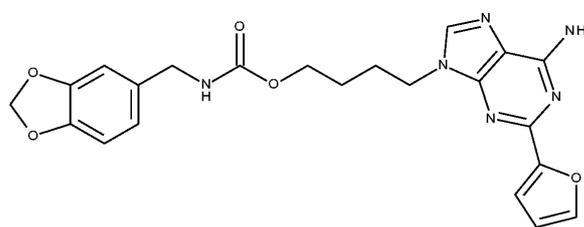
формула (LV)



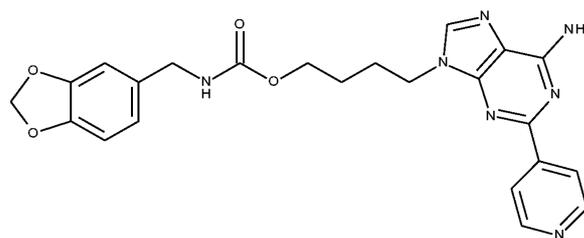
формула (LV-1)



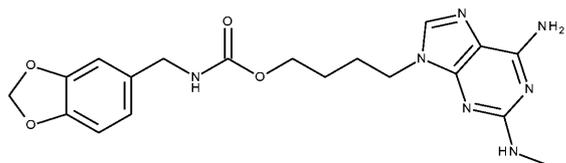
формула (LV-2)



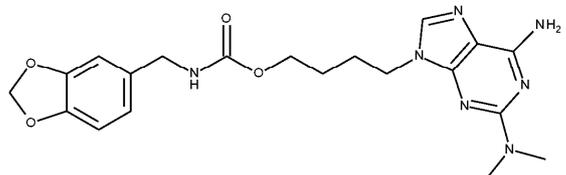
формула (LVI)



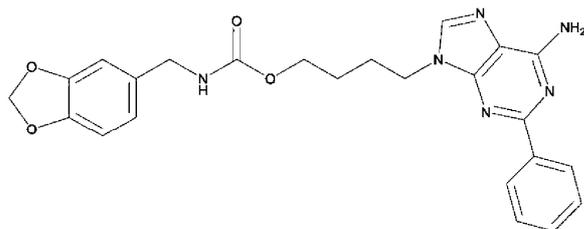
формула (LIX)



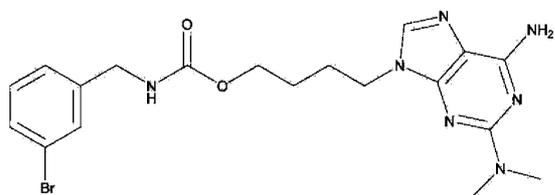
формула (LVIII)



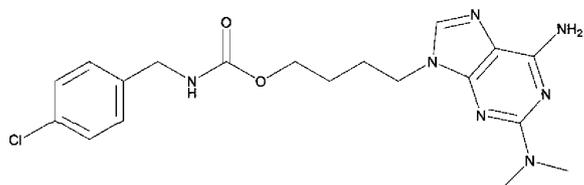
формула (LVIII - 1)



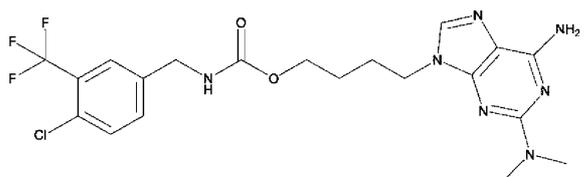
формула (CLVIII)



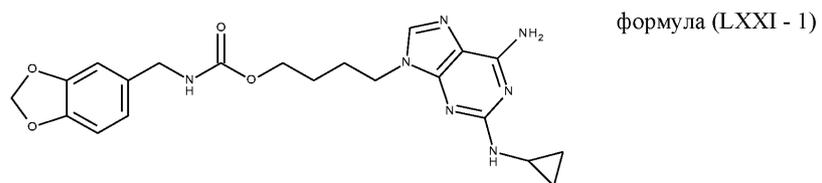
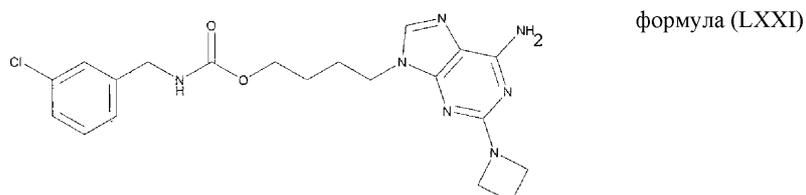
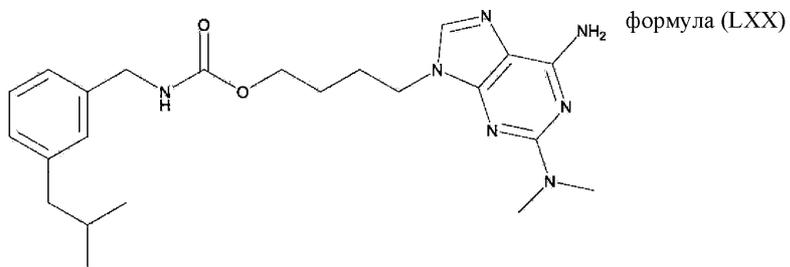
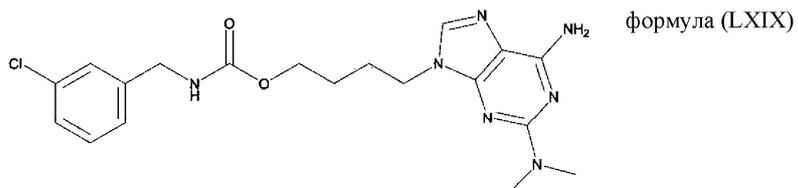
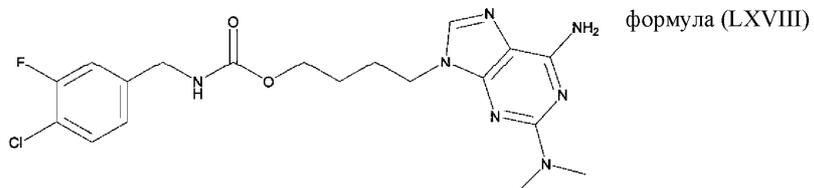
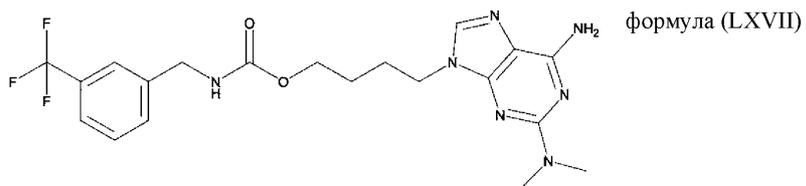
формула (LXIV)

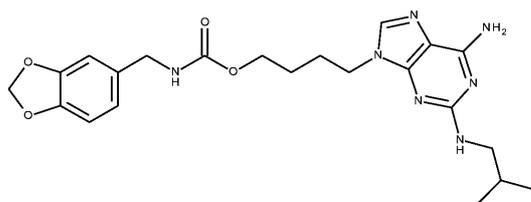


формула (LXV)

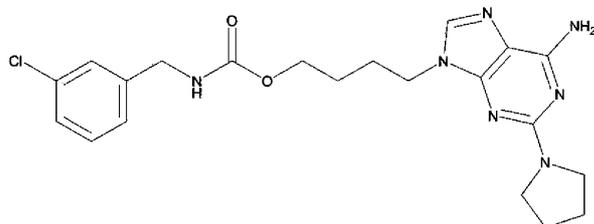


формула (LXVI)

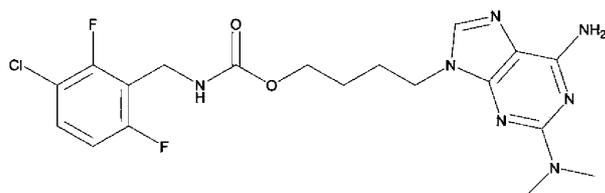




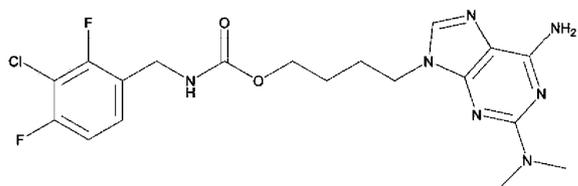
формула (LXXI - 2)



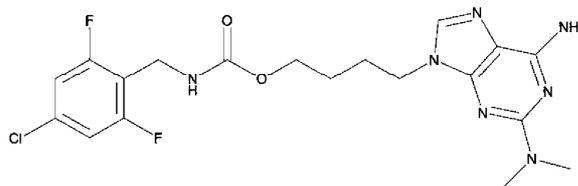
формула (LXXII)



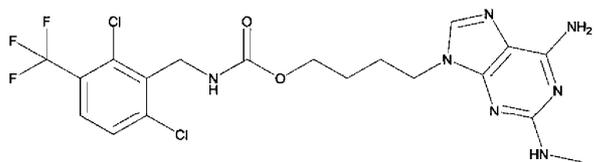
формула (LXXIII)



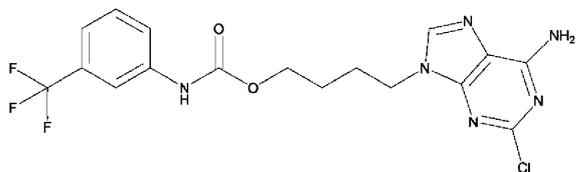
формула (LXXIV)



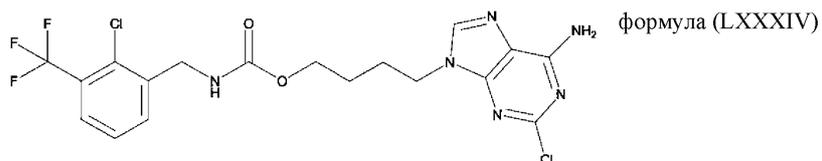
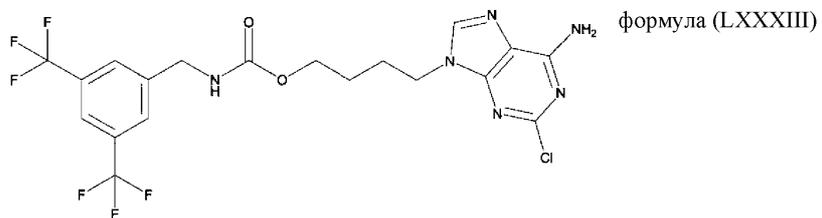
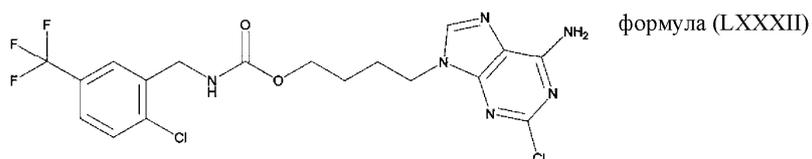
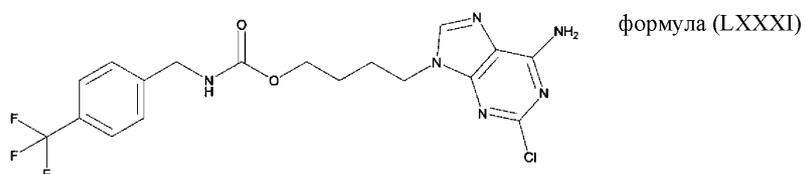
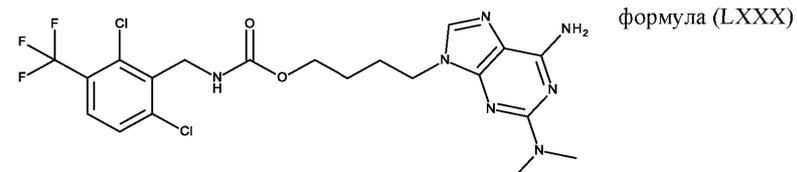
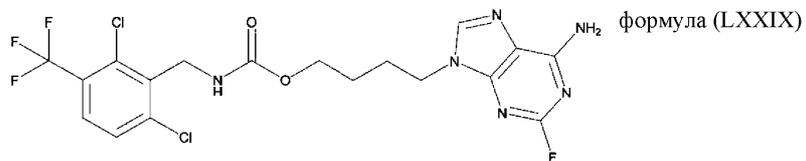
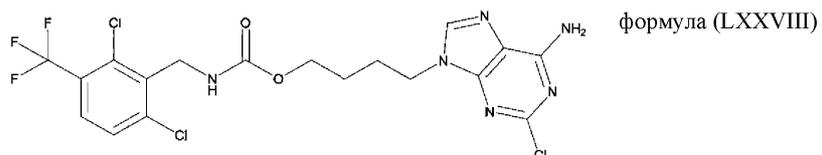
формула (LXXV)

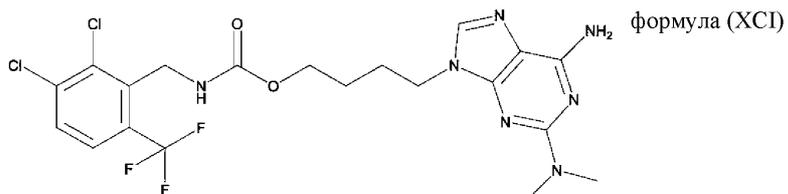
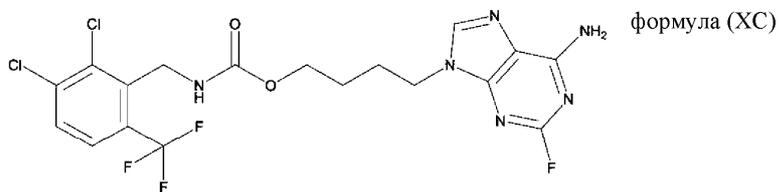
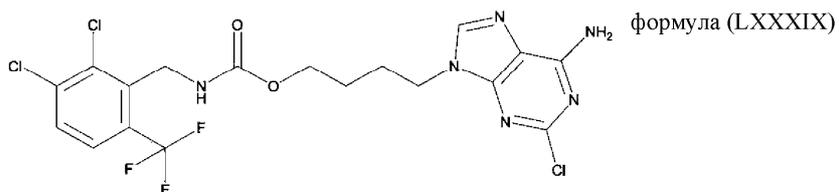
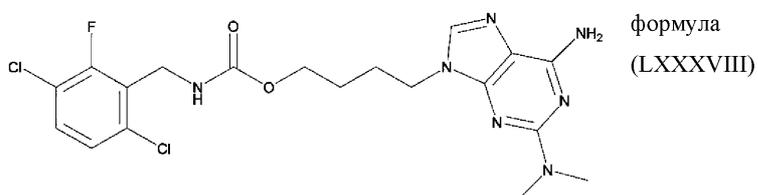
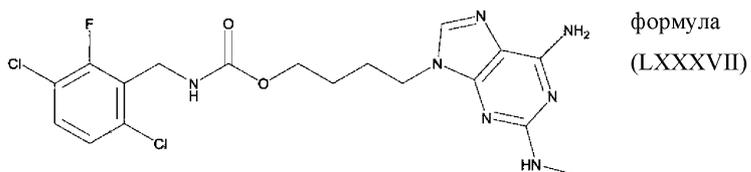
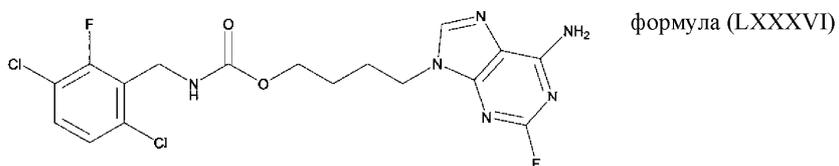
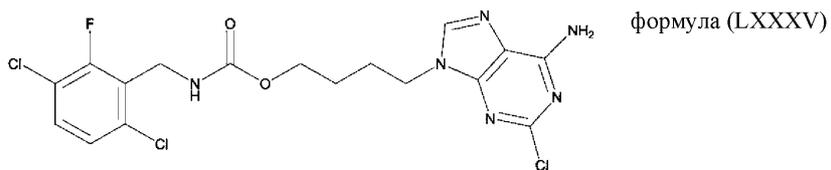


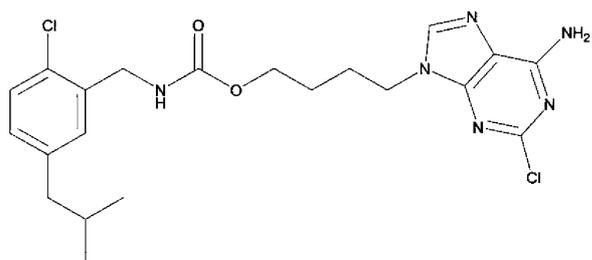
формула (LXXVI)



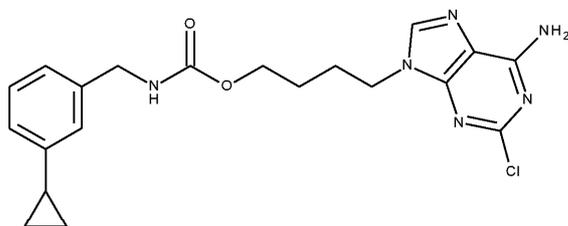
формула (LXXVII)



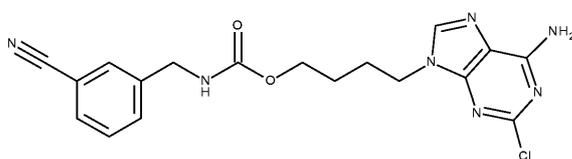




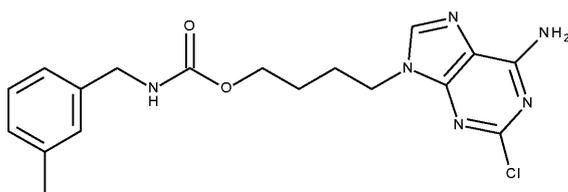
формула (XCI)



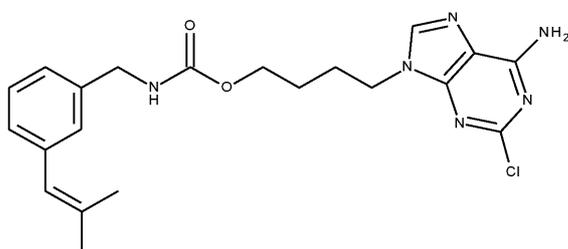
формула (XCI - 1)



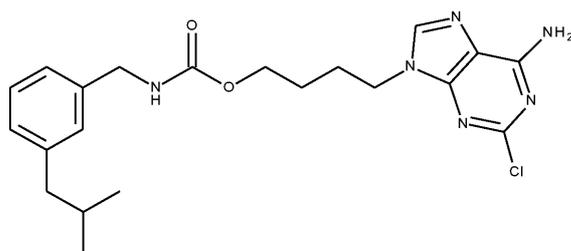
формула (XCI - 2)



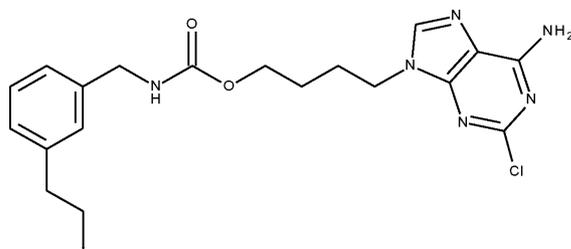
формула (XCI - 3)



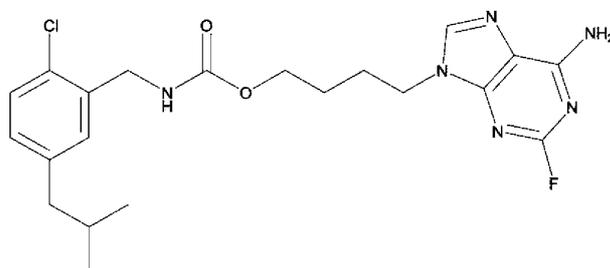
формула (XCI - 4)



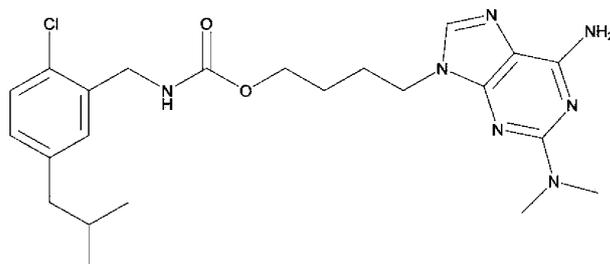
формула (XCVI -5)



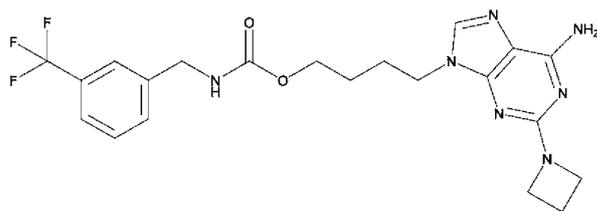
формула (XCVI -6)



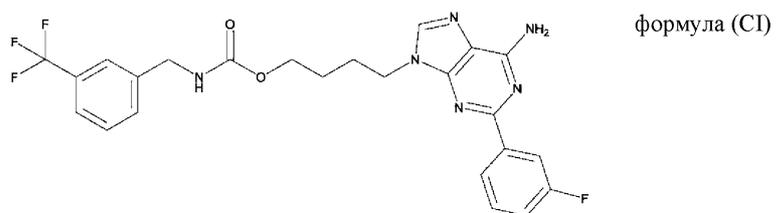
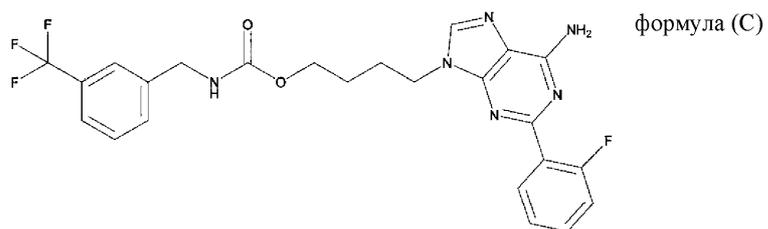
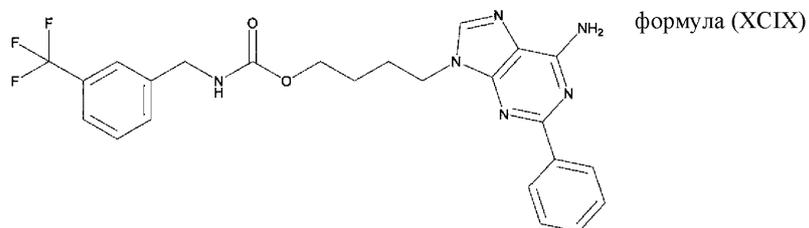
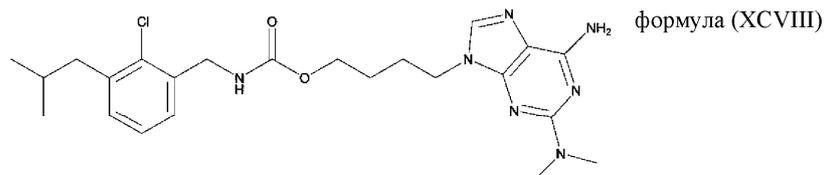
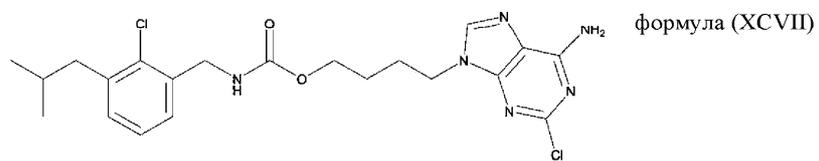
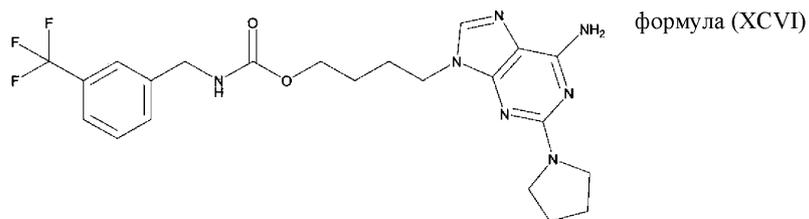
формула (XCVI -7)

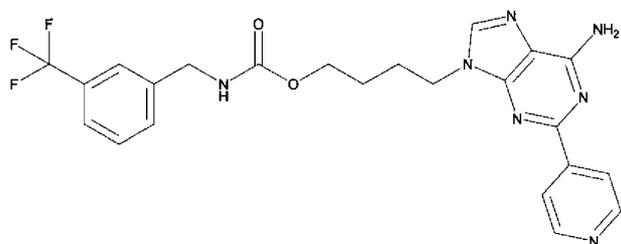
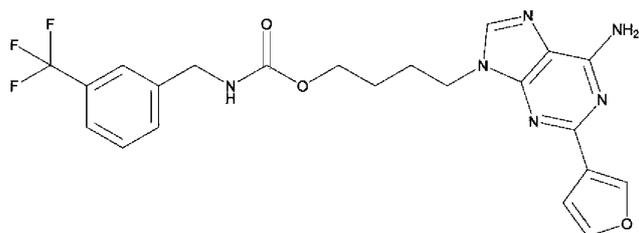
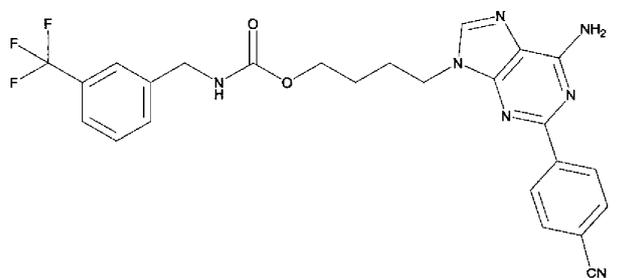
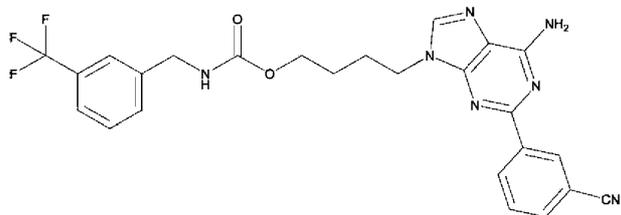
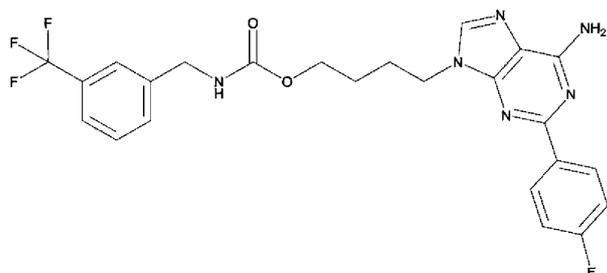


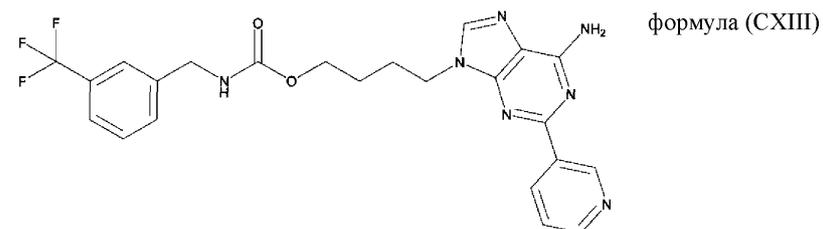
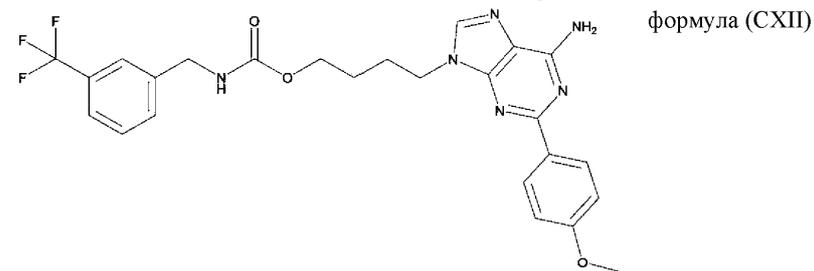
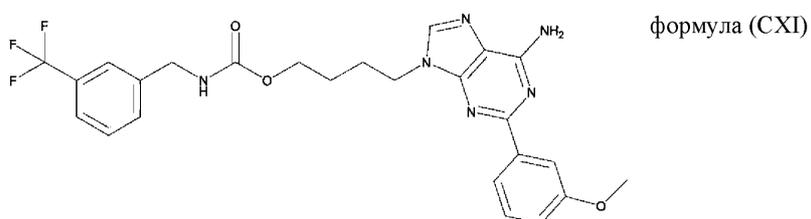
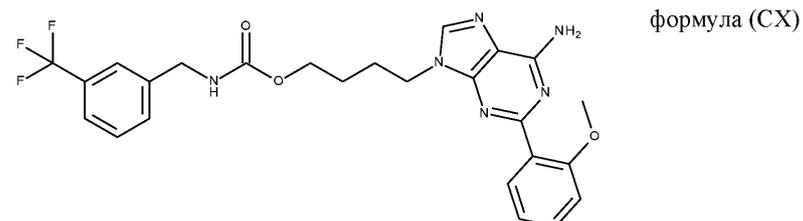
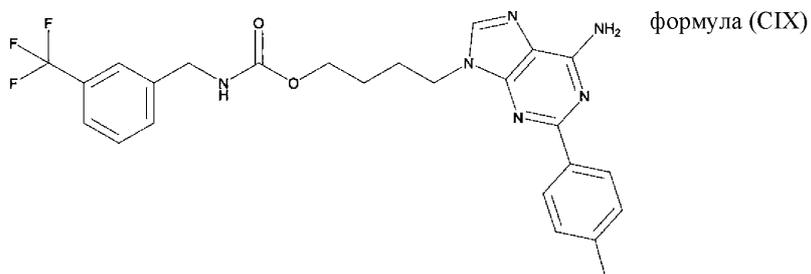
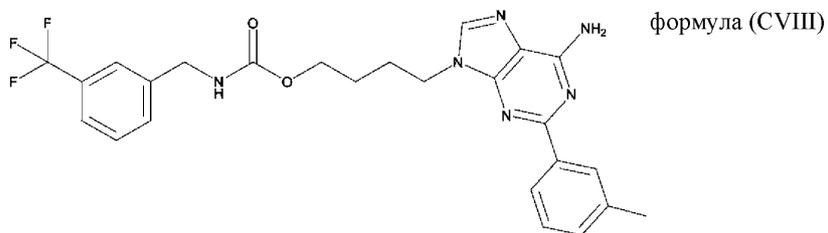
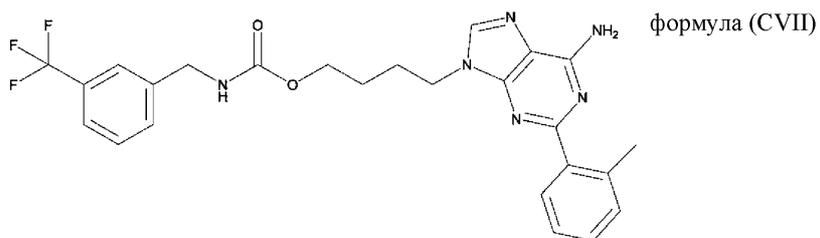
формула (XCVI-8)



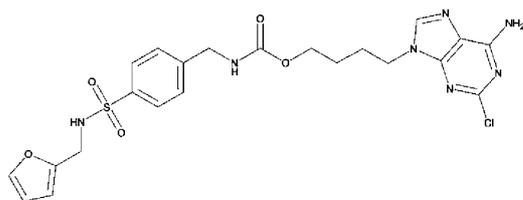
формула (XCVI-9)



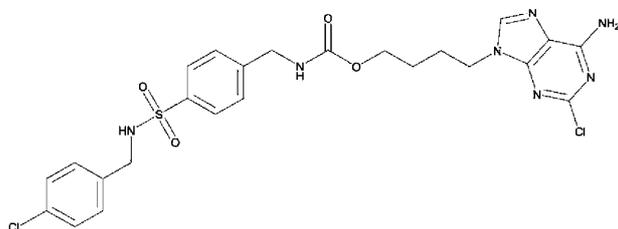




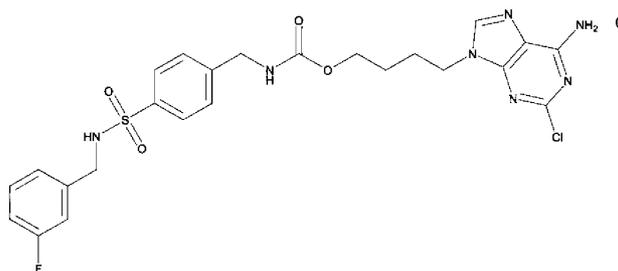
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) по настоящему изобретению для применения в качестве ингибитора киназы, имеющее общую формулу (II), представляет собой соединение, выбранное из приведенных ниже соединений, имеющих формулы (CXIV)-(CXLVII):



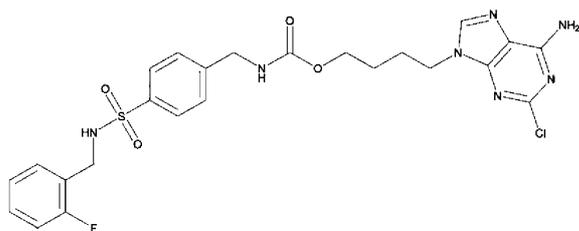
формула (CXIV)



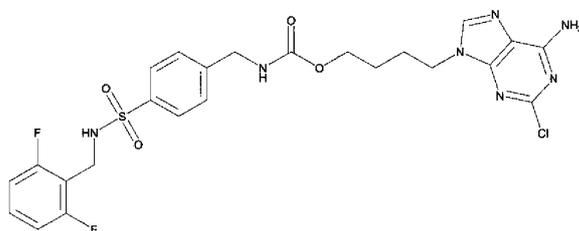
формула (CXV)



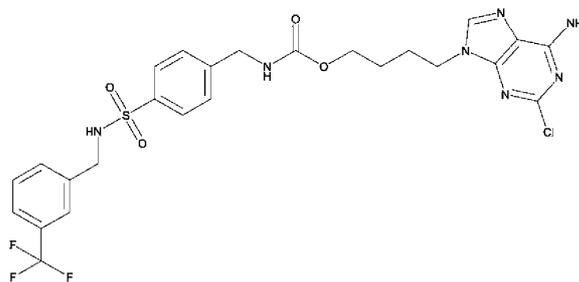
формула (CXVI)



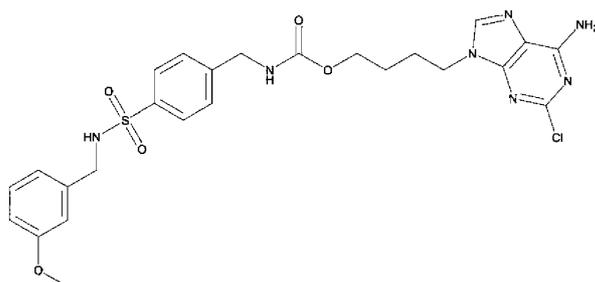
формула (CXVII)



формула (CXVIII)

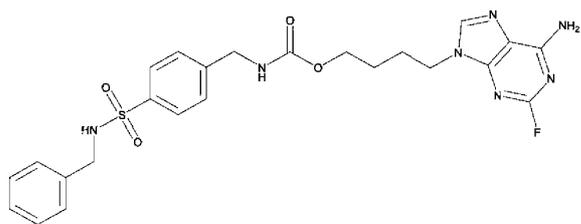


формула (CXIX)

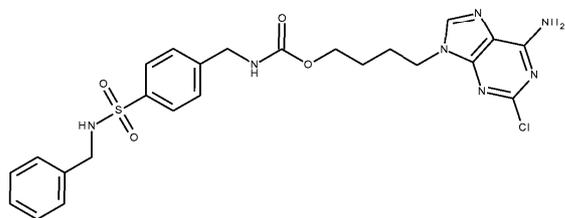


формула (CXX)

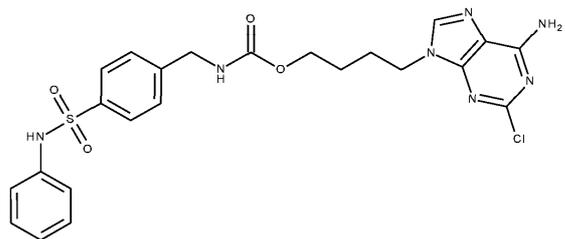
042447



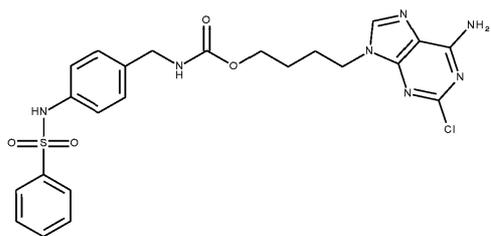
формула (CXXI)



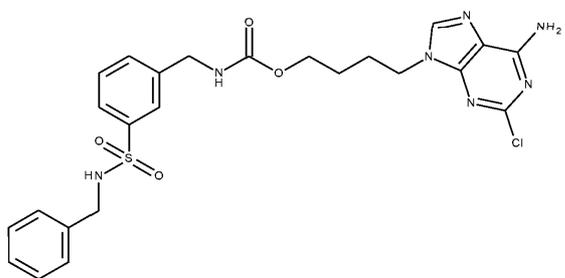
формула (CXXI - 1)



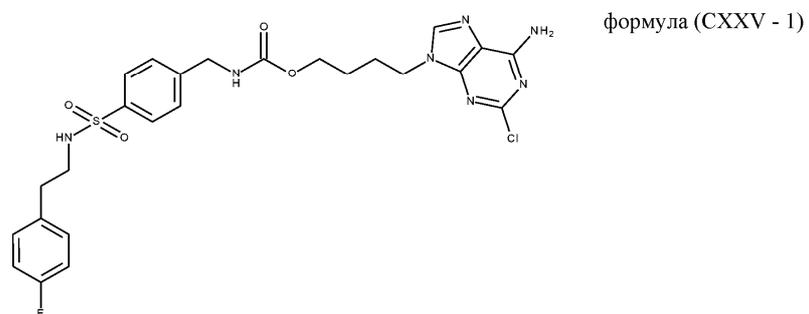
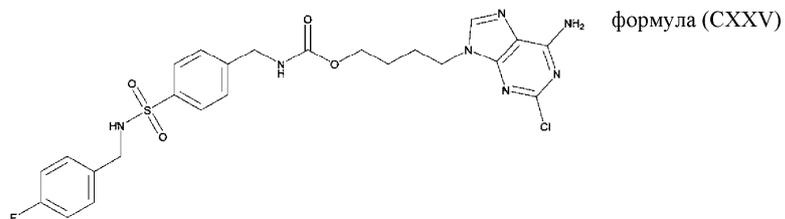
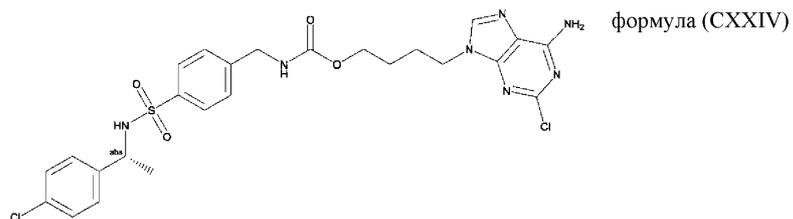
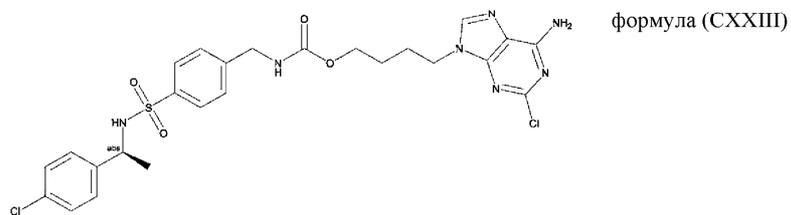
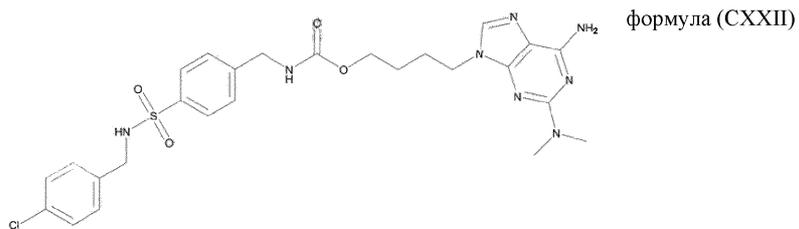
формула (CXXI - 2)

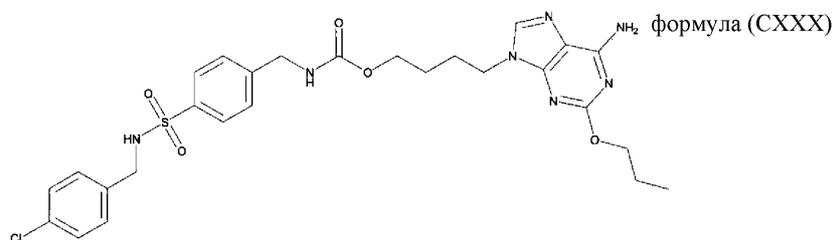
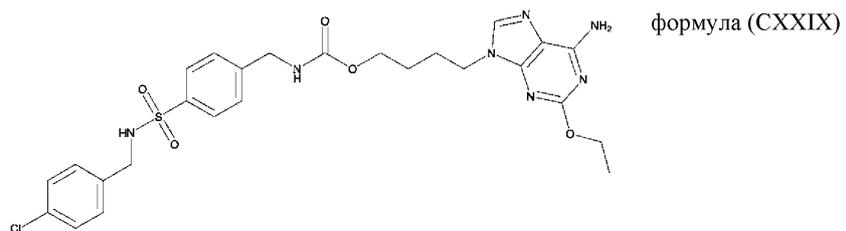
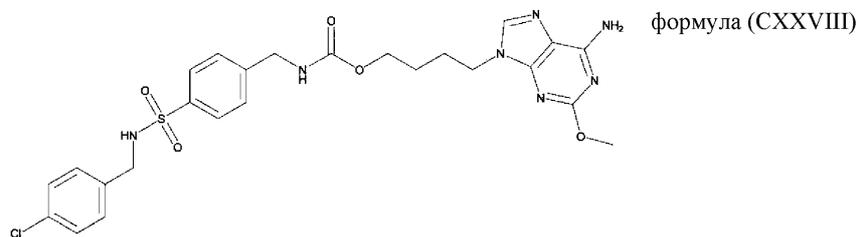
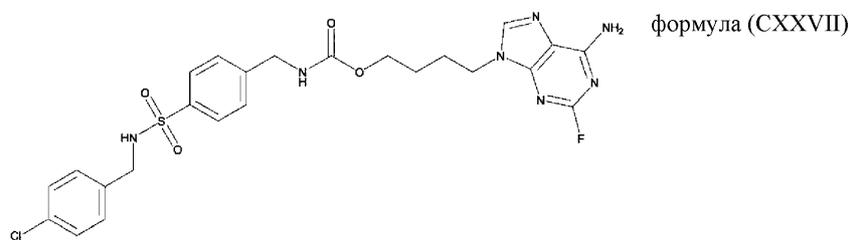
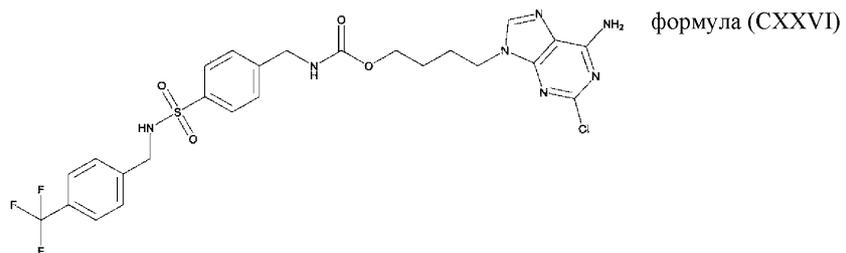


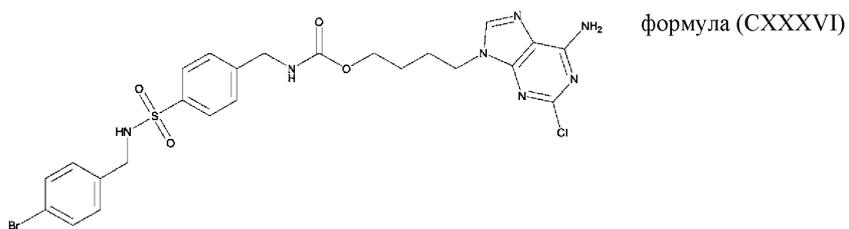
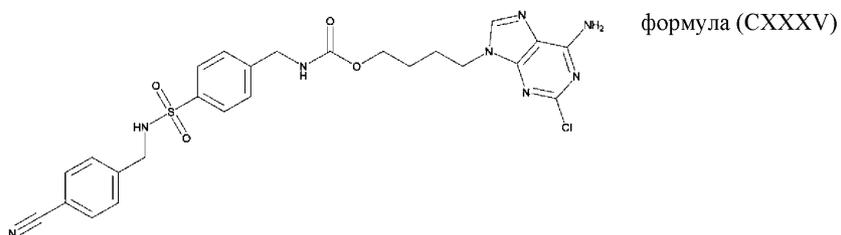
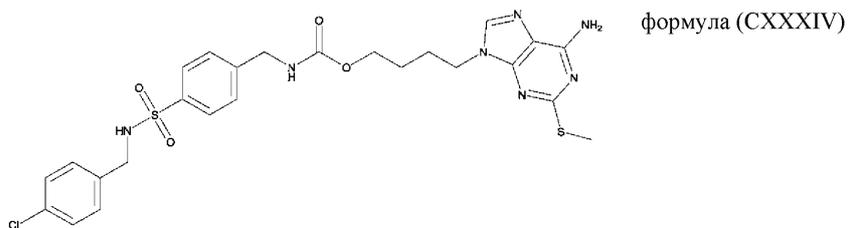
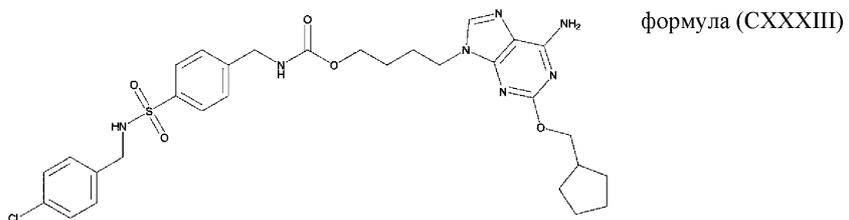
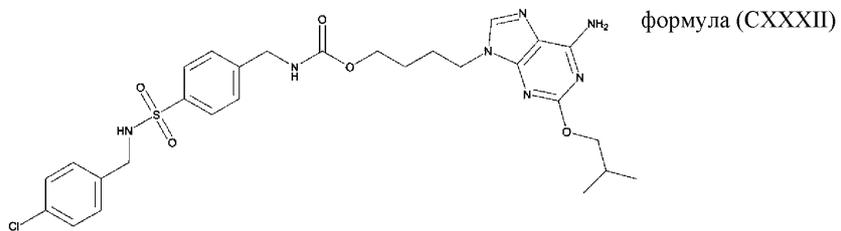
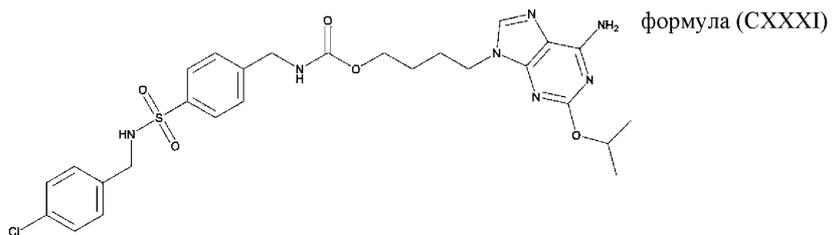
формула (CXXI - 3)

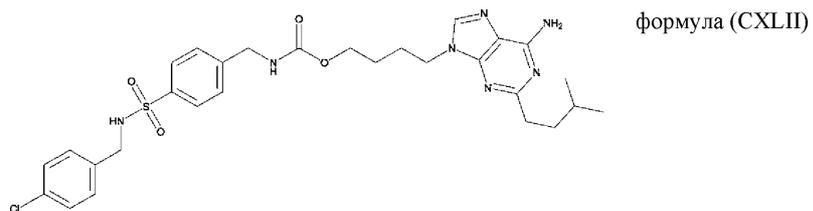
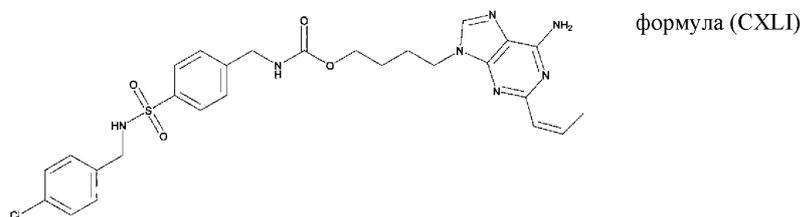
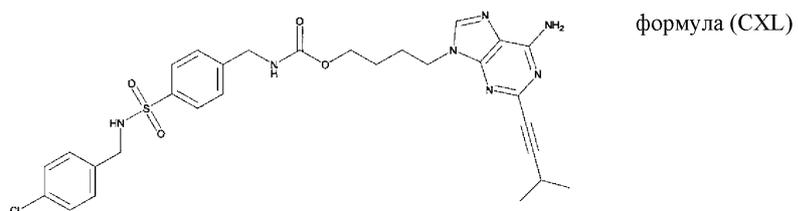
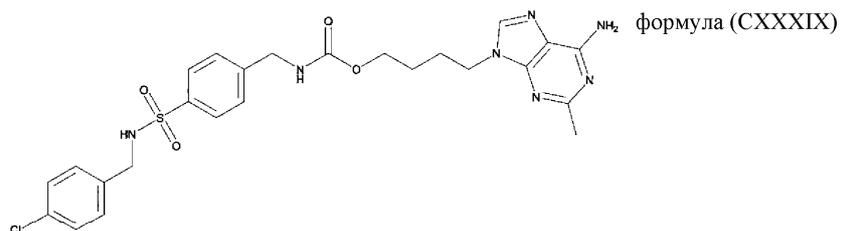
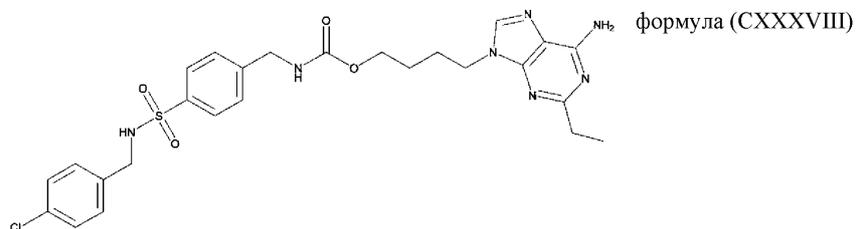
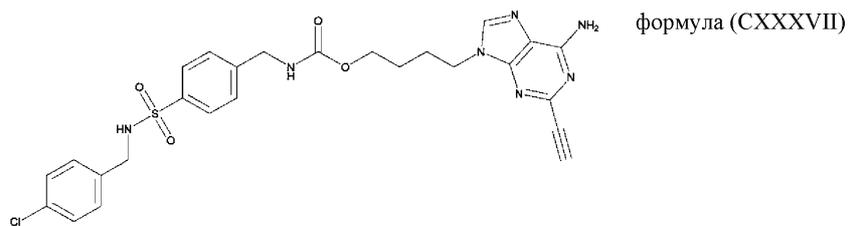


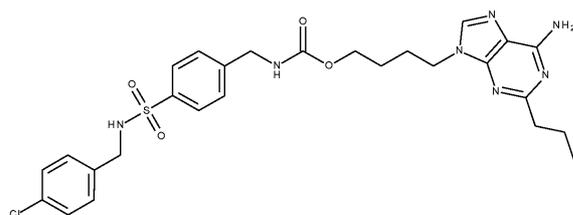
формула (CXXI - 4)



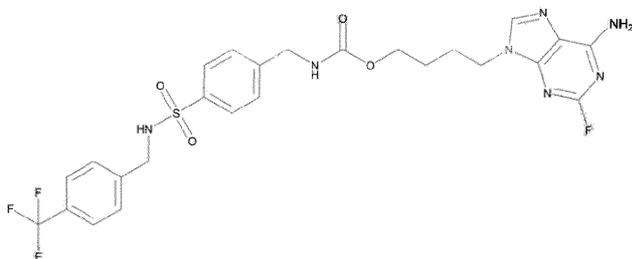




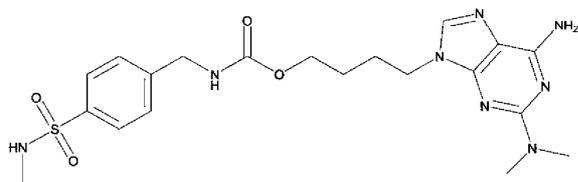




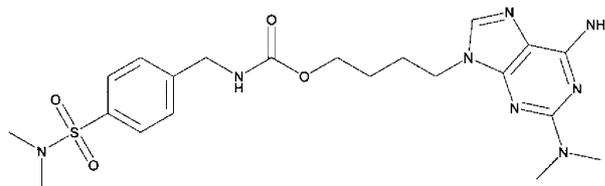
формула (CXLIII)



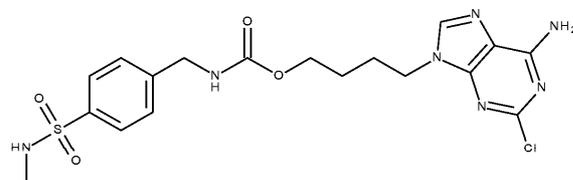
формула (CXLIV)



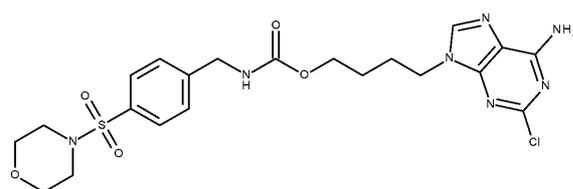
формула (CXLV)



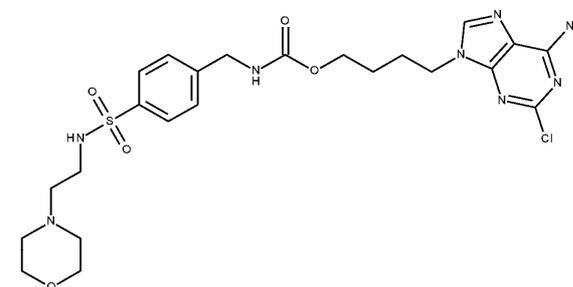
формула (CXLVI)



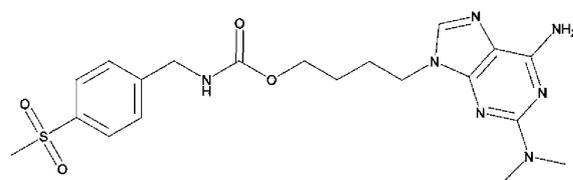
формула (CXLVI - 1)



формула (CXLVI - 2)



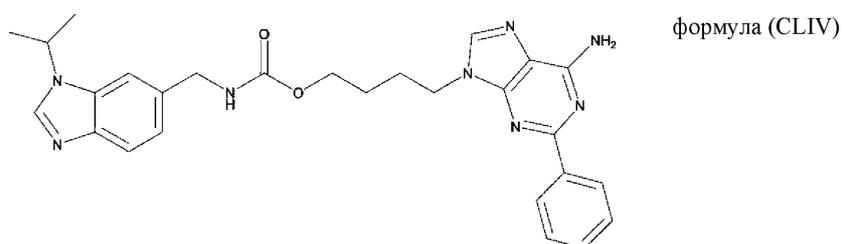
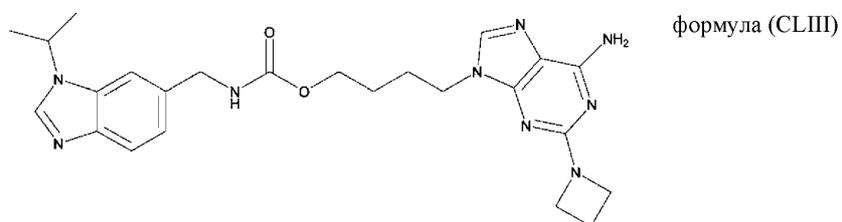
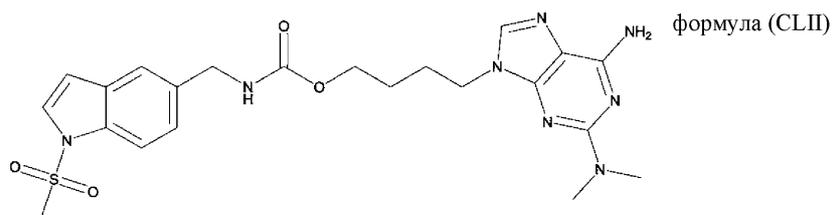
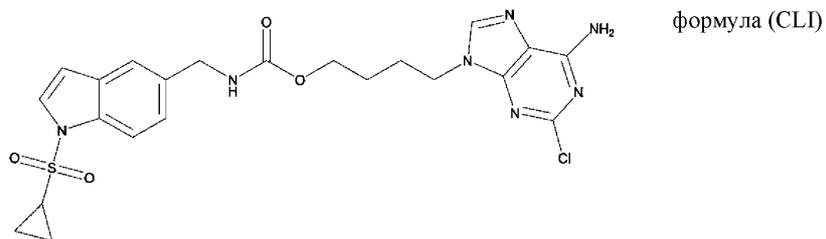
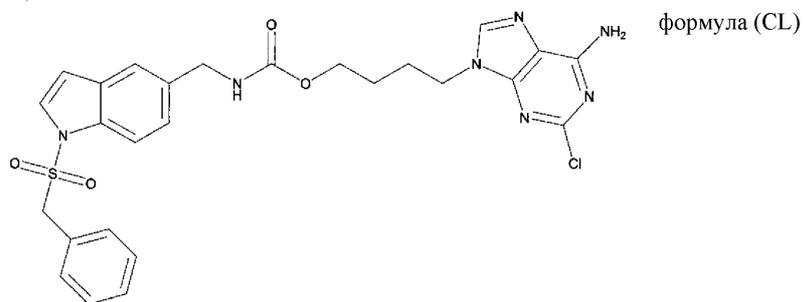
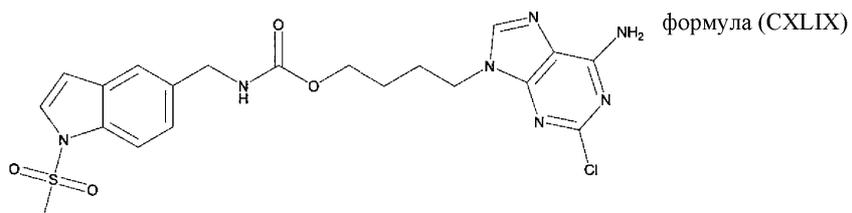
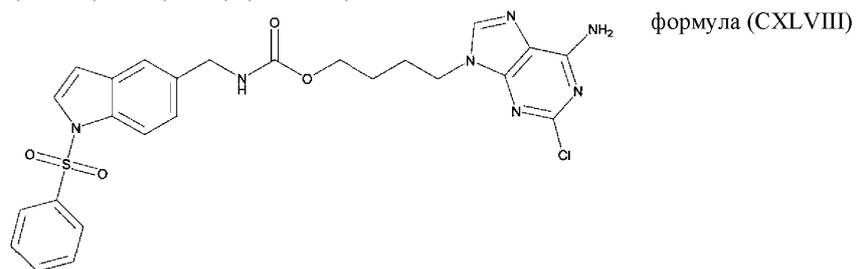
формула (CXLVI - 3)

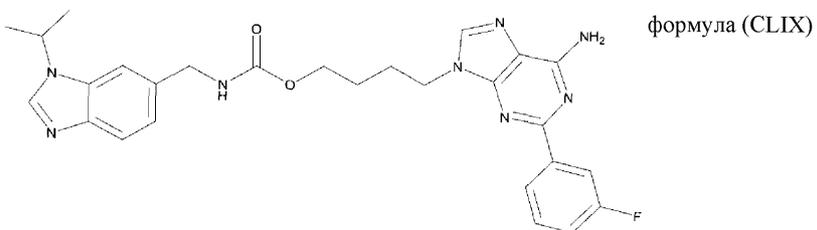
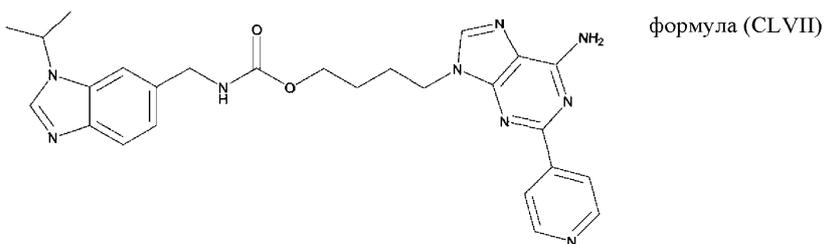
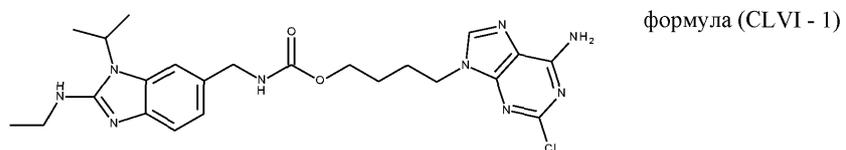
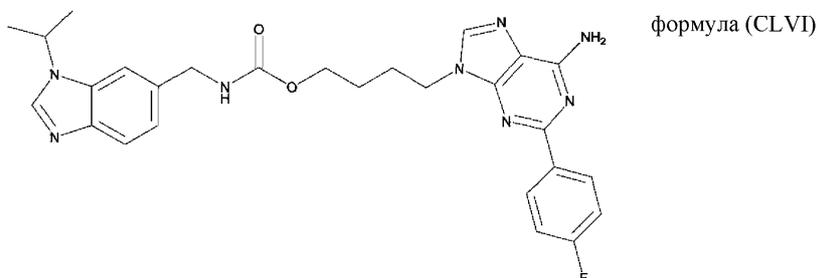
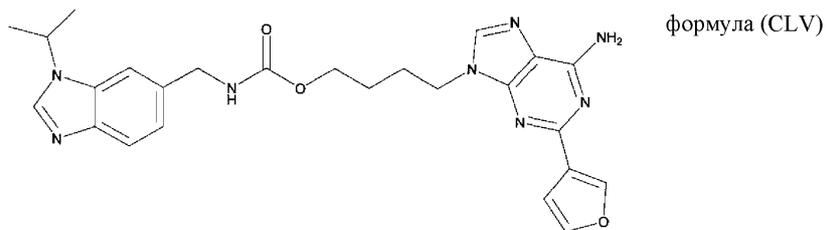


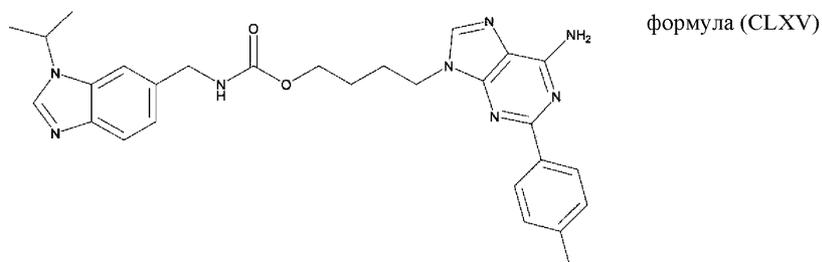
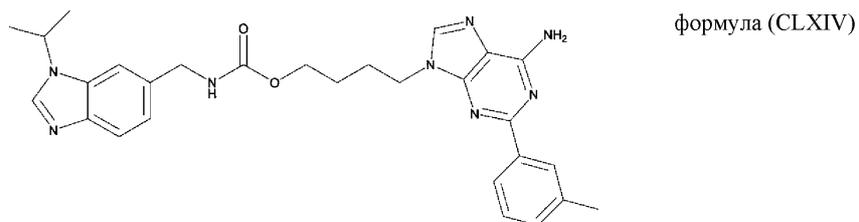
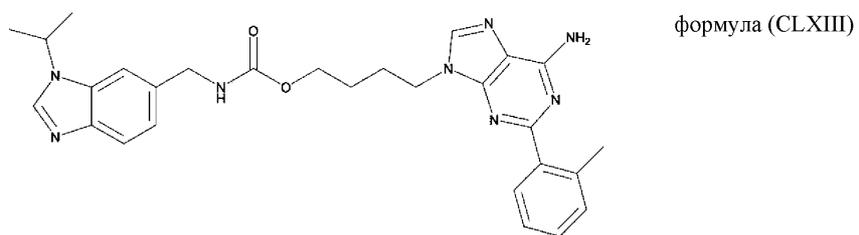
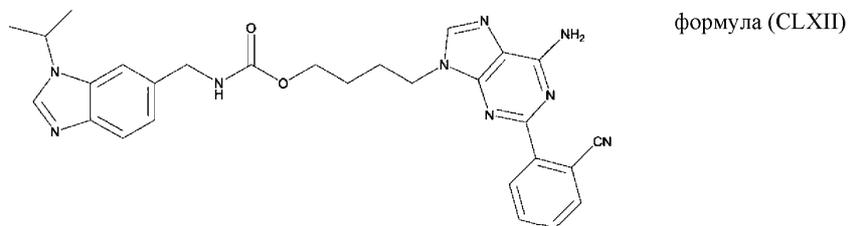
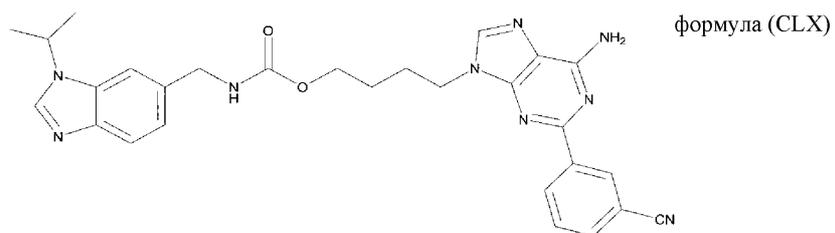
формула (CXLVII)

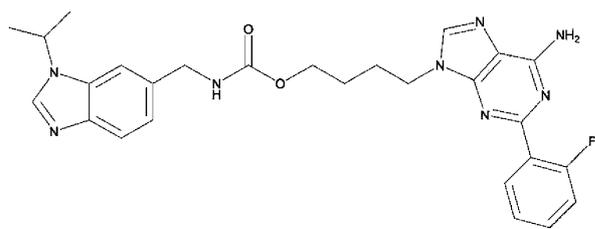
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) по настоящему изобретению для применения в качестве ингибитора киназы, имеющее общую формулу (IV), пред-

ставляет собой соединение, выбранное из приведенных ниже соединений, имеющих формулы (CXLVIII)-(CLVII), (CLIX)-(CLXX) или (XXV)-(XXV-13):

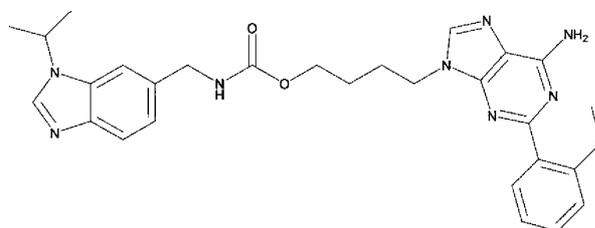




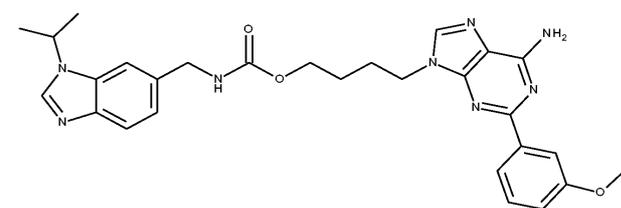




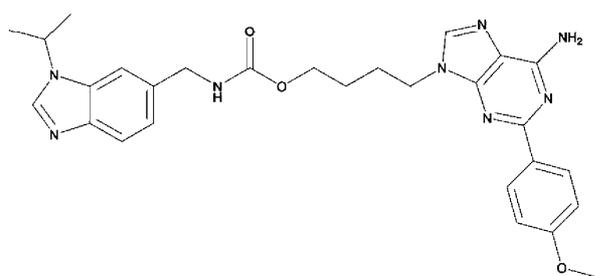
формула (CLXVI)



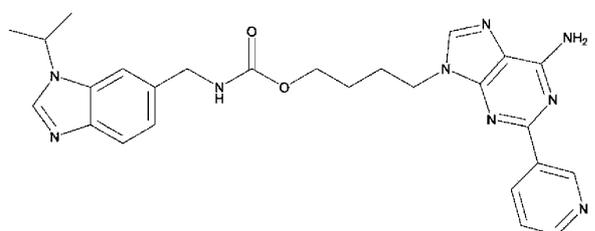
формула (CLXVII)



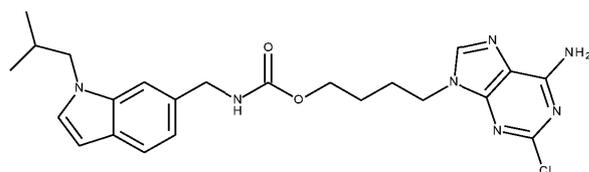
формула (CLXVIII)



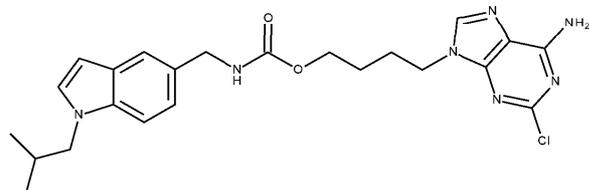
формула (CLXIX)



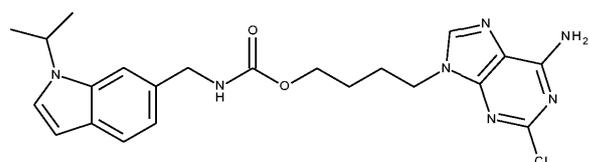
формула (CLXX)



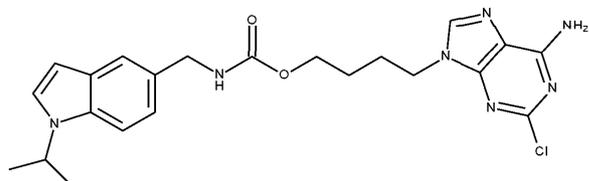
формула (XXV - 7)



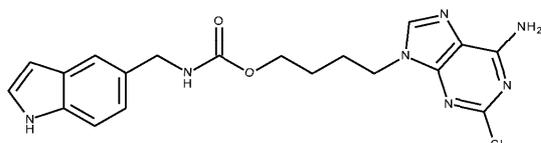
формула (XXV - 8)



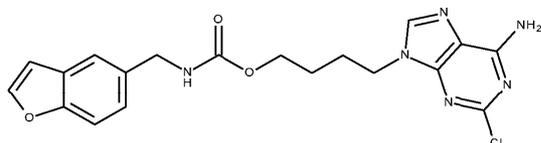
формула (XXV - 9)



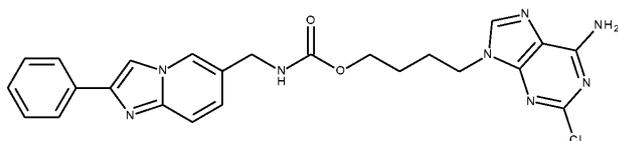
формула (XXV - 10)



формула (XXV - 11)

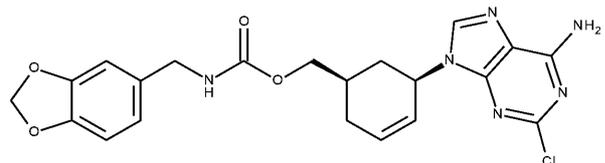


формула (XXV - 12)



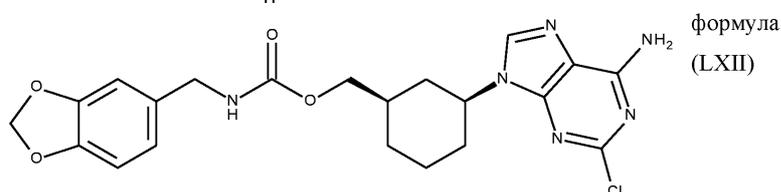
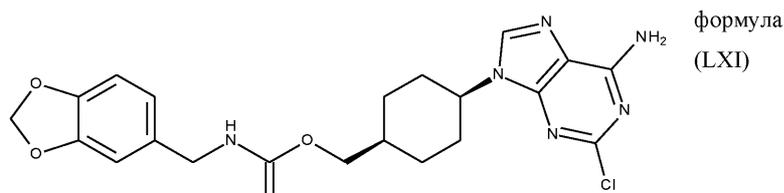
формула (XXV - 13)

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) по настоящему изобретению, для применения в качестве ингибитора киназы, имеющее общую формулу (XVII), представляет собой соединение, имеющее формулу (LX):

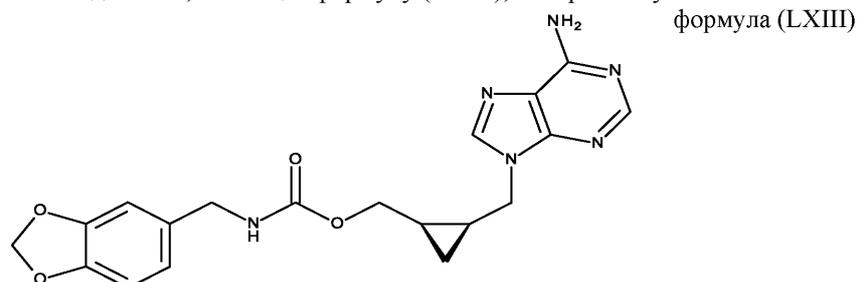


формула (LX)

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) по настоящему изобретению, для применения в качестве ингибитора киназы, имеющее общую формулу (XIII), выбрано из формул (LXI) или (LXII), приведенных ниже:



В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) по настоящему изобретению, для применения в качестве ингибитора киназы, имеющее общую формулу (IX'), представляет собой соединение, имеющее формулу (LXIII), изображенную ниже:



В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение (C) по настоящему изобретению, для применения в качестве ингибитора киназы, имеющее формулу (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, представляет собой соединение, имеющее приведенную выше формулу (XXV).

Следует понимать, что все определения и предпочтения, описанные для соединения (C) выше, одинаково применимы для данного варианта осуществления и всех других вариантов осуществления, описанных ниже.

При использовании выше и ниже по тексту, применяются следующие определения, если не указано иное.

Термин "галоген" или "halo" в отдельности или в комбинации означает все галогены, то есть хлор (Cl), бром (Br), фтор (F), йод (I).

Термин "алкил" в отдельности или в комбинации означает полученный из алкана радикал, содержащий от 1 до 20, предпочтительно 1-15 атомов углерода, если не указано иное, например C_{F-G}-алкил означает линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от F до G атомов углерода, например C₁₋₄-алкил означает линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, такой как, например, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-1-пропил. Алкильная группа может представлять собой линейный алкил или разветвленный алкил. Предпочтительны линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие 1-15, более предпочтительно 1-8, еще более предпочтительно 1-6, и наиболее предпочтительно - 1-4 атомов углерода, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, т-бутил и т.п. Термин "алкил" также включает линейную или разветвленную алкильную группу, которая содержит или прерывается циклоалкильным фрагментом. Линейная или разветвленная алкильная группа может присоединяться по любой доступной точке, дающей устойчивое соединение. Их примеры включают (но не ограничиваются только ими) 4-(изопропил)-циклогексилэтил или 2-метил-циклопропилпентил.

Термин "алкенил" в отдельности или в комбинации означает линейный или разветвленный углеводород, содержащий 2-20, предпочтительно 2-17, более предпочтительно 2-10, еще более предпочтительно 2-8, наиболее предпочтительно 2-4 атомов углерода, если не указано иное, и по меньшей мере 1, предпочтительно 1-3, более предпочтительно 1-2, наиболее предпочтительно одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, циклогексенил, циклогексенилалкил и т.п. Термин "алкенил" также включает линейную или разветвленную алкенильную группу, которая содержит или прерывается циклоалкильным фрагментом. Углерод-углеродные двойные связи могут либо входить в состав циклоалкильного фрагмента, за исключением циклопропила, либо находиться в линейной или разветвленной части.

Термин "алкинил" в отдельности или в комбинации означает линейный или разветвленный углеводород, содержащий 2-20, предпочтительно 2-17, более предпочтительно 2-10, еще более предпочтительно 2-8, наиболее предпочтительно 2-4 атомов углерода, содержащий по меньшей мере одну, предпочти-

тельно одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропинил, бутинил и т.п.

Термин "арил" в отдельности или в комбинации означает фенил, нафтил или антраценил, необязательно сконденсированный с циклоалкилом или гетероциклом, содержащим, предпочтительно, 5-7, более предпочтительно 5-6 членов в цикле, и/или необязательно замещенный 1-5 группами или заместителями. Арил необязательно может иметь заместители, которые присоединены по одной точке арила, или заместитель может быть присоединен по двум точкам арила с образованием бициклической системы, например, бензодиоксила, бензодиоксана, бензимидазола.

Термин "гетероарил" в отдельности или в комбинации означает моноциклическую ароматическую циклическую структуру, содержащую 5 или 6 атомов в цикле, или бициклическую ароматическую группу, содержащую 8-10 атомов, содержащую один или больше, предпочтительно 1-4, более предпочтительно 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из группы O, S и N, и необязательно замещенную 1-5 группами или заместителями. Термин "гетероарил" также включает структуры с окисленными атомами S или N, такие как сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного атома азота в цикле. Атом углерода или азота является точкой присоединения гетероарильной структуры, с сохранением устойчивости ароматического кольца. Более конкретно, термин "гетероарил" включает (но не ограничивается только ими) пиридил, фуранил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, изоксазолил, пирролил, пирозолил, пиримидинил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазазол, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, хинолил, изохинолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензотиофенил, дибензофуран и бензодиазепин-2-он-5-ил и т.п.

Термин "гетероциклил" в отдельности или в комбинации означает насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный моноцикл, бицикл или трицикл, содержащий 3-12 атомов углерода и содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S, P или N, и который необязательно сконденсирован с бензольным кольцом или гетероарилом, содержащим 5-6 членов в цикле, и/или необязательно замещен, как в случае циклоалкила. Термин "гетероциклил" также включает соединения с окисленными атомами S или N, такие как сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного атома азота в цикле. Точкой присоединения может служить атом углерода или азота. В каждом случае гетероциклил может быть сконденсирован с арилом, формируя бициклическую систему.

Термин "циклоалкил" означает моноциклические, бициклические или трициклические системы, содержащие 3-6 членов в цикле, такие как циклопропил, циклопентил, циклогексил, адамантил и т.п.

Термин "аралкил" означает бензил или этилбензол.

Настоящее изобретение также касается фармацевтической композиции, содержащей носитель, и в качестве действующего вещества - эффективное количество соединения (C), имеющего приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединения из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (XXIII-a), и описанного в любом из приведенных вариантов осуществления.

Настоящее изобретение касается соединения (C), имеющего приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединения из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), и описанного в любом из приведенных вариантов осуществления, для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение касается соединения (C), имеющего приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединения из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), описанного в любом из приведенных вариантов осуществления, для применения в лечении заболевания, выбранного из раковых заболеваний, воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусных заболеваний, заболеваний кровеносной системы, фибропролиферативных заболеваний и сенсбилизации боли.

Следует отметить, что радикалы в любом фрагменте молекулы могут находиться в любом положении фрагмента, при условии, что результирующая структура является химически стабильной.

Радикалы, упомянутые в определениях переменных, включают все возможные изомеры, если не указано иное. Например, пиридил включает 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил; пентил включает 1-пентил, 2-пентил и 3-пентил.

Когда какая-либо переменная присутствует более одного раза в каком-либо составном элементе молекулы, в каждом случае ее значение независимо. При использовании в настоящем тексте, термин "соединения (C), имеющие формулу (I)" или "описанные в настоящем изобретении соединения" или похожие термины охватывают все соединения (C), имеющие формулу (I), их соли и стереохимически изомерные формы. Один вариант осуществления включает соединения (C), имеющие формулу (I), или любую подгруппу соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), а также их соли и возможные стереоизомерные формы. Другой вариант осуществления включает соединения (C), имеющие формулу (I), или любую подгруппу соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), а также соли их возможных стереоизомерных форм.

Соединение (C), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-

а), имеют несколько центров хиральности и существуют в виде стереохимически изомерных форм. Термин "стереохимически изомерные формы" при использовании в настоящем тексте означает все возможные соединения, состоящие из одинаковых атомов, соединенных одинаковой последовательностью связей, но имеющие разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми, которые соединение (С), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), может иметь.

Если не указано иное, химическое обозначение соединения (С), имеющего приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединения из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), охватывает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, которые указанное соединение может иметь. Такая смесь может содержать все диастереомеры и/или энантиомеры основной молекулярной структуры указанного соединения. Все стереохимически изомерные формы соединений по настоящему изобретению, как в чистом виде, так и в смеси друг с другом, входят в объем настоящего изобретения.

Чистые стереоизомерные формы соединения (С), имеющего приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединения из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), и указанных в настоящем тексте интермедиатов, определяются как изомеры, практически не содержащие других энантиомерных или диастереомерных форм с такой же основной молекулярной структурой, как у указанных соединений или интермедиатов. Предпочтительно, термин "стереохимически чистый" означает соединения или интермедиаты, имеющие стереоизомерный избыток от по меньшей мере 80% (т.е. минимум 90% одного изомера и максимум 10% других возможных изомеров) до стереоизомерного избытка 100% (т.е. 100% одного изомера и отсутствие других изомеров), более предпочтительно, соединения или интермедиаты, имеющие стереоизомерный избыток от 90 до 100%, еще более предпочтительно - имеющие стереоизомерный избыток от 94 до 100%, и наиболее предпочтительно - имеющие стереоизомерный избыток от 97 до 100%. Термины "энантиомерно чистый" и "диастереомерно чистый" следует понимать аналогично, но в отношении энантиомерного избытка и диастереомерного избытка в рассматриваемой смеси, соответственно.

Чистые стереоизомерные формы соединений и интермедиатов по настоящему изобретению можно получить, применяя известные в данной области методики получения. Например, энантиомеры можно отделить друг от друга селективной кристаллизацией их диастереомерных солей с оптически активными кислотами или основаниями. Их примерами являются винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуилвинная кислота и камфорсульфокислота. Альтернативно, энантиомеры можно разделить хроматографически с применением хиральных неподвижных фаз. Указанные чистые стереохимически изомерные формы можно также получить из соответствующих чистых стереохимических изомерных форм соответствующих исходных соединений, при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Предпочтительно, если целевым является определенный стереоизомер, такое соединение синтезируют стереоспецифичными способами получения. В этих способах предпочтительно применяются энантиомерно чистые исходные соединения.

Диастереомерные рацематы соединений (С), имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединений из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), можно получить отдельно общеизвестными способами. Подходящие физические методы разделения, которые предпочтительно можно применять, представляют собой, например, дробную кристаллизацию и хроматографию, например, колоночную хроматографию.

Для некоторых соединений (С), имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединений из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), их солей, сольватов и интермедиатов, использующихся при их получении, абсолютная стереохимическая конфигурация не была экспериментально определена.

Квалифицированный специалист в данной области может определить абсолютную конфигурацию таких соединений с помощью известных в данной области методов, например, с помощью рентгеноструктурного анализа.

Настоящее изобретение охватывает также все изотопы атомов, входящих в описанное в настоящем тексте соединение (С), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или в соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a). Изотопы включают атомы, имеющие то же атомное число, но различные значения масс. В качестве общего примера (и не ограничиваясь только им), изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

Для терапевтического применения, соли соединений (С), имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединений из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), представляют собой такие соли, в которых противоион является фармацевтически приемлемым, и такие соли называют фармацевтически приемлемыми солями с кислотами и основаниями. Однако, соли с кислотами и основаниями, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут применяться, например, в получении или очистке фармацевтически

приемлемого соединения. Все соли, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, входят в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли с кислотами и основаниями, упомянутые выше, включают терапевтически активные солевые формы с нетоксичными кислотами и основаниями, которые способны образовывать соединение (С), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a). Фармацевтически приемлемые соли с кислотами можно получать реакцией основной формы соединения с такой приемлемой кислотой в анионной форме. Подходящие анионы включают, например, трифторацетат, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, кальция эдетат, камсиат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксиацетат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, себакат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, триэтилоид и т.п. Нужный противоион можно ввести с помощью ионообменной смолы. И наоборот, солевые формы можно превратить обратно в форму свободного основания обработкой подходящим основанием.

Соединения (С), имеющие приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединения из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), содержащие кислый протон, можно также превратить в их нетоксичные соли с металлом или амином посредством взаимодействия с подходящими органическими и неорганическими основаниями в катионной форме. Подходящие соли с основаниями включают соли с органическими катионами, такими как бензатин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин, прокаин и т.п.; и с металлическими катионами, такими как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. И наоборот, солевые формы можно превратить обратно в форму свободной кислоты обработкой подходящей кислотой.

Термин "соли" при использовании в настоящем изобретении включает также сольваты, которые способны образовывать соединение (С), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), а также его соли. Такие сольваты представляют собой, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Следует понимать, что соединение (С), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), может обладать свойством связываться с металлом, хелатировать и образовывать металлокомплексы или металлохелаты. Такие металлизированные производные соединения (С), имеющего приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединения из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения (С), имеющие приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединения из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), могут также существовать в своих таутомерных формах. Такие формы, хотя и не указаны в явном виде в приведенной выше формуле, включены в объем настоящего изобретения.

В другом аспекте, настоящее изобретение касается фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения (С), имеющего приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединения из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), и фармацевтически приемлемый носитель. Терапевтически эффективное количество в контексте настоящего изобретения - это количество, достаточное для профилактического действия, стабилизации или уменьшения степени выраженности заболеваний, опосредуемых протеинкиназами, у заболевших субъектов или у субъектов, подвергающихся риску заболевания, в частности протеинкиназами, выбранными из группы, состоящей из ABL1, ACVR1B (ALK4), AKT1 (PKB альфа), AMPK A1/B1/G1, AURKA (Aurora A), BTK, CDK1/циклин В, CHEK1 (CHK1), CSNK1G2 (CK1 гамма 2), CSNK2A1 (CK2 альфа 1), DYRK3, EGFR (ErbB1), EPHA2, ERBB2 (HER2), FGFR1, FLT3, FRAP1 (mTOR), GSK3B (GSK3 бета), IGF1R, IKBKB (IKK бета), INSR, IRAK4, JAK3, KDR (VEGFR2), KIT, LCK, MAP2K1 (MEK1), MAP4K4 (HGK), MAPK1 (ERK2), MAPK14 (p38 альфа), MAPK3 (ERK1), MAPK8 (JNK1), MARK2, MET (cMet), NEK1, PAK4, PDGFRB (PDGFR бета), PDK2, PIM1, PLK1, PRKACA (PKA), PRKCB1 (PKC beta 1), ROCK1, RPS6KA3 (RSK2), RPS6KB1 (p70S6K), SRC, SYK и TEK (Tie2). Примеры заболеваний, опосредуемых протеинкиназами, включают, в частности, раковые заболевания, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, вирусные заболевания, заболевания кровеносной системы, фибропролиферативные заболевания и сенсibilизацию боли.

В способе получения описанной в настоящем тексте фармацевтической композиции, способ включает тщательное смешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически эффективным количеством соединения (С), имеющего приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединения

из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a).

Таким образом, соединение (C), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), можно вводить в состав различных готовых фармацевтических форм в целях надлежащего введения. В качестве примеров подходящих композиций можно привести все композиции, применяемые для системного введения лекарственных соединений. Для приготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению, эффективное количество определенного соединения, необязательно в форме соли с кислотой или металлокомплекса, в качестве действующего вещества комбинируют при тщательном смешивании с фармацевтически приемлемым носителем, который может иметь широкое разнообразие форм, в зависимости от целевой формы препарата. Желательно приготовление таких фармацевтических композиций в виде дозированных однократных форм, подходящих, в частности, для перорального, ректального, подкожного введения или введения посредством парентеральной инъекции. Например, при приготовлении композиций в пероральной дозированной форме можно применять любые из обычных фармацевтических сред, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п. в случае жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, лубриканты, связующие вещества, разрыхлители и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток.

Вследствие легкости введения, таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные дозированные формы, в которых, очевидно, применяют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно представляет собой стерильную воду, по меньшей мере по большей части, хотя можно включать другие ингредиенты, например для улучшения растворимости. Можно приготовить, например, инъекционные растворы, в которых носитель представляет собой раствор соли, раствор глюкозы или смесь растворов соли и глюкозы. Можно также приготовить инъекционные суспензии, и в этом случае можно применять подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. Также в объем настоящего изобретения включены твердые препараты, которые предназначены для превращения в жидкую форму незадолго до применения. В композициях, подходящих для подкожного введения, носитель необязательно содержит средство, улучшающее проникновение, и/или подходящий смачивающий агент, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минорных количествах, которые не оказывают заметного раздражающего действия на кожу.

Соединение (C), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), по настоящему изобретению можно также вводить посредством ингаляции или вдвухания с помощью способов и препаратов, применяющихся в данной области для введения этими способами. Так, в целом, соединение (C), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), можно вводить в легкие в форме раствора, суспензии или сухого порошка, предпочтительной является форма раствора. Любая система, разработанная для введения растворов, суспензий или сухих порошков, посредством ингаляции или вдвухания, подходит для введения соединений по настоящему изобретению.

Так, в настоящем изобретении фармацевтическая композиция может быть адаптирована для введения посредством ингаляции или вдвухания через рот, содержащая соединение (C), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), и фармацевтически приемлемый носитель. Предпочтительно, соединения по настоящему изобретению вводят посредством ингаляции раствора в распыленной форме (через ингалятор) или в форме аэрозоля.

Особенно предпочтительно вводить описанные выше фармацевтические композиции в состав однократных дозированных форм для облегчения введения и точности дозирования. Однократные дозированные формы, при использовании в настоящем изобретении, означают физически дискретные единицы, подходящие для однократной дозировки, где каждая отдельная единица содержит отмеренное количество действующего вещества, рассчитанное для оказания желаемого терапевтического действия, вместе с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких однократных дозированных форм являются таблетки (включая таблетки с насечкой или таблетки с покрытием), капсулы, пилюли, суппозитории, пакетики с порошком, пластинки, растворы или суспензии для инъекций и т.п., и объединенные наборы из них.

Соединение (C), имеющее приведенную в настоящем тексте формулу (I), или соединение из любой из подгрупп соединений, имеющих приведенную в настоящем тексте формулу (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), демонстрирует ингибирование киназ. Болезни и заболевания, которые можно лечить с помощью соединений и способов по настоящему изобретению, включают заболевания, опосредуемые протеинкиназами, такие как раковые заболевания, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, вирусные заболевания, заболевания кровеносной системы, фибропролиферативные заболевания и сенсibilизация боли. Многие из соединений по настоящему изобретению могут демонстрировать благоприятный фармакокинетический профиль и имеют привлекательные свойства в плане биодоступности,

включая приемлемое время полужизни, значение AUC (area under the curve, площадь под кривой) и пиковые значения, и у них нет неблагоприятных явлений, таких как недостаточно быстрое действие и удержание в ткани.

Комбинации по настоящему изобретению можно применять в качестве лекарственных соединений. Такое применение в качестве лекарственного средства или в способе лечения включает системное введение больным субъектам количества, эффективного для борьбы с состояниями, связанными с указанными заболеваниями. Как следствие, комбинации по настоящему изобретению можно применять в производстве лекарственного средства, которое можно применять для лечения, профилактики или борьбы с заболеванием или болезнью, связанными с протеинкиназами, включая раковые заболевания, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, вирусные заболевания, заболевания кровеносной системы, фибропролиферативные заболевания и сенсбилизация боли.

Термин "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем тексте означает количество действующего вещества или компонента или фармацевтического средства, которое обуславливает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном или человеке, которого желает добиться, в свете настоящего изобретения, исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, который включает облегчение симптомов заболевания, подвергающегося лечению.

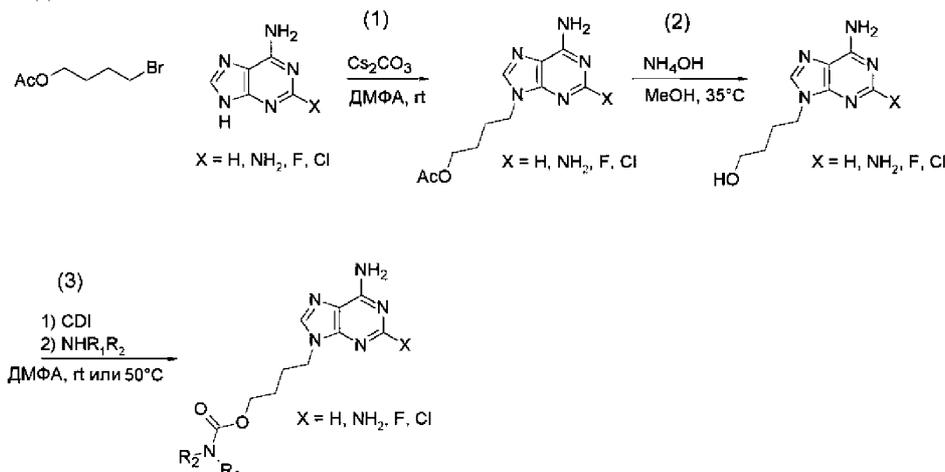
Обычно эффективное противовирусное количество составляет от 0,01 до 1500 мг в сутки, более предпочтительно от 0,1 до 50 мг в сутки. Может применяться введение требуемой дозы в виде одной, двух, трех, четырех или больше субдозировок с подходящими интервалами в течение суток. Указанные субдозировки могут иметь вид однократных дозированных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг, и в частности от 5 до 200 мг действующего вещества на форму для однократного приема.

Точная дозировка и частота введения зависит от конкретного применяемого соединения (С), имеющего формулу (I), или конкретного соединения из любой из подгруппы соединений, имеющих приведенные в настоящем тексте формулы (II)-(LXIII) и (I-a)-(XXIV-a), конкретного патологического состояния, подвергающегося лечению, тяжести патологического состояния, возраста, веса тела, пола, степени выраженности заболевания и общего физического состояния конкретного пациента, а также от того, какие лекарственные средства принимает данный пациент, что хорошо известно квалифицированным специалистам в данной области. Кроме того, очевидно, что суточную дозировку можно уменьшать или увеличивать в зависимости от ответа пациента и/или в зависимости от суждения лечащего врача, выписывающего соединения по настоящему изобретению. Поэтому диапазон эффективных суточных дозировок, указанный выше, является исключительно рекомендательным.

Примеры

Пример 1. Общая методика синтеза карбаматных ациклических пуриновых нуклеозидных аналогов.

Приведенная ниже методика иллюстрирует получение нескольких карбаматных ациклических пуриновых нуклеозидных аналогов согласно представленной ниже схеме синтеза. Синтез начинается с алкилирования пурина подходящим галогеналкилацетатом по положению N⁹ в адениновом кольце на стадии (1), на стадии (2) ацетатную группу удаляют. На стадии (3), которая является финальной, за получением карбаматного ациклического нуклеозида из соответствующего спирта посредством активации карбонилдиимидазолом (CDI) следует реакция с соответствующим амином (3). Синтез различных аминных интермедиатов, применяющихся на стадии (3), проиллюстрирован ниже в примере 6. Примеры структур финальных соединений можно найти ниже в табл. 1.



Стадия (1). В перемешиваемую смесь подходящего пурина (1 экв.) и карбоната цезия (1,2 экв.) в сухом ДМФА (1,5 мл/ммоль) добавляли по каплям 4-бромбутилацетат (1,2 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. Растворитель затем упаривали при пониженном давлении, и остаток разделяли между ДХМ и водой. Органический слой экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в ва-

кууме. Полученный сырой продукт затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию (1):

4-(6-аминопурин-9-ил)бутилацетат получали из аденина (1,35 г, 10 ммоль). Выход: 2,12 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 5,71 (ушир.с, 2H), 4,24 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,10 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,04 (с, 3H), 2,00-1,94 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 2H).

4-(6-Амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутилацетат получали из 2-хлораденина (2,5 г, 15 ммоль). Выход: 3,55 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (с, 1H), 6,15 (ушир.с, 2H), 4,21 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,11 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,05 (с, 3H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,73-1,63 (м, 2H).

4-(6-Амино-2-фтор-пурин-9-ил)бутилацетат получали из 2-фтораденина (530 мг, 1,98 ммоль) по общей методике за исключением того, что экстракция не проводилась. Выход: 384 мг (86%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (с, 1H), 5,72 (ушир.с, 2H), 4,18 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,11 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 2H).

4-(6-Амино-2-амино-пурин-9-ил)бутилацетат получали из 2-аминоаденина (300 мг, 2,00 ммоль) по общей методике за исключением того, что экстракция не проводилась. Выход: 345 мг (65%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 7,70 (с, 1H), 6,62 (ушир.с, 2H), 5,76 (ушир.с, 2H), 4,02-3,94 (м, 4H), 1,99 (с, 3H), 1,83-1,73 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 2H).

Стадия (2). Водный раствор аммиака (28%, 2,5 мл/ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию защищенного соединения в MeOH (2,5 мл/ммоль). Реакционную смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение ночи. Упаривание реакционной смеси в вакууме с последующей очисткой методом колоночной флеш-хроматографии (0-20% MeOH в ДХМ) давали незащищенное соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию (2):

4-(6-аминопурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-(6-аминопурин-9-ил)бутилацетата (2,07 г, 8,3 ммоль). Выход: 1,51 г (87%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,17 (ушир.с, 2H), 4,44 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,15 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,43-3,37 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,42-1,33 (м, 2H).

4-(6-Амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутилацетата (2,32 г, 8,18 ммоль). Выход: 1,92 г (97%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,73 (ушир.с, 2H), 4,44 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,10 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,42-3,37 (м, 2H), 1,85-1,78 (м, 2H), 1,42-1,32 (м, 2H).

4-(6-Амино-2-фтор-пурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-(6-амино-2-фтор-пурин-9-ил)бутилацетата (530 мг, 1,98 ммоль). Выход: 384 мг (86%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,75 (ушир.с, 2H), 4,44 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,08 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,43-3,37 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,42-1,32 (м, 2H).

4-(6-Амино-2-амино-пурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-(6-амино-2-амино-пурин-9-ил)бутилацетата (339 мг, 1,28 ммоль). Выход: 274 мг (96%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 7,69 (с, 1H), 6,60 (ушир.с, 2H), 5,75 (ушир.с, 2H), 4,44 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,95 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,43-3,36 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,42-1,33 (м, 2H).

Стадия (3). В перемешиваемый раствор соединения (1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли карбонилдиимидазол (1,5 экв.) в атмосфере азота. После 2 ч перемешивания при комнатной температуре, добавляли соответствующий амин (3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или 50°C до завершения реакции. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении, и остаток очистили методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазной хроматографии (0-100% MeOH в воде), получая уретановое производное. В некоторых случаях, дополнительное растирание в Et_2O было необходимо для удаления остаточного свободного амина.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию (3):

4-(6-аминопурин-9-ил)бутил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из 4-(6-аминопурин-9-ил)бутан-1-ол (62 мг, 0,3 ммоль). Выход: 75 мг (60%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,60 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,18 (ушир.с, 2H), 6,83-6,78 (м, 2H), 6,67-6,70 (м, 2H), 5,97 (с, 2H), 4,16 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,05 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,97 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,89-1,79 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 2H).

4-(6-Амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил-N-[[3-(трифторметил)фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ола (48 мг, 0,2 ммоль). Выход: 54 мг (61%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,79-7,74 (м, 3H), 7-58,7,54 (м, 4H), 4,26 (д, $J=6,1$ Гц,

2H), 4,12 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,99 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,87-1,78 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 2H).

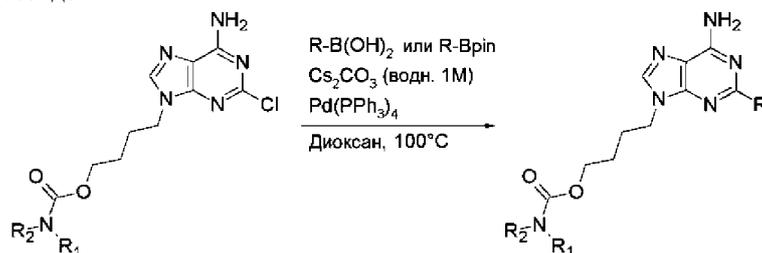
4-(6-Амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил-N-[(3-изопропилбензимидазол-5-ил)метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ола (60 мг, 0,25 ммоль). Выход: 98 мг (87%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,27 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,73 (ушир.с, 2H), 7,68 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,09 (дд, J=7,1, 1,2 Гц, 1H), 4,68 (септ, J=6,6 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,12 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,99 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,87-1,78 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 8H). ESI-MS: 457,0 (M+H)⁺.

4-(6-Амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил-N-[[4-[2-(4-фторфенил)этилсульфамойл]фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ола (48 мг, 0,2 ммоль). Выход: 80 мг (70%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 5H), 7,43,7,41 (м, 2H), 7,19-7,16 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 4,24 (д, J=6,3 Гц, 2H), 4,13 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,99 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,93 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,67 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,57-1,50 (м, 2H).

Пример 2А. Общая методика для получения 2-замещенных алкил или арил пуриновых ациклических аналогов нуклеозидов:



(Гетеро)арил- или алкил-бороновую кислоту (R-B(OH)₂) или пинаколовый эфир (R-Bpin) (0,3 ммоль, 1,5 экв.) и водный раствор карбоната цезия (1M, 0,6 ммоль, 3 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил-карбаматного производного (0,2 ммоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь продували три раза азотом, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Упаривание растворителя при пониженном давлении и очистка сырой смеси продуктов методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) дала целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику:

4-[6-амино-2-(3-фурил)пурин-9-ил]бутил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамата. Выход: 84 мг (93%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16-8,14 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,71 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,58 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,16 (ушир.с, 2H), 6,96 (дд, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 6,83-6,78 (м, 2H), 6,71-6,68 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,21 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,06-4,00 (м, 4H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,58-1,51 (м, 2H).

4-[6-амино-2-(2-фурил)пурин-9-ил]бутил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамата. Выход: 64 мг (71%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14 (с, 1H), 7,79-7,78 (м, 1H), 7,58 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,27 (ушир.с, 2H), 7,06 (дд, J=3,3, 0,8 Гц, 1H), 6,83-6,78 (м, 2H), 6,70-6,68 (м, 1H), 6,60 (дд, J=1,8, 3,3 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,19 (т, J=6,7 Гц, 2H), 4,06-3,98 (м, 4H), 1,90-1,83 (м, 2H), 1,59-1,52 (м, 2H).

4-[6-амино-2-(2-метилпиразол-3-ил)пурин-9-ил]бутил-N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамата. Выход: 49 мг (53%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,18 (с, 1H), 7,57 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,34 (ушир.с, 2H), 6,82-6,78 (м, 3H), 6,70-6,67 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,26 (с, 3H), 4,22 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,05 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,99 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,92-1,85 (м, 2H), 1,58-1,49 (м, 2H).

4-[6-амино-2-(4-пиридил)пурин-9-ил]бутил-N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамата. Выход: 65 мг (71%) указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69-8,67 (м, 2H), 8,23-8,21 (м, 3H), 7,59 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,42 (ушир.с, 2H), 6,82-6,69 (м, 3H), 5,96 (с, 2H), 4,27 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,06-4,00 (м, 4H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,59-1,52 (м, 2H).

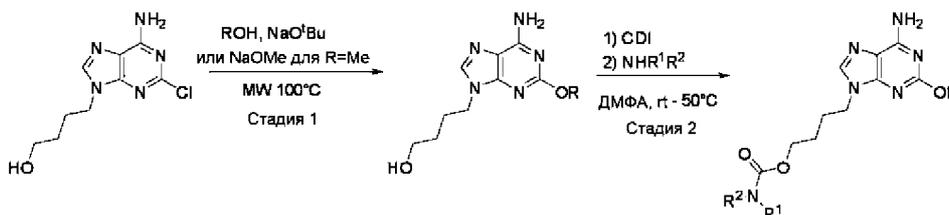
4-(6-Амино-2-циклопропил-пурин-9-ил)бутил-N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамата. Выход: 25 мг (29%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (с, 1H), 7,01 (ушир.с, 1H), 6,70-6,67 (м, 3H), 5,87 (с, 2H), 4,19-4,04

(м, 6H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,59-1,52 (м, 2H), 1,19-1,02 (м, 4H).

Когда R представляет собой метильную группу, общая методика описана в примере 5, см. ниже.

Пример 2В. Общая методика для получения 2-алкоксид пуриновых ациклических нуклеозидных аналогов:



Стадия 1. К 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-олу (1 экв.), полученному в примере 1, стадия 2, добавляли соответствующий спирт (30 экв.) и трет-бутоксид натрия (3 экв.). NB: в случае метокси-группы, применяли метоксид натрия (7,5 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100-150°C в микроволновой печи до завершения реакции (10-90 мин). Растворитель затем упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию 1:

4-(6-амино-2-метокси-пурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ола (241 мг, 1,0 ммоль) после 10 мин нагрева в микроволновой печи при 100°C. Выход: 172 мг (73%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 238,3 (M+H)⁺.

4-(6-Амино-2-этокси-пурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ола (84 мг, 0,35 ммоль) после 15 мин нагрева в микроволновой печи при 100°C. Выход: 45 мг (51%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 252,4 (M+H)⁺.

4-(6-Амино-2-пропокси-пурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ола (84 мг, 0,35 ммоль) после 1 ч нагрева в микроволновой печи при 100°C. Выход: 52 мг (56%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 266,4 (M+H)⁺.

4-(6-Амино-2-изопропокси-пурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ола (84 мг, 0,35 ммоль) после 1 ч 30 мин нагрева в микроволновой печи при 100°C и 30 мин при 150°C. Выход: 26 мг (28%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 266,4 (M+H)⁺.

4-(6-Амино-2-изобутокси-пурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ола (84 мг, 0,35 ммоль) после 30 мин нагрева в микроволновой печи при 100°C и 30 мин при 150°C. Выход: 46 мг (47%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

4-[6-амино-2-(циклопентилметокси)пурин-9-ил]бутан-1-ол получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ола (84 мг, 0,35 ммоль) после 30 мин нагрева в микроволновой печи при 150°C. Выход: 40 мг (37%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 266,4 (M+H)⁺.

Стадия 2. В перемешиваемый раствор 2-алкокси производного (1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли карбодиимидазол (1,5 экв.) в атмосфере азота. После 2 ч перемешивания при комнатной температуре, добавляли соответствующий амин (1,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение трех дней. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазной хроматографии (0-100% MeOH в воде), получая уретановое производное.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию 2:

4-(6-амино-2-метокси-пурин-9-ил)бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамоил]фенил]метил]-карбамат получали из 4-(6-амино-2-метокси-пурин-9-ил)бутан-1-ола (47 мг, 0,2 ммоль). Выход: 49 мг (43%) в виде белого порошка. ESI-MS: 574,6 (M+H)⁺. 4-(6-амино-2-этокси-пурин-9-ил)бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамоил]фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-этокси-пурин-9-ил)бутан-1-ола (45 мг, 0,18 ммоль). Выход: 79 мг (75%) в виде белого порошка. ESI-MS: 589,4 (M+H)⁺. 4-(6-амино-2-пропокси-пурин-9-ил)бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамоил]фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-пропокси-пурин-9-ил)бутан-1-ола (45 мг, 0,18 ммоль). Выход: 73 мг (65%) в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,78-7,73 (м, 3H), 7,43-7,41 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,15 (ушир.с, 2H), 4,24 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,15 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,08 (т, J=6,7 Гц, 2H), 4,00 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,95 (ушир.с, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,69 (квинт, J=7,1 Гц, 2H), 1,57-1,47 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 2H).

4-(6-Амино-2-изопропокси-пурин-9-ил)бутил N-[[4[(4-хлорфенил)метилсульфамоил]фенил]метил]-карбамат получали из 4-(6-амино-2-изопропокси-пурин-9-ил)бутан-1-ола (26 мг, 0,10 ммоль). Выход: 36 мг (60%) в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,79-7,70 (м, 3H), 7,43-7,41 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 2H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,11 (ушир.с, 2H), 5,20-5,09 (м, 1H), 4,24 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,07 (т, J=6,7 Гц,

2H), 4,00 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,95 (ушир.с, 2H), 1,88-1,77 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 2H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 6H).

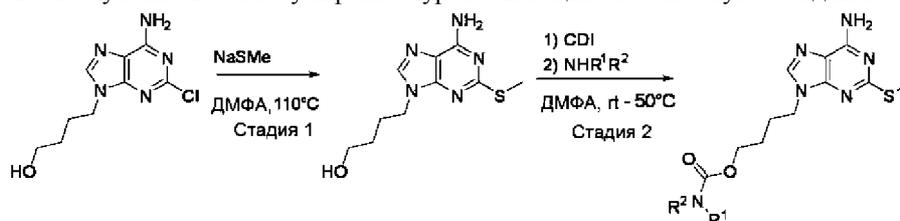
4-(6-Амино-2-изобутокси-пурин-9-ил)бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамоил]фенил]метил]-карбамат получали из 4-(6-амино-2-изобутокси-пурин-9-ил)бутан-1-ола (46 мг, 0,16 ммоль). Выход: 60 мг (61%) в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,80-7,70 (м, 3H), 7,43-7,41 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 2H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,16 (ушир.с, 2H), 4,24 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,08 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,09-3,95 (м, 6H), 2,05-1,91 (м, 1H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 2H), 0,95 (д, J=6,7 Гц, 6H).

4-(6-Амино-2-циклопентилметокси-пурин-9-ил)бутил-N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамоил]фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-циклопентилметокси-пурин-9-ил)бутан-1-ола (40 мг, 0,13 ммоль). Выход: 52 мг (63%) в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,80-7,70 (м, 3H), 7,43-7,41 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,15 (ушир.с, 2H), 4,25 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,10-3,99 (м, 6H), 3,95 (ушир.с, 2H), 2,31-2,21 (м, 1H), 1,88-1,67 (м, 4H), 1,62-1,48 (м, 6H), 1,35-1,24 (м, 2H).

Пример 2С. Получение 2-метилсульфанил пуриновых ациклических нуклеозидных аналогов:



Стадия 1. В перемешиваемый раствор 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутан-1-ола (84 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.), полученный в примере 1, стадия 2, в ДМФА (3,5 мл) добавляли тиометоксид натрия (245 мг, 3,5 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали при 110°C 6 ч. Затем добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Водный слой затем экстрагировали дважды. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и упаривали, получая 4-(6-амино-2-метилсульфанил-пурин-9-ил)бутан-1-ол (65 мг, 74%) в виде белого порошка, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS: 254,3 (M+H)⁺.

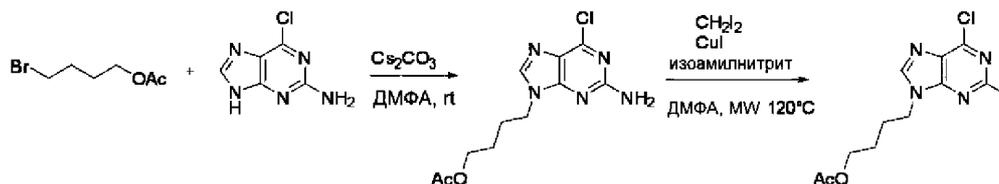
Стадия 2. В перемешиваемый раствор 2-метилсульфанильного производного (1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли карбодиимидазол (1,5 экв.) в атмосфере азота. После 2 ч перемешивания при комнатной температуре, добавляли соответствующий амин (1,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение трех дней. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазной хроматографии (0-100% MeOH в воде), получая уретановое производное.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию 2:

4-(6-амино-2-метилсульфанил-пурин-9-ил)бутил-N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамоил]фенил]-метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-метилсульфанил-пурин-9-ил)бутан-1-ола (65 мг, 0,26 ммоль). Выход: 73 мг (48%) в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 3H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,26-7,23 (м, 4H), 4,25 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,13 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,01 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,95 (ушир.с, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 2H).

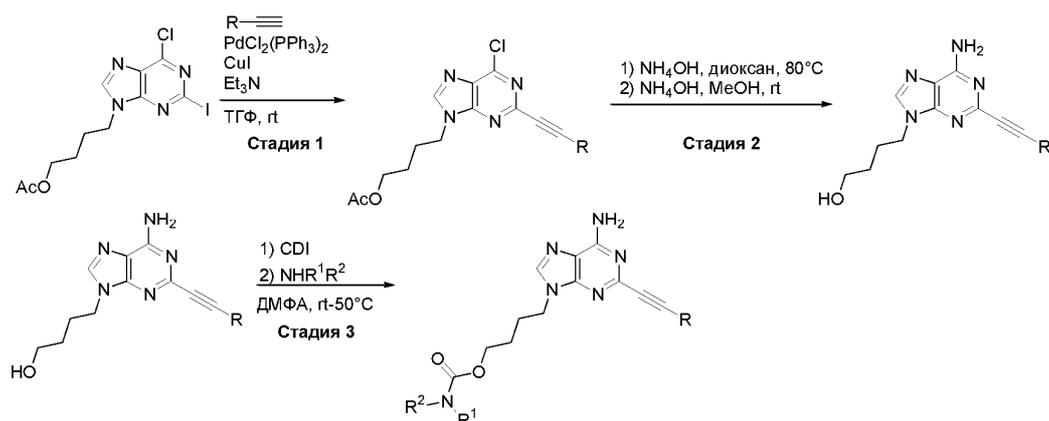
Пример 3. Получение 2-йод-2-хлор пуринового ациклического нуклеозидного аналога:



В перемешиваемую суспензию 2-амино-6-хлорпурина (1,70 г, 10 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (25 мл) добавляли карбонат цезия (3,90 г, 12 ммоль, 1,2 экв.) и 4-бромбутилацетат (1,74 мл, 12 ммоль, 1,2 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ночь в атмосфере азота. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ), получая 4-(2-амино-6-хлор-пурин-9-ил)бутилацетат (2,15 г, 76%) в виде белого порошка.

В перемешиваемую суспензию 4-(2-амино-6-хлор-пурин-9-ил)бутилацетата (284 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.), полученного на предыдущей стадии, в ДМФА (5 мл) добавляли йодид меди(I) (19 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.), дейодметан (1,20 мл, 15 ммоль, 15 экв.) и изоамил нитрит (0,67 мл, 5 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C 2 ч в микроволновой печи. Растворители упаривали при пониженном давлении. Полученное масло затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-50% EtOAc в циклогексане), получая 4-(6-хлор-2-йод-пурин-9-ил)бутилацетат (281 мг, 71%) в виде коричневого порошка. ESI-MS: 395,4 (M+H)⁺.

Пример 4. Общая методика для получения 2-алкинил пуриновых ациклических нуклеозидных аналогов:



Стадия 1. В перемешиваемый раствор 4-(6-хлор-2-йод-пурин-9-ил)бутилацетата (118 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) в атмосфере азота добавляли триэтиламин (100 мкл, 0,72 ммоль, 2,4 экв.), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (11 мг, 0,015 ммоль, 0,05 экв.) и йодид меди(I) (6 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.). Затем добавляли по каплям соответствующий алкин (0,36 ммоль, 1,2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции (1-22 ч). Растворитель затем упаривали при пониженном давлении, и сырой продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-50% EtOAc в циклогексане), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию 1:

4-[6-хлор-2-(2-триметилсилилэтинил)пурин-9-ил]бутилацетат получали из 4-(6-хлор-2-йод-пурин-9-ил)бутилацетата. Выход: 101 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. ESI-MS: 365,6 (M+H)⁺.

4-[6-Хлор-2-(3-метилбут-1-инил)пурин-9-ил]бутилацетат получали из 4-(6-хлор-2-йод-пурин-9-ил)бутилацетата. Выход: 86 мг (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ESI-MS: 335,4 (M+H)⁺.

Стадия 2. Раствор 2-алкинильного производного (1 экв.) в диоксане (10 мл/ммоль) помещали в автоклав. Добавляли водный раствор аммиака (28%, 10 мл/ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Растворители затем удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (5 мл/ммоль), и добавляли водный раствор аммиака (28%, 5 мл/ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре до полного удаления ацетатной группы (3-6 ч). Растворители упаривали при пониженном давлении, и сырой продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-20% MeOH в ДХМ), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию 2:

4-(6-амино-2-этинил-пурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-[6-хлор-2-(2-триметилсилилэтинил)-пурин-9-ил]бутилацетата (101 мг, 0,28 ммоль). Выход: 43 мг (67%) указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка. ESI-MS: 232,3 (M+H)⁺. 4-[6-амино-2-(3-метилбут-1-инил)пурин-9-ил]бутан-1-ол получали из 4-[6-хлор-2-(3-метилбут-1-инил)пурин-9-ил]бутилацетата (86 мг, 0,26 ммоль). Выход: 52 мг (73%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка.

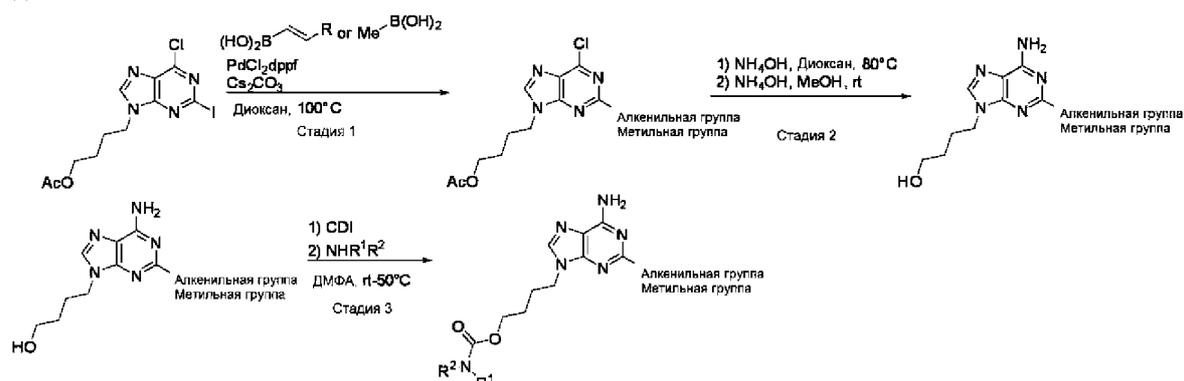
Стадия 3. В перемешиваемый раствор алкинильного производного (1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли карбодиимидазол (1,5 экв.) в атмосфере азота. После 2 ч перемешивания при комнатной температуре, добавляли соответствующий амин (1,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение трех дней. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазной хроматографии (0-100% MeOH в воде), получая уретановое производное.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию 3:

4-(6-амино-2-этинил-пурин-9-ил)бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамойл]фенил]метил]-карбамат получали из 4-(6-амино-2-этинил-пурин-9-ил)бутан-1-ола (41 мг, 0,18 ммоль). Выход: 72 мг (71%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 568,5 (M+H)⁺.

4-[6-Амино-2-(3-метилбут-1-инил)пурин-9-ил]бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамойл]фенил]метил]карбамат получали из 4-[6-амино-2-(3-метилбут-1-инил)пурин-9-ил]бутан-1-ола (49 мг, 0,18 ммоль). Выход: 75 мг (69%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 610,6 (M+H)⁺.

Пример 5. Общая методика для получения 2-алкенил и 2-метил пуриновых ациклических нуклеозидных аналогов:



Стадия 1. В перемешиваемый раствор 4-(6-хлор-2-йод-пурин-9-ил)бутилацетата (118 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) в атмосфере азота добавляли карбонат цезия (234 мг, 0,72 ммоль, 2,4 экв.), алкенилбороновую кислоту или метилбороновую кислоту (1,2 экв.) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид дихлорметановый комплекс (24 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C до завершения реакции (4-5 ч). Растворитель затем упаривали при пониженном давлении, и сырой остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-50% EtOAc в циклогексане), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию 1:

4-[6-хлор-2-[(Z)-проп-1-енил]пурин-9-ил]бутилацетат получали из 4-(6-хлор-2-йод-пурин-9-ил)бутилацетата. Выход: 61 мг (62%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. ESI-MS: 309,4 (M+H)⁺.

4-(6-хлор-2-метил-пурин-9-ил)бутилацетат получали из 4-(6-хлор-2-йод-пурин-9-ил)бутилацетата. Выход: 42 мг (49%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ESI-MS: 283,5 (M+H)⁺.

Стадия 2. Раствор 2-алкенильного или 2-метильного производного (1 экв.) в диоксане (10 мл/ммоль) помещали в автоклав. Добавляли водный раствор аммиака (28%, 10 мл/ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C ночь. Растворители затем удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (5 мл/ммоль) и добавляли водный раствор аммиака (28%, 5 мл/ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре до полного удаления ацетатной группы (3-6 ч). Растворители упаривали при пониженном давлении, и сырой продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-20% MeOH в ДХМ), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию 2: 4-[6-амино-2-[(Z)-проп-1-енил]пурин-9-ил]бутан-1-ол получали из 4-[6-хлор-2-[(Z)-проп-1-енил]пурин-9-ил]бутилацетата (61 мг, 0,20 ммоль). Выход: 45 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

4-(6-Амино-2-метил-пурин-9-ил)бутан-1-ол получали из 4-(6-хлор-2-метил-пурин-9-ил)бутилацетата (86 мг, 0,26 ммоль). Выход: 40 мг (83%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 222,3 (M+H)⁺.

Стадия 3. В перемешиваемый раствор 2-алкенильного или 2-метильного производного (1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли карбодимидазол (1,5 экв.) в атмосфере азота. После 2 ч перемешивания при комнатной температуре, добавляли соответствующий амин (1,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение трех дней. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазной хроматографии (0-100% MeOH в воде), получая уретановое производное.

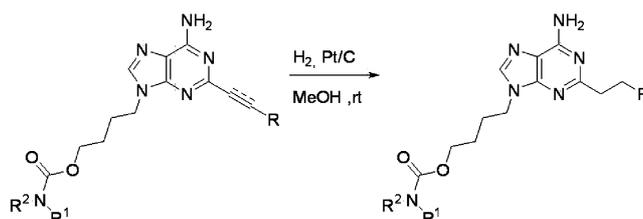
Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие стадию 3:

4-[6-амино-2-[(2)-проп-1-енил]пурин-9-ил]бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамоил]фенил]-метил]карбамат получали из 4-[6-амино-2-[(Z)-проп-1-енил]пурин-9-ил]бутан-1-ола (45 мг, 0,18 ммоль). Выход: 48 мг (46%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 584,6 (M+H)⁺.

4-(6-Амино-2-метил-пурин-9-ил)бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамоил]фенил]-метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-метил-пурин-9-ил)бутан-1-ола (40 мг, 0,18 ммоль). Выход: 64 мг (64%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,81-7,72 (м, 3H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 2H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,06 (ушир.с, 2H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,13 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,00 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,89-1,79 (м, 2H), 1,57-1,47 (м, 2H).

Пример 6. Общая методика для получения 2-алкил пуриновых ациклических нуклеозидных аналогов:



В перемешиваемый раствор 2-алкенильного или алкинильного производного (1 экв.) в MeOH (10 мл/ммоль) добавляли 10% платину на угле (~20 вес.%) в атмосфере азота. Газообразный водород барботировали через реакционную смесь 10 мин, и смесь перемешивали в атмосфере водорода до завершения реакции (18-72 ч). Полученную смесь пропускали через слой целита и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очистка методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) дала целое производное.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику:

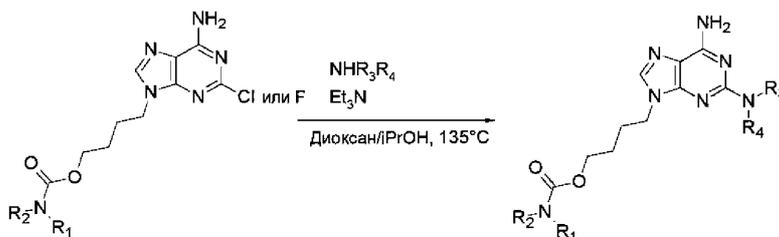
4-(6-амино-2-пропил-пурин-9-ил)бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамойл]фенил]метил]карбамат получали из 4-[6-амино-2-[(Z)-проп-1-енил]пурин-9-ил]бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамойл]фенил]метил]карбамата (36 мг, 0,06 ммоль). Выход: 22 мг (63%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 586,6 (M+H)⁺.

4-(6-Амино-2-этил-пурин-9-ил)бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамойл]фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-этинил-пурин-9-ил)бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамойл]фенил]метил]карбамата (57 мг, 0,10 ммоль). Выход: 44 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,80-7,73 (м, 3H), 7,43-7,41 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 2H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,04 (ушир.с, 2H), 4,24 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,14 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,00 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 2,66 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,57-1,49 (м, 2H), 1,22 (т, J=7,4 Гц, 3H). ESI-MS: 572,5 (M+H)⁺.

4-(6-Амино-2-изопентил-пурин-9-ил)бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамойл]фенил]метил]карбамат получали из 4-[6-амино-2-(3-метилбут-1-инил)пурин-9-ил]бутил N-[[4-[(4-хлорфенил)метилсульфамойл]фенил]метил]карбамата (57 мг, 0,09 ммоль). Выход: 28 мг (51%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 614,6 (M+H)⁺.

Пример 7. Общая методика для получения 2-замещенных amino ациклических пуриновых нуклеозидных аналогов:



В перемешиваемую суспензию 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил-карбаматного или 4-(6-амино-2-фтор-пурин-9-ил)бутил-карбаматного производного (0,2 ммоль, 1 экв.) в смеси 2-пропанол/диоксан (2/1 мл), добавляли триэтиламин (0,6 ммоль, 3 экв.) и соответствующий амин (2 ммоль, 10 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 135°C в герметично закрытой колбе до завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) и/или обращенно-фазной хроматографии (0-100% MeOH в воде), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику:

4-[6-амино-2-(метиламино)пурин-9-ил]бутил-N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамата. Выход: 58 мг (70%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,68 (с, 1H), 7,58 (т, J=6,3 Гц, 1H), 6,83-6,79 (м, 2H), 6,70-6,68 (м, 1H), 6,62 (ушир.с, 2H), 6,15 (кв, J=6,2 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,07 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,99 (т, J=6,5 Гц, 4H), 2,75 (д, J=4,7 Гц, 3H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 2H).

4-[6-Амино-2-(диметиламино)пурин-9-ил]бутил-N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамата. Выход: 50 мг (59%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,52 (с, 1H), 7,39 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,61-6,58 (м, 2H), 6,52-6,47 (м, 1H), 5,75 (с, 2H), 3,85-3,75 (м, 6H), 3,99 (т, $J=6,5$ Гц, 4H), 2,83 (с, 6H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,30-1,25 (м, 2H).

4-[6-Амино-2-(метиламино)пурин-9-ил]бутил-N-[[3-(трифторметил)фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-[[3-(трифторметил)фенил]метил]карбамата. Выход: 65 мг (75%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,77 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,60-6,55 (м, 4H), 6,62 (ушир.с, 2H), 6,16-6,13 (м, 1H), 4,26 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,02-3,98 (м, 4H), 2,75 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,55-1,45 (м, 2H).

Пример 8. Общая методика для получения 3-(гетеро)арил или алкиленил бензилкарбаматных ациклических пуриновых нуклеозидных аналогов:



(Гетеро)арил- или алкиленил-бороновую кислоту (R-B(OH)_2) или пинаколовый эфир (R-Bpin) (0,275 ммоль, 1,1 экв.) и водный раствор карбоната цезия (1 М, 0,5 ммоль, 2 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил-карбаматного производного (0,25 ммоль, 1 экв.) в диоксане (2,5 мл). Реакционную смесь продували три раза азотом, затем добавляли $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (29 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C ночь. Упаривание растворителя и очистка сырой смеси продуктов методом колоночной флеш-хроматографии (0-5% MeOH в ДХМ) дала целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику:

4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил-N-[[3-(3-фурил)фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-[(3-бромфенил)метил]карбамата (91 мг, 0,20 ммоль). Выход: 46 мг (52%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

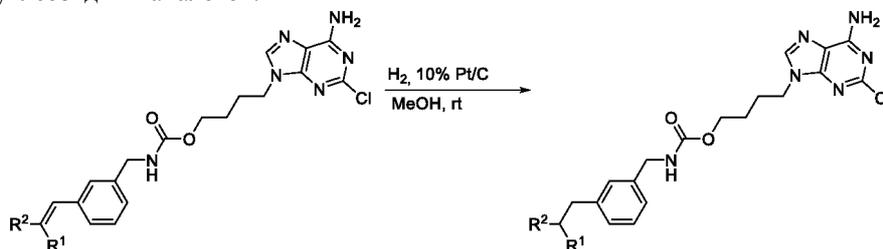
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15-8,14 (м, 2H), 7,74-7,68 (м, 4H), 7,47 (ушир.с, 2H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 6,90 (ушир.с, 1H), 4,19 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,13 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,00 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,85-1,78 (м, 2H), 1,56-1,51 (м, 2H).

4-(6-Амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил-N-[[3-(1-метилпиррол-2-ил)фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-[(3-бромфенил)метил]карбамата. Выход: 87 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,74-7,68 (м, 3H), 7,41-7,29 (м, 3H), 7,15 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,82 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,12-6,11 (м, 1H), 6,05-6,03 (м, 1H), 4,20 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,12 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,00-3,97 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 1,84-1,78 (м, 2H), 1,57-1,50 (м, 2H).

4-(6-Амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил-N-[[3-(2-метилпроп-1-енил)фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-[(3-бромфенил)метил]карбамата (226 мг, 0,5 ммоль). Выход: 133 мг (62%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 429,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 9. Общая методика для получения насыщенных 3-алкилбензилкарбаматных ациклических пуриновых нуклеозидных аналогов:



В перемешиваемый раствор ненасыщенного соединения (1 экв.) в сухом метаноле (10 мл/ммоль), добавляли 10% платину на угле (~20 вес.%) в атмосфере азота. Газообразный водород барботировали через реакционную смесь 10 мин, и смесь перемешивали ночь в атмосфере водорода до завершения реакции. Полученную смесь пропускали через слой целита, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) и/или обращенно-фазной хроматографии (0-100% MeOH в воде) дала целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику:

4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-[(3-пропилфенил)метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-[[3-[(Z)-проп-1-енил]фенил]метил]карбамата (63 мг, 0,15 ммоль). Выход: 30 мг

(48%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 417,4 (M+H)⁺.

4-(6-Амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-[[3-(2-метилпроп-1-енил)фенил]метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-[[3-(2-метилпроп-1-енил)фенил]метил]карбамата (90 мг, 0,21 ммоль). Выход: 55 мг (61%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

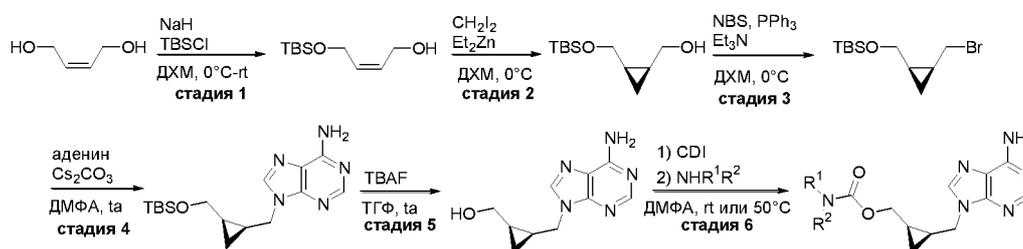
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (с, 1H), 7,73 (ушир.с, 2H), 7,63 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,05-6,99 (м, 3H), 4,15-4,10 (м, 4H), 3,99 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,40 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,84-1,76 (м, 3H), 1,58-1,48 (м, 2H), 0,85 (с, 3H), 0,82 (с, 3H).

4-(6-Амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-[[3-(3-изопентилфенил)метил]карбамат получали из 4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)бутил N-[[3-(3-метилбут-1-инил)фенил]метил]карбамата (60 мг, 0,14 ммоль). Выход: 31 мг (51%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (с, 1H), 7,73 (ушир.с, 2H), 7,62 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 7,05-7,00 (м, 3H), 4,14-4,10 (м, 4H), 3,99 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,51-2,49 (м, 2H, перекрывание с ДМСО), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,57-1,38 (м, 5H), 0,90 (с, 3H), 0,88 (с, 3H). ESI-MS: 445,4 (M+H)⁺.

Пример 10. Общая методика для получения модифицированных алкильно-цепочечных ациклических пуриновых нуклеозидных аналогов.

Описанная ниже методика иллюстрирует синтез циклопропильных пуриновых нуклеозидных аналогов.



Стадия 1. В перемешиваемый раствор гидрида натрия (60 вес.% в масле, 750 мг, 18,90 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (28 мл), добавляли цис-бут-2-ен, 1,4 диол (1,68 г, 18,90 ммоль, 1 экв.) по каплям в течение 50 мин при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при комнатной температуре и перемешивали 1 ч. Затем добавляли по каплям трет-бутилдиметилсилил хлорид (2,84 г, 18,90 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (28 мл) в течение 50 мин и перемешивали 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (35 мл). После упаривания ТГФ, водный слой экстрагировали дважды дихлорметаном, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка остатка методом колоночной флеш-хроматографии (10-30% EtOAc в циклогексане) дала (Z)-4-[трет-бутил(диметил)силил]оксидбут-2-ен-1-ол (3,14 г, 88%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,70-5,68 (м, 2H), 4,26-4,25 (м, 2H), 4,20-4,18 (м, 2H), 0,90 (с, 6H), 0,09 (с, 9H).

Стадия 2. В перемешиваемую суспензию интермедиата с предыдущей стадии (2,50 г, 12,35 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (72 мл) добавляли по каплям диэтилцинк (3,25 г, 26,40 ммоль, 2 экв.) и дейодметан (14,14 г, 52,80 ммоль, 4 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь выдерживали 0°C в течение 3 ч и затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония. Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (10-30% EtOAc в циклогексане), получая [(1S,2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-циклопропил]метанол (1,86 г, 68%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,14 (дд, J=11,5, 5,4 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=12,2, 5,4 Гц, 1H), 3,28-3,21 (м, 2H), 1,43-1,30 (м, 1H), 1,28-1,15 (м, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,76-0,74 (м, 1H), 0,19 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 0,10 (с, 6H).

Стадия 3. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (1,47 г, 6,80 ммоль, 1 экв.) в сухом ДХМ (87 мл) добавляли трифенилфосфин (3,56 г, 13,60 ммоль, 2 экв.) и триэтиламин (1,83 мл, 13,60 ммоль, 2 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли N-бромсукцинимид (2,42 г, 13,60 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь затем нагревали при 40°C 1 ч 30 мин. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном, и водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка остатка методом колоночной флеш-хроматографии (10% EtOAc в циклогексане) дала [(1R,2S)-2-(бромметил)циклопропил]метокси-трет-бутил-диметил-силан (1,89 г, 90%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,82 (дд, J=11,2, 5,6 Гц, 1H), 3,69-3,40 (м, 3H), 1,47-1,25 (м, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,40 (кв, J=5,5 Гц, 2H), 0,06 (с, 6H).

Стадия 4. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (1,72 г, 6,15 ммоль, 1 экв.) в сухом ДМФА (15 мл), добавляли аденин (830 мг, 6,15 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (2,40 г, 7,38 ммоль, 1,2 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. После упаривания ДМФА, остаток растворяли в дихлорметане и три раза промывали водой. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка остатка методом ко-

лоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) дала 9-[[[(1S,2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопропил]метил]пурин-6-амин (850 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,04 (ушир.с, 2H), 4,47 (дд, $J=14,6$, 6,5 Гц, 1H), 4,18-4,07 (м, 2H), 3,54 (дд, $J=11,6$, 8,7 Гц, 1H), 3,52 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,47-1,39 (м, 1H), 1,38-1,28 (м, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,41 (кв, $J=11,1$, 5,6 Гц, 2H), 0,07 (с, 6H).

Стадия 5. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (850 мг, 2,56 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (13 мл), добавляли по каплям ТВАФ (1 М в ТГФ, 3,07 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при комнатной температуре и перемешивали 3 ч. Полученную смесь затем упаривали в вакууме, и сырой продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-15% MeOH в ДХМ), получая [(1R,2S)-2-[(6-аминопурин-9-ил)метил]циклопропил]метанол (550 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,15 (с, 2H), 4,74 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,23-4,04 (м, 2H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,43-3,33 (м, 1H), 1,38-1,23 (м, 1H), 1,19, 1,07 (м, 1H), 0,67-0,60 (м, 1H), 0,31-0,23 (кв, $J=5,5$ Гц, 1H).

Стадия 6. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (44 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли карбодимидазол (49 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота. После 2 ч перемешивания при комнатной температуре, добавляли соответствующий амин (3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или 50°C до завершения реакции. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазной хроматографии (0-100% MeOH в воде), получая уретановое производное.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

[(1R,2S)-2-[(6-аминопурин-9-ил)метил]циклопропил]метил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из [(1R,2S)-2-[(6-аминопурин-9-ил)метил]циклопропил]метанола. Выход: 51 мг (64%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,64 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,83 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,34-4,21 (м, 2H), 4,12-3,91 (м, 4H), 1,56-1,40 (м, 1H), 1,37-1,24 (м, 1H), 0,81-0,69 (м, 1H), 0,50 (кв, $J=5,0$ Гц, 1H).

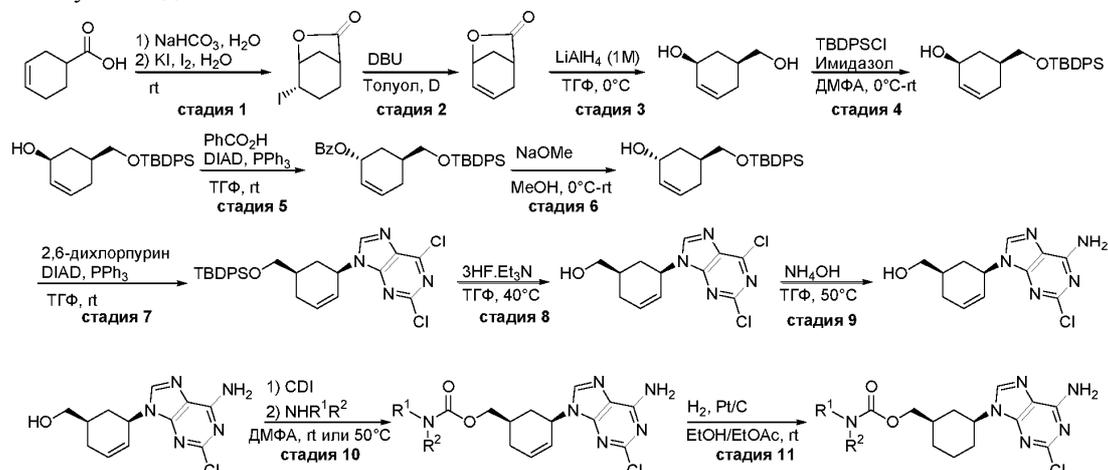
[(1R,2S)-2-[(6-аминопурин-9-ил)метил]циклопропил]метил N-[2-(4-фторфенил)этил]карбамат получали из [(1R,2S)-2-[(6-аминопурин-9-ил)метил]циклопропил]метанола. Выход: 46 мг (62%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 5H), 7,09 (т, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,35-4,20 (м, 2H), 4,07-3,93 (м, 2H), 3,19 (кв, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,70 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,56-1,41 (м, 1H), 1,35-1,20 (м, 1H), 0,81-0,70 (м, 1H), 0,50 (кв, $J=5,3$ Гц, 1H).

[(1R,2S)-2-[(6-аминопурин-9-ил)метил]циклопропил]метил-N-(3-фенилфенил)метилкарбамат получали из [(1R,2S)-2-[(6-аминопурин-9-ил)метил]циклопропил]метанола. Выход: 66 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,78 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,58-7,22 (м, 9H), 4,39-4,24 (м, 4H), 4,11-3,98 (м, 2H), 1,56-1,42 (м, 1H), 1,40-1,25 (м, 1H), 0,82-0,72 (м, 1H), 0,53 (кв, $J=5,3$ Гц, 1H).

Описанная ниже методика иллюстрирует синтез 1,3-циклогексенийных и циклогексанийных пуриновых нуклеозидных аналогов.



Стадия 1. В перемешиваемый раствор гидрокарбоната натрия (7,50 г, 90 ммоль, 3 экв.) в воде (73 мл), добавляли 3-цикло-гексен-1-карбоновую кислоту (3,78 г, 30 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь пере-

мешивали при комнатной температуре до прозрачности. Затем добавляли в один прием раствор йодида калия (29,90 г, 180 ммоль, 6 экв.) и йода (7,98 г, 31,50 ммоль, 1,05 экв.) в воде (73 мл), и реакционную смесь защищали от света и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Три раза проводили экстракцию дихлорметаном, и объединенные органические слои последовательно промывали 10%-ным водным раствором тиосульфата натрия; 10%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме, получая (4S)-4-йод-6-оксабицикло[3.2.1]октан-7-он (7,21 г, 95%) в виде желто-белого твердого вещества.

Стадия 2. В перемешиваемую суспензию йод-содержащего интермедиата (7,21 г, 28,60 ммоль, 1 экв.) в толуоле (72 мл) добавляли по каплям DBU (6,40 мл, 42,91 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали при кипячении 3 ч и затем упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (50% EtOAc в циклогексане), получая 6-оксабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он (3,35 г, 94%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,26-6,19 (м, 1H), 5,87-5,81 (м, 1H), 4,75 (тт, J=5,5, 1,1 Гц, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,57-2,39 (м, 3H), 2,10-2,07 (м, 1H).

Стадия 3. В перемешиваемый раствор алкенового интермедиата (1,68 г, 13,50 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (70 мл), добавляли по каплям литийалюминий гидрид (1M в ТГФ, 20 мл, 20 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь выдерживали при 0°C 1 ч. Затем последовательно добавляли воду (2 мл), 15%-ный водный раствор гидроксида натрия (2 мл) и воду (5 мл), и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 2,5 ч. Соли отфильтровывали через слой целита, фильтрат сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая (1S,5S)-5-(гидроксиметил)циклогекс-2-ен-1-ол (1,87 г, колич.) в виде бесцветного масла.

Стадия 4. В перемешиваемый раствор диольного интермедиата (1,87 г, 13,50 ммоль, 1 экв.) в сухом ДМФА (67 мл) добавляли имидазол (1,84 г, 27 ммоль, 2 экв.) и трет-бутил(хлор)дифенилсилан (3,51 мл, 13,50 ммоль, 1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 1,5 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-30% EtOAc в циклогексане), получая (1S,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогекс-2-ен-1-ол (2,77 г, 56%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,68-7,66 (м, 4H), 7,44-7,37 (м, 6H), 5,81-5,75 (м, 1H), 5,72-5,66 (м, 1H), 4,38-4,29 (м, 1H), 3,57 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,24-2,15 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 2,00-1,76 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 1H), 1,31-1,20 (м, 1H), 1,07 (с, 9H).

Стадия 5. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (940 мг, 2,56 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (13 мл) добавляли трифенилфосфин (1,35 г, 5,13 ммоль, 2 экв.) и бензойную кислоту (626 мг, 5,13 ммоль, 2 экв.) в атмосфере азота. Затем добавляли по каплям DIAD (1 мл, 5,13 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт в виде масла очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-5% EtOAc в циклогексане), получая [(1R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогекс-2-ен-1-ил] бензоат (1,01 г, 84%) в виде бесцветного масла.

Стадия 6. К интермедиату с предыдущей стадии (1,0 г, 2,12 ммоль, 1 экв.) добавляли метоксид натрия (0,5M раствор в MeOH, 4,7 мл, 2,33 ммоль, 1,1 экв.) в метаноле (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Упаривание смеси с последующей очисткой методом колоночной флеш-хроматографии (0-30% EtOAc в циклогексане) дали (1R,5S)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогекс-2-ен-1-ол (606 мг, 78%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,69-7,66 (м, 4H), 7,44-7,37 (м, 6H), 5,95-5,81 (м, 2H), 4,23 (ушир.с, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 2,26-2,17 (м, 1H), 2,11-1,97 (м, 1H), 1,89-1,77 (м, 2H), 1,59-1,40 (м, 1H), 1,40 (д, J=6,7 Гц, 1H), 1,07 (с, 9H).

Стадия 7. В перемешиваемый раствор спиртового интермедиата (600 мг, 1,64 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (16 мл) добавляли трифенилфосфин (859 мг, 3,28 ммоль, 2 экв.) и 2,6-дихлорпурин (620 мг, 3,28 ммоль, 2 экв.) в атмосфере азота. Затем добавляли по каплям DIAD (645 мкл, 3,28 ммоль, 2 экв.) в течение 40 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч и затем упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-30% EtOAc в циклогексане), получая трет-бутил-[[[(1R,5R)-5-(2,6-дихлорпурин-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]метокси]-дифенил-силан (395 мг, 45%) в виде белого порошка, загрязненный 25% транспроизводного.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (с, цис, 0,75H), 8,12 (с, транс, 0,25H), 7,64-7,54 (м, 4H), 7,43-7,35 (м, 6H), 6,40-6,35 (м, транс, 0,25H), 6,21-6,15 (м, цис, 0,75H), 5,89-5,84 (м, транс, 0,25H), 5,72-5,69 (м, цис, 0,75H), 5,44-5,40 (м, цис, 0,75H), 5,33-5,29 (м, транс, 0,25H), 3,62 (д, J=5,2 Гц, цис, 1,5H), 3,54 (д, J=5,6 Гц, транс, 0,5H), 2,40-1,86 (м, 4H), 1,76-1,44 (м, 1H), 1,05 (с, цис, 6,4H), 0,99 (с, транс, 2, 1H).

Стадия 8. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (231 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (4,3 мл) добавляли по каплям триэтиламина тригидрофторид (350 мкл, 2,15 ммоль, 5

экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 40°C 24 ч. Затем медленно добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до достижения нейтрального значения pH. Полученную смесь разбавляли этилацетатом, и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка остатка методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) дала [(1R,5R)-5-(2,6-дихлорпурин-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]метанол (125 мг, 97%) в виде белого твердого вещества, содержащий 25% транс-изомера.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (с, 1H), 6,44-6,37 (м, транс, 0,25H), 6,23-6,16 (м, 1H, цис, 0,75H), 5,92-5,86 (м, транс, 0,25H), 5,75-5,72 (м, цис, 0,75H), 5,50-5,43 (м, цис, 0,75H), 5,38-5,34 (м, транс, 0,25H), 3,70-3,55 (м, 2H), 2,51-1,87 (м, 4H), 1,41-1,33 (м, 1H).

Стадия 9. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (170 мг, 0,57 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (1,4 мл) добавляли водный раствор аммиака (28%, 1,4 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи и затем упаривали в вакууме. Очистка остатка методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) дала [(1R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]метанол (158 мг, 99%) в виде белого твердого вещества, содержащий 25% транс-производного.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (с, цис, 0,75H), 7,98 (с, транс, 0,25H), 7,75 (ушир.с, 2H), 6,26-6,19 (м, транс, 0,25H), 6,04-5,99 (м, цис, 0,75H), 5,86-5,81 (м, транс, 0,25H), 5,73-5,68 (м, цис, 0,75H), 5,17-5,07 (м, 1H), 4,60 (т, J=4,8 Гц, цис, 0,75H), 4,51-4,48 (м, транс, 0,25H), 3,34-3,32 (м, 2H, перекрывание с DMSO), 2,28-1,55 (м, 5H). ESI-MS: 280,2 (M+H)⁺.

Стадия 10. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (56 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) в DMFA (2 мл) добавляли карбодиимидазол (49 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота. После 2 ч перемешивания при комнатной температуре, добавляли соответствующий амин (3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или 50°C до завершения реакции. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазной хроматографии (0-100% MeOH в воде), получая уретановое производное.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

[(1R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]метил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из [(1R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]метанола. Выход: 67 мг (74%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка, содержит 25% транс-производного. ESI-MS: 457,4 (M+H)⁺.

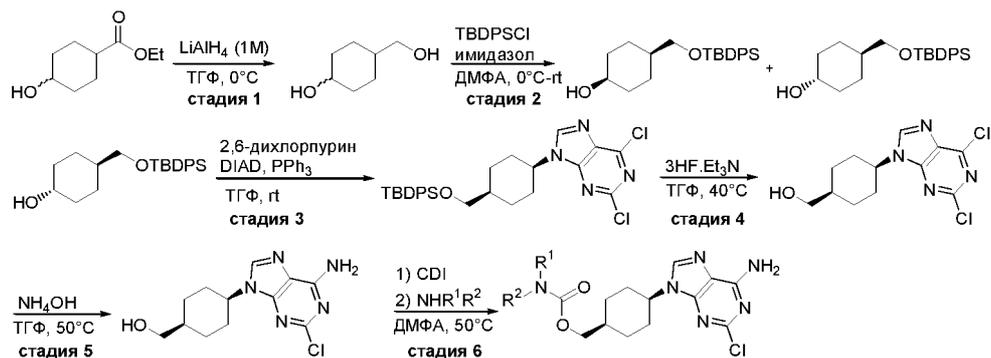
[(1R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]метил N-[[3-(трифторметил)фенил]метил]карбамат получали из [(1R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]метанола. Выход: 40 мг (41%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка, содержит 25% транс-производного. ESI-MS: 481,4 (M+H)⁺.

Стадия 11. В перемешиваемый раствор соединения из предшествующего абзаца (1 экв.) в смеси EtOH/EtOAc (30 мл/ммоль каждого), добавляли 10% платину на угле в атмосфере азота. Барботировали водород 10 мин, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода до завершения реакции. Полученную смесь пропускали через слой целита, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) и/или обращенно-фазной хроматографии (0-100% MeOH в воде) дала целевое соединение.

Описанное ниже соединение является примером, иллюстрирующим приведенную методику.

[(1R,3S)-3-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогексил]метил-N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из [(1R,5R)-5-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]метанола. Выход: 30 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка, содержит 25% транс-производного. ESI-MS: 459,5 (M+H)⁺.

Описанная ниже методика иллюстрирует синтез 1,4-циклогексанильных пуриновых нуклеозидных аналогов.



Стадия 1. В перемешиваемый раствор этил 4-гидроксициклогексанкарбоксилата (2,78 г, 16,0 ммоль,

1 экв.) в сухом ТГФ (80 мл) добавляли по каплям литийалюминий гидрид (1М раствор в ТГФ, 24 мл, 24,0 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при комнатной температуре и перемешивали 3,5 ч. Полученную смесь затем охлаждали до 0°C и последовательно добавляли воду (1 мл), 15%-ный водный раствор гидроксида натрия (1 мл) и воду (3 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Соли отфильтровывали через слой целита, фильтрат сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме, получая 4-(гидроксиметил)циклогексанол (2,10 г, колич.) в виде бесцветного масла.

Стадия 2. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (755 мг, 5,80 ммоль, 1 экв.) в сухом ДМФА (67 мл) добавляли имидазол (790 мг, 11,60 ммоль, 2 экв.) и трет-бутил(хлор)дифенилсилан (1,5 мл, 5,80 ммоль, 1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 2 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (10-30% EtOAc в циклогексане), получая цис-изомер (1S,4S)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексан-1-ол (продукт, элюирующийся первым, 606 мг) и транс-изомер (1R,4R)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексан-1-ол (продукт, элюирующийся вторым, 754 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ цис-соединение: 7,71-7,69 (м, 4H), 7,47-7,38 (м, 6H), 4,01 (ушир.с, 1H), 3,54 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,74-1,54 (м, 7H), 1,49-1,44 (м, 2H), 1,33-1,27 (м, 2H), 1,08 (с, 9H). Транс-соединение: 7,69-7,67 (м, 4H), 7,47-7,38 (м, 6H), 3,57 (ушир.с, 1H), 3,49 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 2H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,44 (ушир.с, 1H), 1,30-1,23 (м, 2H), 1,10-1,03 (м, 10H).

Стадия 3. В перемешиваемый раствор транс-изомера (662 мг, 1,80 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (18 мл) добавляли трифенилфосфин (944 мг, 3,60 ммоль, 2 экв.) и 2,6-дихлорпурин (680 мг, 3,60 ммоль, 2 экв.) в атмосфере азота. Затем добавляли по каплям DIAD (710 мкл, 3,28 ммоль, 2 экв.) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ночь и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-30% EtOAc в циклогексане), получая 9-((1S,4S)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексил)-2,6-дихлор-9H-пурин (414 мг, 43%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (с, 1H), 7,71-7,67 (м, 4H), 7,50-7,38 (м, 6H), 4,98 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,72 (д, J=7,4 Гц, 2H), 2,06-1,62 (м, 9H), 1,09 (с, 9H).

Стадия 4. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (1,10 г, 2,04 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли по каплям триэтиламин тригидрофторид (1,70 мл, 10,20 ммоль, 5 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 40°C 24 ч. Затем медленно добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до достижения нейтрального значения pH. Полученную смесь разбавляли этилацетатом, и водный слой экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка остатка методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) дала ((1S,4S)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)циклогексил)метанол (479 мг, 78%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (с, 1H), 4,66-4,56 (м, 1H), 3,77 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,19-1,73 (м, 9H).

Стадия 5. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (301 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (2,5 мл) добавляли водный раствор аммиака (28%, 2,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C ночь и упаривали в вакууме. Очистка остатка методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) дала (1S,4S)-4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогексил)метанол (268 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (с, 1H), 4,63-4,56 (м, 1H), 3,74 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,47 (с, 1H), 2,17-2,07 (м, 2H), 2,04-1,72 (м, 7H). ESI-MS: 282,3 (M+H)⁺.

Стадия 6. В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (56 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли карбонилдиимидазол (49 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота. После 2 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли соответствующий амин (3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или 50°C до завершения реакции. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ), получая уретановое производное.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

2-[(1S,4S)-4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогексил]этил N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)карбамат получали из (1S,4S)-4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогексил)метанола. Выход: 81 мг (89%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (с, 1H), 7,71 (ушир.с, 2H), 7,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,86-6,80 (м, 2H), 6,74-6,71 (м, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,36-4,29 (м, 1H), 4,15-4,07 (м, 4H), 2,09-1,67 (м, 9H).

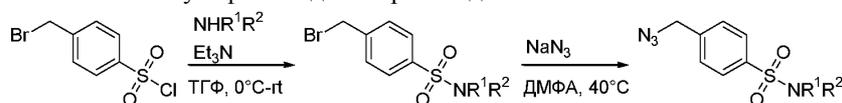
2-[(1S,4S)-4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-ил)циклогексил]этил-N-[[3-(трифторметил)фенил]метил]карбамат получали из (1S,4S)-4-(6-амино-2-хлор-пурин-9-

ил)циклогексил)метанола. Выход: 76 мг (78%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (с, 1H), 7,82 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,72 (ушир.с, 2H), 7,62-7,56 (м, 4H), 4,37-4,27 (м, 3H), 4,16 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,08-1,99 (м, 3H), 1,81-1,72 (м, 6H).

Пример 11. Получение различных аминовых интермедиатов.

Получение 4-бензиламинсульфонамидных производных.



В перемешиваемый раствор 4-(бромметил)бензолсульфонилхлорида (1,35 г, 5 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли триэтиламин (700 мкл, 5 ммоль, 1 экв.) и соответствующий амин (1 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Полученную смесь затем разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме.

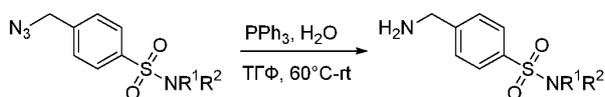
Сырой остаток растворяли в сухом ДМФА (10 мл) и добавляли азид натрия (390 мг, 6 ммоль, 1,2 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 40°C ночь. Полученную смесь затем разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка сырой смеси продуктов дала целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику:

4-(азидометил)-N-бензил-бензолсульфонамид получали из 4-(бромметил)бензолсульфонилхлорида. Выход: 1,18 г (78 %) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

4-(азидометил)-N-[2-(4-фторфенил)этил]бензолсульфонамид получали из 4-(бромметил)бензолсульфонилхлорида. Выход: 1,39 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

4-(азидометил)-N-метил-бензолсульфонамид получали из 4-(бромметил)бензолсульфонил хлорида. Выход: 876 мг (78%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.



В перемешиваемый раствор азид (1 экв.) в ТГФ (5 мл/ммоль) добавляли трифенилфосфин (2 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 60°C 1 ч. Добавляли воду (20 экв.), и раствор перемешивали при комнатной температуре ночь. Упаривание реакционной смеси в вакууме и очистка методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ+2% NH_4OH) дала аминное производное.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику:

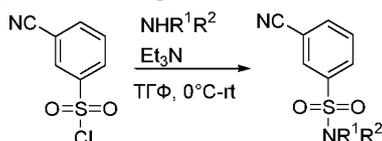
4-(аминометил)-N-бензил-бензолсульфонамид получали из 4-(азидометил)-N-бензил-бензолсульфонамида (1,18 г, 3,90 ммоль). Выход: 1,07 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,77-7,73 (м, 2H), 7,54-7,52 (м, 2H), 7,32-7,20 (м, 5H), 3,94 (с, 2H), 3,79 (с, 2H).

4-(Аминометил)-N-[2-(4-фторфенил)этил]бензолсульфонамид получали из 4-(азидометил)-N-[2-(4-фторфенил)этил]бензолсульфонамида (1,39 г, 4,16 ммоль). Выход: 1,19 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 212,2 (M+H) $^+$. 4-(Аминометил)-N-метил-бензолсульфонамид получали из 4-(азидометил)-N-метил-бензолсульфонамида (856 мг, 3,78 ммоль). Выход: 546 мг (72%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,71-7,68 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,39 (с, 3H).

Получение 3-бензиламинсульфонамидных производных.

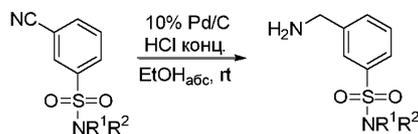


В перемешиваемый раствор 3-цианобензолсульфонилхлорида (1 г, 5 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли триэтиламин (700 мкл, 5 ммоль, 1 экв.) и соответствующий амин (1 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику:

N-бензил-4-циано-бензолсульфонамид получали из 3-цианобензол-сульфонил хлорида. Выход: 1,31 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

N-метил-4-циано-бензолсульфонамид получали из 3-цианобензол-сульфонил хлорида. Выход: 899 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. 4-морфолиносulфонилбензонитрил получали из 3-цианобензолсульфонил хлорида. Выход: 812 мг (64%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.



В перемешиваемый раствор 3-цианобензолсульфонамидного производного (1 экв.) в абсолютном этаноле (4 мл/ммоль) и конц. HCl (0,4 мл/ммоль) добавляли 10% палладий на угле (~20 вес.%) в атмосфере азота. Газообразный водород барботировали через реакционную смесь 10 мин, и смесь перемешивали ночь в атмосфере водорода до завершения реакции. Полученную смесь пропускали через слой целита, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ+2% NH₄OH) дала целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику:

N-бензил-4-амино-бензолсульфонамид получали из N-бензил-4-циано-бензолсульфонамида (817 мг, 3 ммоль). Выход: 602 мг (73%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

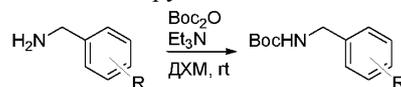
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (ушир.с, 2H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,79-7,77 (м, 2H), 7,68-7,65 (м, 2H), 7,59-7,56 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,43 (д, J=4,8 Гц, 3H).

N-метил-4-амино-бензолсульфонамид получали из N-метил-4-циано-бензолсульфонамида (450 мг, 2,29 ммоль). Выход: 399 мг (87%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (ушир.с, 2H), 8,25 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,97-7,96 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,63 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 5H), 4,11 (с, 2H), 4,00 (д, J=6,0 Гц, 2H).

(4-морфолиносulфонилфенил)метанамин получали из 4-морфолиносulфонил-бензонитрила (812 мг, 3,13 ммоль). Выход: 714 мг (89%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Общая методика введения защитной Boc-группы.



X = OH, NH₂, I, Br

В перемешиваемый раствор бензиламинового производного (1 экв.) в сухом ДХМ добавляли триэтиламин (1,5 экв.) и ди-трет-бутил дикарбонат (1-1,2 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Затем добавляли воду, разделяли фазы, и водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

трет-Бутил N-[(3-бромфенил)метил]карбамат получали из 3-бромбензиламина (2 г, 10,75 ммоль). Выход: 2,47 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. трет-Бутил N-[(4-аминофенил)метил]карбамат получали из 4-аминобензиламина (2 г, 16,37 ммоль). Выход: 3,275 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 223,3 (M+H)⁺.

трет-Бутил N-[(3-гидроксифенил)метил]карбамат получали из 3-(аминометил)фенола (1 г, 8,12 ммоль). Выход: 1,281 г (70%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,17 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,81-6,72 (м, 3H), 4,89 (ушир.с, 1H), 4,25 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

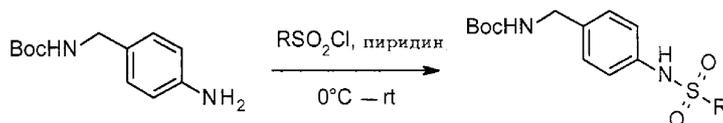
трет-Бутил N-[(4-гидроксифенил)метил]карбамат получали из 4-гидроксибензиламина (2 г, 16,24 ммоль). Выход: 3,17 г (87%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,08 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,89-6,74 (м, 2H), 4,87 (ушир.с, 1H), 4,20 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

трет-Бутил N-[(3-йодфенил)метил]карбамат получали из 3-йодбензиламина (1,18 г, 5,06 ммоль). Выход: 1,42 г (84%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

трет-Бутил N-[(4-йодфенил)метил]карбамат получали из 4-йодбензиламина (967 мг, 4,15 ммоль). Выход: 1,25 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Получение 4-бензиламинсульфонамидного "обращенного" производного.



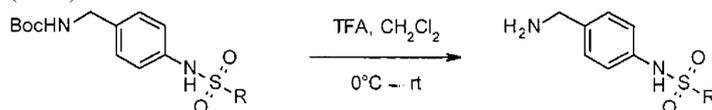
В перемешиваемый раствор трет-бутил N-[(4-аминофенил)метил]карбамата (300 мг, 1,35 ммоль) в сухом пиридина (2,7 мл) добавляли по каплям соответствующий сульфони́л хлорид (1,2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Полученную смесь затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный остаток затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

трет-Бутил N-[[4-(метансульфонамидо)фенил]метил]карбамат получали из трет-бутил N-[(4-аминофенил)метил]карбамата. Выход: 405 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде светлорычичневого порошка. ESI-MS: 299,4 (M-H)⁻.

трет-Бутил N-[[4-(изобутилсульфониламино)фенил]метил]карбамат получали из трет-бутил N-[(3-аминофенил)метил]карбамата. Выход: 446 мг (97%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 341,4 (M-H)⁻.

трет-Бутил N-[[4-(бензолсульфонамидо)фенил]метил]карбамат получали из трет-бутил N-[(4-аминофенил)метил]карбамата. Выход: 450 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 361,4 (M-H)⁻.



В перемешиваемый раствор карбамата (1 экв.) в сухом ДХМ добавляли ТФУК (13 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

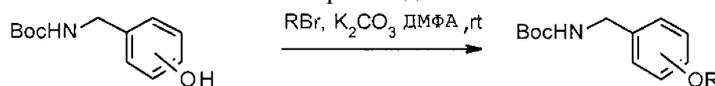
Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

N-[4-(аминометил)фенил]метансульфонамид получали из трет-бутил N-[[4-(метансульфонамидо)фенил]метил]карбамата (230 мг, 0,77 ммоль). Выход: 128 мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

N-[4-(аминометил)фенил]-2-метил-пропан-1-сульфонамид получали из трет-бутил N-[[4-(изобутилсульфониламино)фенил]метил]карбамата (260 мг, 0,76 ммоль). Выход: 190 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

N-[4-(аминометил)фенил]бензолсульфонамид получали из трет-бутил N-[[4-(бензолсульфонамидо)фенил]метил]карбамата (275 мг, 0,76 ммоль). Выход: 170 мг (85%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Получение 3- и 4-алкоксибензиламиноновых производных.

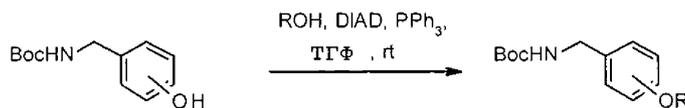


В перемешиваемый раствор фенола (300 мг, 1,34 ммоль) в ДМФА (13 мл) добавляли K₂CO₃ (557 мг, 4,03 ммоль) в атмосфере азота. Затем добавляли соответствующий алкилбромид (1,1 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме. Сырой остаток затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

трет-Бутил N-[(3-изопентилоксифенил)метил]карбамат получали из трет-бутил N-[(3-гидроксифенил)метил]карбамата (300 мг, 1,34 ммоль). Выход: 346 мг (88%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ESI-MS: 294,2 (M+H)⁺.

трет-Бутил N-[(4-изопентилоксифенил)метил]карбамат получали из трет-бутил N-[(4-гидроксифенил)метил]карбамата (500 мг, 2,24 ммоль). Выход: 565 мг (86%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

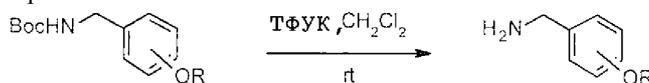


В перемешиваемый раствор фенола (200 мг, 0,90 ммоль) в сухом ТГФ (7 мл) добавляли трифенилфосфин (470 мг, 1,79 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали и добавляли соответствующий спирт (2 экв.). Затем добавляли DIAD (0,353 мл, 1,79 ммоль) по каплям, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ночь. Полученную смесь упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

трет-Бутил N-[(3-изобутоксифенил)метил]карбамат получали из трет-бутил N-[(3-гидроксифенил)метил]карбамата (200 мг, 0,90 ммоль). Выход: 145 мг (58%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ESI-MS: 280,2 (M+H)⁺.

трет-Бутил N-[(4-изобутоксифенил)метил]карбамат получали из трет-бутил N-[(4-гидроксифенил)метил]карбамата (500 мг, 2,24 ммоль). Выход: 503 мг (80%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.



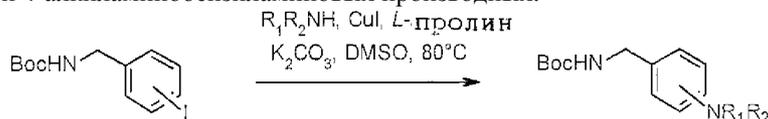
В перемешиваемый раствор карбамата (1 экв.) в сухом ДХМ добавляли ТФУК (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

(3-Изопентилоксифенил)метанамин получали из трет-бутил N-[(3-изопентилоксифенил)метил]карбамата (346 мг, 1,18 ммоль). Выход: 228 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

(4-Изопентилоксифенил)метанамин получали из трет-бутил N-[(4-изопентилоксифенил)метил]карбамата (200 мг, 0,72 ммоль). Выход: 120 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Получение 3- и 4-алкиламинобензиламиновых производных.

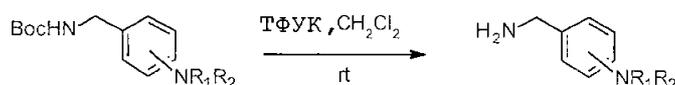


Смесь йод-производного (300 мг, 0,90 ммоль), CuI (26 мг, 0,14 ммоль), L-пролина (26 мг, 0,23 ммоль), K₂CO₃ (498 мг, 3,60 ммоль), соответствующего амина (4 экв.) в ДМСО (6 мл) в атмосфере азота перемешивали при 80°C до завершения реакции. Добавляли воду и экстрагировали продукт этилацетатом. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

трет-Бутил N-[(3-пирролидин-1-илфенил)метил]карбамат получали из трет-бутил N-[(3-йодфенил)метил]карбамата (300 мг, 0,90 ммоль). Выход: 205 мг (82%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ESI-MS: 277,2 (M+H)⁺.

трет-Бутил N-[(4-пирролидин-1-илфенил)метил]карбамат получали из трет-бутил N-[(4-йодфенил)метил]карбамата (300 мг, 0,90 ммоль). Выход: 229 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.



В перемешиваемый раствор карбамата (1 экв.) в сухом ДХМ добавляли ТФУК (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали продукт дихлорметаном. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

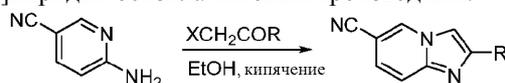
Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

ку.

(3-пирролидин-1-илфенил)метанамин получали из трет-бутил N-[(3-пирролидин-1-илфенил)метил]карбамата (203 мг, 0,74 ммоль). Выход: 130 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

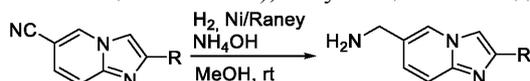
(4-пирролидин-1-илфенил)метанамин получали из трет-бутил N-[(4-пирролидин-1-илфенил)метил]карбамата (150 мг, 0,54 ммоль). Выход: 100 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Получение имидазо[1,2-а]пиридин бензиламиновых производных.



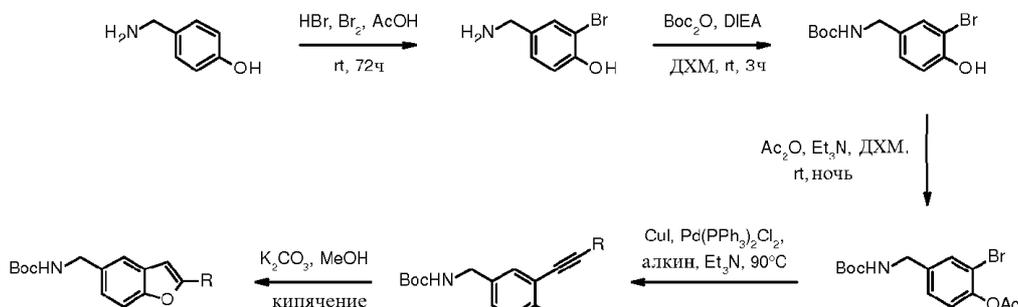
Имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил. В раствор 6-аминоникотинонитрила (2,38 г, 20 ммоль) в абсолютном EtOH (50 мл) добавляли хлорацетальдегид (50% в воде, 12,7 мл, 100 ммоль). Реакционную смесь кипятили 5 ч и упаривали. Полученное желтое твердое вещество растворяли в воде (20 мл) и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 до выпадения осадка (pH=8). Осадок отделяли и сушили над KOH, получая целевое соединение (1,56 г, 55%) в виде желтого порошка. ESI-MS: 144,2 (M+H)⁺.

2-Фенилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил. В раствор 6-аминоникотинонитрила (1,12 г, 10 ммоль) в абсолютном EtOH (50 мл) добавляли 2-бромацетофенон (1,99 г, 10 ммоль). Реакционную смесь кипятили 24 ч (конверсия 50%) и упаривали. Полученное желтое твердое вещество растворяли в воде и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 до выпадения осадка (pH=8). Осадок отделяли и сушили над KOH, получая бежевое твердое вещество. Маточный раствор упаривали и очищали методом колоночной флеш-хроматографии (0-50% EtOAc в циклогексане), получая целевое соединение (654 мг, 30%).



В перемешиваемый раствор имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрильного аналога (2 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли никель Ренея (суспензия в воде, 1 г) и водный раствор аммиака (2 мл) в атмосфере азота. Газообразный водород барботировали через реакционную смесь 10 мин, и смесь перемешивали ночь в атмосфере водорода. Полученную смесь осторожно пропускали через слой целита и упаривали, получая целевое соединение с количественным выходом.

Получение бензофурановых производных.



В суспензию 4-гидроксбензиламина (1 г, 8,12 ммоль) в AcOH последовательно добавляли HBr (33% в AcOH, 4 мл) и раствор Br_2 (0,458 мл, 8,93 ммоль) в AcOH (2,8 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч.

Осадок отфильтровывали и промывали несколько раз AcOH и Et_2O , получая 4-(аминометил)-2-бромфенол.HBr в виде белого порошка (1,785 г, 78%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,45 (с, 1H), 8,06 (ушир.с, 3H), 7,63 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,93-3,89 (м, 2H).

В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (1,755 г, 6,20 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (3,24 мл, 18,61 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (1,57 мл, 6,82 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч. Добавляли воду, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая трет-бутил N-[(3-бром-4-гидроксифенил)метил]-карбамат в виде бесцветного масла (1,795 г, 95%). ESI-MS: 301,9-303,9 (M+H)⁺.

В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (1,795 г, 5,94 ммоль) в сухом ДХМ (35 мл) добавляли триэтиламин (2,49 мл, 17,82 ммоль) и уксусный ангидрид (0,62 мл, 6,53 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре. Добавляли воду, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-

хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая [2-бром-4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]фенил]ацетат в виде белого порошка (1,780 г, 87%). ESI-MS: 341,9-343,9 (M-H).

В смесь интермедиата с предыдущей стадии (1 г, 2,91 ммоль), CuI (55 мг, 0,29 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (102 мг, 0,15 ммоль) добавляли соответствующий алкин (1,5 экв.) в Et₃N (10 мл) в атмосфере азота и перемешивали при 90°C до завершения реакции. Полученную смесь упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая целевое соединение. Продукт сочетания растворяли в MeOH (15 мл), добавляли K₂CO₃ (1,5 экв.), и смесь перемешивали при кипячении до завершения реакции. Добавляли воду, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая целевое соединение.

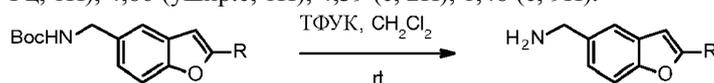
Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

трет-Бутил N-[(2-циклопропилбензофуран-5-ил)метил]карбамат получали из [2-бром-4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]фенил]ацетата (1 г, 2,91 ммоль). Выход: 238 мг (29%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,35 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,81 (ушир.с, 1H), 4,35 (с, 2H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,00-0,93 (м, 4H).

трет-Бутил N-[(2-фенилбензофуран-5-ил)метил]карбамат получали из [2-бром-4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]фенил]ацетата (1 г, 2,91 ммоль). Выход: 226 мг (24%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,88-7,85 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 4H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,20 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J=0,6 Гц, 1H), 4,86 (ушир.с, 1H), 4,39 (с, 2H), 1,48 (с, 9H).



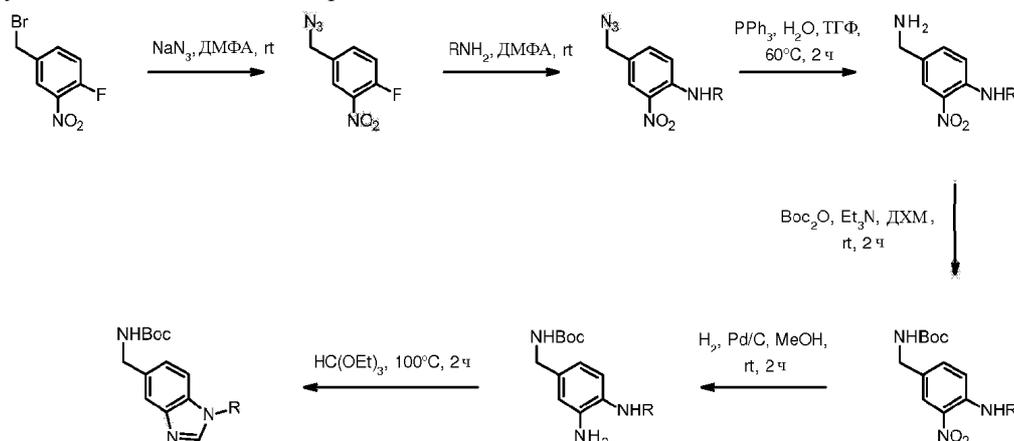
В перемешиваемый раствор бензофурана (1 экв.) в сухом ДХМ добавляли ТФУК (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

(2-Циклопропилбензофуран-5-ил)метанамин получали из трет-бутил N-[(2-циклопропилбензофуран-5-ил)метил]карбамата (185 мг, 0,64 ммоль). Выход: 122 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

(2-Фенилбензофуран-5-ил)метанамин получали из трет-бутил N-[(2-фенилбензофуран-5-ил)метил]карбамата (150 мг, 0,46 ммоль). Выход: 105 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Получение бензимидазольных производных.



В перемешиваемый раствор 4-фтор-3-нитробензилбромида (1 г, 4,27 ммоль) в ДМФА (34 мл) добавляли азид натрия (333 мг, 5,13 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре. Добавляли воду, и продукт экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получая 4-(азидометил)-1-фтор-2-нитробензол в виде оранжевого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (912 мг) в ДМФА (35 мл) добавляли изопропиламин (0,55 мл, 6,41 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при ком-

натной температуре до завершения реакции. Добавляли воду, и продукт экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая целевое соединение в виде оранжевого масла (745 мг, 74%, 2 стадии). ESI-MS: 236,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

В смесь интермедиата с предыдущей стадии (733 мг, 3,12 ммоль) добавляли PPh_3 (1,06 г, 4,05 ммоль), H_2O (0,43 мл) и ТГФ (20 мл) и перемешивали при 60°C 2 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (ДХМ/MeOH), получая целевое соединение в виде оранжевого масла (565 мг, 87%).

В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (565 мг, 2,70 ммоль) в сухом ДХМ (18 мл) добавляли триэтиламин (0,83 мл, 5,94 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (0,62 мл, 2,70 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Добавляли воду, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая целевое соединение в виде оранжевого порошка (800 мг, 96%).

В смесь интермедиата с предыдущей стадии (800 мг, 2,59 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (80 мг). После перемешивания в атмосфере водорода в течение 3 ч, реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и упаривали при пониженном давлении, получая целевое соединение в виде фиолетового масла, которое использовали без дополнительной очистки.

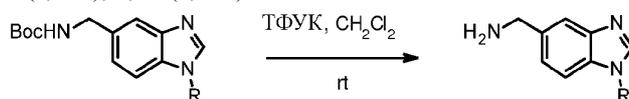
Смесь интермедиата с предыдущей стадии (753 мг) и триэтилортоформиата (13 мл) перемешивали при 100°C 2 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (ДХМ/MeOH), получая трет-бутил N-[(1-изопропилбензимидазол-5-ил)метил]карбамат в виде белого порошка (653 мг, 87%, 2 стадии).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,67 (септ, J=6,6 Гц, 1H), 4,44 (д, J=5,7 Гц, 2H), 1,64 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,46 (с, 9H).

Изображенное ниже соединение является примером, иллюстрирующим описанную методику.

трет-Бутил N-[(1-метилбензимидазол-5-ил)метил]карбамат: светло-коричневый порошок.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,03 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,43 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

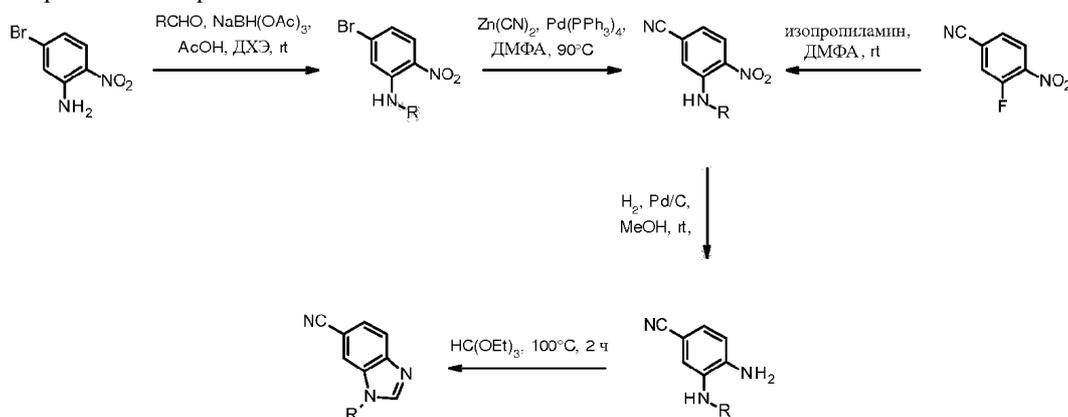


В перемешиваемый раствор защищенного бензимидазола (1 экв.) в сухом ДХМ добавляли ТФУК (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

(1-Изопропилбензимидазол-5-ил)метанамин получали из трет-бутил N-[(1-изопропилбензимидазол-5-ил)метил]карбамата (200 мг, 0,64 ммоль). Выход: 131 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

(1-метилбензимидазол-5-ил)метанамин получали из трет-бутил N-[(1-метилбензимидазол-5-ил)метил]карбамата (150 мг, 0,57 ммоль). Выход: 160 мг (87%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого порошка.



В суспензию 5-бром-2-нитроанилина (100 мг, 0,46 ммоль) в ДХЭ (1,2 мл) и AcOH (0,16 мл, 2,72 ммоль) добавляли соответствующий альдегид (1,9 экв.) в атмосфере азота. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (273

мг, 1,29 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/ EtOAc), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

5-Бром-N-изопентил-2-нитроанилин получали из 5-бром-2-нитроанилина (100 мг, 0,46 ммоль). Выход: 126 мг (95%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ESI-MS: 286,9-288,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5-Бром-N-изобутил-2-нитроанилин получали из 5-бром-2-нитроанилина (600 мг, 2,76 ммоль). Выход: 426 мг (56%) указанного в заголовке соединения в виде красного масла. ESI-MS: 273,0-275,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

В перемешиваемый раствор интермедиата с предыдущей стадии (426 мг, 1,56 ммоль) в ДМФА (6,6 мл) добавляли цианид цинка (238 мг, 2,03 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (180 мг, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали на ночь при 90°C. Полученную смесь упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/ EtOAc), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

3-Изопентиламино-4-нитробензонитрил получали из 5-бром-N-изопентил-2-нитроанилина (602 мг, 2,10 ммоль). Выход: 440 мг (90%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого порошка. ESI-MS: 234,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

3-Изобутиламино-4-нитробензонитрил получали из 5-бром-N-изобутил-2-нитроанилина (426 мг, 1,56 ммоль). Выход: 315 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде красного порошка.

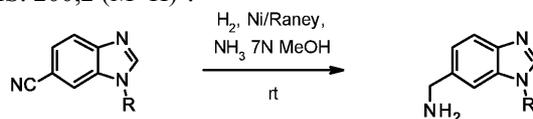
3-Изопропиламино-4-нитробензонитрил. В перемешиваемый раствор 3-фтор-4-нитробензонитрила (500 мг, 3,01 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавляли изопропиламин (0,39 мл, 4,51 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Добавляли воду, и продукт экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/ EtOAc), получая целевое соединение в виде красного порошка. ESI-MS: 205,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

В смесь нитробензонитрила (440 мг, 1,89 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли 10% Pd/C (44 мг). После перемешивания в течение ночи в атмосфере водорода, реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и упаривали при пониженном давлении, получая целевое соединение в виде светло-коричневого порошка, которое использовали без дополнительной очистки. Полученный интермедиат и триэтил ортоформиат (9,5 мл) перемешивали при 100°C 2 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (ДХМ/ MeOH), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

3-Изопентилбензимидазол-5-карбонитрил получали из 3-изопентиламино-4-нитробензонитрила (440 мг, 1,44 ммоль). Выход: 266 мг (93% 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого порошка. ESI-MS: 214,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

3-Изобутилбензимидазол-5-карбонитрил получали из 3-изобутиламино-4-нитробензонитрила (315 мг, 1,89 ммоль). Выход: 341 мг (85% 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого порошка. ESI-MS: 200,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



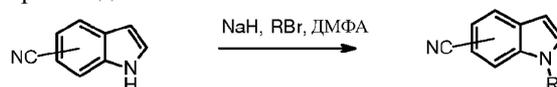
В смесь бензимидазола (190 мг, 0,89 ммоль) в аммиаке (7н. раствор в MeOH , 9 мл) добавляли никель Ренея (суспензия в воде, 1 г). После перемешивания в течение ночи в атмосфере водорода, реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и упаривали при пониженном давлении, получая целевое соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

(3-изопентилбензимидазол-5-ил)метанамин получали из 3-изопентилбензимидазол-5-карбонитрила (190 мг, 0,89 ммоль). Выход: 195 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде зеленого масла.

(3-изобутилбензимидазол-5-ил)метанамин получали из 3-изобутилбензимидазол-5-карбонитрила (175 мг, 0,88 ммоль). Выход: 180 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла.

Получение индольных производных.



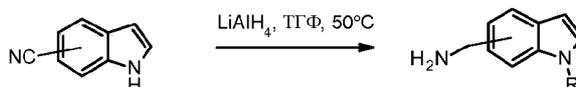
В перемешиваемый раствор индола (500 мг, 3,52 ммоль) в ДМФА (8,7 мл) добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 211 мг, 5,28 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 50°C 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли соответствующий алкилбромид (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ночь. Добавляли воду, и продукт экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученную неочищенную смесь затем очищали методом колоночной флеш-хроматографии (циклогексан/EtOAc), получая целевое соединение.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

1-изобутилиндол-5-карбонитрил получали из 5-цианоиндола (500 мг, 3,52 ммоль). Выход: 680 мг (98%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ESI-MS: 199,2 (M+H)⁺.

1-изобутилиндол-6-карбонитрил получали из 6-цианоиндола (500 мг, 3,52 ммоль). Выход: 645 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,68-7,65 (м, 2H), 7,31 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,55 (дд, J=3,3, 0,9 Гц, 1H), 3,94 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,19 (септ, J=6,6 Гц, 1H), 0,93 (д, J=6,6 Гц, 6H).



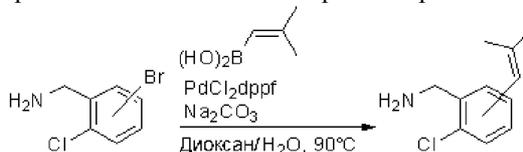
В перемешиваемый раствор индола (120 мг, 0,61 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) добавляли LiAlH₄ (1 М раствор в ТГФ, 1,21 мл, 1,21 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали ночь при 50°C. Полученную смесь гасили 10%-ным водным раствором гидроксида натрия, и продукт экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, получая целевое соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

Перечисленные далее соединения представляют собой примеры, иллюстрирующие данную методику.

(1-Изобутилиндол-5-ил)метанамин получали из 1-изобутилиндол-5-карбонитрила (120 мг, 0,61 ммоль). Выход: 122 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде зеленого масла.

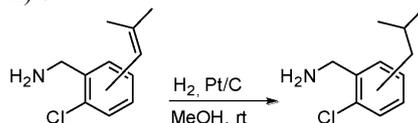
(1-Изобутилиндол-6-ил)метанамин получали из 1-изобутилиндол-6-карбонитрила (200 мг, 1,01 ммоль). Выход: 204 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде зеленого масла.

Получение 2-хлор-3-изопропилбензиламина и 2-хлор-5-изопропилбензиламина.



В перемешиваемый раствор 2-хлор-Х-бромбензиламинового производного (1 экв.) в смеси диоксан/вода (6/1, 5 мл/ммоль) в атмосфере азота добавляли карбонат натрия (2 экв.), 2,2-диметилэтилбороновую кислоту (1,1 экв.) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид дихлорметановый комплекс (0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 90°C на ночь. Затем реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Проводили очистку полученного сырого продукта методом колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ), получая целевое соединение.

[2-Хлор-5-(2-метилпроп-1-енил)фенил]метанамин получали из (5-бром-2-хлор-фенил) метанамина (500 мг, 2,27 ммоль). Выход: 248 мг (56%) указанного в заголовке соединения в виде темного масла. ESI-MS: 196,2 (M+H)⁺. [2-хлор-3-(2-метилпроп-1-енил)фенил]метанамин получали из (3-бром-2-хлор-фенил)метанамина (500 мг, 2,27 ммоль). Выход: 326 мг (73%) указанного в заголовке соединения в виде темного масла. ESI-MS: 196,2 (M+H)⁺.



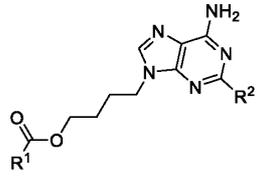
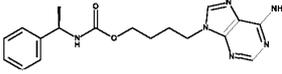
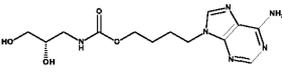
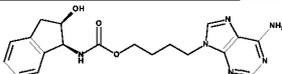
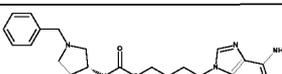
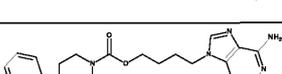
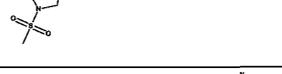
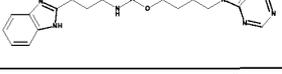
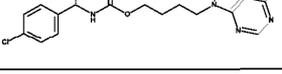
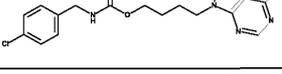
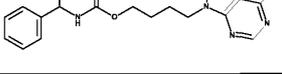
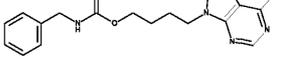
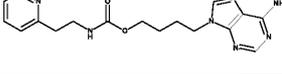
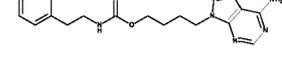
В перемешиваемый раствор алкенового производного (1 экв.) в MeOH (10 мл/ммоль) добавляли 10% платину на угле (~30 вес.%) в атмосфере азота. Газообразный водород барботировали через реакционную смесь 10 мин, и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение трех дней. Полученную смесь пропускали через слой целита и удаляли растворитель при пониженном давлении, получая насыщенное соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

(2-Хлор-5-изобутил-фенил)метанамин получали из [2-хлор-5-(2-метилпроп-1-енил)фенил]метанамина (248 мг, 1,27 ммоль). Выход: 205 мг (82%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ESI-MS: 198,2 (M+H)⁺.

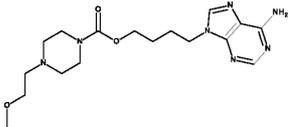
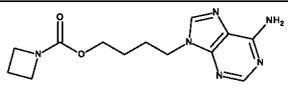
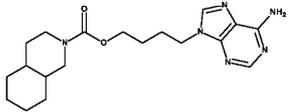
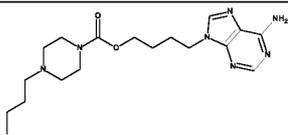
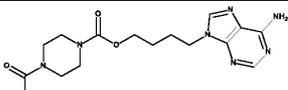
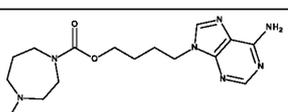
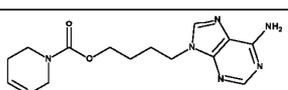
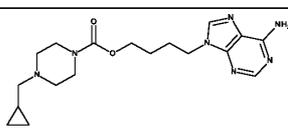
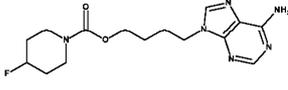
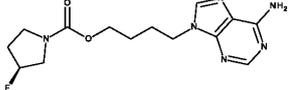
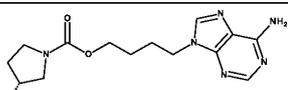
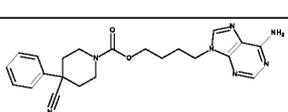
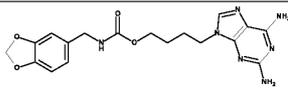
(2-Хлор-3-изобутил-фенил)метанамин получали из [2-хлор-3-(2-метилпроп-1-

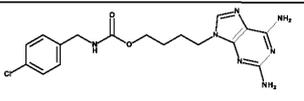
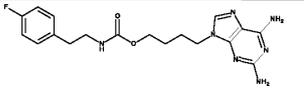
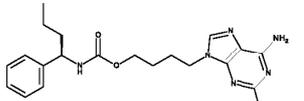
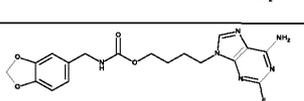
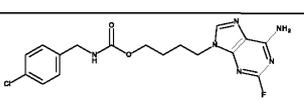
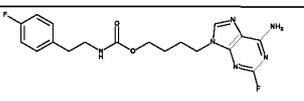
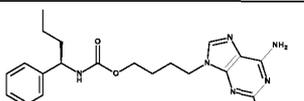
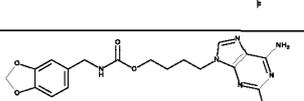
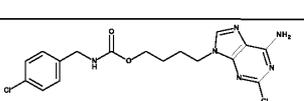
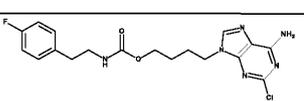
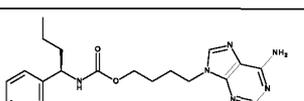
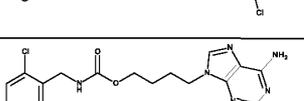
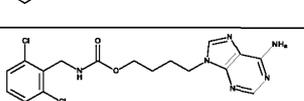
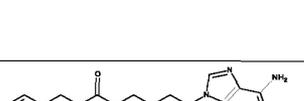
енил)фенил]метанамина (326 мг, 1,67 ммоль). Выход: 275 мг (83%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. ESI-MS: 198,2 (M+H)⁺.

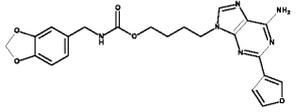
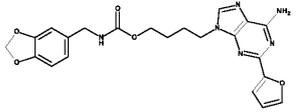
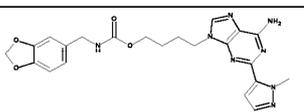
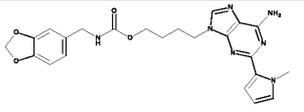
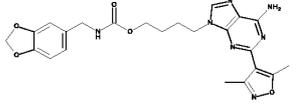
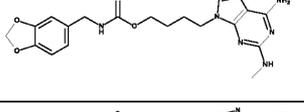
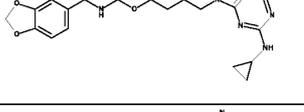
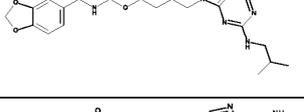
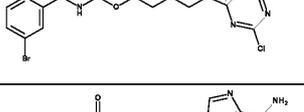
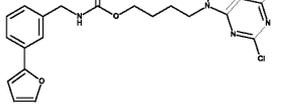
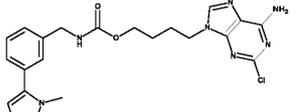
Таблица 1
Примеры соединений

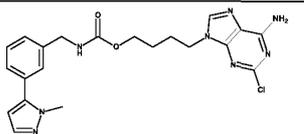
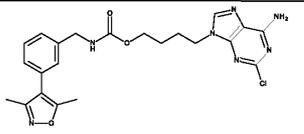
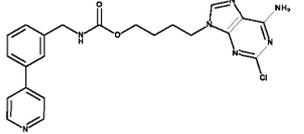
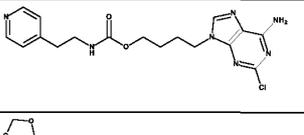
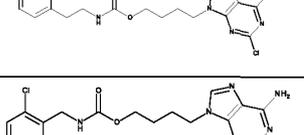
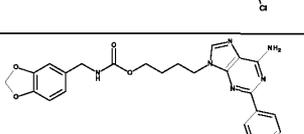
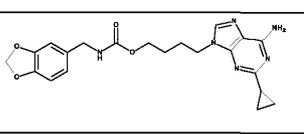
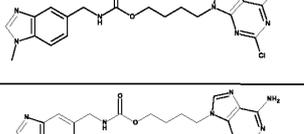
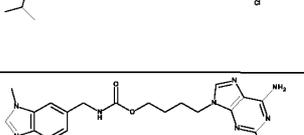
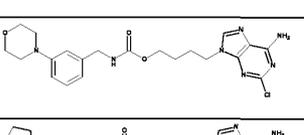
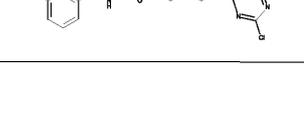
№	Структура		
		Заместитель R ¹	Заместитель R ²
1		(1 <i>R</i>)-1-(4-хлорфенил) этанамин	H
2		(2 <i>S</i>)-3-аминопропан-1,2- диол	H
3		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-аминоиндан-2-ол	H
4		(3 <i>R</i>)-1-бензилпирролидин- 3-амин	H
5		1-метилсульфонилспиро [индолин-3,4'-пиперидин]	H
6		3-(1 <i>H</i> -бензимидазол-2- ил)пропан-1-амин	H
7		(1 <i>S</i>)-1-(4-хлорфенил) этанамин	H
8		(4-хлорфенил) метанамин	H
9		(1 <i>R</i>)-1-фенил этанамин	H
10		фенилметанамин	H
11		2-(2-пиридил)этанамин	H
12		2-(4-фторфенил) этанамин	H
13		1-[4-(1-пиперидил)фенил] этанамин	H

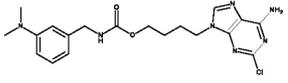
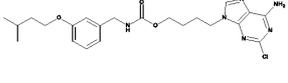
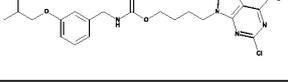
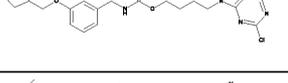
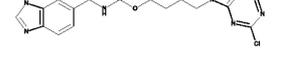
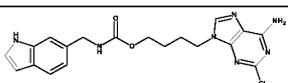
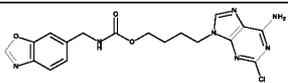
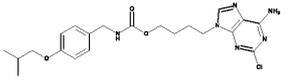
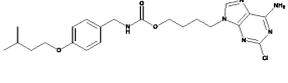
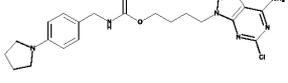
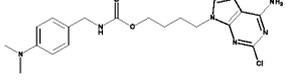
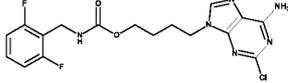
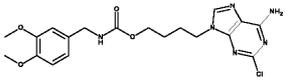
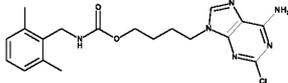
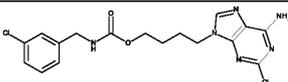
14		(1 <i>R</i>)-1-(4-метоксифенил) этанамин	Н
15		(4-фенилфенил) метанамин	Н
16		1,3-бензодиоксол-5-ил метанамин	Н
17		(1 <i>R</i>)-1-фенилбутан-1-амин	Н
18		(1 <i>R</i>)-1-(<i>p</i> -толил) этанамин	Н
19		(1 <i>R</i>)-1-(3-хлорфенил) этанамин	Н
20		(1 <i>R</i>)-1-(4-хлорфенил) этанамин	Н
21		(1 <i>R</i>)-1-(4-хлорфенил) этанамин	NH ₂
22		2-метилпропан-1-амин	Н
23		(2-фторфенил) метанамин	Н
24		(2,6-дифторфенил) метанамин	Н
25		(2-метоксифенил) метанамин	Н
26		пирролидин-3-ол	Н
27		2-(4-пиперидил)этанол	Н
28		3-пиперидилметанол	Н

29		1-(2-метоксиэтил) пиперазин	Н
30		азетидин	Н
31		1,2,3,4,4а,5,6,7,8,8а- декагидроизохинолин	Н
32		1-бутилпиперазин	Н
33		1-пиперазин-1-илэтанон	Н
34		1-метил-1,4-дiazепан	Н
35		1,2,3,6-тетрагидропиридин	Н
36		1-(циклопропилметил) пиперазин	Н
37		4-фторпиперидин	Н
38		(3 <i>S</i>)-3-фторпирролидин	Н
39		(3 <i>R</i>)-3-фторпирролидин	Н
40		4-фенилпиперидин-4- карбонитрил	Н
41		1,3-бензодиоксол-5-ил метанамин	NH ₂

42		(4-хлорфенил) метанамин	NH ₂
43		2-(4-фторфенил) этанамин	NH ₂
44		(1 <i>R</i>)-1-фенилбутан-1-амин	NH ₂
45		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	F
46		(4-хлорфенил)метанамин	F
47		2-(4-фторфенил)этанамин	F
48		(1 <i>R</i>)-1-фенилбутан-1-амин	F
49		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	Cl
50		(4-хлорфенил)метанамин	Cl
51		2-(4-фторфенил)этанамин	Cl
52		(1 <i>R</i>)-1-фенилбутан-1-амин	Cl
53		(2-хлорфенил)этанамин	H
54		(2,6-дихлорфенил)метанамин	H
55		(3-метоксифенил)метанамин	H

56		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	фуран-3-ил
57		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	фуран-2-ил
58		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	2-метил пиразол-3-ил
59		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	1-метил пиррол-2-ил
60		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	3,5-диметил изоксазол-4-ил
61		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	метиламин
62		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	циклопропил амин
63		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	изобутиламин
64		(3-бромфенил) метанамин	Cl
65		[3-(3-фурил)фенил] метанамин	Cl
66		3-(2-фурил)фенил] метанамин	Cl
67		[3-(1-метилпиррол-2-ил)фенил]метанамин	Cl

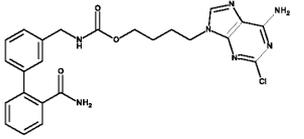
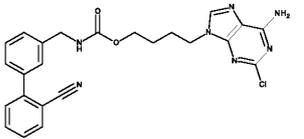
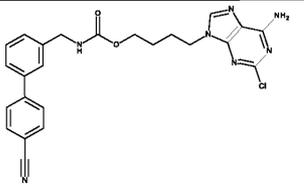
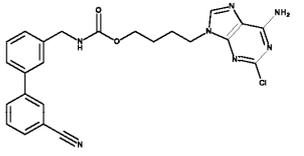
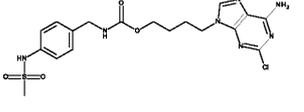
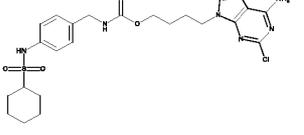
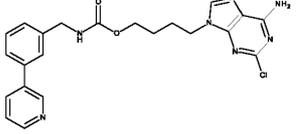
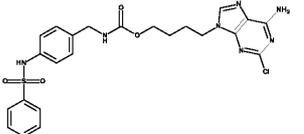
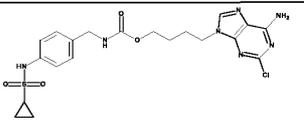
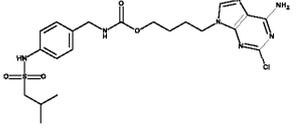
68		[3-(2-метилпиразол-3-ил)фенил]метанамин	Cl
69		[3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил) фенил]метанамин	Cl
70		[3-(4-пиридил)фенил]метанамин	Cl
71		2-(4-пиридил)этанамин	Cl
72		2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)этанамин	Cl
73		(2,6-дихлорфенил)метанамин	Cl
74		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	4-пиридинил
75		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	циклопропил
76		(1-метилбензимидазол-5-ил)метанамин	Cl
77		(1-изопропил-бензимидазол-5-ил)метанамин	Cl
78		(3-метилбензимидазол-5-ил)метанамин	Cl
79		(3-морфолинофенил)метанамин	Cl
80		(3-пирролидин-1-ил-фенил)метанамин	Cl

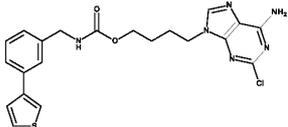
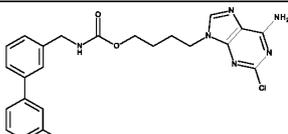
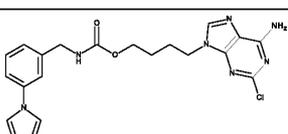
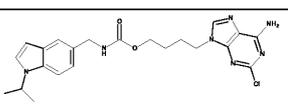
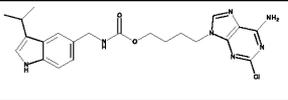
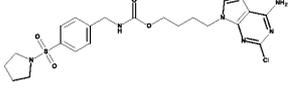
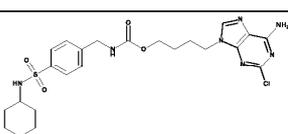
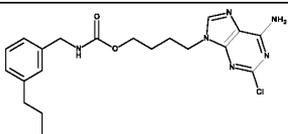
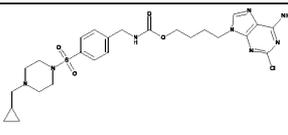
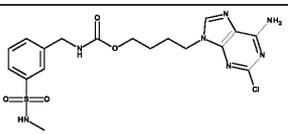
81		3-(аминометил)- <i>N,N</i> - диметил-анилин	Cl
82		(3-изопентилоксифенил) метанамина	Cl
83		(3-изобутоксифенил) метанамина	Cl
84		[3-(циклопентилметокси) фенил]метанамина	Cl
85		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамина	Cl
86		1H-индол-6-илметанамина	Cl
87		1,3-бензоксазол-6- илметанамина	Cl
88		(4-изобутоксифенил) метанамина	Cl
89		(4-изопентилоксифенил) метанамина	Cl
90		(4-пирролидин-1- илфенил)метанамина	Cl
91		4-(аминометил)- <i>N,N</i> - диметил-анилин	Cl
92		(2,6-дифторфенил) метанамина	Cl
93		(3,4-диметоксифенил) метанамина	Cl
94		(2,6-диметилфенил) метанамина	Cl
95		(3-хлорфенил) метанамина	Cl

96		1,3-бензодиоксол-5-илметанамин	диметиламин
97		[3-(трифторметил)фенил]метанамин	Cl
98		(3-фенилфенил) метанамин	F
99		(3-фенилфенил) метанамин	метиламин
100		(4-фенилфенил) метанамин	Cl
101		(4-хлор-3-фтор-фенил) метанамин	Cl
102		6-(аминометил)- <i>N</i> -этил-1-изопропил-бензимидазол-2-амин	Cl
103		2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметанамин	Cl
104		[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]метанамин	Cl
105		(3-этоксидифторфенил)метанамин	Cl
106		1H-индол-5-ил метанамин	Cl
107		(4-этоксидифторфенил)метанамин	Cl
108		<i>m</i> -толилметанамин	Cl
109		[3-(трифторметокси)фенил]метанамин	Cl

110		(3-фторфенил) метанамин	Cl
111		4-(аминометил)-N-[2-(4-фторфенил)этил] бензолсульфонамид	Cl
112		(4-морфолиносulьфонил фенил)метанамин	Cl
113		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	метиламин
114		(3-циклопропилфенил) метанамин	Cl
115		(3-хлор-1-метил-индол-6-ил)метанамин	Cl
116		3-(аминометил) бензонитрил	Cl
117		(2-фенилбензофуран-5-ил)метанамин	Cl
118		имидазо[1,2-а]пиридин-6-илметанамин	Cl
119		(1-изобутилиндол-6-ил)метанамин	Cl
120		(2-циклопропил-бензофуран-5-ил) метанамин	Cl
121		(1-изопентилиндол-6-ил)метанамин	Cl
122		бензофуран-5-илметанамин	Cl

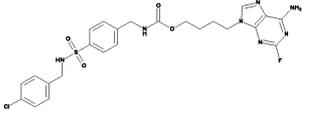
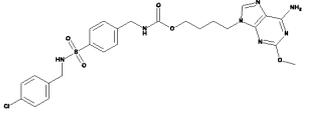
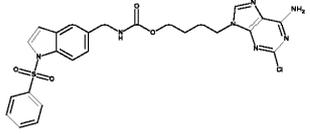
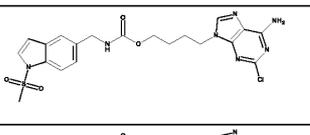
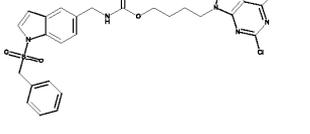
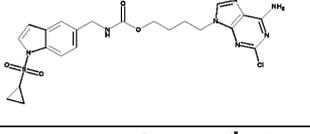
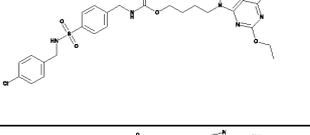
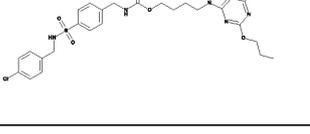
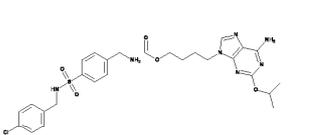
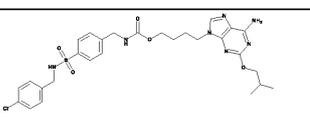
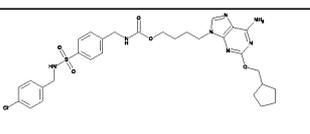
123		(1-изопропилиндол-6-ил) метанамин	Cl
124		4-(аминометил)-N- изобутил-бензол- сульфонамид	Cl
125		(2-фенилимидазо[1,2- а]пиридин-6-ил) метанамин	Cl
126		5-(аминометил)пиридин-2- амин	Cl
127		[3-(2-метилпроп-1- енил)фенил]метанамин	Cl
128		4-(аминометил)-N-метил- бензол-сульфонамид	Cl
129		4-(аминометил)-N-бензил- бензол-сульфонамид	Cl
130		4-(аминометил)-N-(2- морфолиноэтил) бензолсульфонамид	Cl
131		(3-изопентил- бензимидазол-5-ил) метанамин	Cl
132		(3-изобутил-бензимидазол- 5-ил)метанамин	Cl
133		(3-изобутилфенил) метанамин	Cl
134		4-(аминометил)-N-фенил- бензол-сульфонамид	Cl

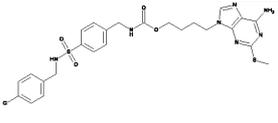
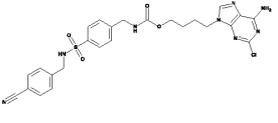
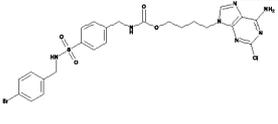
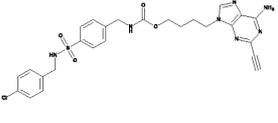
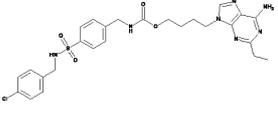
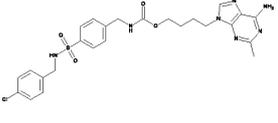
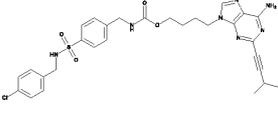
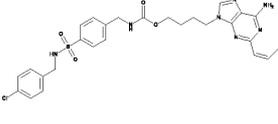
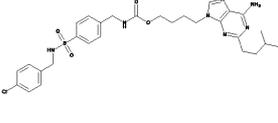
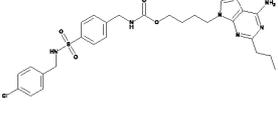
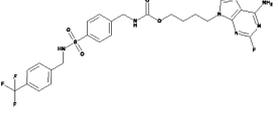
135		2-[3-(аминометил)фенил]бензамид	Cl
136		2-[3-(аминометил)фенил]бензонитрил	Cl
137		4-[3-(аминометил)фенил]бензонитрил	Cl
138		3-[3-(аминометил)фенил]бензонитрил	Cl
139		<i>N</i> -[4-(аминометил)фенил]метан-сульфонамид	Cl
140		<i>N</i> -[4-(аминометил)фенил]циклогексан-сульфонамид	Cl
141		[3-(3-пиридил)фенил]метанамин	Cl
142		<i>N</i> -[4-(аминометил)фенил]бензол-сульфонамид	Cl
143		<i>N</i> -[4-(аминометил)фенил]циклопропан-сульфонамид	Cl
144		<i>N</i> -[4-(аминометил)фенил]-2-метил-пропан-1-сульфонамид	Cl

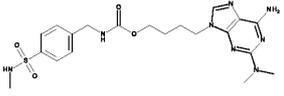
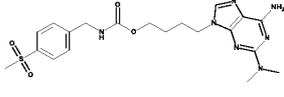
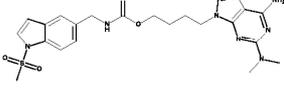
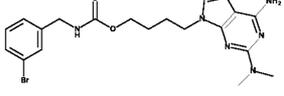
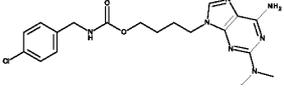
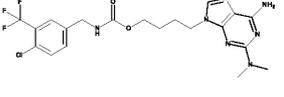
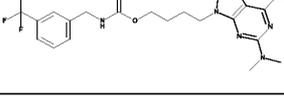
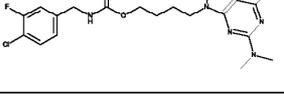
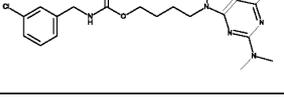
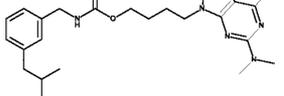
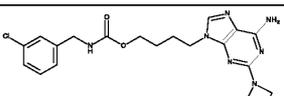
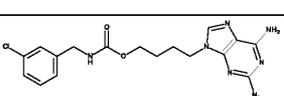
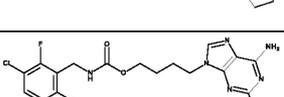
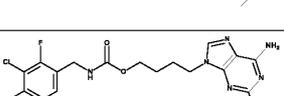
145		[3-(3-тиенил)фенил] метанамин	Cl
146		3-[3-(аминометил)фенил] анилин	Cl
147		(3-имидазол-1-илфенил) метанамин	Cl
148		(1-изопропилиндол-5-ил) метанамин	Cl
149		(3-изопропил-1H-индол-5-ил) метанамин	Cl
150		(4-пирролидин-1-ил сульфонилфенил) метанамин	Cl
151		4-(аминометил)-N- циклогексил- бензолсульфонамид	Cl
152		(3-пропилфенил) метанамин	Cl
153		[4-[4-(циклопропил- метил)пиперазин-1-ил] сульфонилфенил] метанамин	Cl
154		3-(аминометил)-N-метил- бензол-сульфонамид	Cl

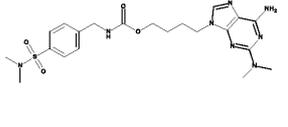
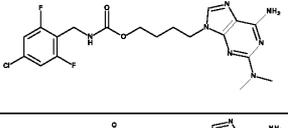
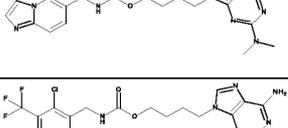
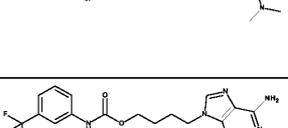
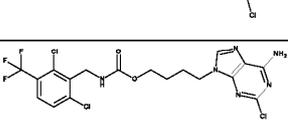
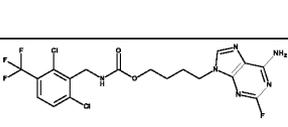
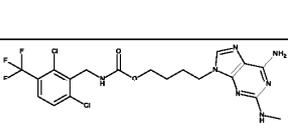
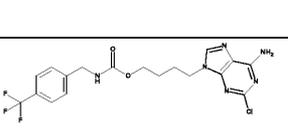
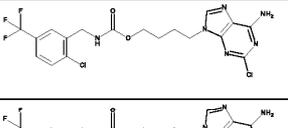
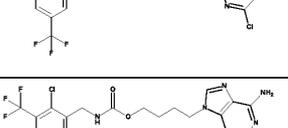
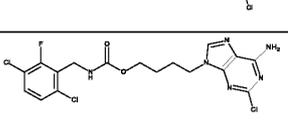
155		3-(аминометил)-N-бензил-бензол-сульфонамид	Cl
156		2-[3-(аминометил)фенил]анилин	Cl
157		4-[3-(аминометил)фенил]анилин	Cl
158		[3-(2-пиридил)фенил]метанамин	Cl
159		(3-фенилфенил) метанамин	Cl
160		(1-изобутил-бензимидазол-5-ил)метанамин	Cl
161		(3-пиррол-1-илфенил)метанамин	Cl
162		(1-изобутилиндол-5-ил)метанамин	Cl
171		4-(аминометил)-N-(2-фурилметил)бензол-сульфонамид	Cl
172		4-(аминометил)-N-[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	Cl

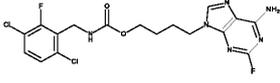
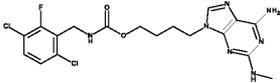
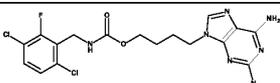
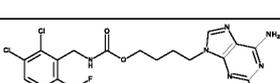
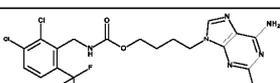
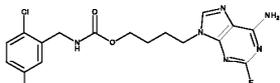
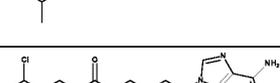
173		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(3-фторфенил)метил]бензолсульфонамид	Cl
174		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(2-фторфенил)метил]бензолсульфонамид	Cl
175		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(2,6-дифторфенил)метил]бензолсульфонамид	Cl
176		4-(аминометил)- <i>N</i> -[[3-(трифторметил)фенил]метил]бензолсульфонамид	Cl
177		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(3-метоксифенил)метил]бензолсульфонамид	Cl
178		4-(аминометил)- <i>N</i> -бензилбензолсульфонамид	F
179		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензолсульфонамид	диметиламин
180		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(<i>1S</i>)-1-(4-хлорфенил)этил]бензолсульфонамид	Cl
181		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(<i>1R</i>)-1-(4-хлорфенил)этил]бензолсульфонамид	Cl
182		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-фторфенил)метил]бензолсульфонамид	Cl
183		4-(аминометил)- <i>N</i> -[[4-(трифторметил)фенил]метил]бензолсульфонамид	Cl

184		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	F
185		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	метокси
186		[1-(бензолсульфонил)индол-5-ил]метанамин	Cl
187		(1-метилсульфонилиндол-5-ил)метанамин	Cl
188		(1-бензилсульфонилиндол-5-ил)метанамин	Cl
189		(1-циклопропилсульфонил-индол-5-ил)метанамин	Cl
190		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	диэтокси
191		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	пропокси
192		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	изопропокси
193		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	изобутокси
194		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	циклопентил-метокси

195		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	метил-сульфанил
196		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-цианофенил)метил]бензол-сульфонамид	Cl
197		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-бромфенил)метил]бензол-сульфонамид	Cl
198		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	этин
199		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	этил
200		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	метил
201		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	изопропилэтин
202		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	(<i>Z</i>)-проп-1-енил
203		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	изопентил
204		4-(аминометил)- <i>N</i> -[(4-хлорфенил)метил]бензол-сульфонамид	пропил
205		4-(аминометил)- <i>N</i> -[[4-(трифторметил)фенил]метил]бензолсульфонамид	F

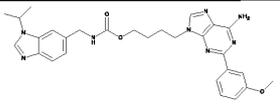
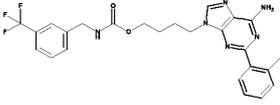
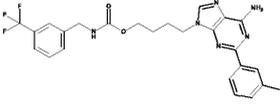
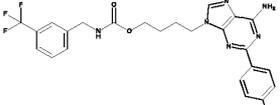
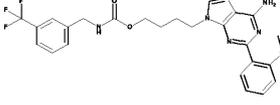
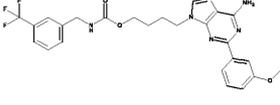
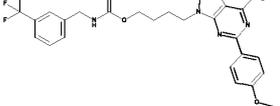
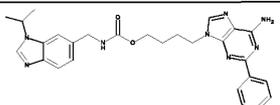
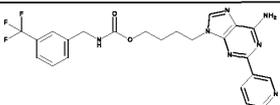
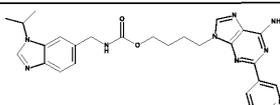
206		4-(аминометил)- <i>N</i> -метил-бензолсульфонамид	диметиламин
207		(4-метилсульфонилфенил)метанамин	диметиламин
208		(1-метилсульфонилиндо-5-ил)метанамин	диметиламин
209		(3-бромфенил)метанамин	диметиламин
210		(4-хлорфенил)метанамин	диметиламин
211		[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]метанамин	диметиламин
212		[3-(трифторметил)фенил]метанамин	диметиламин
213		(4-хлор-3-фтор-фенил)метанамин	диметиламин
214		(3-хлорфенил)метанамин	диметиламин
215		(3-изобутилфенил)метанамин	диметиламин
216		(3-хлорфенил)метанамин	азетидин
217		(3-хлорфенил)метанамин	пирролидин
218		(3-хлор-2,6-дифтор-фенил)метанамин	диметиламин
219		(3-хлор-2,4-дифтор-фенил)метанамин	диметиламин

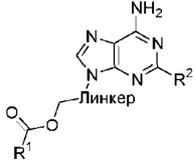
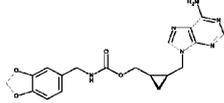
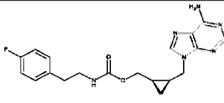
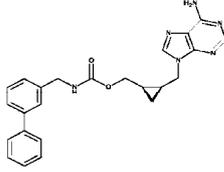
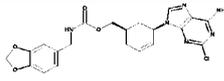
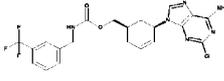
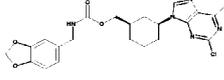
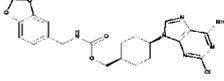
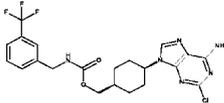
220		4-(аминометил)- <i>N,N</i> - диметил-бензол- сульфонамид	диметиламин
221		(4-хлор-2,6-дифтор-фенил) метанамин	диметиламин
222		имидазо[1,2-а]пиридин-6- илметанамин	диметиламин
223		[2,6-дихлор-3- (трифторметил)фенил] метанамин	диметиламин
224		3-(трифторметил)анилин	Cl
225		[2,6-дихлор-3- (трифторметил)фенил] метанамин	Cl
226		[2,6-дихлор-3- (трифторметил)фенил] метанамин	F
227		[2,6-дихлор-3- (трифторметил)фенил] метанамин	метиламин
228		[4-(трифторметил)фенил] метанамин	Cl
229		[2-хлор-5-(трифторметил) фенил]метанамин	Cl
230		[3,5-бис(трифторметил) фенил]метанамин	Cl
231		[2-хлор-3-(трифторметил) фенил]метанамин	Cl
232		(3,6-дихлор-2-фтор-фенил) метанамин	Cl

233		(3,6-дихлор-2-фтор-фенил) метанамин	F
234		(3,6-дихлор-2-фтор-фенил) метанамин	метиламин
235		(3,6-дихлор-2-фтор-фенил) метанамин	диметиламин
236		[2,3-дихлор-6- (трифторметил)фенил] метанамин	Cl
237		[2,3-дихлор-6- (трифторметил)фенил] метанамин	F
238		[2,3-дихлор-6- (трифторметил)фенил] метанамин	диметиламин
239		(2-хлор-5-изобутил-фенил) метанамин	Cl
240		(2-хлор-5-изобутил-фенил) метанамин	F
241		(2-хлор-5-изобутил-фенил) метанамин	диметиламин
242		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	азетидин
243		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	фенил
244		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	азетидин

245		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	пирролидин
246		(2-хлор-3-изобутил-фенил) метанамин	Cl
247		(2-хлор-3-изобутил-фенил) метанамин	диметиламин
248		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	фуран-3-ил
249		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	4-фторфенил
250		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	фенил
251		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	4-пиридинил
252		1,3-бензодиоксол-5- илметанамин	фенил
253		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	3-фторфенил
254		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	3-цианофенил
255		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	4-цианофенил
256		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	2-фторфенил

257		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	3-фторфенил
258		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	4-фторфенил
259		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	3-цианофенил
260		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	4-цианофенил
261		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	2-цианофенил
262		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	фуран-3-ил
263		[3-(трифторметил)фенил] метанамин	4-пиридил
264		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	<i>o</i> -толил
265		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	<i>m</i> -толил
266		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	<i>p</i> -толил
267		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	2-фторфенил
268		(3-изопропил- бензимидазол-5-ил) метанамин	2- метоксифенил

		метанамин	
269		(3-изопропил-бензимидазол-5-ил)метанамин	3-метоксифенил
270		[3-(трифторметил)фенил]метанамин	<i>o</i> -толил
271		[3-(трифторметил)фенил]метанамин	<i>m</i> -толил
272		[3-(трифторметил)фенил]метанамин	<i>p</i> -толил
273		[3-(трифторметил)фенил]метанамин	2-метоксифенил
274		[3-(трифторметил)фенил]метанамин	3-метоксифенил
275		[3-(трифторметил)фенил]метанамин	4-метоксифенил
276		(3-изопропил-бензимидазол-5-ил)метанамин	4-метоксифенил
277		[3-(трифторметил)-фенил]метанамин	3-пиридинил
278		(3-изопропил-бензимидазол-5-ил)метанамин	3-пиридинил

№	Структура			
		Заместитель	R ¹	R ²
163		циклопропилметил	1,3-бензодиоксол-5-илметанами́н	H
164		циклопропилметил	2-(4-фтор фенил)этанами́н	H
165		циклопропилметил	(3-фенил фенил)метанами́н	H
166		(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-циклогекс-3-ен-1-ил	1,3-бензодиоксол-5-ил метанами́н	Cl
167		(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-циклогекс-3-ен-1-ил	[3-(трифторметил)фенил]метанами́н	Cl
168		(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-циклогексил	1,3-бензодиоксол-5-ил метанами́н	Cl
169		(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-циклогексил	1,3-бензодиоксол-5-ил метанами́н	Cl
170		(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-циклогексил	[3-(трифторметил)фенил]метанами́н	Cl

Пример 12. Биологическое исследование по измерению ингибирования протеинкиназы.

Проводили биохимическое исследование с целью измерения ингибирования протеинкиназ. Анализ связывания с киназой проводили с различными киназами, используя SelectScreen Biochemical Kinase Profiling Service®. Для всех киназ применяли технологию биохимических тестов с киназами Z'-Lyte, за исключением FLT3-ITD, для которой применяли технологию биохимических тестов с киназами LanthaScreen®.

Ингибирование определяли при 50 нМ в двух повторностях для каждого соединения и выражали в процентах. Некоторые полученные данные приведены в табл. 2.

NB: Ингибирование отражено следующим образом.

Таблица 2
 Результаты биологических тестов

0-29% 30-60% > 61%

№	FLT3wt	FLT3ITD	FLT3D835Y	KIT	CSF1R (FMS)	PDGFR альфа	PDGFR бета	RET
1								
10								
15								
16								
17								
19								
21								
23								
24								
25								
42								
43								
44								
45								
46								
47								
48								
49								
50								
51								
52								
53								
54								
55								

56	■	■	■	■	■	■	■	■
57	■	■	■	■	■	■	■	■
58	■	■	■	■	■	■	■	■
59	■	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■	■
61	■	■	■	■	■	■	■	■
62	■	■	■	■	■	■	■	■
63	■	■	■	■	■	■	■	■
64	■	■	■	■	■	■	■	■
65	■	■	■	■	■	■	■	■
66	■	■	■	■	■	■	■	■
67	■	■	■	■	■	■	■	■
68	■	■	■	■	■	■	■	■
69	■	■	■	■	■	■	■	■
70	■	■	■	■	■	■	■	■
71	■	■	■	■	■	■	■	■
72	■	■	■	■	■	■	■	■
73	■	■	■	■	■	■	■	■
74	■	■	■	■	■	■	■	■
75	■	■	■	■	■	■	■	■
76	■	■	■	■	■	■	■	■
77	■	■	■	■	■	■	■	■
78	■	■	■	■	■	■	■	■
79	■	■	■	■	■	■	■	■
80	■	■	■	■	■	■	■	■
81	■	■	■	■	■	■	■	■
82	■	■	■	■	■	■	■	■
83	■	■	■	■	■	■	■	■
84	■	■	■	■	■	■	■	■
85	■	■	■	■	■	■	■	■
86	■	■	■	■	■	■	■	■
87	■	■	■	■	■	■	■	■
88	■	■	■	■	■	■	■	■
89	■	■	■	■	■	■	■	■

90	■	■		■	■			
91	■	■		■	■			
92	■							
93	■							
94	■	■		■	■			
95	■	■		■	■			
96	■	■		■	■			
97	■	■	■	■	■	■	■	■
98	■							
99	■	■	■	■	■	■	■	■
100	■	■	■	■	■	■	■	■
101	■	■		■	■			
102	■	■						
103	■	■		■	■			
104	■	■		■	■			
105	■	■		■	■			
106	■	■		■	■			
107	■	■		■	■			
108	■	■						
109	■	■	■	■	■			
110	■	■						
111	■	■	■	■	■			
112	■	■	■	■	■			
113	■	■	■	■	■	■	■	■
114	■	■	■	■	■			
115	■	■						
116	■	■						
117	■	■						
118	■	■						
119	■	■		■	■			
120	■	■						
121	■	■		■	■			
122	■	■						
123	■	■		■	■			

124	■	■					
125	■	■					
126	■	■					
127	■	■		■	■		
128	■	■					
129	■	■		■	■		
130	■	■					
131	■	■					
132	■	■					
133	■	■		■	■		
134	■	■		■	■		
135	■	■					
136	■	■					
137	■	■					
138	■	■					
139	■	■					
140	■	■					
141	■	■					
142	■	■		■	■		
143	■	■					
144	■	■					
145	■	■					
146	■	■					
147	■	■					
148	■	■		■	■		
149	■	■					
150	■	■					
151	■	■					
152	■	■					
153	■	■					
154	■	■					
155	■	■		■	■		
156	■	■					
157	■	■					

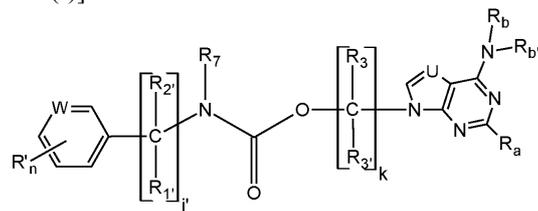
159	Black	Dark Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray
160	Dark Gray	Light Gray	White	Light Gray	White	White	White	White
161	Dark Gray	Dark Gray	White	White	White	White	White	White
162	Black	Black	White	Light Gray	Dark Gray	White	White	White
163	Light Gray	White						
164	Light Gray	White						
165	Light Gray	White						
166	Dark Gray	Dark Gray	White	White	Light Gray	White	White	White
167	Dark Gray	Dark Gray	White	White	Light Gray	White	White	White
169	Dark Gray	Light Gray	White	White	White	White	White	White
170	Dark Gray	Dark Gray	White	White	White	White	White	White
171	Black	Dark Gray	White	Light Gray	Black	White	White	White
172	Black	Black	Light Gray	Light Gray	Black	White	White	White
173	Black	White	Light Gray	Light Gray	Black	White	White	White
174	Black	Black	Light Gray	Dark Gray	Black	White	White	White
175	Black	Black	Light Gray	Light Gray	Black	White	White	White
176	Black	Black	Dark Gray	Light Gray	Black	Black	Black	Black
177	Black	Black	Light Gray	Light Gray	Black	White	White	White
178	Black	Black	Light Gray	Light Gray	Black	White	White	White
179	Black	Black	Light Gray	Dark Gray	Black	White	White	White
180	Black	Black	Dark Gray	Light Gray	Black	Black	Black	Black
181	Black	White	White	Light Gray	Dark Gray	White	White	White
182	Black	White	White	Light Gray	Dark Gray	White	White	White
183	Black	Black	Dark Gray	Light Gray	Black	Black	Black	Black
184	Black	Black	Light Gray	Light Gray	Black	Black	Black	Black
185	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
186	Black	White	White	Light Gray	Light Gray	White	White	White
187	Black	White	White	Light Gray	Dark Gray	White	White	White
188	Black	White	White	Light Gray	Light Gray	White	White	White
189	Black	White	White	Dark Gray	Dark Gray	White	White	White
190	Black	White	White	Black	Black	White	White	White
191	Black	White	White	Black	Black	White	White	White
192	Black	White	White	Light Gray	Black	White	White	White
193	Black	White	White	Light Gray	Black	White	White	White

194	Black	Light Gray	White	Light Gray	Black	Dark Gray	Dark Gray	White
195	Black	White	White	Black	Black	White	White	White
196	Black	White	White	Light Gray	Black	White	White	White
197	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
198	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
199	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
200	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
201	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
202	Black	White	White	Black	Black	White	White	White
203	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
204	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
205	Black	Dark Gray	Black	Light Gray	Black	Black	Dark Gray	Black
206	Black	White	White	Light Gray	Black	Light Gray	Light Gray	White
207	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
208	Black	White	White	Dark Gray	Black	Light Gray	Light Gray	White
209	Black	Black	Light Gray	Light Gray	Dark Gray	Dark Gray	Dark Gray	White
210	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
211	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
212	Black	Black	White	Light Gray	Dark Gray	Dark Gray	Dark Gray	Light Gray
213	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
214	Black	White	White	Light Gray	Black	White	White	White
215	Black	Black	Light Gray	Dark Gray	Black	Dark Gray	Light Gray	Light Gray
216	Black	White	White	Light Gray	Light Gray	Light Gray	Dark Gray	White
217	Black	White	White	Light Gray	Dark Gray	Light Gray	Dark Gray	White
218	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
219	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
220	Black	White	White	Light Gray	Black	White	White	White
221	Black	White	White	Dark Gray	Black	White	White	White
222	Black	White	White	Light Gray	Black	Light Gray	Dark Gray	White
223	Black	Black	Light Gray	Light Gray	Black	Dark Gray	Dark Gray	Light Gray
224	Black	Black	White	Black	White	White	White	White
225	Black	Black	White	Light Gray	Dark Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray
226	Black	Black	White	Light Gray	Dark Gray	Black	Light Gray	Light Gray
227	Black	Black	White	Light Gray	Black	Dark Gray	Light Gray	Light Gray

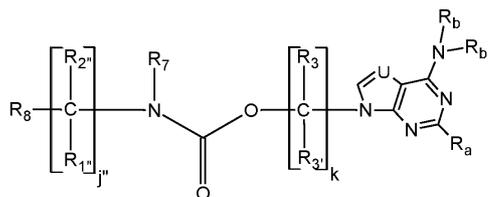
228	Black	Black		Light	Dark	Light	Light	
229	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
230	Black	Black		Light	Light	Light	Dark	
231	Black	Black	Light	Light	Dark	Light	Dark	Light
232	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
233	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
234	Black	Black		Light	Dark	Light	Light	
235	Black	Black		Light	Dark	Light	Light	
236	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
237	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
238	Black	Black	Light	Light	Dark	Light	Light	Light
239	Light	Dark		Light	Light	Light	Light	
240	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
241	Black	Black	Light	Light	Dark	Light	Light	
242	Black	Light		Light	Light	Light	Light	
243	Black	Black	Light	Light	Light	Light	Light	
244	Black	Black		Light	Dark	Light	Light	
245	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
246	Black	Black		Light	Dark	Dark	Dark	
247	Black	Black		Light	Dark	Light	Light	
248	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
249	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
250	Black	Black		Light	Black	Dark	Light	
251	Black	Black		Light	Black	Light	Light	
252	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
253	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
254	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
255	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
256	Light	Black		Light	Dark	Light	Dark	
257	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
258	Black	Light		Light	Dark	Light	Light	
259	Black	Light		Light	Light	Light	Light	
260	Black	Light		Light	Dark	Light	Light	
261	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
262	Black	Black		Light	Dark	Light	Dark	
263	Black	Black		Light	Black	Light	Dark	
264	Light	Light		Light	Light	Light	Light	
265	Black	Black		Light	Dark	Light	Light	
266	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
267	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
268	Light	Light		Light	Light	Light	Light	
269	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
270	Black	Light		Light	Light	Light	Light	
271	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
272	Black	Black		Light	Dark	Light	Light	
273	Black	Black		Light	Light	Light	Light	
274	Black	Black		Light	Dark	Light	Light	
275	Black	Black		Light	Dark	Light	Light	
276	Light	Black		Light	Light	Light	Light	
277	Black	Black		Light	Light	Light	Dark	
278	Black	Black		Light	Light	Light	Light	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

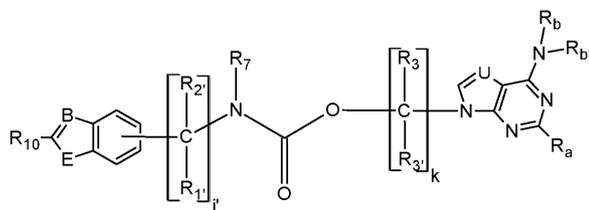
1. Соединение (С) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где указанное соединение (С) выбрано из соединений, имеющих формулы (II)-(V) [соединения (С) из класса (I)]:



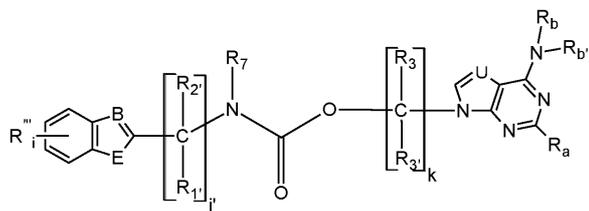
формула (II)



формула (III)



формула (IV)



формула (V)

где каждый из R_a независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, CF_3 , $N(R_{14})_2$, CN, C_{1-15} алкила, C_{2-15} алкенила, C_{2-15} алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где указанный алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или больше заместителями, выбранными из галогена, C_{1-15} алкила, $O-C_{1-6}$ алкила; и где каждый из R_{14} независимо друг от друга выбран из атома водорода, C_{1-15} алкила, циклоалкила;

каждый из U независимо выбран из группы, состоящей из N, C- R_d , где R_d представляет собой атом водорода, C_{1-5} алкил или атом галогена;

каждый из R' и R''' независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, CF_3 , CN, OR_{21} , $N(R_{21})_2$, $OC(R_{21})_2O$, $OC(R_{21})_2C(R_{21})_2O$, SO_2R_{22} или $SO_2N(R_{21})_2$, где указанная алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероциклильная, гетероарильная группа дополнительно необязательно замещена одним или больше заместителями, выбранными из галогена, алкила, циклоалкила, арила, $N(R_{21})_2$, $CON(R_{21})_2$, SO_2R_{22} или CN; где каждый из R_{21} и R_{22} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-5} алкила, гетероциклила, арила, аралкила и CF_3 , где указанный алкильный, гетероциклильный, арильный и аралкильный заместители необязательно замещены атомом галогена или гетероциклилом; и где R' может быть присоединен к двум атомам углерода в арильной группе, образуя тем самым бициклическую систему; или альтернативно, когда W представляет собой атом азота, R' может быть присоединен к одному атому углерода и атому азота в арильной группе, образуя тем самым бициклическую систему, и n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_3' , независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-10} алкила и C_{2-10} алкенила, где указанный алкил и алкенил необязательно замещены атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой;

каждый из R_1'' и R_2'' , независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-10} алкила, где указанный алкил необязательно замещен атомом галогена или арильной группой; OR_{23} или $N(R_{23})_2$, где каждый из R_{23} независимо друг от друга выбран из атома

водорода или C_{1-10} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой; каждый из R_b и R_b' , независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из атома водорода; C_{1-15} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной, гетероциклической или аралкильной группой;

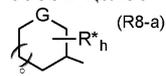
каждый из R_7 независимо выбран из атома водорода или C_{1-6} алкила; каждый из k представляет собой целое число в диапазоне от 2 до 5;

каждый из W выбран, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, из C -галоген, C - R_{24} , O или N ; где R_{24} выбран из атома водорода или C_{1-10} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой; каждый из E независимо выбран из CH_2 , O , SH -галоген или NR_{25} ; где R_{25} выбран из атома водорода или C_{1-10} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой;

каждый из V выбран, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, из C -галоген, C - R_{26} , O или N ; где R_{26} выбран из атома водорода или C_{1-10} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой; каждый из j' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5;

каждый из j'' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 15;

каждый из R_8 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода или фрагмента, имеющего формулу (R8-a), где G представляет собой N или C ; где R^* выбран из C_{1-6} алкила, OH , O - C_{1-6} алкила, арильной или аралкильной группы, и R^* может быть присоединен к одному атому, включая G , или к двум атомам циклической группы, формируя тем самым бициклическую систему; где h представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4; и где o представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 1;



каждый из R_{10} независимо выбран из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, циклоалкила или $N(R_{27})_2$; где R_{27} независимо выбран из атома водорода или C_{1-10} алкила, который необязательно замещен атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой,

и где указанный циклоалкил представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую системы, содержащие 3-6 членов в цикле, указанный гетероциклический представляет собой насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный моноцикл, бицикл или трицикл, содержащий 3-12 атомов углерода и содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O , S , P или N , указанный арил представляет собой фенил, указанный аралкил представляет собой бензил или этилбензол, и указанный гетероарил представляет собой моноциклическую ароматическую циклическую структуру, содержащую 5 или 6 атомов в цикле, или бициклическую ароматическую группу, содержащую 8-10 атомов, содержащую 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из группы O , S и N .

2. Соединение (C) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где

каждый из R_a независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, $N(R_{14})_2$, гетероциклила и гетероарила, где указанный гетероциклил и гетероарил необязательно замещены одним или больше заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила; предпочтительно, каждый из R_{14} независимо друг от друга выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, циклоалкила; или, предпочтительно, каждый из R_a представляет собой C_{1-15} алкил, C_{3-15} циклоалкил, C_{2-15} алкенил, C_{2-15} алкинил, более предпочтительно, каждый из R_a представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил;

каждый из U независимо представляет собой N или C - R_d , где R_d представляет собой атом водорода или атом галогена; более предпочтительно, U представляет собой N ;

n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3; и i представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, предпочтительно, i равен 0 или 1;

каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_3' , независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из атома водорода или C_{1-4} алкила;

каждый из $R_{1''}$ и $R_{2''}$, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбраны из группы, состоящей из атома водорода; C_{1-5} алкила; OR_{23} , где каждый из R_{23} независимо друг от друга выбран из атома водорода или C_{1-4} алкила;

каждый из R_b и R_b' , независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, выбран из атома водорода; C_{1-5} алкила, который необязательно замещен арильной, гетероциклической или аралкильной группой, наиболее предпочтительно, R_b представляет собой атом водорода;

R_7 представляет собой атом водорода;

W выбран, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, из C -галоген, C - R_{24} или N ; и, предпочтительно, R_{24} представляет собой атом водорода или C_{1-5} алкил;

каждый из E независимо выбран из CH_2 , O или NR_{25} ; и, предпочтительно, R_{25} выбран из атома водорода или C_{1-5} алкила;

каждый из V выбран, независимо друг от друга и в каждом конкретном случае, из C - R_{26} , O , N ; и,

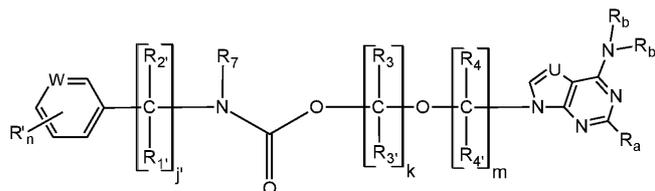
предпочтительно, R_{26} выбран из атома водорода; C_{1-5} алкила;

j' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3;

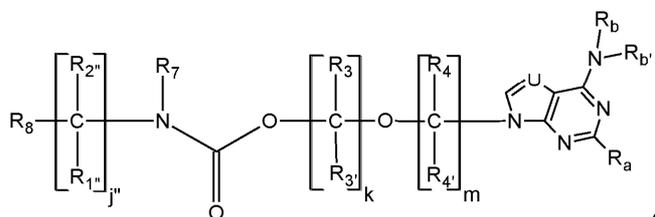
j'' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 8, более предпочтительно, j'' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4;

каждый из R_8 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода или фрагмента, имеющего формулу (R8-a), где G представляет собой N или C; предпочтительно, R^* выбран из OH, арильной или алкильной группы, и R^* может быть присоединен к одному атому, включая G, или к двум атомам циклической группы, формируя тем самым бициклическую систему; h представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3; o равен 0; каждый из R_{10} независимо выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, циклоалкила или $N(R_{27})_2$; и, предпочтительно, R_{27} независимо выбран из атома водорода или C_{1-5} алкила.

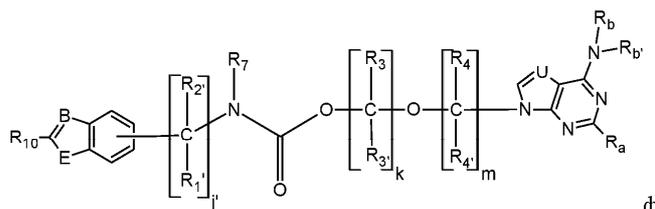
3. Соединение (C) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где указанное соединение (C) выбрано из соединений, имеющих формулы (VI)-(IX) [соединения (C) из класса (II)]:



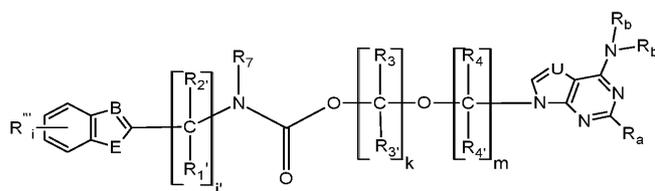
формула (VI)



формула (VII)



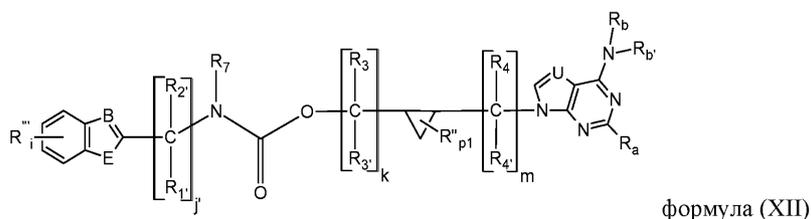
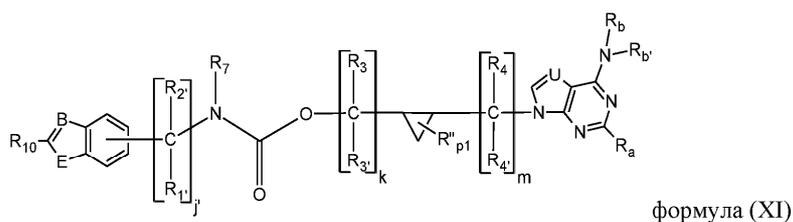
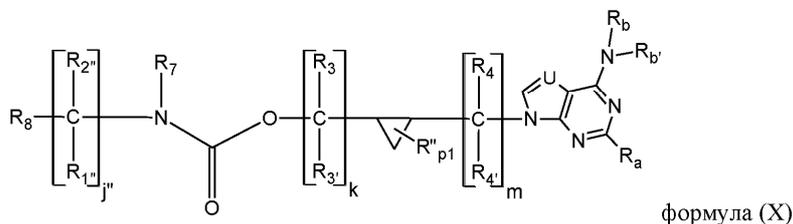
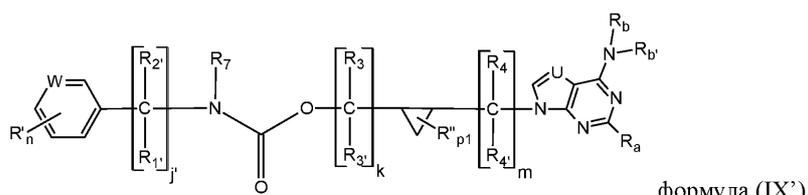
формула (VIII)



формула (IX)

где R' , R''' , R_1 , R_2 , R_1' , R_2'' , R_3 , R_3' , R_8 , R_{10} , R_a , R_b , $R_{b'}$, U, W, B, E, j' , j'' , i и n имеют значения, указанные в п.1; и где R_4 и R_4' независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из группы, состоящей из атома водорода и C_{1-4} алкила; и где k и m независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из целого числа в диапазоне от 1 до 4, предпочтительно k равен 2, и m равен 1.

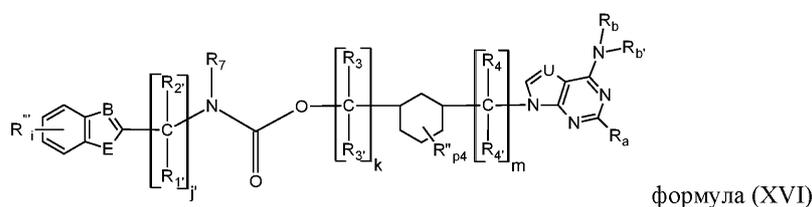
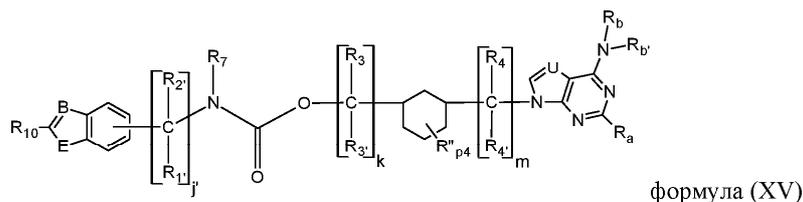
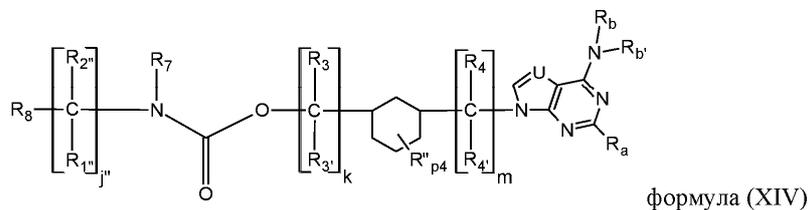
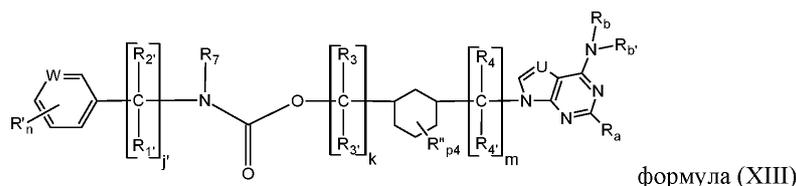
4. Соединение (C) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где указанное соединение (C) выбрано из соединений, имеющих формулы (IX)-(XII) [соединения (C) из класса (III)]:



где R' , R''' , R_1 , R_2 , R_1'' , R_2'' , R_3 , R_3' , R_8 , R_{10} , R_a , R_b , $R_{b'}$, U , W , B , E , j' , j'' , i и n имеют значения, указанные в п.1; и где R_4 и R_4' независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из группы, состоящей из атома водорода и C_{1-4} алкила; и где k и m независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из целого числа в диапазоне от 0 до 4, предпочтительно k и m равны 1; где $p1$ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2, предпочтительно $p1$ равен 0; и где R'' независимо выбран из атома водорода, C_{1-15} алкила, C_{2-15} алкенила, C_{2-15} алкинила, где указанный C_{1-15} алкил, C_{2-15} алкенил, C_{2-15} алкинил необязательно замещены атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой, предпочтительно, R'' независимо выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, и при условии, что когда в формуле (IX') W представляет собой $C-H$, R' и R'' представляют собой атом водорода, m равен 0, k равен 1, R_3 , R_3' и R_7 представляют собой атом водорода, то j' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3;

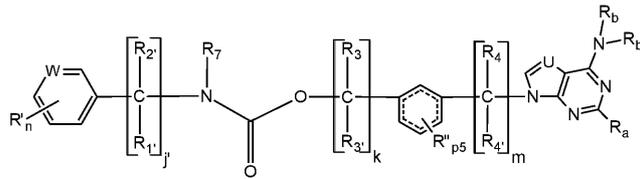
и где указанный арил представляет собой фенил и указанный аралкил представляет собой бензил или этилбензол.

5. Соединение (C) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где указанное соединение (C) выбрано из соединений, имеющих формулы (XIII)-(XVI) [соединения (C) из класса (IV)]:

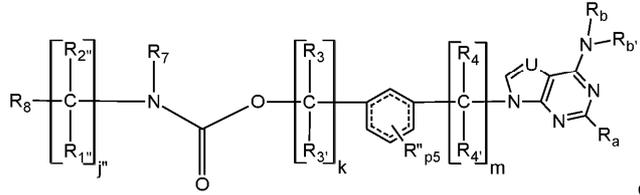


где R', R''', R₁', R₂', R₁'', R₂'', R₃, R₃', R₈, R₁₀, R_a, R_b, R_b', U, W, B, E, j', j'', i и n имеют значения, указанные в п.1; и где R₄ и R₄' независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из группы, состоящей из атома водорода и C₁₋₄алкила; где k и m независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из целого числа в диапазоне от 0 до 4, предпочтительно k равен 0, и m равен 0; где p₄ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6, предпочтительно p₄ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3, более предпочтительно p₄ равен 0; и где R'' независимо выбран из атома водорода, C₁₋₁₅алкила, C₂₋₁₅алкенила, C₂₋₁₅алкинила, где указанный C₁₋₁₅алкил, C₂₋₁₅алкенил, C₂₋₁₅алкинил необязательно замещены атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой, предпочтительно, R'' независимо выбран из атома водорода, C₁₋₄алкила, такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутыл, трет-бутил, изобутил; и где указанный арил представляет собой фенил и указанный аралкил представляет собой бензил или этилбензол.

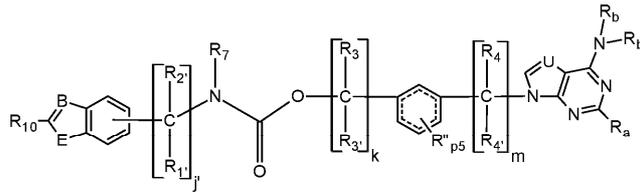
6. Соединение (C) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где указанное соединение (C) выбрано из соединений, имеющих формулы (XVII)-(XX) [соединения (C) из класса (V)]:



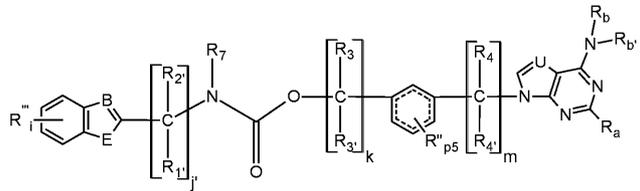
формула (XVII)



формула (XVIII)



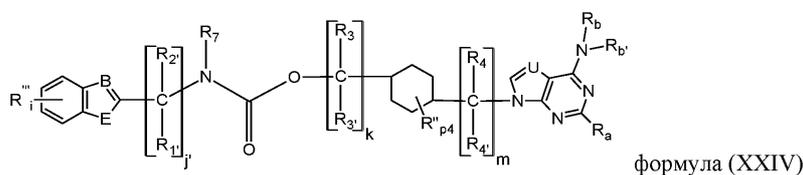
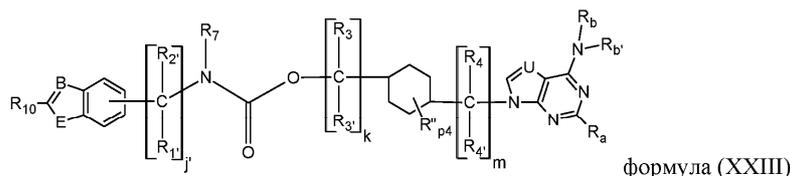
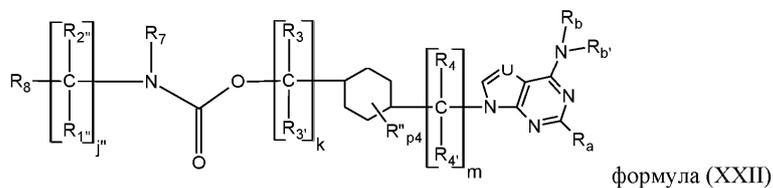
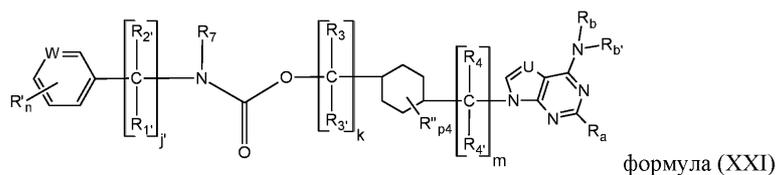
формула (XIX)



формула (XX)

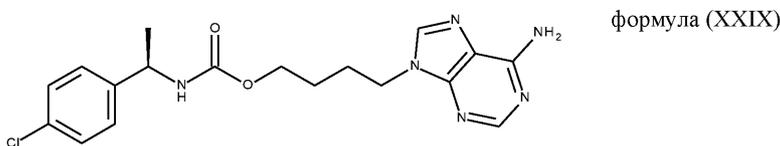
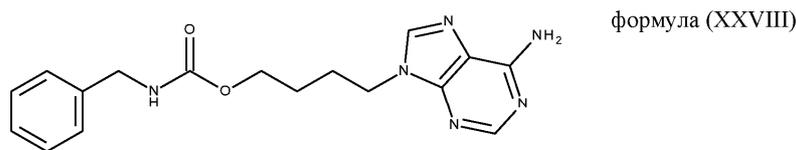
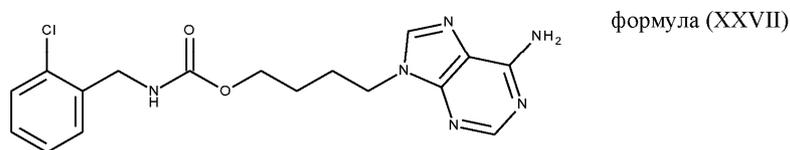
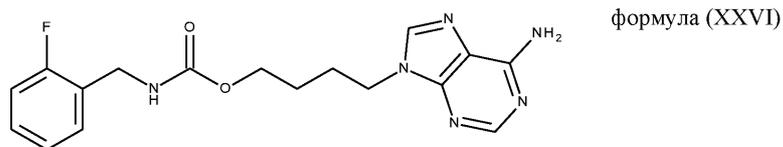
где R', R''', R₁, R₂, R₁'', R₂'', R₃, R₃', R₈, R₁₀, R_a, R_b, R_b', U, W, B, E, j', j'', i и n имеют значения, указанные в п.1; и где R₄ и R₄' независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из группы, состоящей из атома водорода и C₁₋₄алкила; где пунктирная линия изображает по меньшей мере одну двойную связь; где k и m независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из целого числа в диапазоне от 0 до 4, предпочтительно k равен 1, и m равен 0; где p₅ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4; предпочтительно p₅ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2, более предпочтительно p₅ равен 0; и где R'' независимо выбран из атома водорода, C₁₋₁₅алкила, C₂₋₁₅алкенила, C₂₋₁₅алкинила, где указанный C₁₋₁₅алкил, C₂₋₁₅алкенил, C₂₋₁₅алкинил необязательно замещены атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой, предпочтительно, R'' независимо выбран из атома водорода, C₁₋₄алкила, такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил и т.п.; и где указанный арил представляет собой фенил и указанный аралкил представляет собой бензил или этилбензол.

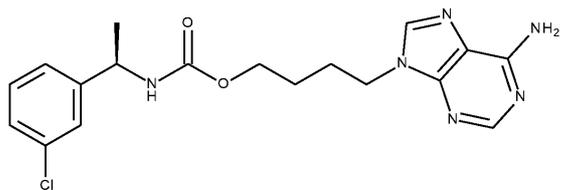
7. Соединение (C) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где указанное соединение (C) выбрано из соединений, имеющих формулы (XXI)-(XXIV) [соединения (C) из класса (VI)]:



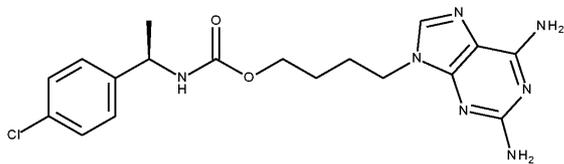
где R', R'', R₁', R₂', R₁'', R₂'', R₃', R₃'', R₈, R₁₀, R_a, R_b, R_b', U, W, B, E, j', j'', i и p имеют значения, указанные в п.1; и где R₄ и R₄' независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из группы, состоящей из атома водорода и C₁₋₄алкила; где k и m независимо друг от друга и в каждом конкретном случае выбраны из целого числа в диапазоне от 0 до 4, предпочтительно k равен 1, и m равен 0; где p₄ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6; предпочтительно p₄ представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3, более предпочтительно p₄ равен 0; и где R'' независимо выбран из атома водорода, C₁₋₁₅алкила, C₂₋₁₅алкенила, C₂₋₁₅алкинила, где указанный C₁₋₁₅алкил, C₂₋₁₅алкенил, C₂₋₁₅алкинил необязательно замещены атомом галогена, арильной группой или аралкильной группой, предпочтительно, R'' независимо выбран из атома водорода, C₁₋₄алкила, такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутыл, трет-бутил, изобутил и т.п.; и где указанный арил представляет собой фенил и указанный аралкил представляет собой бензил или этилбензол.

8. Соединение (C) по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где соединение, имеющее формулу (II), представляет собой соединение, выбранное из соединений, имеющих приведенные ниже формулы (XXVI)-(LIX); (LXIV)-(CXIII) или (CLVIII):

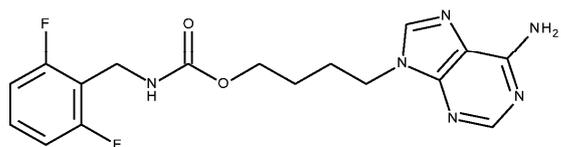




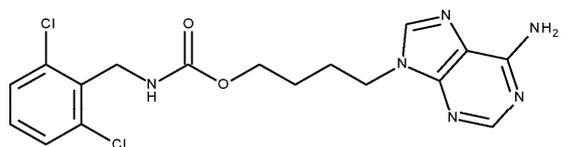
формула (XXX)



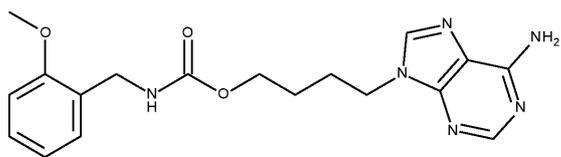
формула (XXXI)



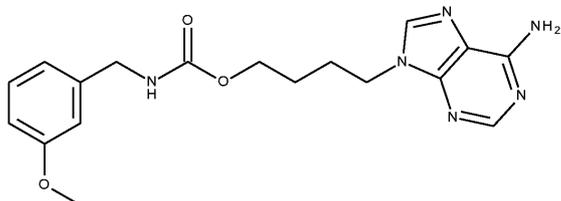
формула (XXXII)



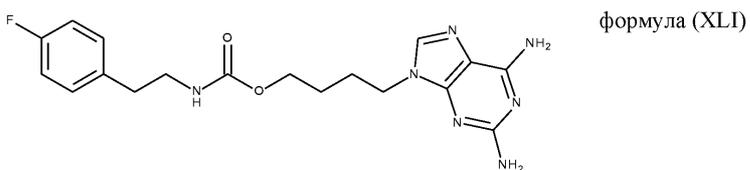
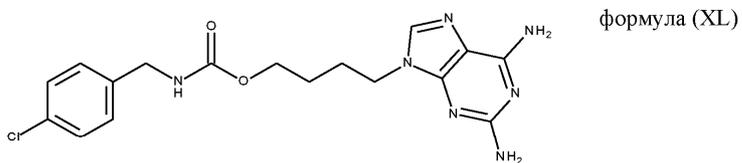
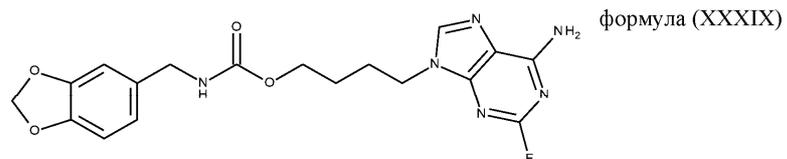
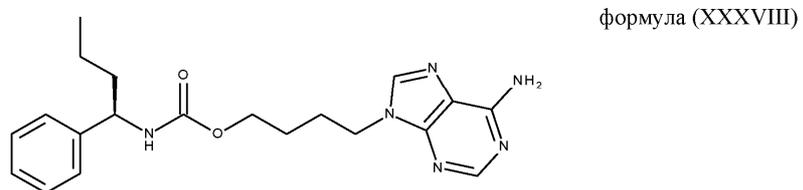
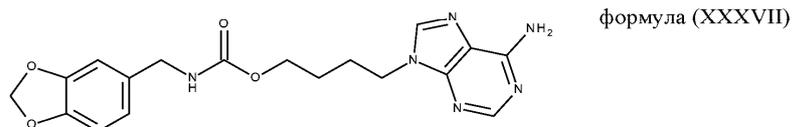
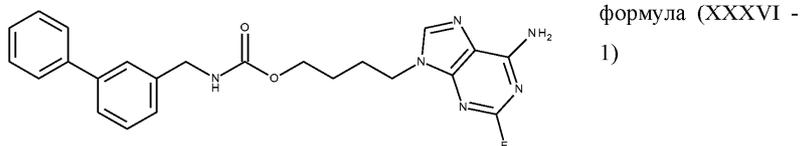
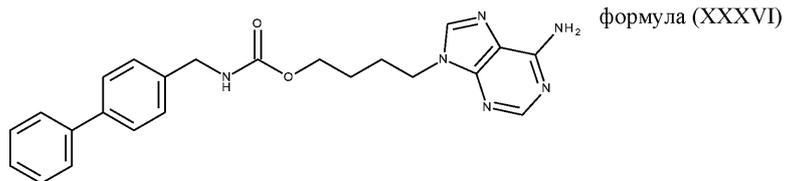
формула (XXXIII)

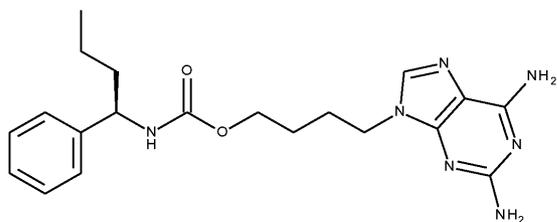


формула (XXXIV)

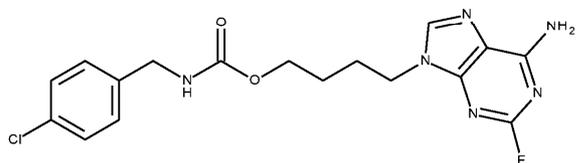


формула (XXXV)

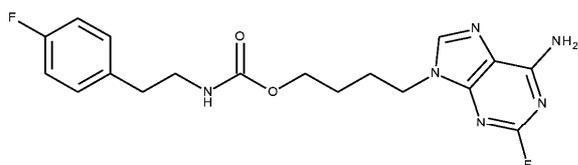




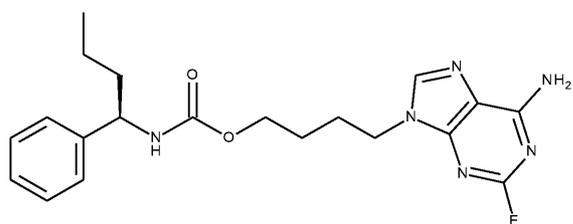
формула (XLII)



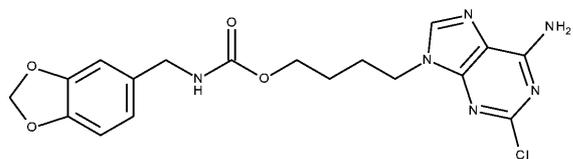
формула (XLIII)



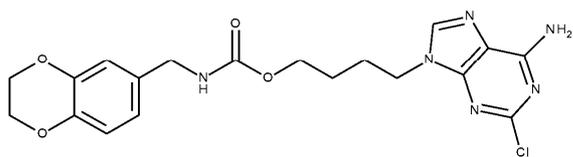
формула (XLIV)



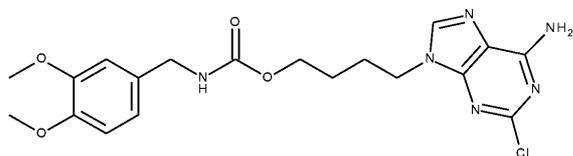
формула (XLV)



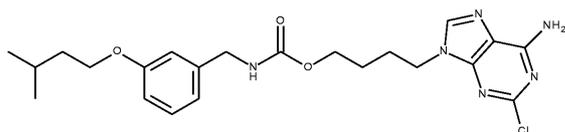
формула (XLVI)



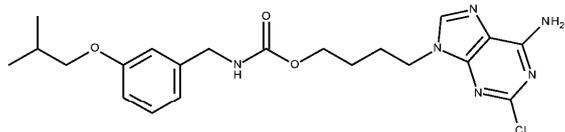
формула (XLVI - 1)



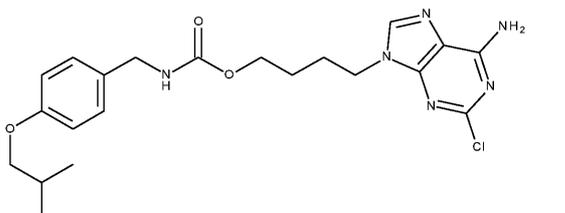
формула (XLVI - 2)



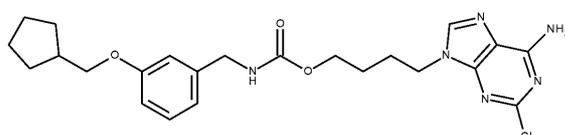
формула (XLVI - 3)



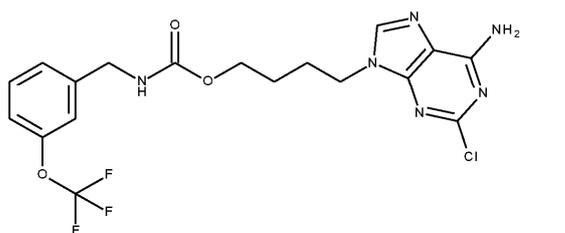
формула (XLVI - 4)



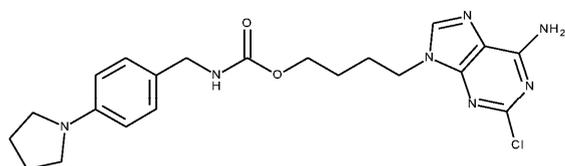
формула (XLVI - 5)



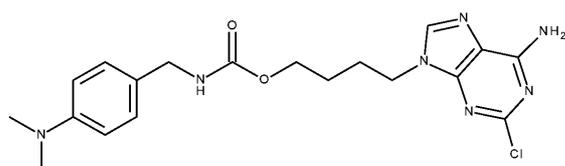
формула (XLVI - 6)



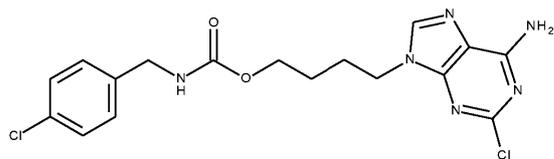
формула (XLVI - 7)



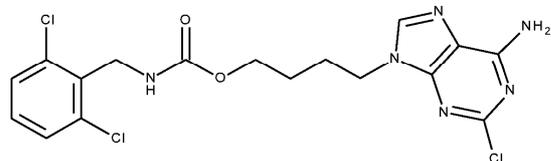
формула (XLVI - 8)



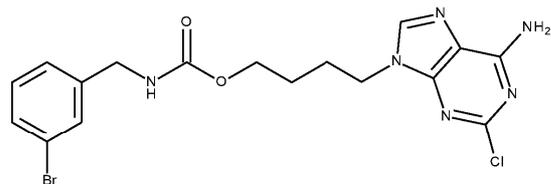
формула (XLVI - 9)



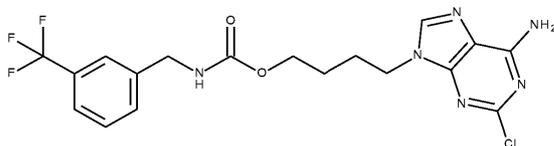
формула (XLVII)



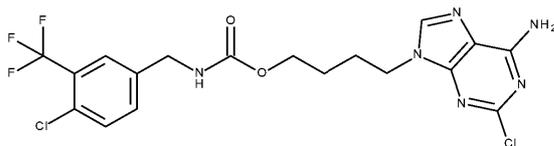
формула (XLVII - 1)



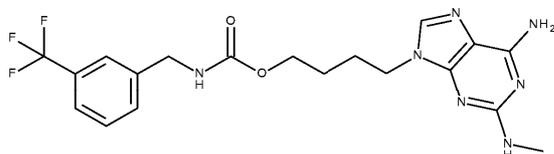
формула (XLVIII)



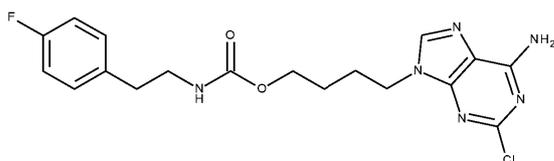
формула (XLIX)



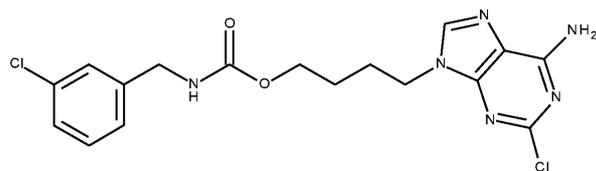
формула (XLIX - 1)



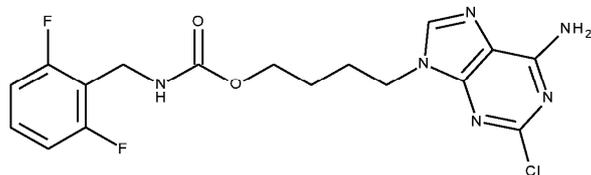
формула (L)



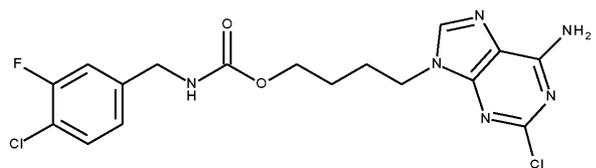
формула (LI)



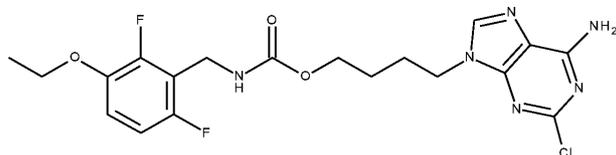
формула (LI - 1)



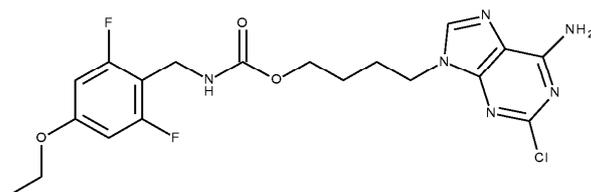
формула (LI - 2)



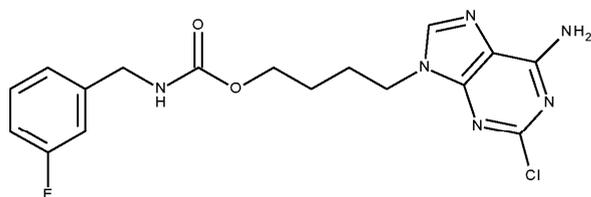
формула (LI - 3)



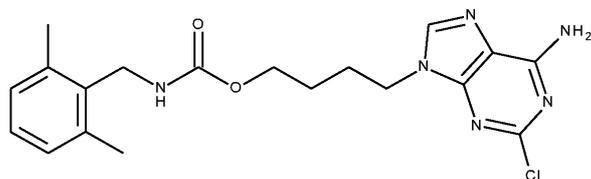
формула (LI - 4)



формула (LI - 5)

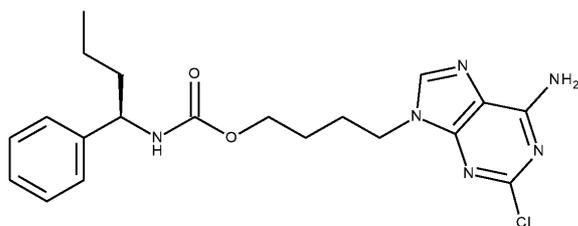


формула (LI - 6)

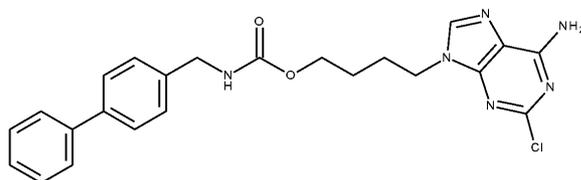


формула (LI - 7)

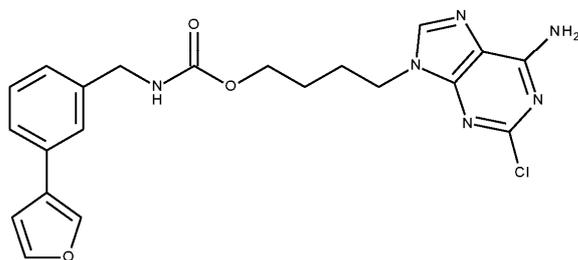
формула (LII)



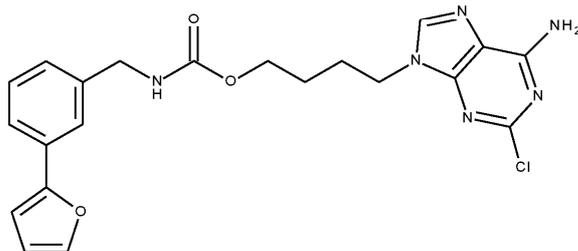
формула (LIII)



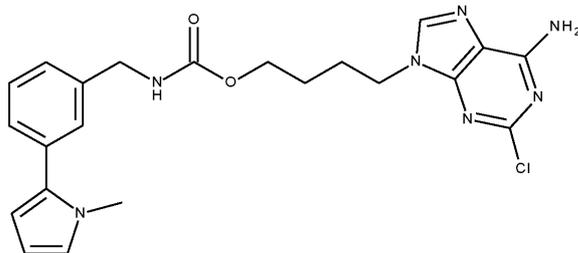
формула (LIII - 1)

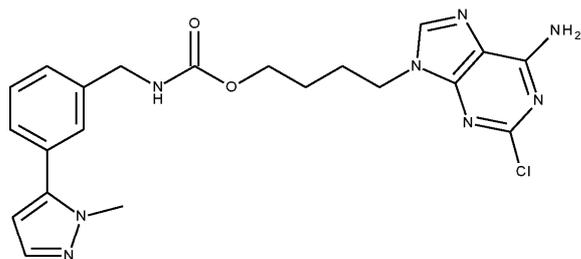


формула (LIII - 2)

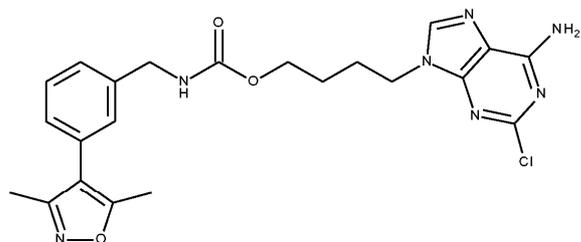


формула (LIII - 3)

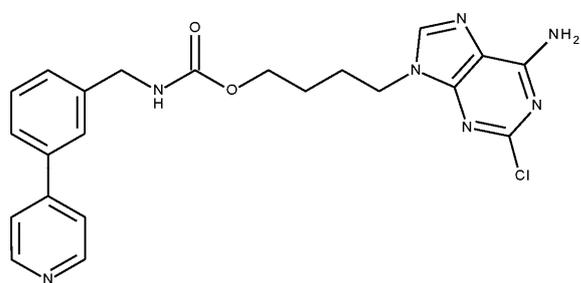




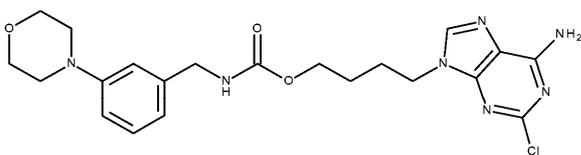
формула (LIII - 4)



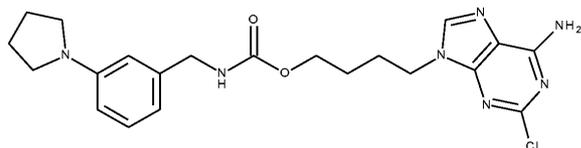
формула (LIII - 5)



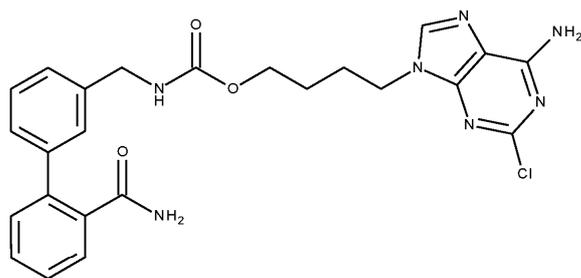
формула (LIII - 6)



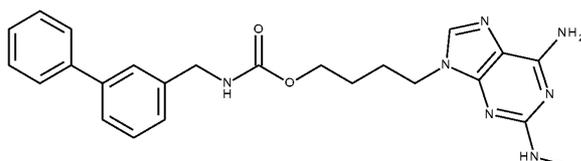
формула (LIII - 7)



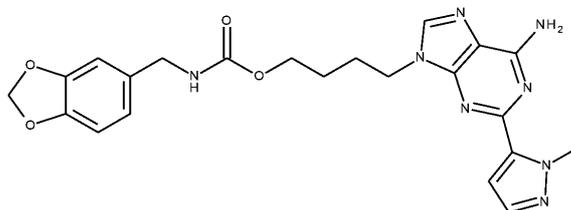
формула (LIII - 8)



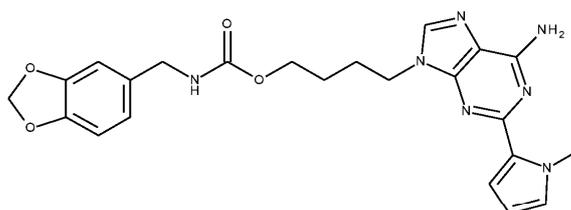
формула (LIII - 9)



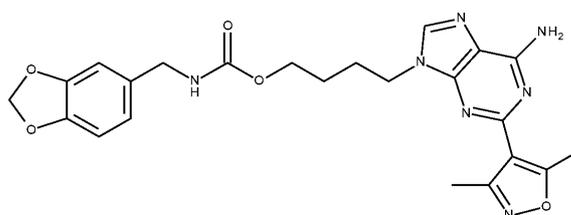
формула (LIV)



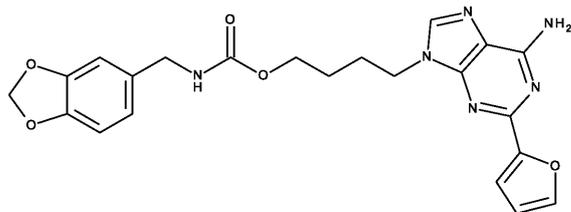
формула (LV)



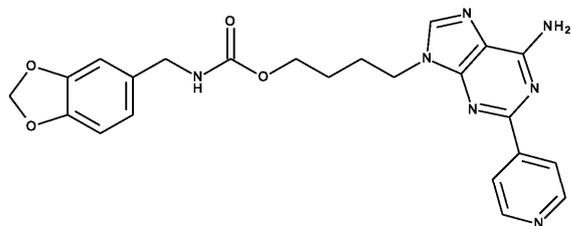
формула (LV-1)



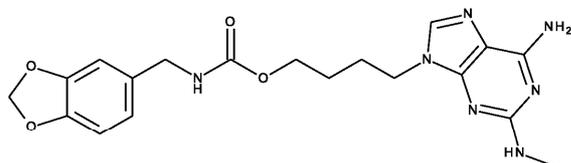
формула (LV-2)



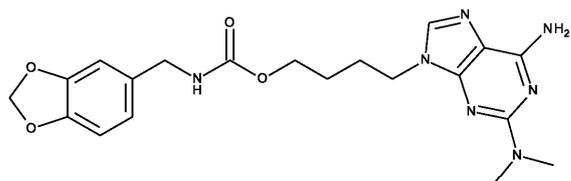
формула (LVI)



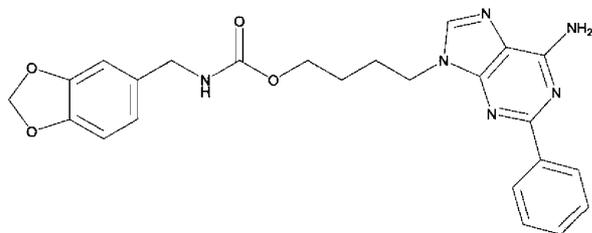
формула (LIX)



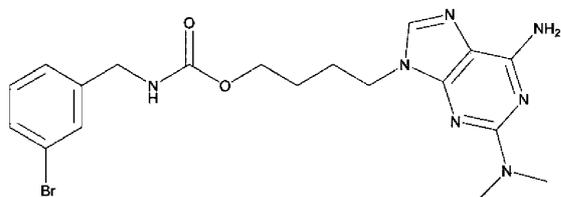
формула (LVIII)



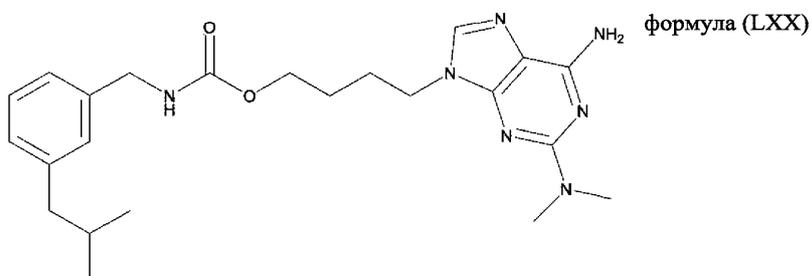
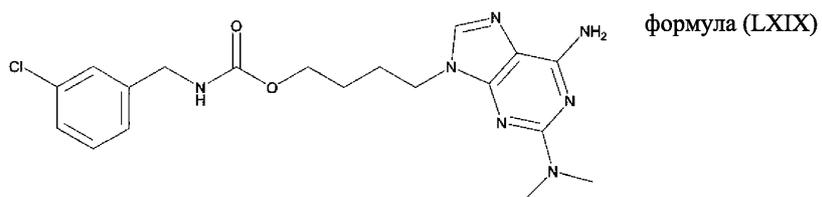
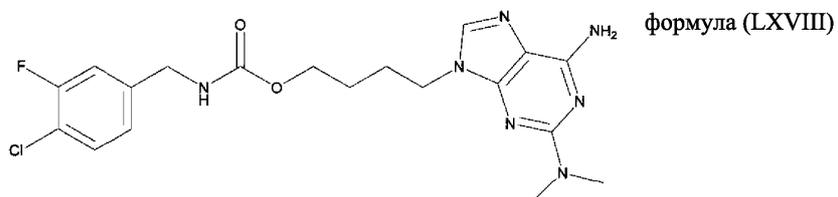
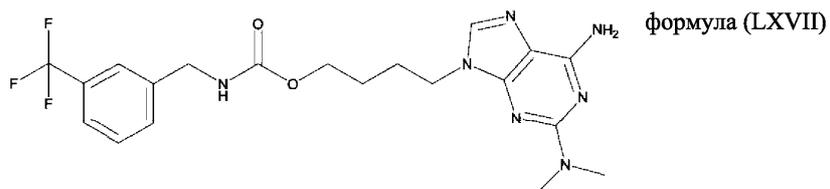
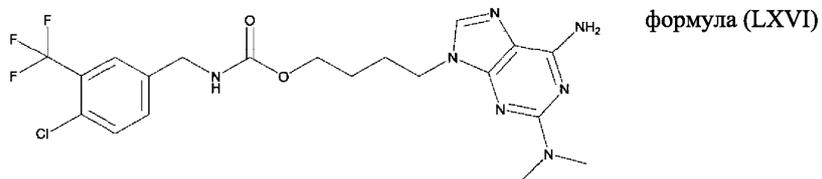
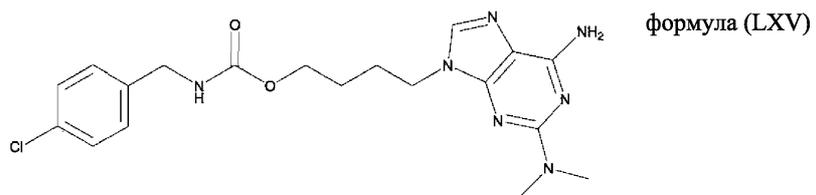
формула (LVIII - 1)

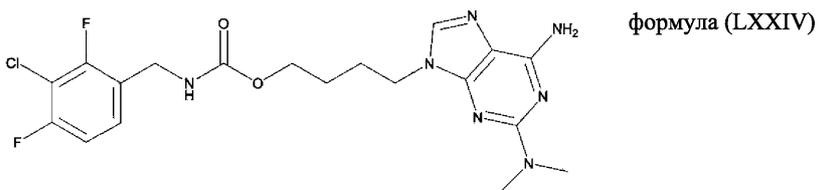
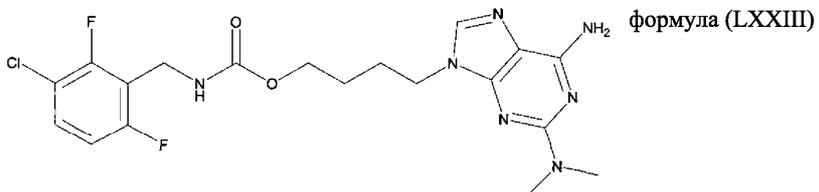
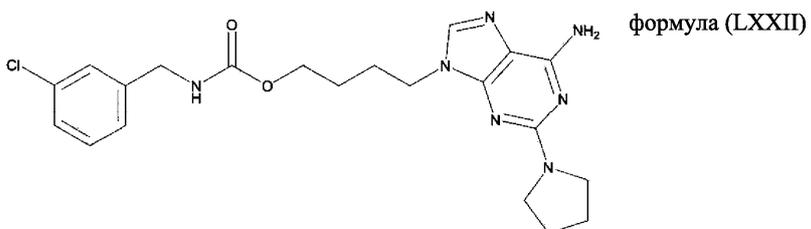
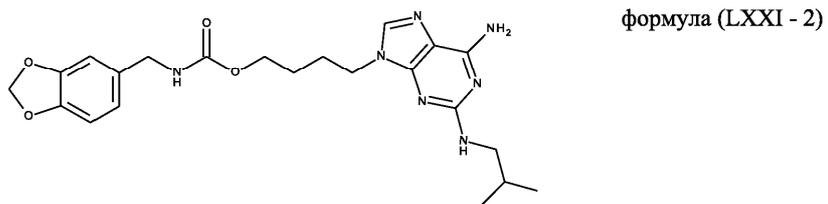
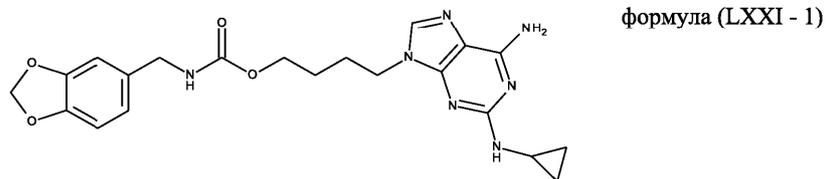
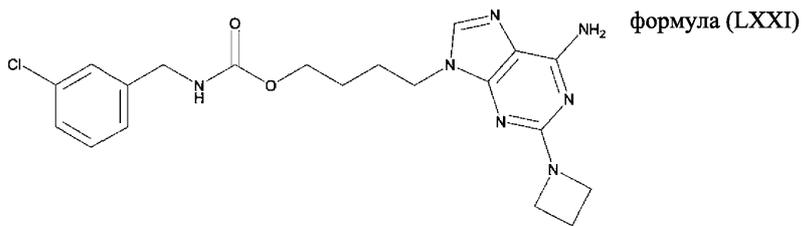


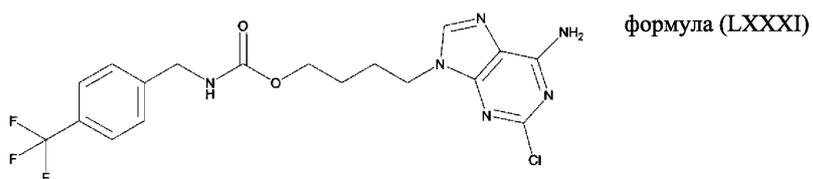
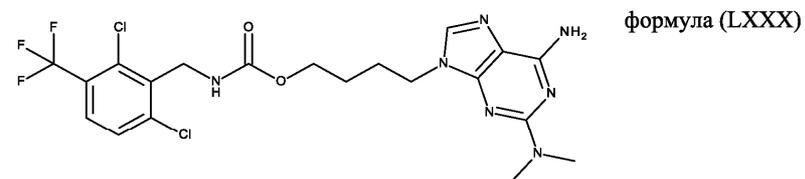
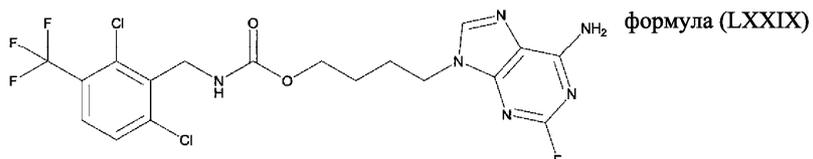
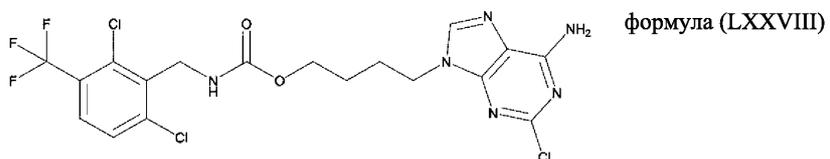
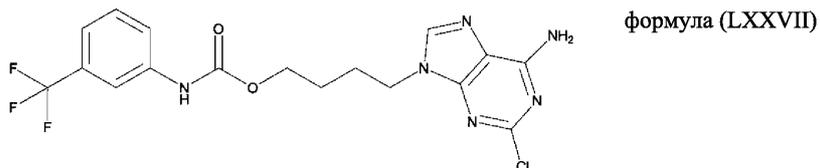
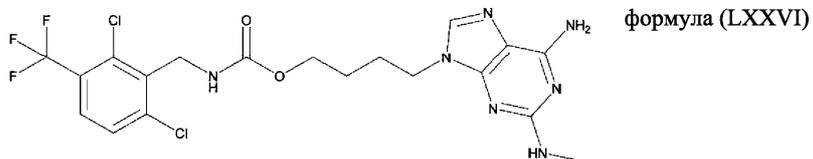
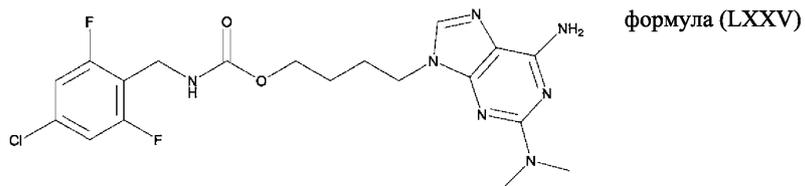
формула (CLVIII)

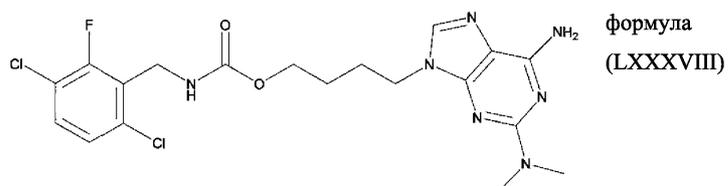
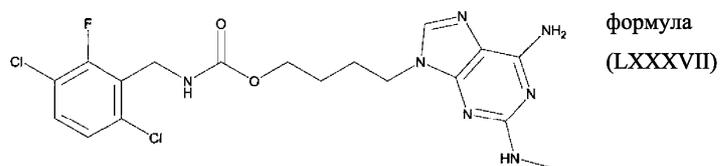
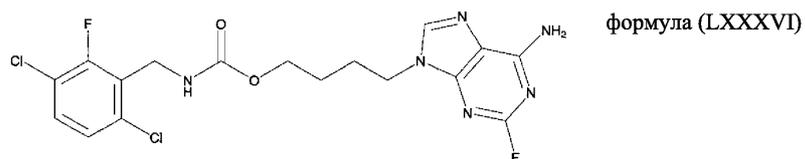
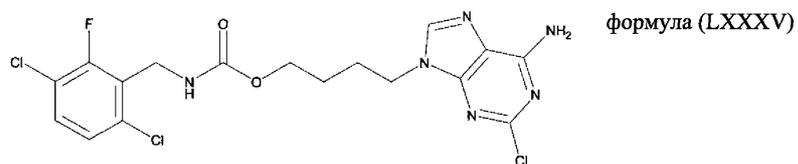
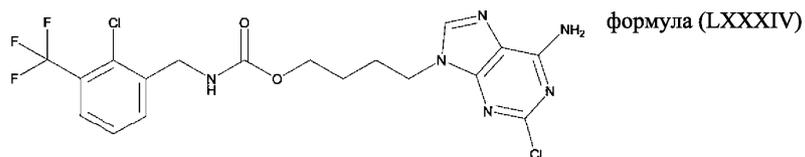
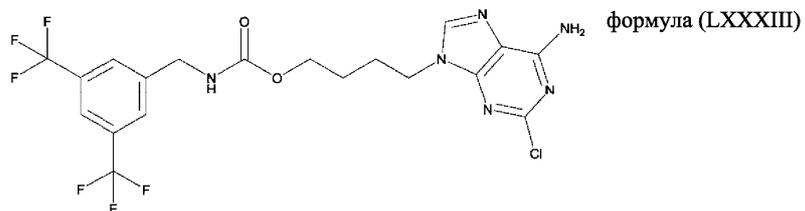
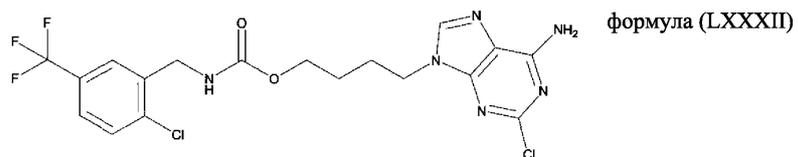


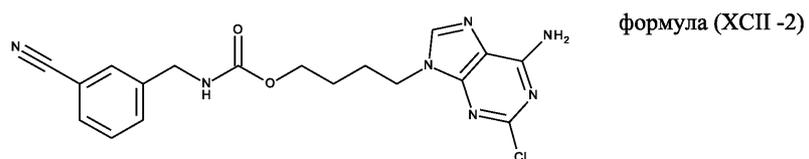
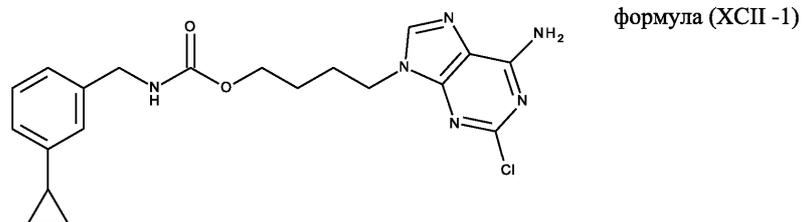
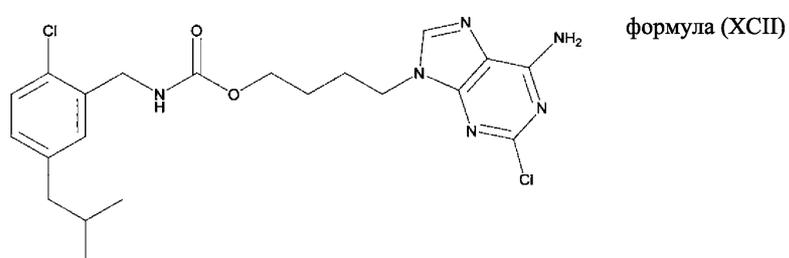
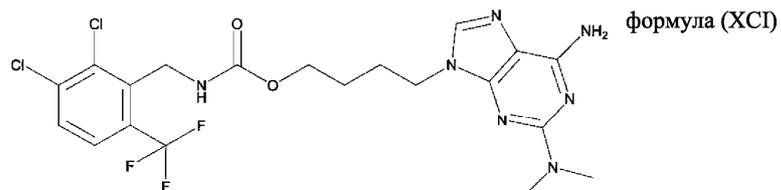
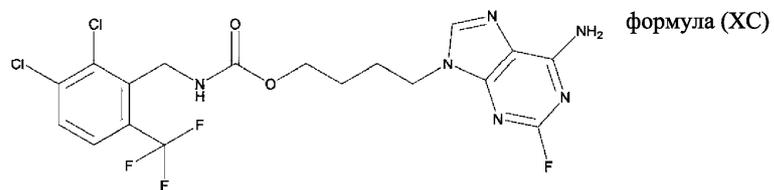
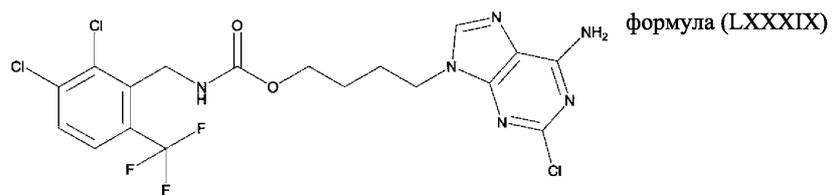
формула (LXIV)

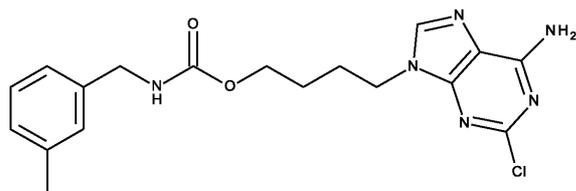




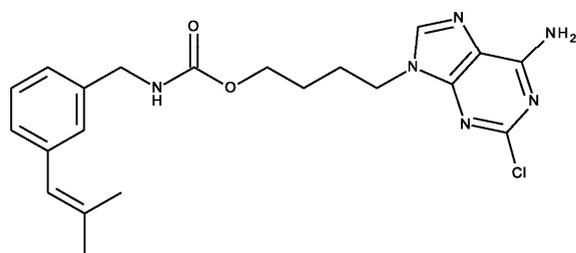




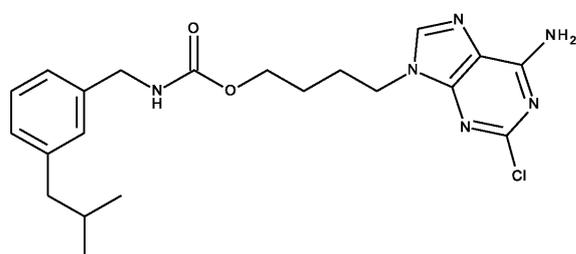




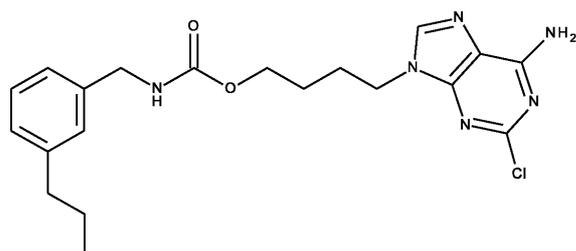
формула (XСII - 3)



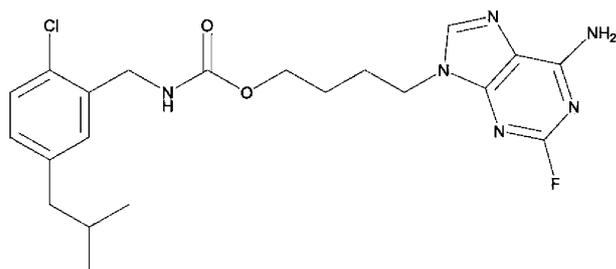
формула (XСII - 4)



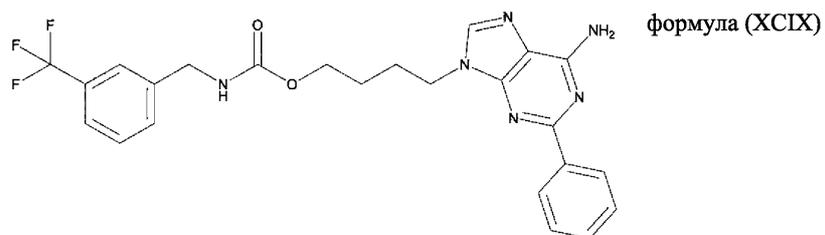
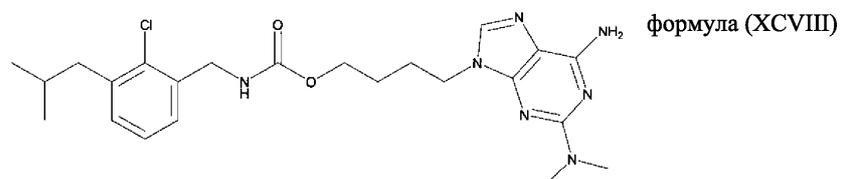
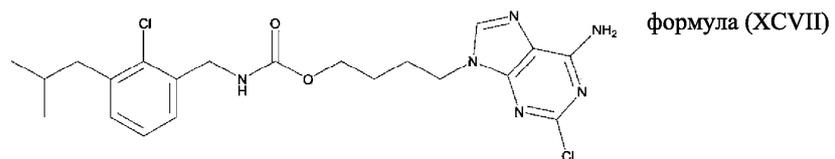
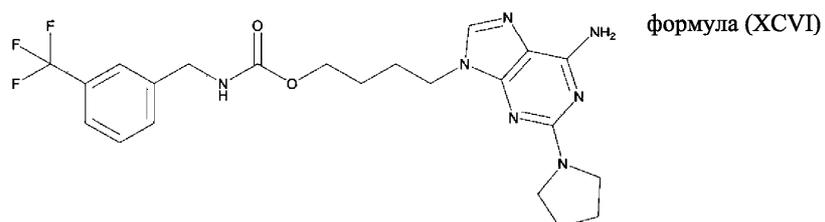
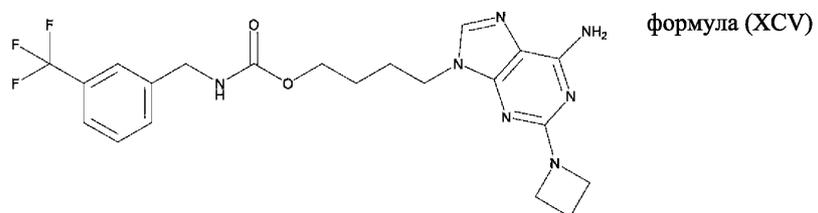
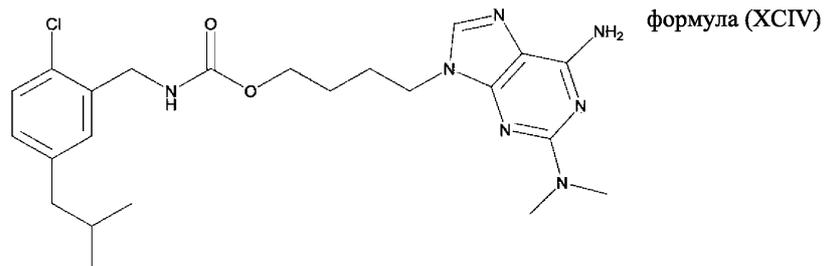
формула (XСII - 5)

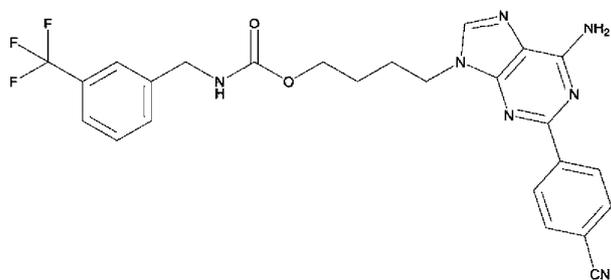
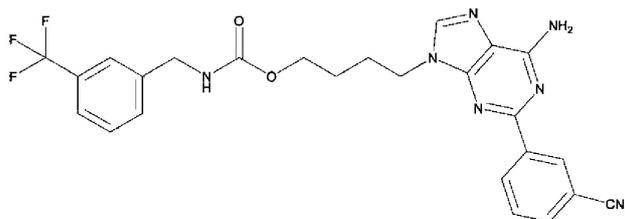
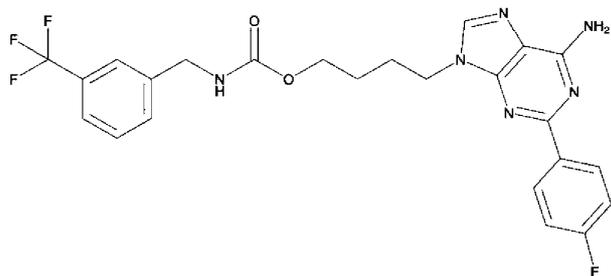
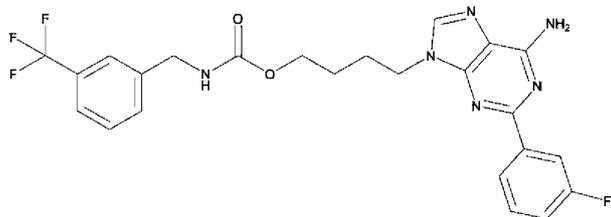
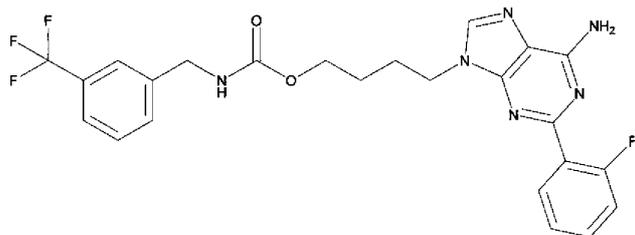


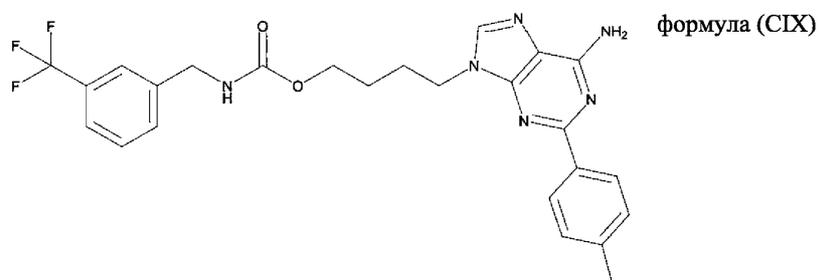
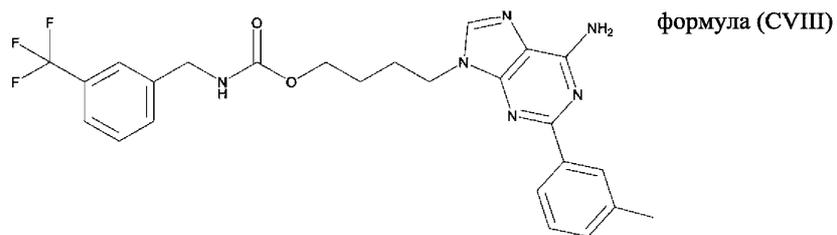
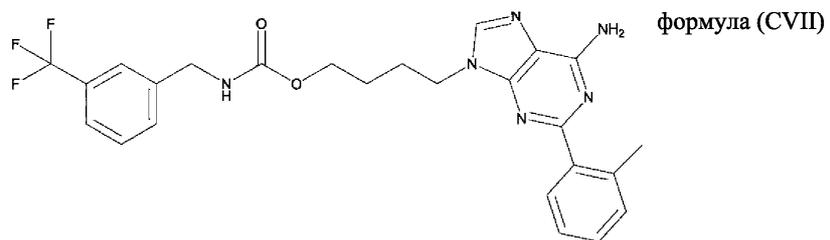
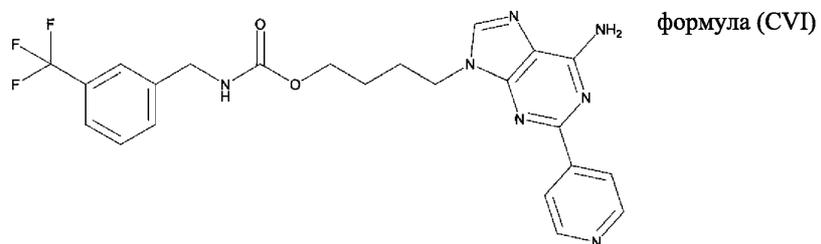
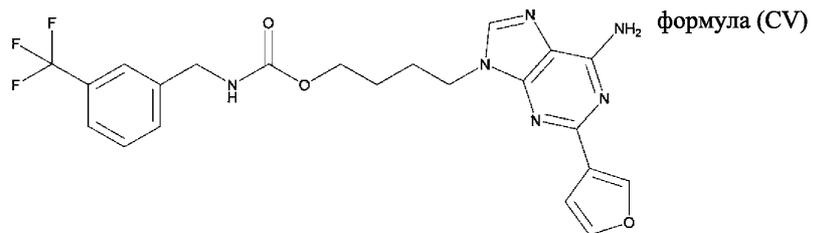
формула (XСII - 6)

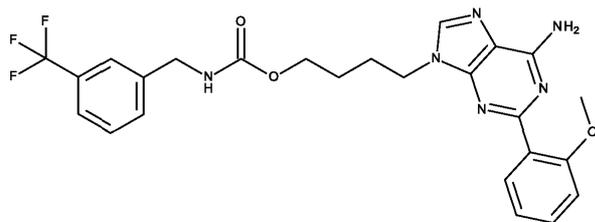


формула (XСII - 7)

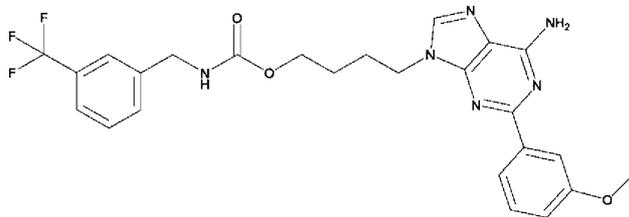




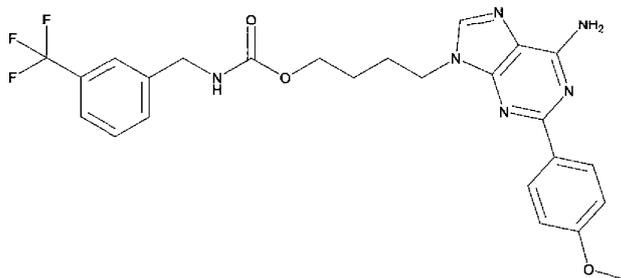




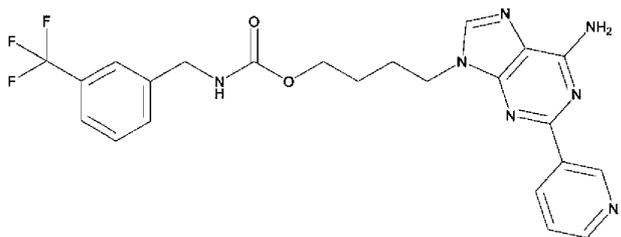
формула (CX)



формула (CXI)

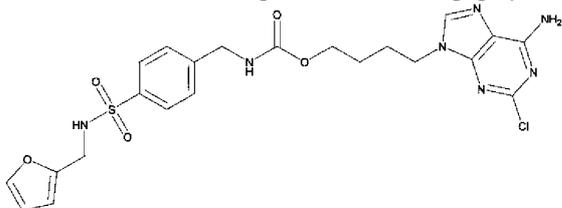


формула (CXII)

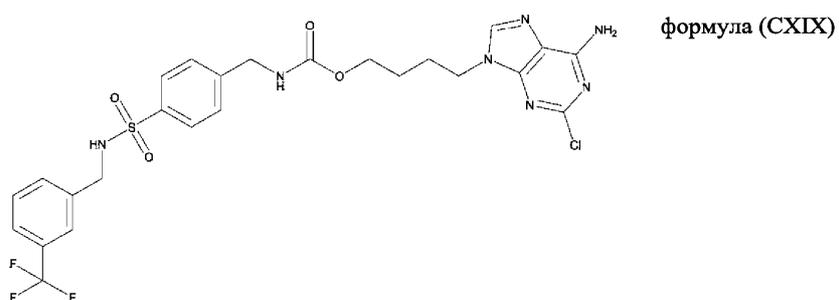
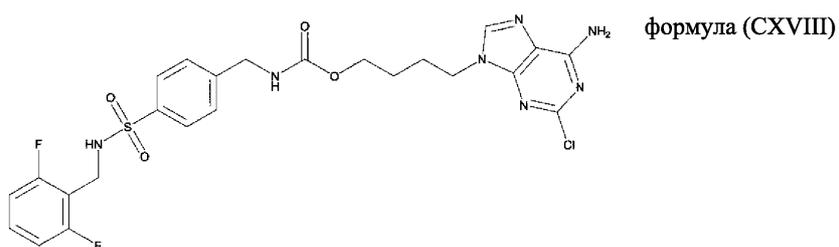
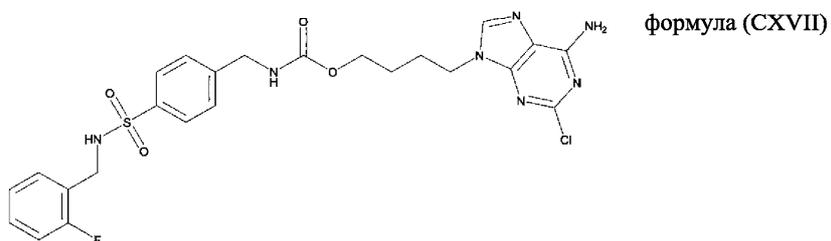
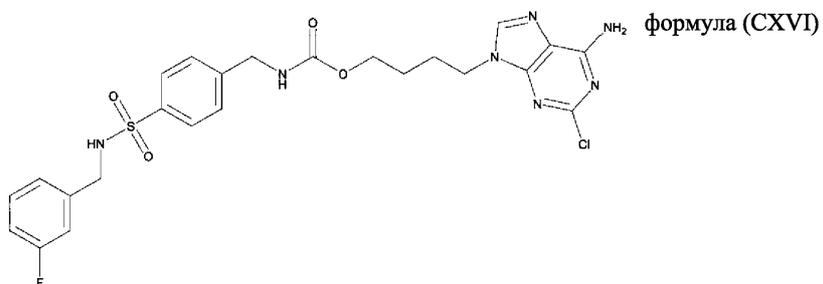
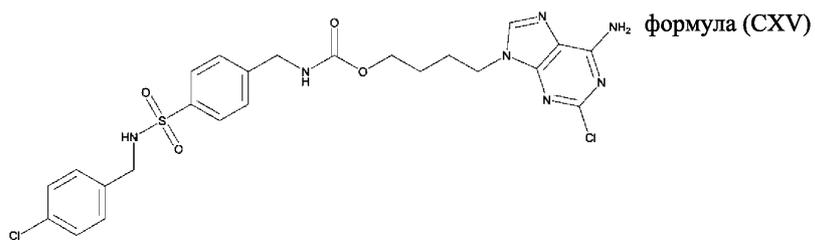


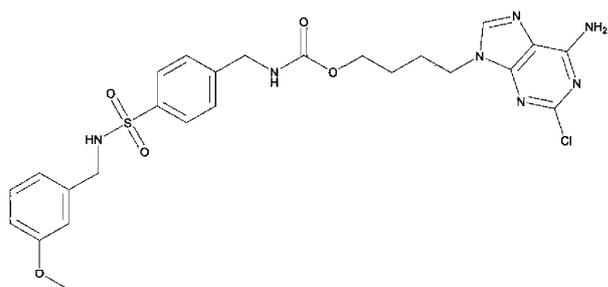
формула (CXIII)

9. Соединение (C) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где соединение, имеющее формулу (II), представляет собой соединение, выбранное из соединений, имеющих изображенные ниже формулы (CXIV)-(CXLVII):

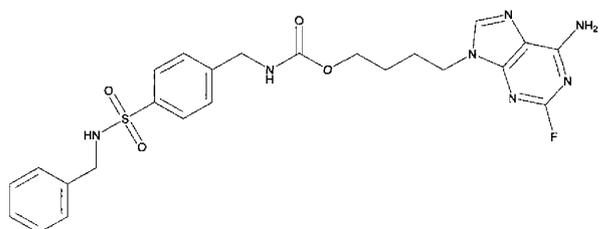


формула (CXIV)

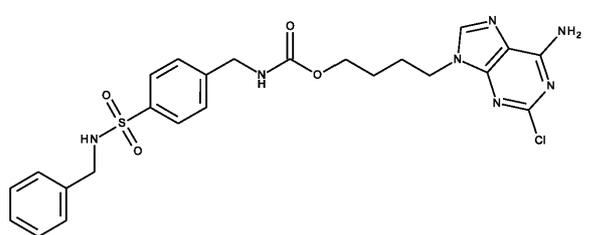




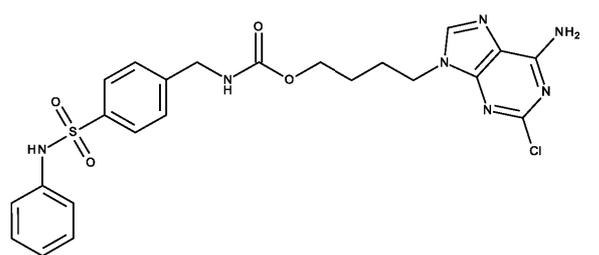
формула (CXXX)



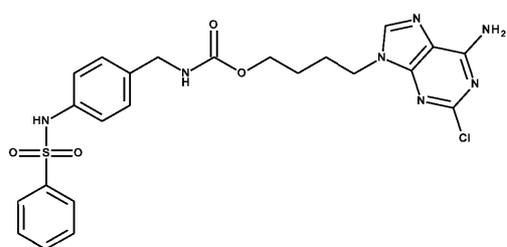
формула (CXXXI)



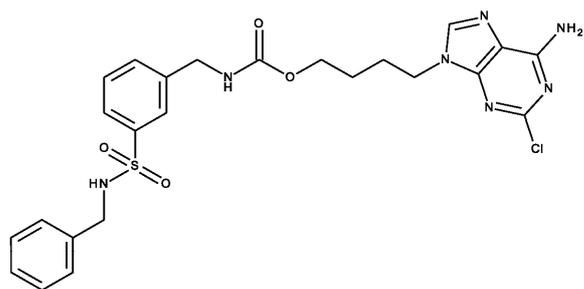
формула (CXXXI - 1)



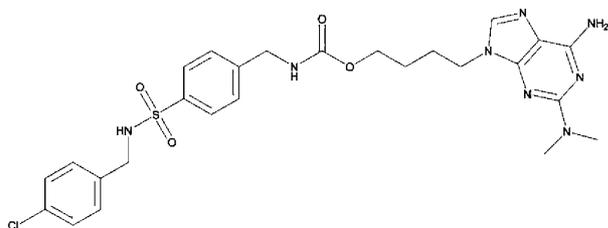
формула (CXXXI - 2)



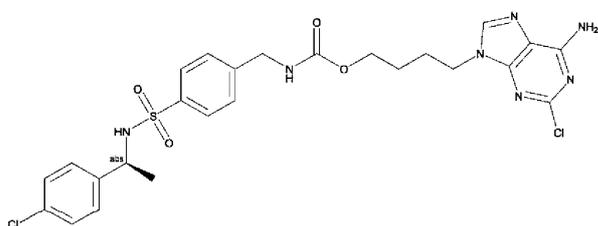
формула (CXXXI - 3)



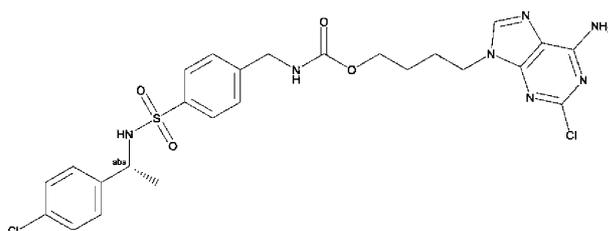
формула (CXXI - 4)



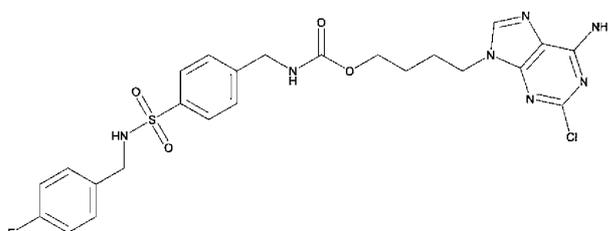
формула (CXXII)



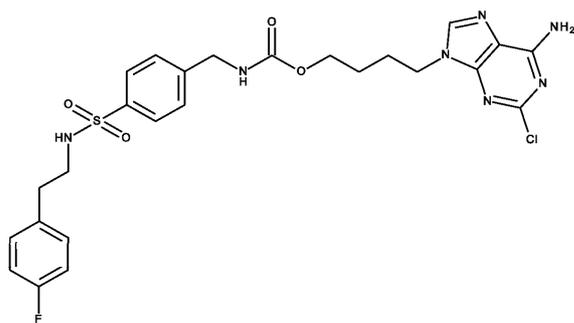
Формула (CXXIII)



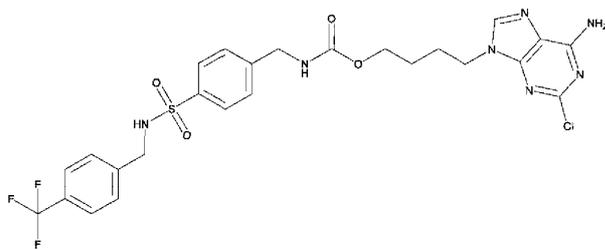
формула (CXXIV)



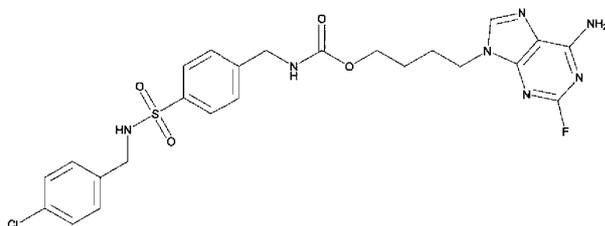
формула (CXXV)



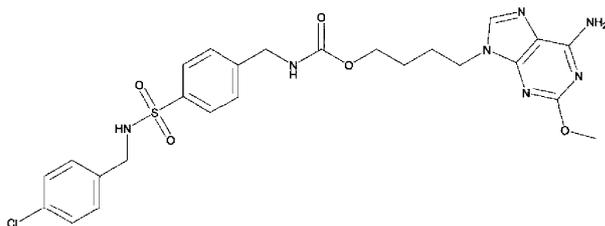
формула (CXXXV - 1)



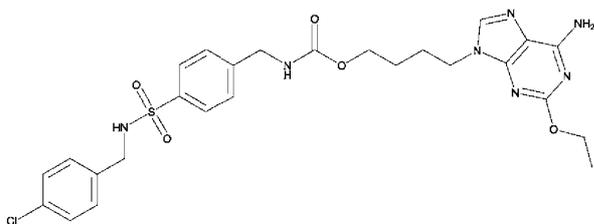
формула (CXXXVI)



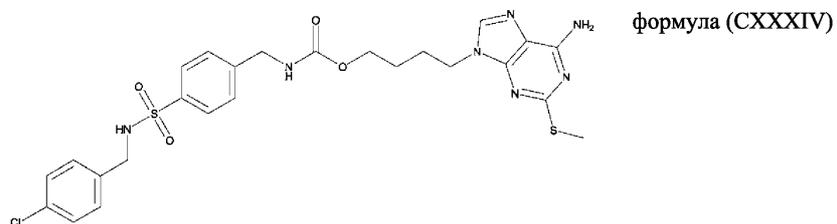
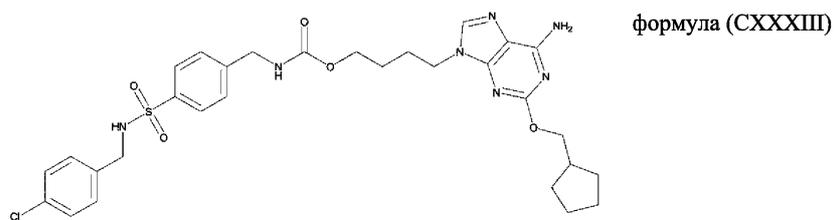
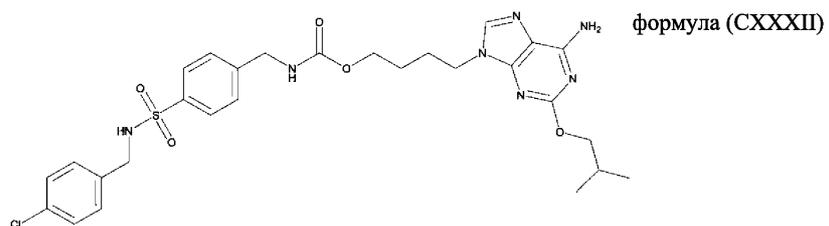
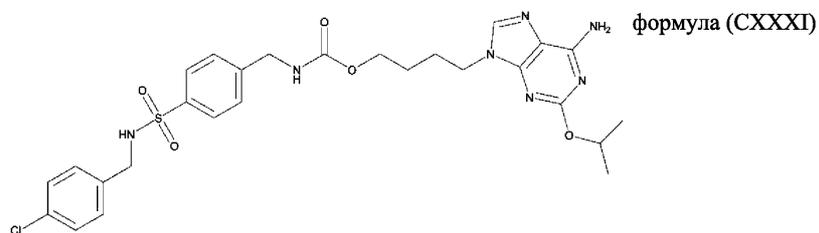
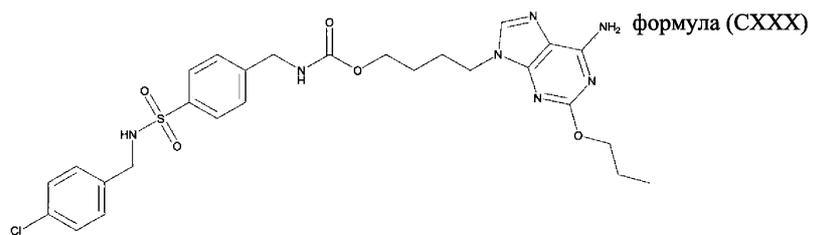
формула (CXXXVII)

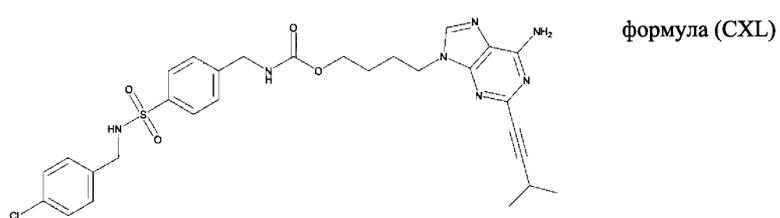
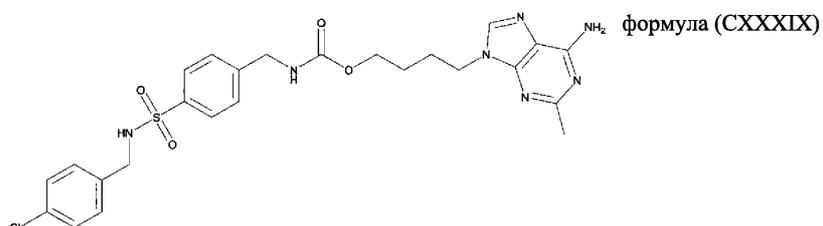
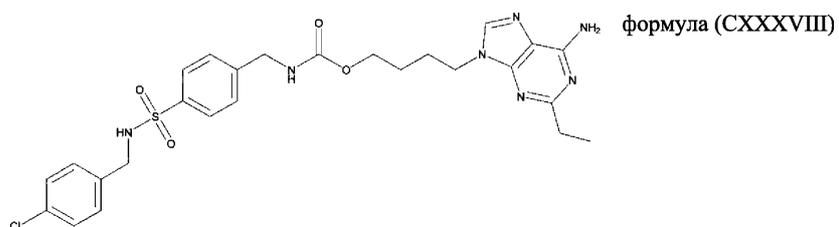
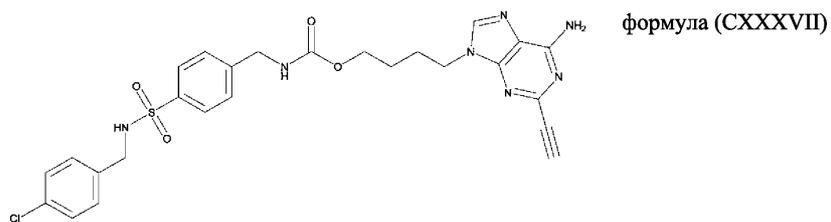
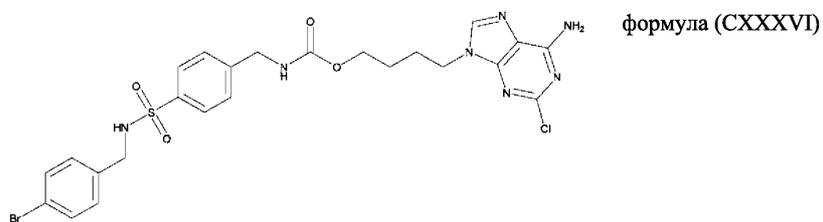
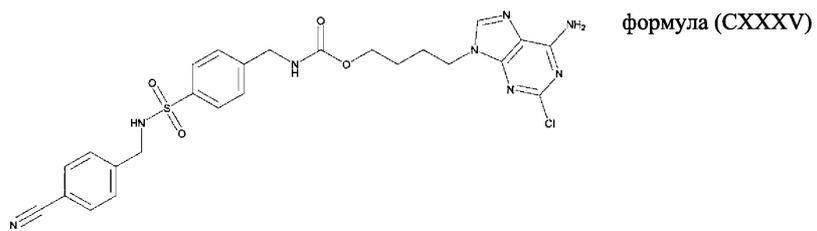


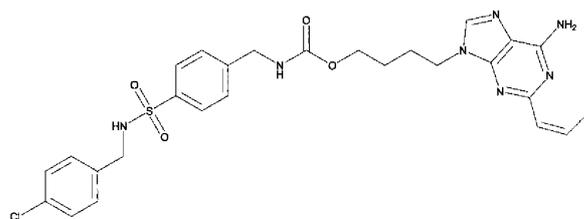
формула (CXXXVIII)



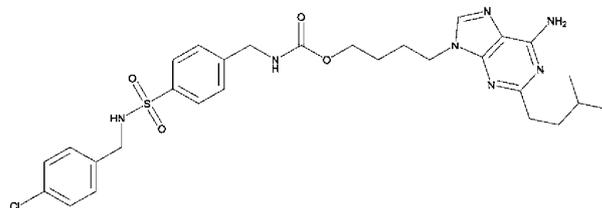
формула (CXXXIX)



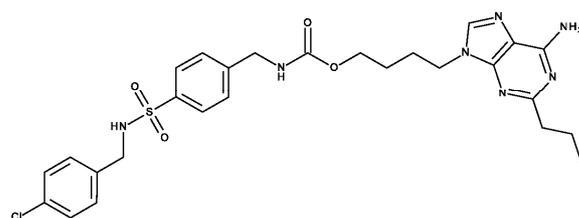




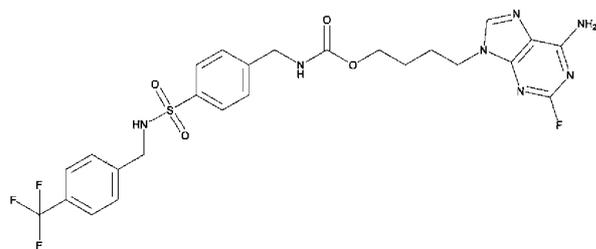
формула (CXLI)



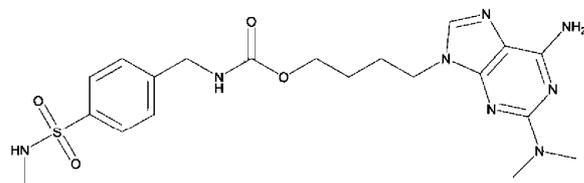
формула (CXLIИ)



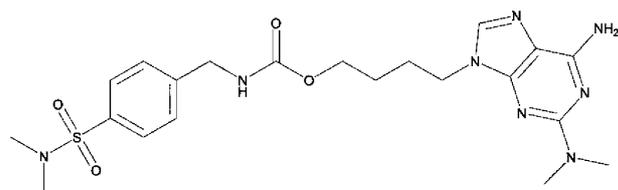
формула (CXLIИИ)



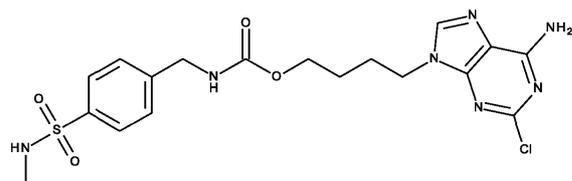
формула (CXLIV)



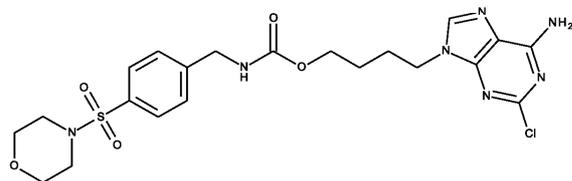
формула (CXLV)



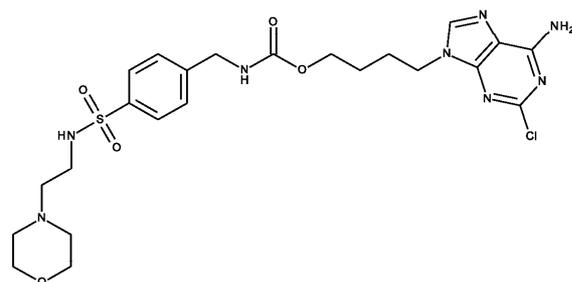
формула (CXLVI)



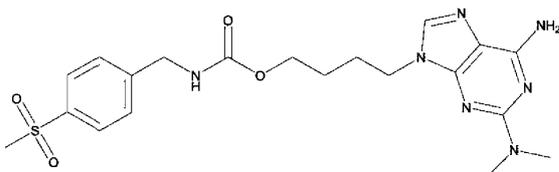
формула (CXLVI - 1)



формула (CXLVI - 2)

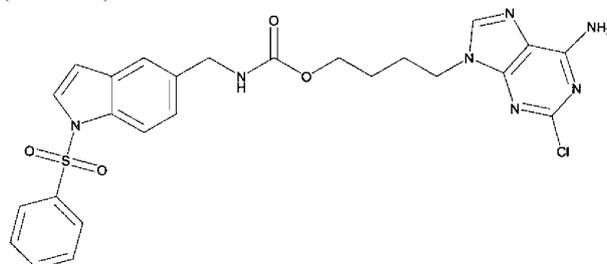


формула (CXLVI - 3)

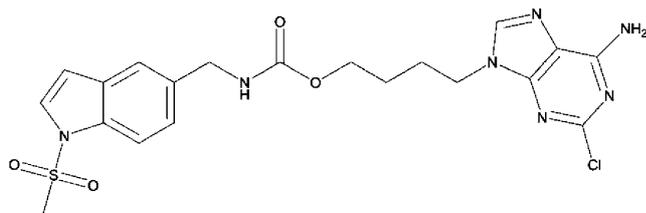


формула (CXLVII)

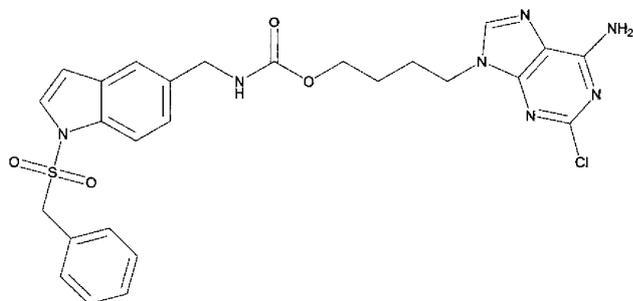
10. Соединение (C) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где соединение, имеющее формулу (IV), представляет собой соединение, выбранное из соединений, имеющих приведенные ниже формулы (CXLVIII)-(CLVII), (CLIX)-(CLXX) или (XXV)-(XXV-13):



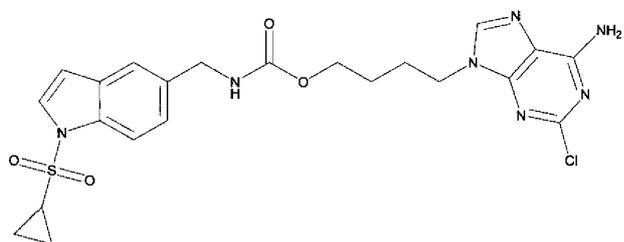
формула (CXLVIII)



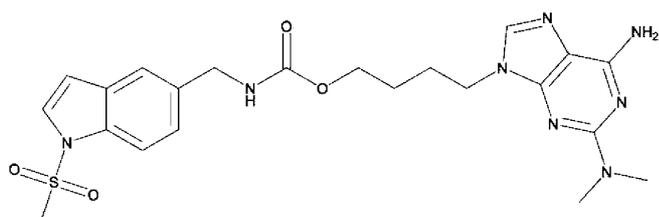
формула (CXLIX)



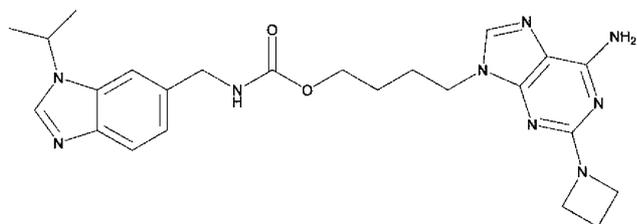
формула (CL)



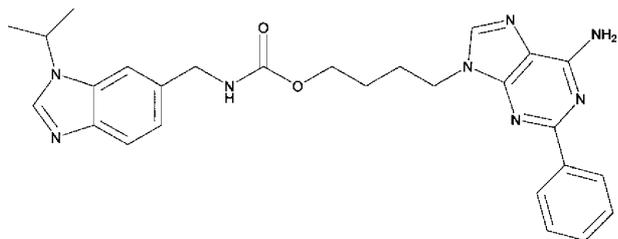
формула (CLI)



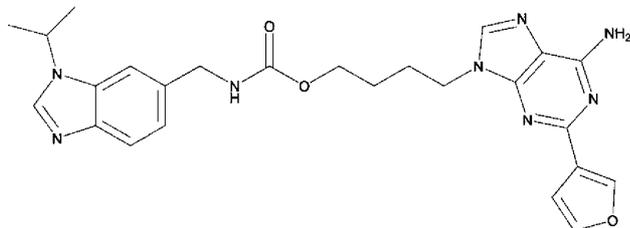
формула (CLII)



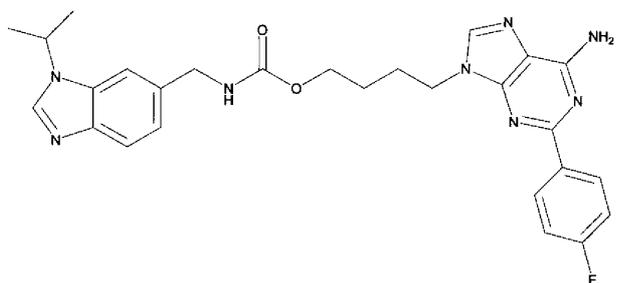
формула (CLIII)



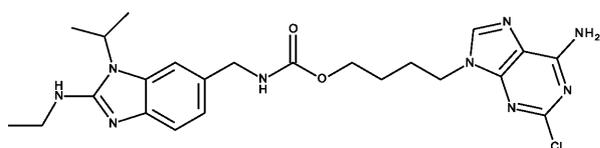
формула (CLIV)



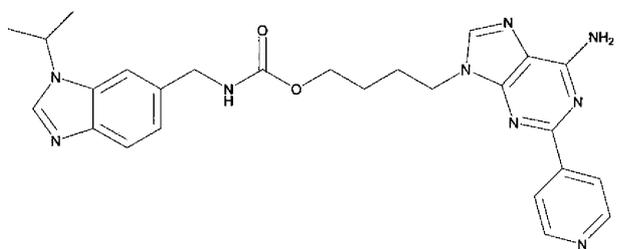
формула (CLV)



формула (CLVI)

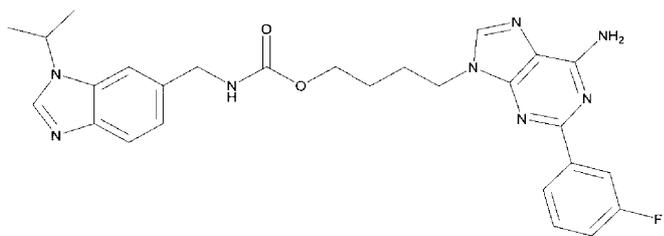


формула (CLVI-1)

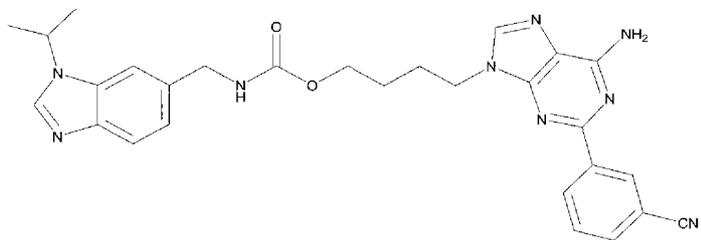


формула (CLVII)

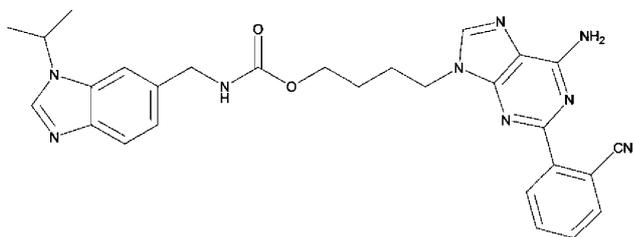
042447



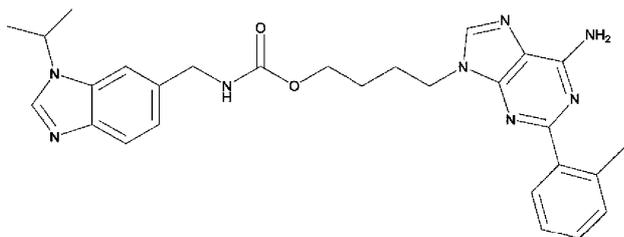
формула (CLIX)



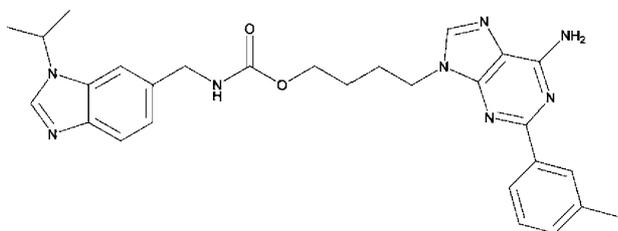
формула (CLX)



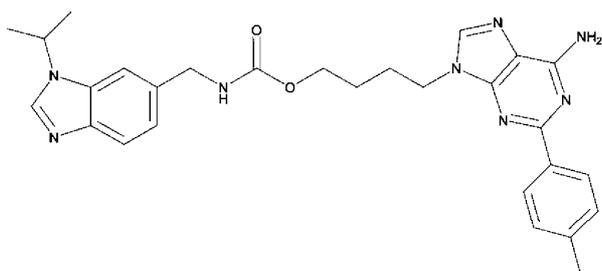
формула (CLXII)



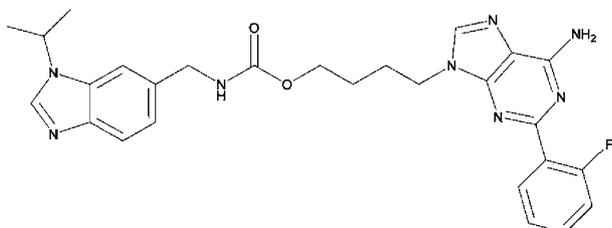
формула (CLXIII)



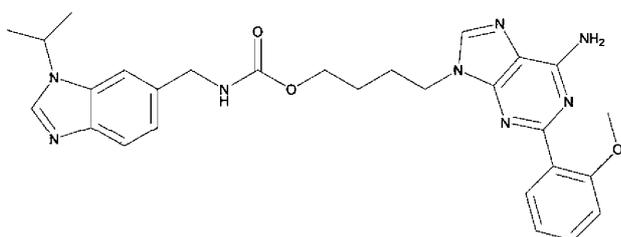
формула (CLXIV)



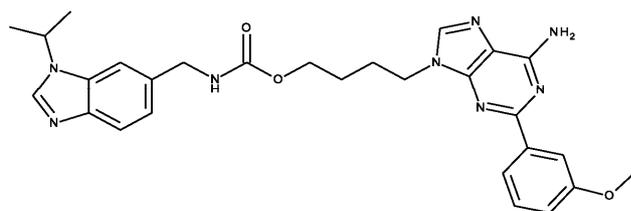
формула (CLXV)



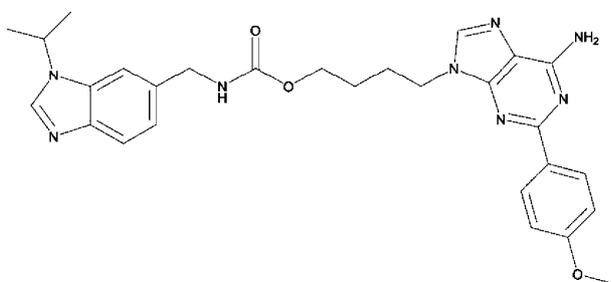
формула (CLXVI)



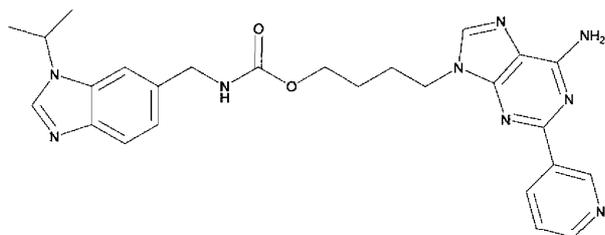
формула (CLXVII)



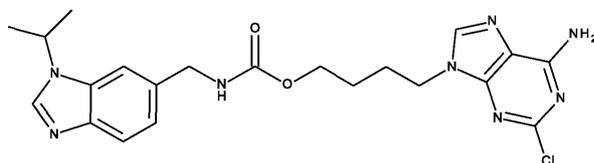
формула (CLXVIII)



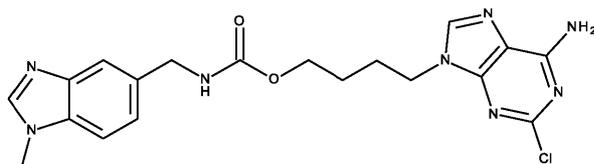
формула (CLXIX)



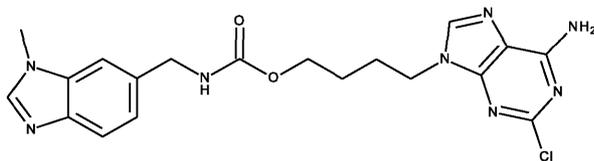
формула (CLXX)



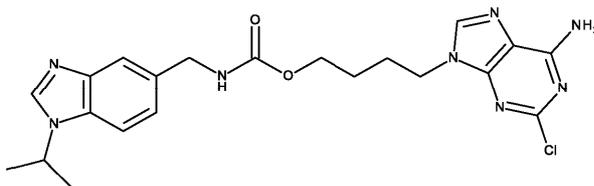
формула (XXV)



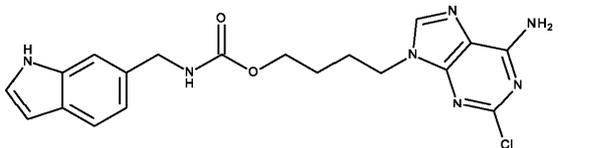
формула (XXV - 1)



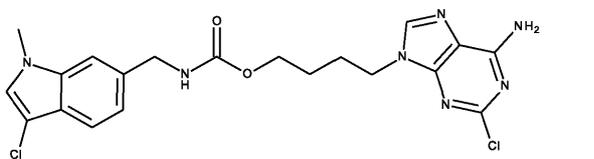
формула (XXV - 2)



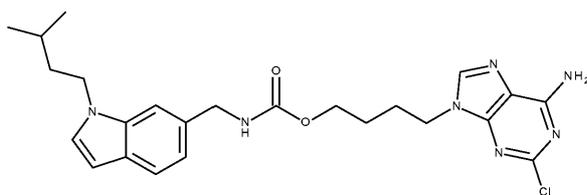
формула (XXV - 3)



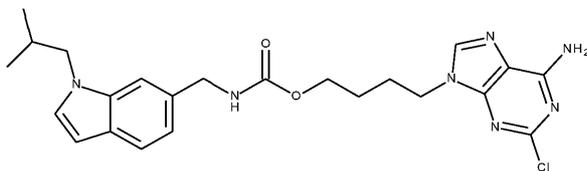
формула (XXV - 4)



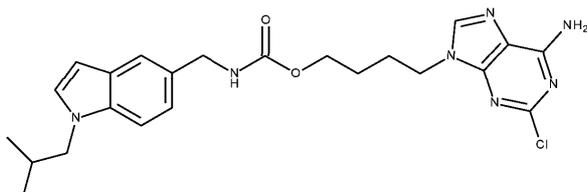
формула (XXV - 5)



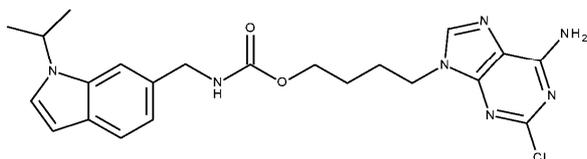
формула (XXV - 6)



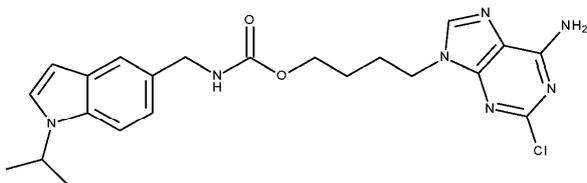
формула (XXV - 7)



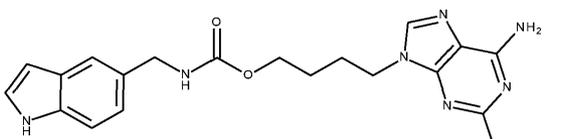
формула (XXV - 8)



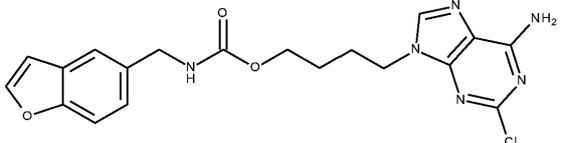
формула (XXV - 9)



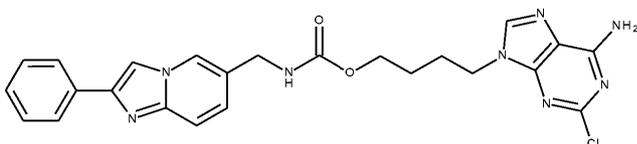
формула (XXV - 10)



формула (XXV - 11)

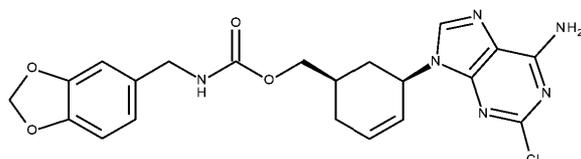


формула (XXV - 12)



формула (XXV - 13)

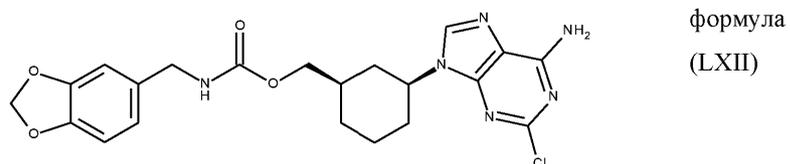
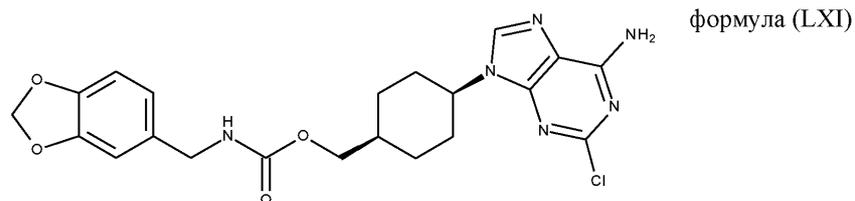
11. Соединение (C) по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где соединение, имеющее формулу (XVII), представляет собой соединение, имеющее формулу (LX)



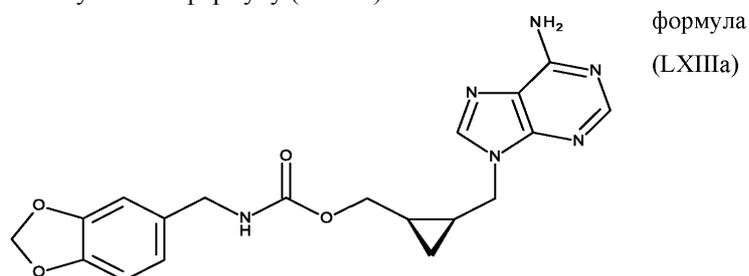
формула (LX)

12. Соединение (C) по п.4 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически при-

емлемый сольват или стереоизомер, где соединение, имеющее формулу (XIII), выбрано из приведенных ниже формул (LXI) или (LXII):

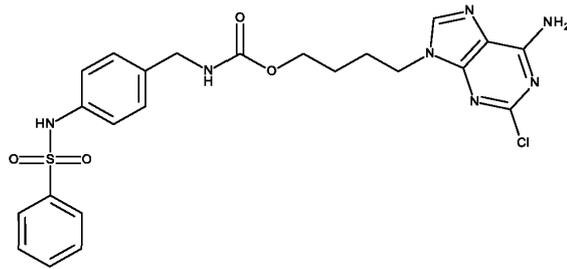
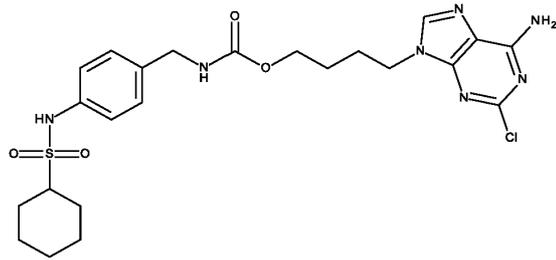
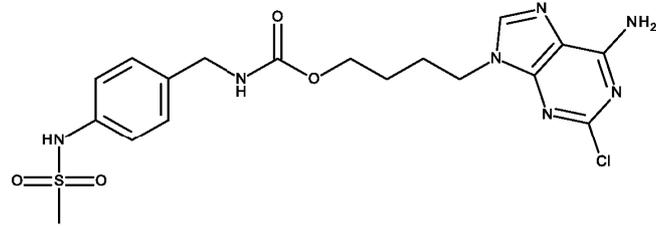
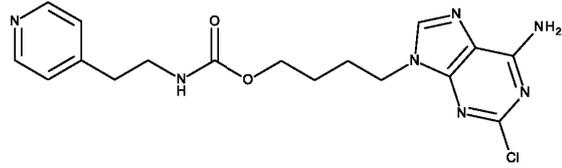


13. Соединение (C) по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где соединение, имеющее формулу (IX'), представляет собой соединение, имеющее изображенную ниже формулу (LXIIIa):

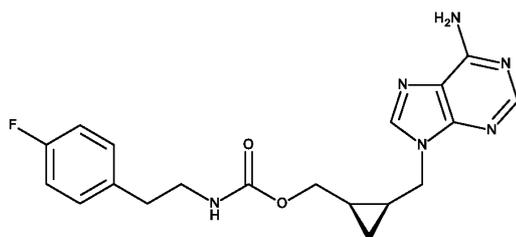
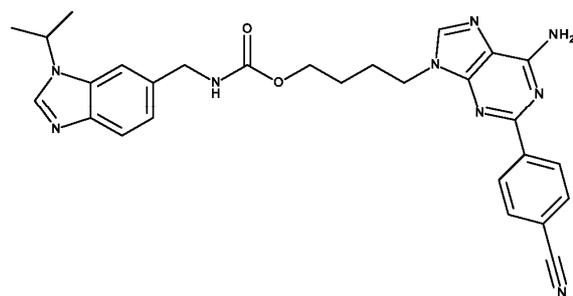
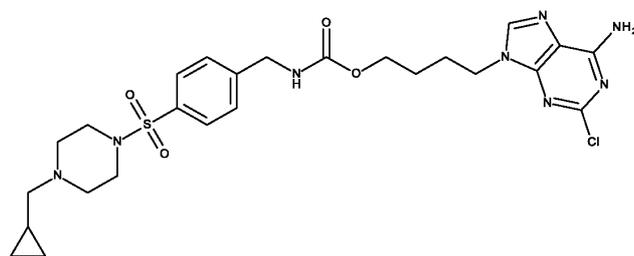
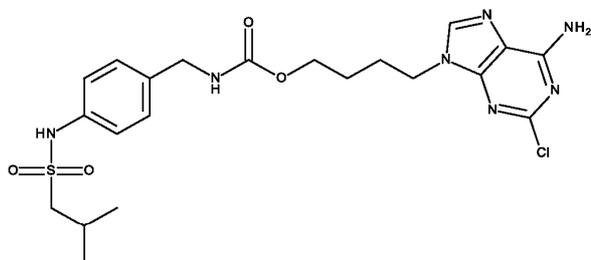
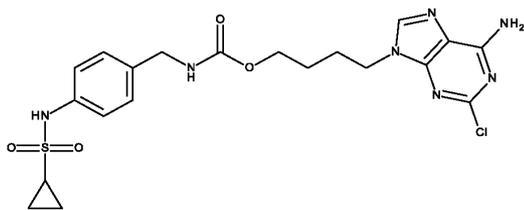


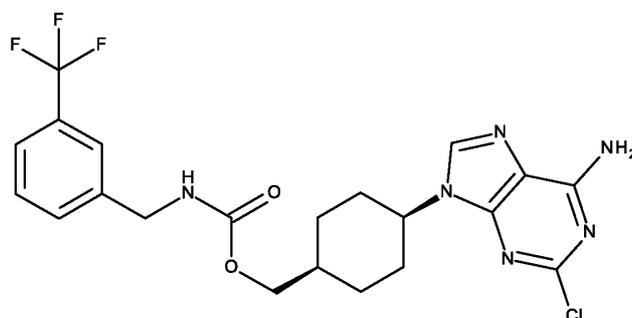
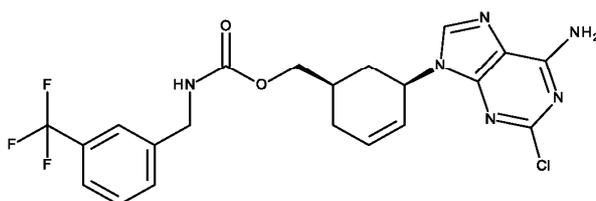
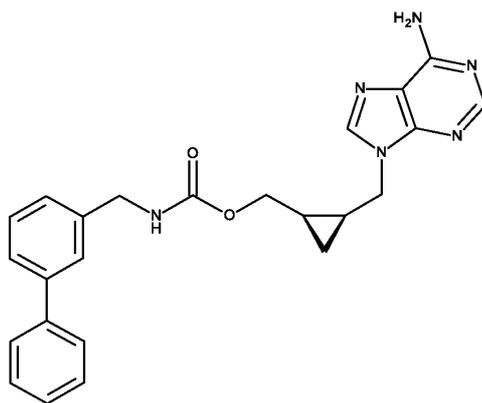
14. Соединение (C) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где соединение (C) выбрано из приведенных ниже формул:

042447



042447





15. Применение соединения (С) по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или его стереоизомера для ингибирования протеинкиназ *in vitro*.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве действующего вещества - соединение (С) по любому из пп.1-14.

